

*На правах рукописи*

ФЕДОРОВ Сергей Павлович

**ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА**  
**РАБЕПРАЗОЛА**

**14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология**

**14.00.05 – внутренние болезни**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**МОСКВА**

**2008**

Работа выполнена в Филиале «Клиническая фармакология» Научного  
центра биомедицинских технологий РАМН

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор БОГДАНОВ Александр  
Николаевич

Кандидат медицинских наук СЕРЕБРОВА Светлана Юрьевна

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук,

профессор ЖУРАВЛЕВА Марина Владимировна

- доктор медицинских наук,

профессор ЧЕЛЬЦОВ Виктор Владимирович

Ведущая организация: ГОУ ДПО Российская медицинская академия  
последипломного образования Росздрава

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_ 2008 г на заседании  
Диссертационного Совета Д 208.040.13 при ГОУ ВПО Московская  
медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава (119991, Москва, ул.  
Трубецкая, дом 8, стр. 2.)

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской  
библиотеке ММА им. И.М. Сеченова по адресу:

117998, Москва, Нахимовский проспект 49.

Автореферат разослан «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_ 2008 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.040.13

к.м.н. Архипов Владимир Владимирович: \_\_\_\_\_

## **Актуальность проблемы.**

Несмотря на успехи в диагностике и лечении различных вариантов кислотозависимой патологии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, сохраняется актуальность изучения их этиологии, патогенеза и поиска новых методов медикаментозной коррекции, так как заболеваемость, особенно среди лиц трудоспособного возраста, продолжает расти [Connor S.J. et al., 1999; Ивашкин с соавт., 2001; Баранская Е.К., 2001; Григорьев П.Я. с соавт., 2001].

Сегодня наиболее эффективными и безопасными препаратами для лечения этой группы патологии являются ингибиторы протонной помпы, но остается невыясненным ряд вопросов, касающихся индивидуальных особенностей биодоступности и клинической эффективности этих препаратов, связанных с генетическими, физиологическими, анатомическими и нозологическими факторами [Could M.L. et al., 1998; Wolfe M.M., Sachs G., 2000; Лапина Т.Л. с соавт., 2001; Сереброва С.Ю., 2002; Гриневич В.Б., 2003; Васильев Ю.В. с соавт., 2005].

Кроме блокады  $H^+/K^+$ -АТФ-азы, существуют методы фармакологического воздействия на  $H_2$ -гистаминовые и м-холинорецепторы обкладочных клеток желудка, что, в конечном итоге, также приводит к подавлению активности транспорта катионов. Но при блокаде одного из видов этих рецепторов остается вероятность компенсаторной стимуляции образования  $HCl$  альтернативными механизмами. Эти механизмы, вероятно, обуславливают и низкую эффективность оперативных способов подавления внутрижелудочной кислотопродукции (ваготомии и дистальной резекции желудка), наблюдающуюся в ряде случаев [Broome A., Olbe L., 1969; Lundell L., 1974; Селина Е.В., 1988; Sach G. Et al., 1995; Желябовская С.В., 1999; Сацукевич В.Н., Сацукевич Д.В., 1999; Астерханов Г.Р., 1999; Журавлева М.В., 2000].

На сегодняшний день рабепразол – наиболее современный и эффективный блокатор  $H^+/K^+$ -АТФ-азы, фармакодинамика которого не должна

зависеть от функциональной активности того или иного рецептор-зависимого механизма стимуляции кислотопродукции. Изучение клинической эффективности и безопасности препарата у пациентов с различными вариантами кислотозависимой патологии представляется высокоактуальным.

**Цель исследования:** изучение фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности применения рабепразола у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, в том числе перенесших оперативное вмешательство (дистальную резекцию желудка, селективную проксимальную или стволовую ваготомию), и у больных с бронхиальной астмой, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

**Задачи исследования:**

1. Изучить фармакокинетику и фармакодинамику (влияние на внутрижелудочную кислотопродукцию) рабепразола, назначаемого однократно в стандартной дозе 20 мг, у здоровых добровольцев и больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в фазе неполной ремиссии.
2. Провести клинико-фармакологический анализ эффективности и безопасности применения рабепразола, назначаемого по 20 мг/сут. в сравнении с омепразолом, назначаемым по 20 и 40 мг у пациентов с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.
3. Определить антисекреторную активность рабепразола у больных с гастритом, протекающим на фоне повышенной внутрижелудочной кислотопродукции, с различным индивидуальным преобладающим типом рецепции обкладочных клеток слизистой оболочки желудка (ИТРОКЖ).
4. Определить частоту встречаемости различных типов рецепции париетальных клеток у больных с гастритом или перенесших оперативное вмешательство (дистальную резекцию желудка или ваготомию) по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки пациентов.

5. Провести сравнительную клинико-фармакологическую оценку эффективности рабепразола и препаратов – блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых и м-холиновых рецепторов у больных, нуждающихся в антисекреторной терапии после дистальной резекции желудка и после ваготомии.
6. Изучить влияние терапии рабепразолом на течение бронхиальной астмы, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

### **Научная новизна.**

Впервые проведено сравнительное исследование фармакокинетики рабепразола у пациентов, не имеющих эрозивно-язвенных изменений гастродуоденальных слизистых оболочек, и страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Впервые установлено, что продолжительность и выраженность блокады внутрижелудочной кислотопродукции под действием стандартной дозы (20 мг) рабепразола не зависит от индивидуального типа рецепции обкладочных клеток желудка (ИТРОКЖ) и превосходит таковую под действием стандартных доз омепразола (20 мг) и лансопразола (30 мг).

Впервые определена частота встречаемости различных типов рецепции париетальных клеток в популяции больных гастритом или перенесших оперативное вмешательство по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (дистальную резекцию желудка или ваготомию) пациентов, имеющих высокую интенсивность внутрижелудочной кислотопродукции. Таким образом, выявлена взаимосвязь недостаточной эффективности дистальной резекции желудка и ваготомии (сохранение высокого уровня кислотопродукции) с компенсирующей активностью альтернативных механизмов стимуляции образования соляной кислоты.

Впервые проведено сравнение клинической эффективности рабепразола и препаратов – ингибиторов H<sub>2</sub>-гастаминовых и м-холинорецепторов в зависимости от ИТРОКЖ у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной

кишки, у которых после резекции желудка или ваготомии сохраняются симптомы, связанные с повышенной желудочной кислотопродукцией. При этом было подтверждено, что назначение рабепразола является более обоснованным, чем препаратов – блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых или м-холинорецепторов, так как исключает возможность компенсаторной стимуляции образования HCl с помощью альтернативных механизмов.

