



Н. В. Бездетко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Рабепразол: новое об известном

Ингибиторы протонной помпы — препараты выбора в лечении кислотозависимых заболеваний. Рабепразол имеет обширную доказательную базу эффективности и безопасности применения, но его терапевтический потенциал в недостаточной мере оценен украинскими клиницистами. Представлен обзор литературы. Описаны особенности фармакологических свойств рабепразола, клиническая эффективность и безопасность по сравнению с другими ингибиторами протонной помпы. Особое внимание уделено отличиям преимущественно неферментативного метаболизма рабепразола, вследствие чего он обладает низким потенциалом межлекарственных взаимодействий. Приведены сведения о гастропротекторных свойствах и других плейотропных эффектах рабепразола — влияние на моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта, прямой антихеликобактерный эффект. Дана характеристика препарату рабепразола — «Рабимаку» («Маклеодс Фармасьютикалс»), который отвечает современным требованиям, предъявляемым к генерическим препаратам.

Ключевые слова: кислотозависимые заболевания, лечение, ингибиторы протонной помпы, рабепразол.

Снижение желудочной секреции — ключевая задача терапии кислотозависимых состояний — язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), хронического гастрита. Наиболее эффективными препаратами для снижения желудочной секреции на сегодняшний день являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). При проведении антихеликобактерной терапии, а также в качестве средства для лечения и профилактики НПВП-гастропатии и осложнений, связанных с антитромботической терапией, эти препараты практически не имеют альтернативы [30]. В клинической практике ИПП используют уже более 25 лет. Во всем мире они становятся все популярнее благодаря доказанной высокой эффективности и благоприятному профилю безопасности. В 2004 г в США было выписано 68,8 млн рецептов на ИПП, а к 2009 г. этот показатель почти удвоился и составил 119 млн рецептов [40]. В Германии в 2014 г. в сутки потреблялось 3475 млн DDD (defined daily dose — международная стандартизированная доза, применяющаяся для расчета потребления лекарственных препаратов) доз ИПП [21]. В Украине общий объем потребления препаратов группы ИПП в течение трех лет вырос более

чем в 1,35 раза и в 2013 г. составил 8,06 DDD на 1000 жителей в сутки [5]. Такая частота применения обуславливает актуальность сведений о клинико-фармакологических особенностях препаратов данной группы.

В настоящее время в Украине зарегистрированы лекарственные препараты шести ИПП — омепразола, пантопразола, лансопразола, рабепразола, эзомепразола, декслансопразола. Рабепразол появился на фармацевтическом рынке в 1998 г. В настоящее время имеется большая доказательная база эффективности и безопасности его применения, но терапевтический потенциал рабепразола в недостаточной мере оценен украинскими клиницистами и назначается ими относительно редко [5].

Цель статьи — представить современные данные об эффективности и безопасности рабепразола при лечении кислотозависимых заболеваний (КЗЗ).

По химическому строению все ИПП являются производными бензимидазола. Они отличаются по структуре радикалов на пиридиновом и бензимидазольных кольцах, что определяет особые свойства отдельных представителей этого класса.

Механизм действия всех ИПП сходен и связан с влиянием на H^+/K^+ АТФазу, так называемую протонную помпу. Этот фермент отвечает за конечный этап секреции соляной кислоты парие-

тальними клетками слизистої оболочки желудка. Молекулы фермента встраиваются в мембрану секреторных канальцев париетальной клетки и за счет энергии АТФ переносят ионы водорода из клетки в просвет железы, обменивая их на ионы калия из внеклеточного пространства. Из цитозоля париетальной клетки (благодаря градиенту концентраций K^+) выходят хлорид-ионы (Cl^-), в результате чего в просвете секреторного канальца обкладочной клетки появляется соляная кислота. Благодаря функционированию H^+/K^+ АТФазы создается существенная разница в концентрации ионов водорода и рН между цитозолем париетальной клетки (рН 7,4) и просветом секреторного канальца (рН ~ 1).