### **Практическая значимость.**

Данные проведенных сравнительных исследований клинической эффективности рабепразола, назначаемого в стандартной суточной дозе (20 мг/сут.), и омепразола, назначаемого в стандартной и двойной (20 и 40 мг/сут.) суточных дозах больным с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, а также сведения об антисекреторной активности и клинической эффективности рабепразола и блокаторов м-холино- и H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов у больных с сохранным состоянием гиперацидности после дистальной резекции желудка или ваготомии, позволяют оптимизировать и индивидуализировать подход к назначению антисекреторных препаратов у этих категорий пациентов.

У больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, у которых после дистальной резекции желудка или ваготомии сохраняются симптомы, связанные с высокой интенсивностью внутрижелудочного кислотообразования, при назначении блокаторов м-холино- или H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов обоснована необходимость предварительного исследования ИТРОКЖ.

### **Основные положения выносимые на защиту:**

1. У больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки фармакокинетика рабепразола существенно отличается, по сравнению со здоровыми добровольцами: наблюдается достоверное уменьшение  $C_{\max}$ ,  $T_{1/2}$ ,

MRT. Это приводит к достоверному снижению продолжительности антисекреторного эффекта препарата у данной категории больных.

2. Терапия с применением стандартных доз рабепразола более эффективна, чем с применением стандартных доз омепразола у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

3. Соотношение количества пациентов с различным ИТРОКЖ среди больных с гастродуоденитом и перенесших резекцию или ваготомию пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки различаются. У большинства больных с гастродуоденитом преобладающим является H<sub>2</sub>-гистаминергический ИТРОКЖ (80% пациентов), м-холинергический и неуточненный ИТРОКЖ встречается у 15% и 5% больных соответственно. У больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, у которых сохраняется высокая интенсивность внутрижелудочной кислотопродукции после резекции желудка, преобладает м-холинергический (75% больных), встречается неуточненный ИТРОКЖ (25% больных); после ваготомии преобладает H<sub>2</sub>-гистаминергический (63% пациентов), встречается неуточненный ИТРОКЖ (34% больных), а наличие у некоторых (3%) пациентов м-холинергического ИТРОКЖ, вероятно, объясняется неполной ваготомией.

4. Антисекреторная активность и клиническая эффективность блокаторов м-холино- и H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов зависят от ИТОРКЖ.

5. Рабепразол эффективен и безопасен при лечении больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, перенесших дистальную резекцию желудка, ваготомию, а так же у лиц, не подвергавшихся оперативному лечению.

6. Клиническая эффективность рабепразола не зависит от ИТРОКЖ.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано научных 8 работ (в том числе 1 в журнале, рекомендованном ВАК для публикации результатов кандидатских диссертаций).

**Апробация работы.** Результаты исследований были доложены и обсуждались на совместных конференциях Филиала «Клиническая фармакология» Научного Центра Биомедицинских технологий РАМН, Кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М.Сеченова и Института клинической фармакологии Росздравнадзора. Результаты работы были доложены на XIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2006), Научно-практической конференции «Современные проблемы медицины» (Москва, 2006), Конференции «Оптимизация фармакотерапии на основе изучения активности ферментов биотрансформации и транспортеров лекарственных средств» (Москва, 2006) и Первой международной электронной медицинской конференции (1<sup>st</sup> International Online Medical Conference - ИОМС 2008).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 147 стр. машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 6 разделов главы результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций, приложения. Диссертация иллюстрирована 28 рисунками, 17 таблицами. Библиография включает 105 отечественных и 113 иностранных источников.

**Внедрение.** Результаты работы внедрены в практическую деятельность поликлиники №4 ЦАО г. Москвы, Филиала «Клиническая фармакология» Научного Центра биомедицинских технологий РАМН и используются в учебном процессе на Кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М.Сеченова.



## Материалы и методы исследования.

Все исследования проводились в 23 ГКБ№23 им. «Медсантруд» г.Москвы (клиническая база Филиала Клиническая фармакология Научного центра Биомедицинских технологий РАМН). В исследовании фармакокинетики рабепразола (Париет, «Eisai Co., Ltd» для «Janssen Pharmaceutica N.V.», Belgium, кишечнорастворимые таблетки по 20 мг) участвовали 10 здоровых добровольцев и 10 пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в фазе неполной ремиссии (не более 2 месяцев с момента обнаружения язвы; противоязвенная терапия прекращалась не менее чем за 2 недели до включения в исследование). Образцы крови отбирались до и через 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10ч после приема 1 таблетки Париета. Концентрации рабепразола в плазме крови определялись методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с УФ-спектрофотометрическим детектированием. Рассчитывались параметры:  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , AUC, Clt, MRT,  $T_{1/2}$ ,  $V_z$ ,  $C_{max}/AUC_{0-\infty}$  (как характеристика скорости всасывания), биодоступность  $f$ , относительная степень всасывания  $f^I$  и отношение максимальных концентраций  $f^{II}$  препарата Париет у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, по сравнению со здоровыми лицами (по средним значениям  $AUC_{0-\infty}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $C_{max}$  соответственно).

Одновременно проводилась внутрижелудочная рН-метрия с помощью телерадио-рН-метра фирмы "Телефункен", Германия и радиокапсул "Heidelberg", Сименс-Элема, Швеция. Уровень пристеночного рН записывался до приема препарата и через каждые 30 минут в течение 12 часов и однократно через 24 часа после приема Париета.

В сравнительном исследовании клинической эффективности рабепразола и омепразола при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки участвовали 100 пациентов, после рандомизации 4 недели получавших рабепразол 20 мг/сут. (Группа А: 16 мужчин и 18 женщин в возрасте  $32,8 \pm 8,0$

лет), омепразол 20 мг/сут. (Группа В: 16 мужчин и 16 женщин в возрасте  $30,6 \pm 8,7$  лет) или омепразол 40 мг/сут. (Группа С: включено 34 пациента, больная 42 лет исключена из-за появления болей в животе и диареи; исследование проведено у 18 мужчин и 15 женщин в возрасте  $32,2 \pm 7,0$  лет). При выявлении *Helicobacter pylori* в дальнейшем проводилась 7-дневная терапия, включавшая тот же препарат, 0,5 г кларитромицина и 1 г амоксициллина 2 раза в сутки; контрольное гистологическое исследование биоптатов из антрального отдела, тела желудка и быстрый уреазный тест (ХЕЛПИЛ® тест, ООО «АМА», г. Санкт-Петербург, Россия) проводились через 4 недели.

Эффективность терапии оценивалась по динамике жалоб, по результатам гастроскопии (через 2 недели и, при необходимости, через 4 недели после начала лечения), по данным опросника SF-36 (данные сравнивались с аналогичными данными группы 30 практически здоровых лиц, аналогичной по полу и возрасту). До и через 1, 2, 4 недели после начала лечения пациенты оценивали самочувствие по 10-балльной визуально-аналоговой шкале.

Антисекреторная активность рабепразола (20 мг) у больных с гастритом с высокой интенсивностью внутрижелудочной кислотопродукции и с различным индивидуальным преобладающим типом рецепции обкладочных клеток слизистой оболочки желудка определялась методом телерадио-pH-метрии. Исследование проведено у 40 больных (12 женщин и 28 мужчин в возрасте  $33,3 \pm 6,7$  лет) с подтвержденным гистологически гастритом. Определение индивидуального типа рецепции обкладочных клеток проводилось по методике Е.В.Селиной (1988г.). При повторной (через 2 дня) pH-метрии после приема 1 таблетки рабепразола pH измерялся через каждые 0,5 ч. в течение 12 часов. Через 24 часа оценивали базальный уровень  $pH_{24}$  и стимулированный (мясной бульон)  $pH_{\text{стимулир.24}}$ .

Оценка клинической эффективности рабепразола проведена также у 20 больных, перенесших резекцию желудка (27 мужчин, 5 женщин в возрасте  $52,4 \pm 5,9$  лет; сроки после операции –  $5,7 \pm 3,8$  лет), у 15 больных, перенесших

селективную проксимальную или стволовую ваготомию (25 мужчин, 4 женщин в возрасте  $50,9 \pm 7,1$  лет; сроки после операции –  $4,5 \pm 4,3$ ). Из-за проблем с представленной медицинской документацией мы не дифференцировали данные пациентов в зависимости от вида ваготомии, наличия и вида дренирующей желудка операции. У включенных в исследование больных сохранялась высокая интенсивность желудочной кислотопродукции и имелись жалобы, характерные для состояния гиперацидности.

Больным с  $H_2$ -гистаминергическим или М-холинергическим типом рецепции в течение недели в I случае назначался пирензепин по 50 мг 2 раза в сутки, во II случае – фамотидин по 40 мг 2 раза в сутки. При неуточненном типе рецепции назначались фамотидин в течение недели, затем пирензепин также в течение недели. Затем все пациенты получали рабепразол (20 мг в сутки). Эффективность терапии оценивалась по динамике болевых ощущений в эпигастральной области. Через 7 дней применения каждого из препаратов пациенты оценивали самочувствие по 10-балльной визуально-аналоговой шкале. До начала лечения и через 4 недели приема рабепразола оценивалось качество жизни с помощью опросника SP-36 (результаты сравнивались с данными группы неоперированных больных язвенной болезнью).

Исследовалась клиническая эффективность, влияние 4-месячной терапии рабепразолом (20 мг/сут.) на качество жизни, уровень контроля за течением заболевания у больных бронхиальной астмой, сопровождающейся симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В исследовании участвовали 28 пациентов основной (средний возраст  $49 \pm 14$  лет) и 25 – контрольной группы (средний возраст  $46 \pm 12$  лет) с диагнозом «Бронхиальная астма» (критерии GINA 2002) с продолжительностью заболевания  $11,5 \pm 4,8$  лет (основная группа) и  $11,7 \pm 3,61$  лет (контрольная группа), с частотой появления симптомов не реже 1 раза в неделю, средней величиной пиковой скорости выдоха (ПСВ)  $66,1 \pm 11,3$  (основная группа) и  $64,8 \pm 9,17$  (контрольная группа) % от должного

значения, с приемом ингаляционных глюкокортикостероидов и средней потребностью в ингаляционных бронхолитиках  $2,9 \pm 1,1$ /сут. и  $2,8 \pm 0,9$ /сут.

### Результаты собственных исследований.

Усредненные фармакокинетические кривые рабепразола после приема 20 мг Париета у здоровых добровольцев и больных с неполной ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, представлены на Рисунке 1.

Стах рабепразола у здоровых добровольцев составила  $553,3 \pm 59,1$  нг/мл, у больных язвенной болезнью –  $442,0 \pm 30,4$  нг/мл,  $T_{max} = 3,5$  ч в обоих случаях. Затем концентрация снижалась, но через 10 часов после приема рабепразол все еще обнаруживался в плазме ( $29,3 \pm 6,4$  и  $13,4 \pm 7,5$  нг/мл у добровольцев и больных соответственно). У добровольцев был значительный разброс значений концентраций в интервале 1-2,5 и 10 ч (C.V. = 61,6-98,6%), и умеренный – в интервале 3-8 ч (C.V. = 33,8-56,0%). У больных был более значительный разброс значений в интервалах 1,5-2,5 и 8-10 ч (C.V. = 79,1-177,6%), умеренный – в интервале 3-6 ч (C.V. = 21,8- 58,3%). Различия концентраций были достоверными только через 2 ч после приема препарата.

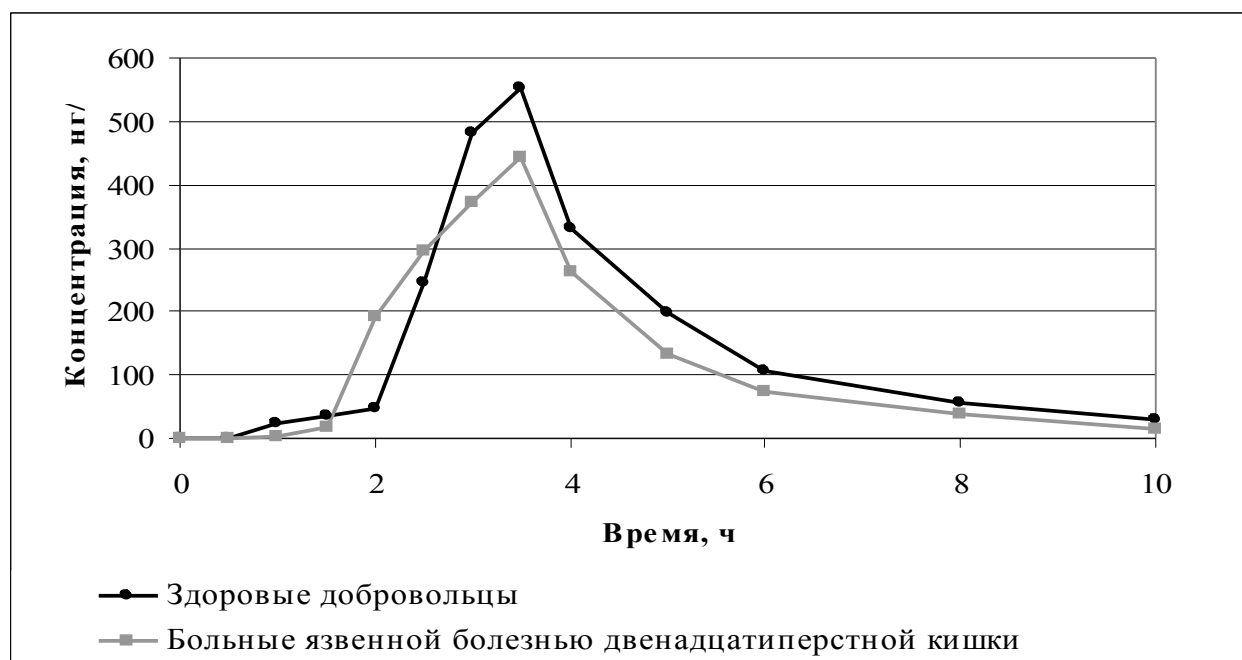


Рис. 1. Динамика концентрации рабепразола в плазме крови здоровых добровольцев и больных язвенной болезнью после однократного приема 20 мг Париета