Все ИПП, принятые *per os*, после прохождения через пищевод и желудок, поступают в тонкую кишку, где всасываются, после чего с током крови поступают вначале в печень, а затем достаточно быстро проникают через мембрану клеток слизистой оболочки желудка и концентрируются в секреторных канальцах париетальных клеток в непосредственной близости к молекуле-мишени. Здесь (при кислом значении рН) ИПП активируются и трансформируются в тетрациклический сульфенамид, который необратимо связывается с цистеиновыми группами протонной помпы. Это приводит к ингибированию фермента и угнетению секреции кислоты. Из-за необратимого ковалентного связывания, ингибирующие эффекты ИПП длятся намного дольше, чем период полувыведения из плазмы. Чтобы париетальная клетка вновь начала секрецию кислоты, необходим синтез новых протонных помп, свободных от связи с ИПП [6, 34]. При первом приеме ИПП антисекреторный эффект не бывает максимальным, так как не все молекулы H^+/K^+ АТФазы активированы (встроены в секреторную мембрану) и частично могут находиться в цитозоле. Когда эти молекулы, а также вновь синтезированные помпы появляются на мембране, они вступают во взаимодействие с последующими дозами препарата и его антисекреторный эффект реализуется полностью.

Инактивация протонной помпы и угнетение секреции кислоты приводят к повышению рН и снижению активности ИПП. При рН = 4,0 все ИПП активны, однако рабепразол наиболее эффективен. При рН = 5,0 все ИПП практически перестают быть активными, кроме рабепразола, который продолжает оказывать антисекреторное действие. Это свойство рабепразола особенно важно при многократном приеме ИПП, когда значения внутрижелудочного рН изменяются с сильнокислых на слабокислые, а рабепразол

по-прежнему преобразуется в свою активную форму более эффективно, чем другие ИПП [14].

Слизистая оболочка желудка содержит в среднем 1 трлн париетальных клеток, каждая из которых имеет около 1 млрд кислотных насосов, причем каждые 24 ч образуется до 30 % новых. Этот факт позволяет понять, почему скорость и степень ингибирования H^+/K^+ АТФазы зависит от способности ИПП к накоплению в секреторных канальцах париетальной клетки. Накопление рабепразола 10-кратно превосходит накопление других ИПП (даже в слабокислой среде старых париетальных клеток). Он быстрее, чем другие ИПП, переходит в сульфенамид, что вызывает быструю блокаду H^+/K^+ АТФазы и раннее начало эффекта. В условиях *in vitro* рабепразол полностью ингибирует протонные помпы через 5 мин, тогда как омепразол — только через 30 мин, а пантопразол через 45 мин ингибирует всего 50 % протонных помп [6, 14, 24, 34].

Фармакокинетика ИПП тесно связана с особенностями их химической структуры, поэтому основные отличия между препаратами — именно по фармакокинетическим показателям, которые в свою очередь существенно влияют на определенные аспекты клинической эффективности. Все ИПП, в том числе и рабепразол, нестабильны в кислой среде желудка, поэтому пероральные формы выпускают в виде кишечнорастворимых таблеток (капсул), покрытых кислотоустойчивой оболочкой. Рабепразол характеризуется быстрой абсорбцией, на скорость и полноту которой не оказывают влияние пища и прием антацидных препаратов. После всасывания в тонкой кишке все ИПП попадают в печень, где метаболизируются еще до поступления в системный кровоток. Образующиеся метаболиты неактивны. Интенсивность метаболизма определяет степень биодоступности ИПП — чем большая часть всосавшегося лекарственного вещества (ЛВ) минует ферментативное превращение при первом прохождении через печень, тем больше его попадет в кровоток, а следовательно, достигнет мишени (протонной помпы).

Метаболизм ИПП осуществляется двумя изоферментами системы цитохрома P450 — CYP2C19 и CYP3A4. При участии этих изоферментов метаболизируется ряд эндогенных метаболитов (стероидные гормоны, желчные кислоты, ненасыщенные жирные кислоты и др.), а также многие другие ЛВ, что создает предпосылки для конкурентного лекарственного взаимодействия [2]. Кроме того, активность CYP2C19 и CYP3A4 генетически детерминирована. Большинство людей являются активными (нормаль-

ними) метаболізаторами. У медленних метаболізаторів активність фермента снижена, що приводить до підвищенню вмісту ЛВ в кровотоці, їх кумуляції і сприяє розвитку токсических ефектів. У швидких (сверхактивних) метаболізаторів в кровоток потрапляє суттєво менша доза ЛВ, якою може бути недостатньо для розвитку клінічного ефекта. Залежність метаболізму ІППП від поліморфізму генів пояснює різний клінічний ефект при призначенні всім пацієнтам однакової середньотерапевтичної дози і необхідність індивідуального дозування [2].