Расчет фармакокинетических параметров рабепразола показал, что у добровольцев  $C_{max}=668,0\pm 46,3$  нг/мл,  $T_{max}=3,10\pm 0,12$  ч,  $AUC_{0-t}=1477,8\pm 69,1$  нг\*ч/мл,  $AUC_{0-\infty}=1575,1\pm 76,7$  нг\*ч/мл,  $Cl_t=13,0\pm 0,7$  л/ч,  $T_{1/2}=2,0\pm 0,2$  ч,  $MRT=4,7\pm 0,2$  ч,  $V_z=36,5\pm 3,4$  л,  $C_{max}/AUC_{0-\infty}=0,431\pm 0,034$  1/ч; был умеренный разброс значений фармакокинетических параметров (C.V. = 12,7-29,8%). У больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки  $C_{max}=540,4\pm 34,1$  нг/мл,  $T_{max}=3,30\pm 0,11$  ч,  $AUC_{0-t}=1204,9\pm 143,6$  нг\*ч/мл и  $AUC_{0-\infty}=1291,7\pm 172,2$  нг\*ч/мл,  $Cl_t=18,6\pm 2,9$  л/ч,  $T_{1/2}=1,6\pm 0,5$  ч,  $MRT=4,3\pm 0,5$  ч,  $V_z=33,9\pm 5,6$  л,  $C_{max}/AUC_{0-\infty}=0,485\pm 0,076$  1/ч; был значительный разброс значений  $T_{1/2}$  (C.V. = 104,0%), и умеренный – остальных параметров (C.V. = 10,6 – 52,5%).

У больных язвенной болезнью, по сравнению со здоровыми добровольцами достоверно уменьшены  $C_{max}$ ,  $T_{1/2}$ ,  $MRT$  (-19,1Δ%, -20,0Δ% и -8,5Δ% соответственно), значительно увеличен  $Cl_t$  (+43,1Δ%; статистически недостоверно), имелась тенденция к снижению  $AUC_{0-t}$  (-18,5Δ%) и  $AUC_{0-\infty}$  (-18,0Δ%),  $f$  составила 82,0%,  $f^I$  – 81,5%,  $f^{II}$  – 80,9%. Таким образом, у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в фазе неполной ремиссии по сравнению с добровольцами имеет место умеренное снижение биодоступности рабепразола, по видимому, связанное со снижением степени всасывания.

При одновременном мониторировании внутрижелудочного pH выявлено, что при приблизительно одинаковых его исходных значениях через 3 часа после приема 20 мг рабепразола у здоровых добровольцев и больных с язвенной болезнью достигалась гипоацидность внутрижелудочного содержимого (pH= 3,9±1,5 и 3,8±0,9 соответственно), сохранявшаяся к концу двенадцатичасового наблюдения; максимальные значения pH (5,4±0,5 и 4,9±0,6 соответственно) достигались через 4 ч (Рис.2).

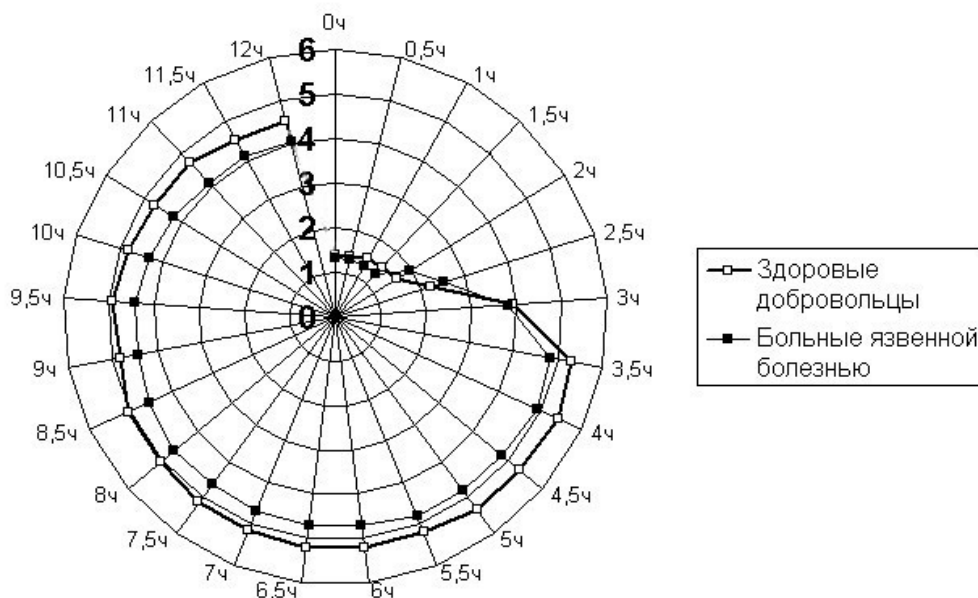


Рис. 2. Динамика средних значений рН у здоровых добровольцев и больных с неполной ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в течение 12 часов после приема 20 мг Париета

Значения, регистрировавшиеся у здоровых лиц, немного превышали таковые у больных во всех временных точках, но различия были достоверными лишь в точке 3,5 ч ( $p < 0,01$ ). Через 24 ч у большинства добровольцев сохранялась гипоацидность ( $pH = 3,4 \pm 0,6$ ), а у больных преобладала нормаацидность ( $pH = 2,3 \pm 0,9$ );  $p = 0,007$ .

Сравнительная оценка клинической эффективности рабепразола, назначаемого в стандартной дозе 20 мг в сутки в сравнении с омепразолом, назначаемым по 20 и 40 мг, у пациентов с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки показала, что у пациентов, получавших рабепразол, жалобы исчезли через  $1,7 \pm 1,6$  дней от начала лечения. У пациентов, получавших омепразол по 20 и 40 мг в сутки, жалобы исчезли через  $5,9 \pm 3,1$  и  $2,8 \pm 2,5$  дней соответственно. Различия между группами А и В ( $p < 0,001$ ); А и С ( $p < 0,05$ ) и В и С ( $p < 0,001$ ) были достоверны. У 1 пациента из группы В регистрировались «неприятные ощущения в верхних отделах живота» в течение 16 суток. Субъективная оценка самочувствия пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

**Динамика оценки самочувствия пациентов, получавших препараты-ингибиторы протонной помпы (в баллах от 1 до 10)**

Пациенты, получавшие	Сроки от начала лечения (нед.)			
	0	1	2	4
Рабепразол 20 мг/сут	3,0 ± 1,5	7,6 ± 1,7	8,1 ± 1,4	8,2 ± 1,4
Омепразол 20 мг/сут	3,3 ± 1,7	5,4 ± 1,7	7,2 ± 1,8	7,8 ± 1,4
Омепразол 40 мг/сут	3,2 ± 1,8	7,1 ± 1,5	7,9 ± 1,4	8,3 ± 1,4

У всех больных, получавших рабепразол 20 мг в сутки и омепразол 40 мг в сутки, язвы зарубцевались за 2 недели. У 27 человек, получавших омепразол 20 мг в сутки, язвы зарубцевались через 2 недели; у 5 человек – через 4 недели.

По данным опросников SF-36 у пациентов с язвенной болезнью наблюдается значительное снижение качества жизни: по сравнению со здоровыми лицами достоверно снижены значения параметров «Ролевое функционирование» *RP* (62,12 (SD=28,05), 65,26 (SD=29,3), 67,01 (SD=24,77) в группах А, В, С соответственно и 90,83 (SD=17,96;  $p<0,001$ ) у здоровых лиц;), «Общее здоровье» *GH* (39,75 (SD=22,45), 35,21 (SD=20,56), 37,24 (SD=20,02) в группах А, В, С соответственно и 87,50 (SD=9,53;  $p<0,001$ ) у добровольцев), «Жизнеспособность» *VT* (42,79 (SD=26,74), 40,25 (SD=24,71), 45,65 (SD=23,40) в группах А, В, С соответственно и 90,25 (SD=8,31;  $p<0,001$ ) у добровольцев), «Социальное функционирование» *SF* (38,76 (SD=10,65), 34,25 (SD=12,63), 37,25 (SD=14,00) в группах А, В, С соответственно и 96,67 (SD=7,29;  $p<0,001$ ) у добровольцев), «Эмоциональное функционирование» *RE* (38,33 (SD=21,07), 41,77 (SD=18,24), 41,25 (SD=19,95) в группах А, В, С соответственно и 95,84 (SD=6,25;  $p<0,001$ ) у здоровых добровольцев), «Психологическое здоровье» *MH* (53,40 (SD=22,86), 56,04 (SD=19,17), 56,21 (SD=20,50) в группах А, В, С соответственно и 91,79, (SD=9,36;  $p<0,001$ ) у добровольцев); повышены значения параметра «Боль» *P* (43,94 (SD=17,67), 41,25 (SD=18,4), 42,04

(SD=15,7) в группах А, В, С соответственно и 0,67 (SD=2,54;  $p<0,001$ ) у добровольцев). Значения параметра «Физическое функционирование» PF достоверно не отличались от таковых у здоровых лиц (94,85 (SD=7,12) в группе А; 94,15 (SD=7,36) в группе В; 95,24(SD=6,33) в группе С; 96,51 (SD=5,28) у добровольцев). На фоне 4-недельной терапии рабепразолом (20 мг/сут.) и омепразолом (20 и 40 мг/сут.) повысились значения показателей RP (81,89 (SD=23,05), 79,49 (SD=30,14), 83,28 (SD=20,99) в группах А, В, С соответственно;  $p<0,001$ ), GH (56,50 (SD=20,78), 54,71 (SD=19,96), 55,54 (SD=20,31) в группах А, В, С соответственно;  $p<0,001$ ), VT (61,23 (SD=34,54), 59,73 (SD=31,18), 64,89 (SD=29,17) в группах А, В, С соответственно;  $p<0,001$ ), RE (89,99 (SD=24,44), 86,17 (SD=25,14), 90,70 (SD=26,63) в группах А, В, С;  $p<0,001$ ), MH (68,20 (SD=17,04), 67,25 (SD=20,21), 69,34 (SD=19,66) в группах А, В, С соответственно;  $p<0,001$ ) и снизились значения P (3,10 (SD=5,41), 4,14 (SD=4,72), 3,84 (SD=4,87) в группах А, В, С соответственно;  $p<0,001$ ). Таким образом, влияние 4-недельной терапии с применением рабепразола (40 мг/сут) и омепразола (20 и 40 мг/сут) на качество жизни было практически одинаковым.

*Helicobacter pylori* был обнаружен у всех больных. После лечения частота эрадикации (гистологическое исследование) составила 62,5-69,7%, но уреазная активность отсутствовала у 78,1-84,8% пациентов, что, вероятно, связано с антиурезной активностью компонентов антихеликобактерных схем.

Переносимость ингибиторов протонной помпы во всех группах была хорошей: у 1 больного, принимавшего рабепразол 40 мг/сут., появились отеки голеней, которые исчезли по окончании лечения; у одной пациентки 42 лет, получавшей омепразол 40 мг/сут., исследование пришлось прекратить в связи с появлением на 4 сутки лечения болей по всему животу и диареи.

Таким образом, применение рабепразола (20 мг/сут.) по сравнению с омепразолом (20 мг/сут.), приводило к более быстрому улучшению самочувствия и рубцеванию язв при обострении язвенной болезни. Эти



различия не наблюдались при применении двойной суточной дозы омепразола. 4-недельная терапия рабепразолом (20 мг/сут.) и омепразолом (20 и 40 мг/сут.) одинаково эффективно улучшала качество жизни. Эрадикационная терапия, включающая 20 мг/сут. рабепразола или омепразола была одинаково эффективной в отношении *Helicobacter pylori*.

При исследовании индивидуального типа рецепции обкладочных клеток желудка у больных гастритом обнаружено, что чувствительность H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов преобладает у 32 больных, м-холинорецепторов – у 6 больных, неуточненный – у 2 больных. При мониторинговании внутрижелудочного рН у этих пациентов оказалось, что продолжительность и выраженность антисекреторного эффекта не зависит от индивидуального типа рецепции обкладочных клеток слизистой оболочки желудка.

Мы исследовали антисекреторную активность рабепразола, омепразола и лансопразола при однократном применении стандартных доз этих препаратов у больных с гастритом. Результаты 24-часового мониторингования внутрижелудочного рН при применении трех ингибиторов протонной помпы представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Время наступления, выраженность и продолжительность эффекта рабепразола, омепразола, лансопразола, назначаемых однократно в стандартных дозах**

Препарат	Рабепразол 20 мг	Омепразол 20 мг	Лансопразол 30 мг	р
Число пациентов	40	40	40	
Латентный период, ч	3,1 ± 0,5	2,2 ± 0,5	2,2 ± 0,6	р абепразол, ланс и р рабепразол, омепр. < 0,0001
рН <sub>max</sub>	5,4 ± 0,7	4,0 ± 0,4	4,3 ± 0,6	р рабепразол, ланс. и р рабепразол, омепр. < 0,0001
рН <sub>24ч</sub>	3,5 ± 0,4	2,4 ± 0,7	2,6 ± 0,5	р рабепразол, ланс. и р рабепразол, омепр. < 0,0001
рН <sub>стимулир.24ч</sub>	3,0 ± 0,7	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,3	р рабепразол, ланс. и р рабепразол, омепр. < 0,0001