Шлях метаболізму рабепразолу інший, ніж у інших ІППП. Він проходить без значимого участя CYP2C19 і CYP3A4 [18], відповідно, поліморфізм CYP2C19 (швидкі, проміжні та медленні метаболізатори) в значительній меншій ступені впливає на його біодоступність (рисунок), а передбачуваність антисекреторного/клінічного ефекта не залежить від генотипу пацієнтів. Це положення підтверджено в ряду досліджень різних років на здорових добровольцях, пацієнтах з ГЕРБ і ерозивним езофагітом [13, 17, 19, 39, 48]. Показано, що рабепразол дозволяє подолати вплив поліморфізму CYP2C19 на чотирьохкомпонентну ерадикаційну терапію *H. pylori*, а схеми, засновані на рабепразолі, мають більшу ефективність порівняно зі схемами на основі езомепразолу [16].

Хоча в останнє час з'явилися дані про певний вплив поліморфізму CYP2C19 на результати ерадикації *H. pylori* при квадротерапії з рабепразолом [23], вони отримані в невеликій вибірці пацієнтів і потребують підтвердження.

Взаємодія з іншими ЛВ — важлива характеристика ІППП, оскільки одним з показань для призначення препаратів цієї групи є профілактика і лікування НПВП-гастропатій і антитромбоцитарної терапії у осіб з підвищеним судинним ризиком. Крім того, у багатьох пацієнтів з КЗЗ існує супутня патологія, що потребує відповідної фармакотерапії. Існують два можливих шляхи взаємодії ІППП з іншими ЛВ. Перший — вплив на їх абсорбцію внаслідок зменшення шлункової секреції. Збільшення абсорбції описано для дігосину, ніфедипіну, аспіріну, мідазоламу, диданозину, метадону, панкреатических ферментів, зменшення абсорбції — для кетоконазолу, ітраконазолу, цефподоксиму, еноксацину, індинавіра. Зміна абсорбції однаково ймовірно при сумісному

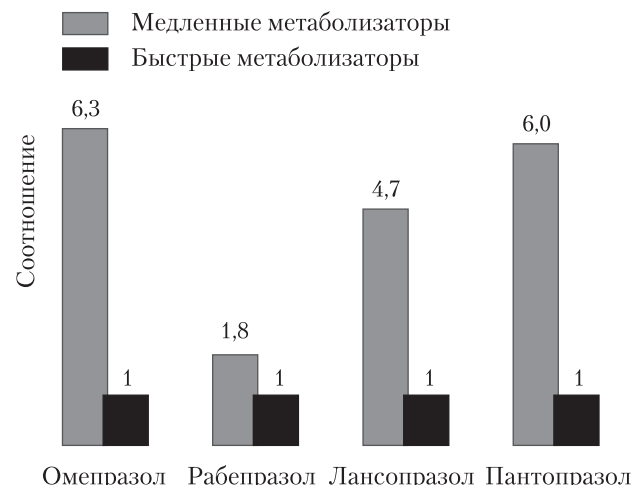


Рисунок. Біодоступність різних інгібиторів протонної помпи у швидких і медленних метаболізаторів (за S. Marelli, 2010)

призначенні з будь-яким ІППП. В більшості випадків воно не має суттєвого клінічного значення, але повинно враховуватися.

Інший шлях — конкурентне взаємодія ІППП з іншими ЛВ на етапі метаболізму. Ізоферменти цитохрому Р450, що відповідають за метаболізм більшості ІППП, беруть активну участь в метаболізмі інших ЛВ. Так, CYP2C19 бере участь в метаболізмі діазепаму, тамоксифену, фенітоїну, тиклопідину, ряду психотропних ЛВ, антиретровірусних ЛВ. При участі CYP3A4 метаболізуються близько 60 % ЛВ, в тому числі блокатори кальцевих каналів, макролідні антибіотики, деякі антиаритміки, статини (ловастатин, симvastатин, аторvastатин), клопидогрель і др. ІППП, особливо омепразол, мають високу спорідненість до ізоферментів системи цитохрому Р450, тому за механізмом конкурентного метаболічного взаємодія можуть знижувати біотрансформацію ЛВ з більш низькою афінністю до цих ізоферментів. Зменшення біотрансформації ЛВ призводить до підвищення їх концентрації в плазмі крові і подовженню періоду виведення, що створює передумови для розвитку побічних ефектів. Крім того, омепразол є прямим інгібитором біотрансформації ЛВ за рахунок зв'язування з регуляторною областю гена, що кодує фермент біотрансформації [2].

Рабепразол має низьку афінність до ізоферментів CYP, його метаболізм залежить від них суттєво менше, ніж інших ІППП, тому можна очікувати, що він буде проявляти незначительну здатність до лікарських взаємодій [44]. Це передположення під-

тверджено численними клінічними дослідженнями, обобщенними в метааналізі [39]. В спеціальних дослідженнях, присвячених вивченню взаємодій препаратів, не виявлено клінічково значимого взаємодія рабепразолу з СYP2C19-зависимими препаратами, включаючи варфарин, теофілін, клопидогрель, тиклопидин, діазепам і фенітоїн, в отличие от других ІПП [10, 33]. Особове значення це має для теофіліну — препарату, застосовуваного в лікуванні захворювань, супроводжуваних бронхоспазмом, так як гастроєзофагеальний рефлюкс при таких захворюваннях розглядають як один із патогенетических факторів. В дослідженні С. Kodaira і соавт. цільово оцінювали вплив різних ІПП на активність системи цитохрома. По результатам дослідження, омепразол і лансопразол в стандартних дозах інгібували активність цитохрома, тоді як рабепразол не оказував такого ефекту [15].

Взаємодія ІПП з клопидогрелем має важке клінічкове значення при спільному призначенні у пацієнтів з серцево-судинною патологією. Клопидогрель — пролекарство, яке набуває властивості антиагреганта тільки після метаболізму в печінці під впливом ізоферменту СYP3A4, тому його ефективність може змінюватися в результаті конкурентного взаємодія. В нинішнє час активно обговорюється ймовірність підвищення ризику серцево-судинних подій при сполученні клопидогреля з ІПП. Існують дані про підвищення ризику при сполученні з омепразолом, езомепразолом, пантопразолом, лансопразолом [47]. В відношенні рабепразолу є тільки єдиничні дані про вплив на вираженість ефекту клопидогреля у певних підгруп пацієнтів, зокрема швидких метаболізаторів [35]. В великому ретроспективному дослідженні з участю 20 596 пацієнтів, отримувалих клопидогрель в зв'язі з інфарктом міокарда, стенокардією і коронарною реваскуляризацией, лансопразол і пантопразол підвищали, а рабепразол статистично значимо знижував ризик серйозних серцево-судинних подій. Ці дані підтверджені і іншими дослідженнями [10, 22, 33]. В цілому результати останніх систематических оглядів і метааналізів [8, 32, 37] дозволяють утверджувати про відсутності статистически і клінічково значимого впливу рабепразолу на антитромбоцитарний ефект клопидогреля.

Додаткові плейотропні ефекти рабепразолу вигідно відділяють його від інших ІПП.

Гастропротективний ефект рабепразолу являється його унікальним властивістю. Все проявлення КЗЗ виникають при порушенні рівноваги між агресивними факторами і факторами захисту слизової оболонки. Зниження секреції муцину слизовими железами шлунка має важке значення в розвитку ГЕРБ і корелює з ступенем тяжкості ерозивного езофагіта.

I. Sarosiek і соавт. показали статистически значиме підвищення секреції муцину слизовими железами шлунка і його концентрації в продукуєму слизі у пацієнтів з ерозивним езофагітом після курсу терапії рабепразолом [36]. В роботі Т. Skoczylas і соавт. показано значительне (на 167 %) статистически значиме збільшення секреції муцину слизовими железами шлунка на фоні 7-денного лікування рабепразолом в дозі 20 мг [29]. В роботі Т. Jaworski показано зниження виробки муцину на 67 % при прийомі нестероїдного протизапального препарату (НПВС) напроксену і наступуюче її збільшення на 40 % на фоні прийому рабепразолу [12]. Цей ефект має важке значення в терапії і профілактиці НПВС-гастропатій.

До нинішнього часу з усіх ІПП цитопротективний ефект підтверджено тільки у рабепразолу [38]. Таким чином, збільшення секреції слизи і концентрації муцину в слизовому шарі поряд з угніченням кислотоутворення служить неоспоримим перевагою рабепразолу порівняно з іншими ІПП.

Вплив рабепразолу на моторику верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (нормалізація швидкості евакуації їжі з шлунка і акомодации шлунка до поступаючої їжі) показано на здорових добровольцях [28, 46].

Прямий антихелікобактерний ефект рабепразолу продовжують вивчати. Одним із можливих його механізмів є блокування подвижності *H. pylori*, здійснюємої з допомогою полярно розташованих жгутиків, необхідної для колонізації слизової оболонки шлунка і розвитку гастриту, яка є одним із важливіших факторів вірулентності. З усіх ІПП реальним подавляючим подвижність *H. pylori* дією володіє тільки рабепразол [41].