Исследовалась клиническая эффективность рабепразола у больных, нуждающихся в антисекреторной терапии, перенесших резекцию желудка или ваготомию по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. При выполнении внутрижелудочной рН-метрии ни у одного из 32 пациентов, перенесших резекцию желудка, не выявлена превалирующая активность H<sub>2</sub>-рецепторов. У 24 пациентов выявлена преобладающая чувствительность м-холинорецепторов, у 8 пациентов тип рецепции оценен как неуточненный. Все пациенты применяли фамотидин в течение недели, однако динамики болевых ощущений не наблюдалось ни у одного больного. У 4 пациентов субъективная оценка самочувствия на фоне применения фамотидина была ниже, чем до начала лечения, но при расспросе эти пациенты никаких дополнительных жалоб не предъявляли, что могло быть связано с эмоциональной реакцией в связи с неоправдавшимся ожиданием улучшения. Пациентам с неуточненным типом рецепции (8 человек) еще в течение 1 недели назначался пирензепин. Статистически значимой динамики оценки самочувствия также не наблюдалось. Назначение рабепразола привело к исчезновению болей и неприятных ощущений в эпигастральной области через 1-2 дня.

*По результатам анализа опросников SF-36, у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, у которых после резекции желудка сохранялась высокая интенсивность внутрижелудочной кислотопродукции, наблюдалось значительное снижение качества жизни, оцениваемое по изменению большинства параметров опросника. Даже по сравнению с неоперированными больными, были снижены значения большинства параметров: PF (66,56 (SD=12,60) и 85,83 (SD=6,03) соответственно; p<0,001), RP (24,21 (SD=21,25) и 49,22 (SD=25,78) соответственно; p<0,001), GH (18,50 (SD=16,72) и 44,00 (SD=16,79) соответственно; p<0,001), VT (18,67 (SD=14,91) и 35,83 (SD=27,17) соответственно; p<0,01), SF (25,01 (SD=18,73) и 34,33 (SD=20,53)*

соответственно;  $p < 0,05$ ), RE (29,36 (SD=17,80) и 36,02 (SD=24,50) соответственно;  $p < 0,05$ ), MH (36,25 (SD=17,41) и 48,34 (SD=27,10) соответственно;  $p < 0,01$ ) и повышен параметр P (47,67 (SD=16,96) и 33,67 (SD=13,77) соответственно;  $p < 0,01$ ). На фоне 4-недельной терапии рабепразолом у этой категории больных наблюдалось статистически значимое повышение PF (68,44 (SD=11,94);  $p < 0,01$ ), RP (39,06 (SD=24,54);  $p < 0,001$ ), VT (21,50 (SD=14,52);  $p < 0,001$ ), SF (32,50 (SD=19,18);  $p < 0,05$ ), RE (36,38 (SD=25,70);  $p < 0,01$ ), MH (48,07 (SD=25,11);  $p < 0,01$ ) и снижение P (1,33 (SD=3,46);  $p < 0,001$ ). Однако, итоговые значения перечисленных параметров свидетельствовали о менее выраженном влиянии на них препарата, чем в группе лиц, не подвергавшихся оперативному вмешательству (значения указанных параметров у неоперированных больных составили 89,17 (SD=5,10;  $p < 0,001$ ); 81,25 (SD=21,06;  $p < 0,001$ ); 47,83 (SD=26,45;  $p < 0,001$ ); 40,53 (SD=20,40;  $p < 0,01$ ); 75,21 (SD=26,09;  $p < 0,001$ ); 62,25 (SD=27,74;  $p < 0,01$ ); 1,33 (SD=3,46;  $p < 0,001$ )). У больных, перенесших резекцию желудка, на фоне терапии также наблюдалось повышение параметра GH, но оно оказалось недостоверным и значительно менее выраженным, чем у неоперированных пациентов (20,83 (SD=15,60) и 57,50 (SD=19,11)).

Таким образом, продемонстрирована неэффективность блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, у которых после резекции желудка сохранилась высокая интенсивность кислотопродукции; у пациентов с неуточненным типом рецепции применение м-холиноблокаторов также оказалось неэффективным. Для лечения больных, перенесших резекцию желудка, рабепразол оказался средством, улучшающим качество жизни, но влияние препарата было менее выраженным, чем у неоперированных больных.

При аналогичном исследовании, проведенном у пациентов, перенесших ваготомию, из 29 больных у 18 была выявлена преобладающая чувствительность  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, у 10 больных тип рецепции

оценен как неуточненный. Лишь у 1 больного выявлена преобладающая чувствительность М-холинорецепторов. Известно, что этот пациент, 50 лет, 6 лет назад перенес селективную проксимальную ваготомию с пилоропластикой по Финнею. Возможно, что сохранение чувствительности к М-холиноблокаторам после операции у данного пациента связано с неполной ваготомией.

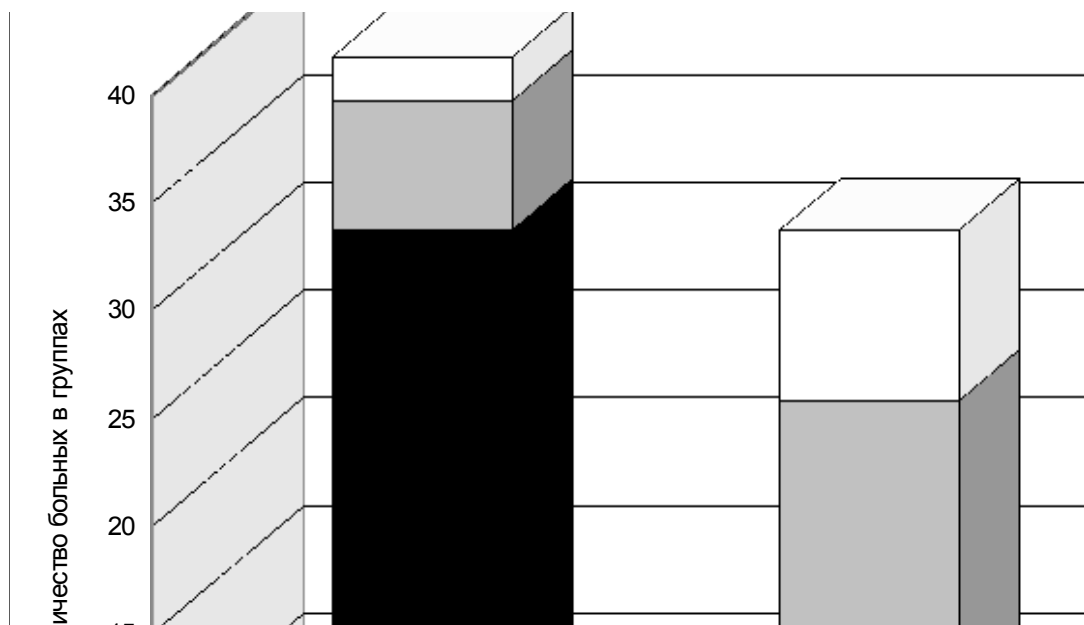


Рис. 3. Количество пациентов с различными вариантами ИТРОКЖ в группах пациентов с гастритом и у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, у которых после резекции или ваготомии сохранилась высокая интенсивность кислотопродукции в желудке ( $\chi^2 = 62,989$ ;  $p < 0,001$ )

Наши данные убеждают в том, что у пациентов с гастритом и язвенной болезнью, у которых после резекции или ваготомии сохранилась высокая интенсивность кислотопродукции в желудке, имеются достоверные различия в частоте наблюдения различных вариантов ИТРОКЖ.