Зміцнення активності антибіотиків в присутності рабепразолу, зокрема зниження в 4 рази мінімальної інгібіторної концентрації метронідазолу і амоксициліну при дії на штами *H. pylori* з множинною лікарською стійкістю, має важке практичне значення [11]. ІПП виводяться з

клетки *H. pylori* той же системою, що і антибіотики, і можуть конкурувати з останніми за вихід із клітки. В результаті вихід антибіотиків буде зменшуватися, що приведе до їх накопленню всередині клітки *H. pylori* і посиленню антибактеріальної активності. В зв'язі з особливостями хімічного строєння у рабепразолу ця «конкурентоспособність» найбільше виражена.

Таким образом, незважаючи на тривале існування рабепразолу на ринку, у даної молекули виявляються нові властивості, які важливі не тільки в теоретичному плані, але і в клінічній практиці.

Клінічна ефективність і безпека всіх без виключення лікарських препаратів пов'язана з їх фармакологічними властивостями, які в свою чергу обумовлені особливостями хімічного строєння ЛВ. Всі ІПП мають аналогічний механізм дії (блокада H^+/K^+ АТФази), що пояснює схожість їх клінічних ефектів. В той же час між препаратами існують важливі фармакологічні відмінності. Особливості хімічного строєння і пов'язані з ним відмінності фармакокінетики рабепразолу визначають його індивідуальні властивості і переваги в певних клінічних ситуаціях.

Відповідно до діючих принципів і стандартів лікування фармакотерапія КЗЗ повинна бути патогенетично обґрунтованою, швидко і якісно купувати симптоми захворювання, покращувати ендоскопічну, гістологічну і клінічну картину, мати хорошу переносимість, низьку частоту побічних ефектів, не взаємодіяти з іншими препаратами, а також мати прийнятне співвідношення ефективності/ціни.

Швидкість купування симптомів (ізжоги/болі) впливає на суб'єктивний стан пацієнта, підвищує його приверженість до лікування і, відповідно, ефективність терапії. Крім того, препарати, фармакологічний профіль яких характеризується швидким початком і сильним антисекреторним дією за рахунок скорочення загальної тривалості лікування, мають суттєве економічне переважання перед аналогами.

Рабепразол починає діяти раніше інших ІПП, що пояснюється його найбільш швидкою активацією в широкому діапазоні рН. Після перорального прийому в дозі 20 мг антисекреторний ефект настає в течение 1 год і досягає максимуму через 2–4 год. Столь швидке настання ефекту є найважливішим клінічним перевагом рабепразолу, вигідно

відмінює його від інших ІПП. Завдяки швидкому кислотосупресивному ефекту рабепразолу повноцінне купування симптоматики КЗЗ вдасться досягти у більшості пацієнтів уже в перші дні терапії [27].

В ряду рандомізованих клінічних досліджень з допомогою рН-моніторингу різні ІПП порівнювали за швидкістю досягнення і тривалості підтримання $pH > 3$ і $pH > 4$. Показано, що за цими показателями рабепразол переважає пантопразол [43] і езомепразол [42]. З клінічної точки зору більш показовим критерієм ефективності є частота пацієнтів, у яких однократний прийом ІПП дозволяє купувати симптоми денної ізжоги. Рабепразол в перший же день прийому дозволяє повністю купувати симптоми денної ізжоги у 64,0 % пацієнтів і нічної — у 69,2 % [27], а езомепразол і пантопразол тільки у 24 і 20 % пацієнтів відповідно.

Час настання клінічної ремісії є найбільш важливим критерієм ефективності лікування КЗЗ з точки зору як лікаря, так і пацієнта. За даними рандомізованих клінічних досліджень, для 20 мг рабепразолу цей показник становить від 1,5 до 2,5 днів (в середньому — 2 днів) [20], для 40 мг езомепразолу — 5–6 днів [10, 35, 37], а для 40 мг пантопразолу — 8–10 днів.

Залежність кислотосупресивного ефекту від дози характерна для всіх ІПП, тому їх ефективність слід оцінювати тільки при порівнянні еквівалентних доз, які становлять для рабепразолу — 20 мг/сут, лансопразолу — 30 мг/сут, омепразолу, пантопразолу і езомепразолу — 40 мг/сут. Можливість застосування рабепразолу в більш низьких дозах визначається його здатністю до накоплення в секреторних каналах. В метааналізі 57 досліджень, в якій для порівняльної оцінки за одиницю потенціальної кислотосупресії приймали ефект від застосування родоначальника класу ІПП — омепразолу, показано, що рабепразол має найбільш сильний кислотосупресивний потенціал порівняно з омепразолом, пантопразолом, лансопразолом і езомепразолом [14]. Не тільки бажані, але і небажані побічні ефекти ІПП є дозозалежними, що дає рабепразолу додаткові переваги.