При  $H_2$ -гистаминергическом и неуточненном типе рецепции в течение недели назначался пирензепин, без положительной динамики. Далее больные с неуточненным и 1 пациент с м-холинергическим ИТРОКЖ в течение недели принимали фамотидин, – также без отчетливого эффекта. После 7-дневного приема рабепразола оценка самочувствия возросла с 2 до 8 баллов. Таким образом, выбор  $H_2$ -блокаторов и М-холиноблокаторов должен основываться на

проведении фармакологических проб с соответствующими препаратами. Несмотря на то, что при ваготомии оперативным путем устраняется холинергический путь стимуляции кислотопродукции, у некоторых пациентов наблюдаются гиперсекреторные состояния и преобладает чувствительность М-холинорецепторов, что может быть связано с неполной ваготомией. Самочувствие больных, перенесших ваготомию, улучшилось на фоне применения рабепразола (боли в эпигастральной области исчезали за 3-4 дня).

Влияние 4-недельной терапии рабепразолом на качество жизни этих больных также исследовалось с помощью опросника SF-36. До лечения наблюдалось значительное снижение качества жизни:  $PF = 58,10$  (SD=11,29);  $RP = 16,41$  (SD=20,68);  $P = 53,00$  (SD=17,05);  $GH = 11,00$  (SD=11,02);  $VT = 17,50$  (SD=13,18);  $SF = 20,06$  (SD=15,55);  $RE = 23,71$  (SD=18,20);  $MH = 36,27$  (SD=15,08). Более выраженным снижением качества жизни было по сравнению с неоперированными пациентами (достоверные различия всех оцениваемых параметров) и, по некоторым параметрам (достоверные различия  $PF$ ,  $VT$ ), с больными, перенесшими резекцию желудка. На фоне приема рабепразола наблюдалось снижение параметра  $P$  (2,67 (SD=5,83);  $p < 0,001$ ), однако, его итоговые значения были достоверно более высокими, чем у неоперированных и перенесших резекцию пациентов ( $p < 0,01$ ). Повышение значений параметров  $RE$  (29,74 (SD=20,76)) и  $MH$  (42,74 (SD=26,28)) было достоверным ( $p < 0,01$ ), но более низким, чем в группах сравнения. Остальные параметры у больных, перенесших ваготомию, статистически значимо не изменились.

Таким образом, рабепразол может применяться для лечения нуждающихся в антисекреторной терапии пациентов, перенесших ваготомию. Выраженный эффект препарата не будет зависеть от преобладающего типа рецепции обкладочных клеток. Однако, заметно снижая выраженность болевого синдрома, препарат слабо влияет на качество жизни данной категории пациентов.

Мы исследовали эффективность рабепразола у больных бронхиальной астмой, сопровождающейся симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. До лечения выраженность изжоги достоверно не различалась в основной ( $2,1 \pm 0,9$  баллов) и контрольной ( $2,3 \pm 1,0$ ) группах. При контрольном исследовании (через 1 мес.) в основной группе изжога уменьшилась ( $0,3 \pm 0,9$ ;  $p < 0,001$ ). В контрольной группе достоверного снижения изжоги не было.

В начале исследования величина ПСВ в сравниваемых группах статистически значимо не различалась ( $p > 0,05$ ). На фоне терапии рабепразолом у большинства больных основной группы зарегистрировано увеличение ПСВ с  $66,1 \pm 11,3$  до  $82,1 \pm 14,7$  % от должной величины ( $p < 0,001$ ). В контрольной группе прирост ПСВ за время лечения практически отсутствовал: до исследования -  $64,8 \pm 9,1$  %, на момент завершения исследования -  $68,8 \pm 11,8$  % от должного ( $p = 0,65$ ). Потребность в ингаляциях бронхолитиков для купирования симптомов в основной группе за время исследования уменьшилась (с  $2,9 \pm 1,1$  раз в сутки до  $1,3 \pm 0,6$  раз в сутки,  $p = 0,012$ ), а в контрольной группе не изменилась.

Общий уровень контроля за течением заболевания оценивался по результатам заполнения опросника ACQ: до лечения сумма баллов составляла  $18,1 \pm 6,3$  в группе больных, получавших рабепразол, и  $18,5 \pm 6,5$  в контрольной группе ( $p > 0,05$ ); за период наблюдения в основной группе этот показатель сократился до  $5,3 \pm 4,1$  ( $p < 0,0001$ ), в контрольной группе сумма баллов достоверно не изменилась и составила  $17,6 \pm 4,9$  ( $p = 0,12$ ).

Исследование качества жизни показало, что на момент включения в исследование больные оценивали его на уровне  $63,7 \pm 16,5$ % (основная группа) и  $68,6 \pm 12,4$ % (контрольная группа). Спустя 3 месяца этот показатель в контрольной группе практически не изменился ( $72,3 \pm 10,1$ %), а в основной группе вырос до  $88,4 \pm 13,6$ % от максимально возможной величины ( $p < 0,001$ ).

Лечение рабепразолом позволило в 1,7 раза снизить число обращений за медицинской помощью, сократить число пропусков работы или учебы из-за

болезни (на 31% по сравнению с состоянием до начала исследования). У больных, получавших рабепразол, число обострений бронхиальной астмы оказалось на 12,1% меньше, чем в контрольной группе ( $p=0,01$ ). За время наблюдения каких-либо нежелательных реакций, госпитализаций или обращений за скорой медицинской помощью зарегистрировано не было.

Таким образом, при бронхиальной астме, сопровождающейся симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, применение рабепразола в стандартной суточной дозе 20 мг привело не только к уменьшению или исчезновению симптомов рефлюкса, но и к достоверному повышению ПСВ, уровня контроля за течением бронхиальной астмы и качества жизни, уменьшению потребности в ингаляциях бронхолитиков, числа обращений за медицинской помощью и пропусков работы или учебы из-за болезни.