*Ерадикація *H. pylori** з використанням трійної або квадро-антихелікобактерної терапії обов'язково включає ІПП. На ефективність терапії значуще впливає тип метаболізму ІПП — у «швидких» метаболі

лизаторов результаты эрадикационной терапии хуже и требуют применения более высоких доз препаратов. Поскольку в повседневной практике тип метаболизма конкретного пациента неизвестен, целесообразным является включение в схемы антихеликобактерной терапии рабепразола, метаболизм которого минимально зависит от генетического полиморфизма CYP2C19. Кроме того, рабепразол обладает прямым антихеликобактерным эффектом [41]. Повышение эффективности эрадикации *H. pylori* на фоне применения рабепразола убедительно подтверждается данными метаанализа 35 исследований с участием 5998 пациентов [19].

Побочному действию ИПП в последнее время уделяется пристальное внимание в связи распространенностью безрецептурного применения этих препаратов. «Класс-специфические» побочные эффекты ИПП связаны с угнетением кислотообразующей функции желудка и могут возникать при длительном применении любого из них. При уменьшении количества соляной кислоты нарушается процесс подавления патогенной и условно-патогенной флоры. В связи с этим нарушается состав микробиоты кишечника, повышается риск развития кишечных инфекций, включая псевдомембранозный колит (*C. difficile*), и внебольничной пневмонии. Также возможно нарушение обмена ряда минералов: кальция (повышается риск остеопороза), магния (повышается риск проявлений гипомagneмии со стороны ЦНС — слабость, головокружение, судороги), железа, витамина B₁₂ [6, 31]. Указанные нежелательные эффекты, так же как неспецифическое побочное действие (тошнота, диарея, запор, боль в животе, кожный зуд, головокружение, сонливость), встречаются очень редко, но клиницист должен о них знать.

Рабепразол доказал свою безопасность и хорошую переносимость в рандомизированных клинических исследованиях, включающих краткосрочное и длительное непрерывное 5-летнее назначение [26], и подтвердил ее за годы клинической практики.

Фармакоэкономическая целесообразность применения рабепразола в терапии кислотозависимых состояний показана в зарубежных и отечественных работах [1, 25].

В Государственном формуляре лекарственных средств Украины зарегистрированы как оригинальный препарат рабепразола, так и генерические рабепразолы отечественного и зарубежных производителей. Безусловным преимуществом оригинального рабепразола является мощная доказательная база эффективности и безопасности,

недостатком — высокая стоимость. Полноценной заменой оригинальному препарату могут быть только генерики, содержащие качественную действующую субстанцию, сопоставимый с оригиналом состав вспомогательных веществ, произведенных в соответствии с требованиями GMP (Good Manufacturing Practice for Medicinal Products), имеющие одинаковую с оригиналом биодоступность (биоэквивалентные оригиналу).

«Рабимак» («Маклеодс Фармасьютикалс») — генерический рабепразол, зарегистрированный в Украине. Так же, как оригинальный препарат «Париет», «Рабимак» содержит рабепразол в виде натриевой соли, выпускается в форме кишечнорастворимых таблеток в дозировке 10 и 20 мг. Сертификаты GMP на производственную линию «Рабимака», подтверждающие, что продукция произведена в строгом соответствии с требуемым химическим составом в условиях, не допускающих попадания посторонних веществ, а также должным образом упакована, что гарантирует сохранение всех свойств на протяжении срока годности, выданы в США FDA (№ 676369519 от 22.12.2015 г.) и MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) в Великобритании (№ 31303/1706716—0004 от 21.07.2014 г.). «Рабимак» также имеет сертификацию качества ВОЗ от 17.07.2014 г.

Существуют убедительные данные клинических исследований, подтверждающие высокую клиническую эффективность, безопасность и хорошую переносимость таблеток «Рабимак» [4].

Указанные клинико-фармацевтические свойства препарата «Рабимак» сочетаются с доступной ценой препарата: стоимость упаковки, рассчитанной на 2-недельный курс лечения, не превышает среднего однодневного заработка.