#### **Выводы.**

1. У больных язвенной болезнью в фазе неполной ремиссии по сравнению со здоровыми лицами имеет место умеренное снижение биодоступности рабепразола. Изменения фармакокинетики препарата не приводят к значимому уменьшению продолжительности его основного фармакодинамического эффекта, – блокады внутрижелудочной кислотопродукции.
2. У пациентов с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки клиническая эффективность рабепразола, назначаемого в стандартной суточной дозе (20 мг/сут.), выше, чем омепразола, назначаемого в стандартной суточной дозе (20 мг/сут.), и не отличается от таковой при увеличении суточной дозы омепразола в два раза. 4-недельная монотерапия рабепразолом (20 мг/сут.) и омепразолом (20 или 40 мг/сут.) одинаково улучшает качество жизни данной категории больных.
3. 7-дневная терапия, включающая 20 мг рабепразола или омепразола, 500 мг кларитромицина и 1000 мг амоксициллина 2 раза в сутки, приводит к

эрадикации *Helicobacter pylori* в 62,5 – 69,7% случаев (по данным гистологического исследования) и к исчезновению уреазной активности в 78,1 – 84,8% случаев (по результатам применения быстрого уреазного теста).

4. На фоне однократного приема стандартной дозы (20 мг) рабепразола подавление внутрижелудочной кислотопродукции является более выраженным и продолжительным, чем при приеме стандартных доз омепразола (20 мг) и лансопразола (30 мг); антисекреторный эффект препаратов не зависит от индивидуального типа рецепции обкладочных клеток желудка (ИТРОКЖ).

5. У большинства больных с гастродуоденитом преобладающим является H<sub>2</sub>-гистаминергический ИТРОКЖ (80% пациентов), м-холинергический и неуточненный ИТРОКЖ встречается у 15% и 5% больных соответственно. У больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, у которых сохраняется высокая интенсивность внутрижелудочной кислотопродукции после резекции желудка, преобладает м-холинергический (75% больных), встречается неуточненный ИТРОКЖ (25% больных); после ваготомии преобладает H<sub>2</sub>-гистаминергический (63% пациентов), встречается неуточненный ИТРОКЖ (34% больных), а наличие у некоторых (3%) пациентов м-холинергического ИТРОКЖ, вероятно, объясняется неполной ваготомией.

6. У пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, у которых сохраняются симптомы, обусловленные повышенной внутрижелудочной кислотопродукцией после дистальной резекции желудка, назначение фамотидина неэффективно, после ваготомии неэффективно назначение пирензепина; при наличии у этих больных неуточненного ИТРОКЖ неэффективно назначение обоих препаратов. Для данной категории больных рабепразол является препаратом, высокая клиническая эффективность которого не зависит от ИТРОКЖ.



7. Применение рабепразола у больных бронхиальной астмой, сопровождающейся симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, приводит к увеличению пиковой скорости выдоха, уменьшению потребности в ингаляциях бронхолитиков, улучшению контроля за течением бронхиальной астмы, качества жизни, уменьшению количества обращений за медицинской помощью, пропусков работы или учебы из-за болезни, частоты обострений бронхиальной астмы, уменьшению симптомов, связанных с рефлюксом.

### **Практические рекомендации.**

1. У больных с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки не следует проводить фармакокинетическое исследование для коррекции режима дозирования рабепразола: умеренное снижение его биодоступности у этих пациентов не приводит к выраженному уменьшению продолжительности основного фармакодинамического эффекта препарата.

2. Рабепразол должен быть рекомендован как высокоэффективное (превосходит по эффективности Омепразол) и безопасное средство для лечения пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, в том числе тех, у кого после дистальной резекции желудка или ваготомии сохраняются симптомы, связанные с повышенной секрецией соляной кислоты в желудке.

3. При необходимости назначения больным с различными вариантами кислотозависимой патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта препаратов, относящихся к группам блокаторов м-холино- или H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, выбор фармакологической группы должен быть обоснован предварительным исследованием Индивидуального типа рецепции обкладочных клеток желудка.

4. При применении у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, у которых сохраняется высокая интенсивность желудочной

кислотопродукции после дистальной резекции желудка или ваготомии, следует учитывать, что в первом случае будет неэффективным применение блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, во II случае – м-холиноблокаторов. Если у данной категории лиц выявляется неуточненный тип рецепции обкладочных клеток желудка, скорее всего, будет неэффективным применение препаратов из обеих фармакологических групп.

5. У больных бронхиальной астмой, сопровождающейся симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рабепразол следует рекомендовать в качестве препарата, оптимизирующего контроль за течением этих заболеваний, и улучшающего качество жизни данной категории пациентов.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации.**

1. Сереброва С.Ю., Федоров С.П. Влияние париета на биопотенциальную активность желудочно-кишечного тракта. Материалы конференции «Оптимизация фармакотерапии на основе изучения активности ферментов биотрансформации и транспортеров лекарственных средств» // Биомедицина. - № 5. - 2006. - С. 51-53.
2. Федоров С.П. Сравнение клинической эффективности омепразола и рабепразола у пациентов с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Материалы конференции «Оптимизация фармакотерапии на основе изучения активности ферментов биотрансформации и транспортеров лекарственных средств» // Биомедицина. - № 5. - 2006. - С. 55-56.
3. Сереброва С.Ю., Федоров С.П. Сравнение клинической эффективности омепразола и париета у пациентов с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Тез. докл. XIII Российского национального

конгресса «Человек и лекарство». - М, 2006. - С. 280.

4. Стародубцев А.К., Бердникова Н.Г. , Федоров С.П. Сравнение клинической эффективности фамотидина и париета у пациентов с высокой интенсивностью кислотопродукции, перенесших резекцию желудка // Тез. докл. XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - М, 2006. - С. 293.

5. Сереброва С.Ю., Федоров С.П. Клиническая эффективность Париета в сравнении с омепразолом у пациентов с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки Материалы научно-практической конференции «Современные проблемы медицины», Москва, 2006. - С.143-145.

6. Сереброва С.Ю., Федоров С.П., Добровольский О.В. Сезонные «кислотные» обострения // Аптекарь. – 2007. – Т. 3. - № 13. - С. 42 – 44.

7. Сереброва С.Ю., Добровольский О.В., Ташенова А.Н. , Федоров С.П. Ингибиторы протонной помпы: патогенетическое обоснование применения, клиническая эффективность у пациентов с высокой желудочной кислотопродукцией после резекции желудка и ваготомии // Врач: ежемесячный научно-практический журнал. – 2007. – №7. - С. 34-36.

8. Serebrova S.Yu., Starodubtsev A.K., Belyakova G.A., Fedorov S. P. Comparison of Famotidine and Rabeprazole Clinical Efficiency in Patients with Acid-Dependent Gastritis of Stomach Stump. IOMC 2008 Proceedings Book: A Collection of the 1<sup>st</sup> International Online Medical Conference Papers. Universal Publishers. Boca Raton, Florida. USA, 2008. – P.110-116.

**Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии**

[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)