Таким образом, ингибиторы протонной помпы в настоящее время занимают ведущее место среди антисекреторных средств, применяются для терапии кислотозависимых состояний как у взрослых, так и у детей. Благодаря особенностям химической структуры рабепразол отличается от других ингибиторов протонной помпы по фармакологическим свойствам. Он эффективен при большем диапазоне pH, десятикратно превосходит накопление других ингибиторов протонной помпы в зоне локализации молекулы-мишени, быстрее других ингибиторов протонной помпы взаимодействует с H⁺/K⁺ АТФазой, что позволяет достичь наиболее быстрого действия и мощного эффекта после первого приема. В отличие от других ингибиторов протонной помпы, рабепразол метаболизируется без значимого участия CYP2C19 и CYP3A4, что позволя-

ет существенно снизить влияние полиморфизма генов на клиническую эффективность терапии, а также уменьшает потенциальную возможность неблагоприятного взаимодействия лекарств при комплексной терапии пациентов с сочетанной патологией. Клиническая эффективность рабепразола в лечении кислотозависимых заболеваний доказана во многочисленных рандомизированных исследованиях. Он обладает клиническими преимуществами перед другими ингибиторами протонной помпы при необходимости достижения быстрого эффекта у пациентов с сочетанной патологией, принимающих другие лекарственные препараты. Благоприятные показатели безопасности и переносимости рабепразола

подтверждаются результатами непрерывного пятилетнего применения.

Препарат рабепразола — «Рабимак» («Маклеодс Фармасьютикалс») отвечает современным требованиям, предъявляемым к генерическим препаратам: фармацевтически эквивалентен оригиналу, выпускается в двух дозировках (10 и 20 мг), производится в соответствии со стандартами GMP, прошел ограниченные клинические испытания эффективности и безопасности. При лечении кислотозависимых состояний применение препарата «Рабимак» позволяет достичь хорошего клинического результата и снизить стоимость лечения по сравнению с терапией оригинальным рабепразолом.

Статья опубликована при поддержке представительства «Маклеодс Фармасьютикалс Лимитед» в Украине.

Список литературы

- Бездетко Н. В. Фармакоэкономические аспекты применения ингибиторов протонной помпы в терапии ГЭРБ // Ліки України. — 2011. — № 7. — С. 71—75.
- Кукес В. Г., Грачев С. В., Сычев Д. А., Раменская Г. В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: Рук-во для врачей. — М.: Гэотар-Медиа, 2008. — 304 с.
- Степанов Ю. М., Звягинцева Т. Д., Ткач С. М. Современные пути оптимизации кислотосупрессивной терапии // Здоров'я України. — 2016. — № 2 (40). — С. 34—35.
- Чернобровий В. М., Мелашенко С. Г., Чернобровий В. В., Заїка С. В. Порівняльні особливості кислотопротигнічувальної ефективності Рабімаку (рабепразолу) у хворих з пептичною Н. pylori-асоційованою гастродуоденальною патологією, за даними експрес-гастро-рН-моніторингу // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 2. — С. 68—74.
- Яковлева Л. В., Передерий А. В. Фармакоэпидемиологическое исследование динамики потребления ингибиторов протонной помпы в Украине // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2015. — № 3. — С. 90—93.
- Begley J., Smith T., Barnett K. Proton pump inhibitor associated hypomagnasaemia — a cause for concern? // J. Clin. Pharmacol. — 2016. — Vol. 81 (4). — P. 753—758.
- Besancon M., Simon A., Sachs G. et al. Sites of reaction of the gastric H₂K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272 (36). — P. 22438—22446.
- Cardoso R., Benjo A., DiNicolantonio J. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis // Open Heart. — 2015. — Vol. 2 (1). — P. 2—12.
- Chan F., Kee K., Lee V. et al. Rabeprazole for the Prevention of Gastroduodenal Injury Associated With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): A Double-Blind Randomized Trial // Gastroenterol. — 2014. — Vol. 146. — P. 208.
- Coudsy B., Funck-Brentano C., Blanchard A. et al. Effect of rabeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel, a prospective, randomized, 3-way crossover PK/PD study in healthy subjects // Gut. — 2011. — Suppl. 3. — A264.
- Heo J., Jeon S. W. Optimal treatment strategy for Helicobacter pylori: Era of antibiotic resistance // World J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20 (19). — P. 5654—5659.
- Jaworski T., Sarosiek I., Sostarich S. et al. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical significance // Dig. Dis. Sci. — 2005. — Vol. 50. — P. 357—365.
- Kawabata H., Habu Y., Tomioka H. et al. Effect of different proton pump inhibitors, differences in CYP2C19 genotype and antibiotic resistance on the eradication rate of Helicobacter pylori infection by a 1-week regimen of proton pump inhibitor, amoxicillin and datithromycin // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 17 (2). — P. 259—264.
- Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2009. — Vol. 65 (1). — P. 19—31.
- Kodaira C., Uchida S., Yamade M. et al. Influence of different proton pump inhibitors on activity of cytochrome P450 assessed by [(13) C]-aminopyrine breath test // J. Clin. Pharmacol. — 2012. — Vol. 52 (3). — P. 432—439.
- Kuo C., Wang S., Hsu W. et al. Rabeprazole can overcome the impact of CYP2C19 polymorphism on quadruple therapy // Helicobacter. — 2012. — Vol. 15 (4). — P. 265—272.
- Lim P., Goh K., Wong B. CYP2C19 genotype and the PPIs-focus on rabeprazole // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 20. — P. S22—28.
- McColl K., Kennerley P. Proton pump inhibitors-differences emerge in hepatic metabolism // Dig. Liver Dis. — 2002. — Vol. 34 (7). — P. 461—467.
- McNicholl A., Linares P., Nyssen O. et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2012. — Vol. 36. — P. 414—425.
- Miner P., Delemos B., Xiang J. et al. Effects of a single dose of rabeprazole 20 mg and pantoprazole 40 mg on 24-h intragastric acidity and oesophageal acid exposure: a randomized study in gastro-oesophageal reflux disease patients with a history of nocturnal heartburn // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2010. — Vol. 31, N9. — P. 991—1000.
- Mössner J. The indications, applications, and risks of proton pump inhibitors // Dtsch. Arztebl. Int. — 2016. — Bd. 113. — S. 477—483.
- Nagata Y., Inomata J., Kinoshita M. et al. Impact of proton pump inhibitors or famotidine on the antiplatelet actions during dualantiplatelet therapy in Japanese patients // Cardiovasc. Interv. Ther. — 2013. — Vol. 28. — P. 22—29.
- Ormecci A., Erence Z. Effect of cytochrome P450 2C19 polymorphisms on the Helicobacter pylori eradication rate following two-week triple therapy with pantoprazole or rabeprazole // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2016. — Vol. 20 (5). — P. 879—885.

24. Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M. et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17 (12). — P. 1507—1514.
25. Remák A., Brown R., Yuen C. et al. Cost-effectiveness comparison of current proton-pump inhibitors to treat gastro-oesophageal reflux disease in the UK // *Cur. Med. Res. Opin.* — 2005. — Vol. 21 (10). — P. 1505—1517.
26. Rindi G., Fiocca R., Morocutti A. et al. European Rabeprazole Study Group. Effects of 5 years of treatment with rabeprazole or omeprazole on the gastric mucosa // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 17 (5). — P. 559—566.
27. Robinson M., Fitzgerald S., Hegedus R. Onset of symptom relief with rabeprazole: community-based, open-label assesment of patients with erosive esophagitis. The FAST trial investigators // *Alimen. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16. — P. 445—454.
28. Sanaka M., Yamamoto T., Kuyama Y. Does rabeprazole enhance distension-induced gastric accommodation? // *Dig. Dis. Sci.* — 2009. — Vol. 54. — P. 416—418.
29. Sarosiek I., Olyae M., Majewski M. et al. Significant increase of esophageal mucin secretion in patients with reflux esophagitis after healing with rabeprazole: its esophagoprotective potential // *Dig. Dis. Sci.* — 2009. — Vol. 54. — P. 2137—2142.
30. Scheiman J. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage // *Arthritis Res Ther.* — 2013. — Vol. 15 (suppl. 3).
31. Schoenfeld A., Grady D. Adverse effects associated with proton pump inhibitors // *JAMA Intern Med.* — 2016. — Vol. 176 (2). — P. 172—174.
32. Serbin M., Guzauskas G., Veenstra D. Clopidogrel-proton pump inhibitor drug-drug interaction and risk of adverse clinical outcomes among pci-treated acs patients: a meta-analysis // *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy.* — 2016. — Vol. 22 (8). — P. 939—947.
33. Sharara A., Malli A., El-Halabi M. et al. The effect of CYP2C19 genetic polymorphisms and the concomitant use of rabeprazole or esomeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106 (2). — P. S37—S38.
34. Shin J., Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2013. — Vol. 19. — P. 25—35.
35. Siriswangvat S., Sansanayudh N., Nathisuwan S., Panomvana D. Comparison between the effect of omeprazole and rabeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel // *Circ. J.* — 2010. — Vol. 74. — P. 2187—2192.
36. Skoczylas T., Sarosiek I., Sostarich S. et al. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders // *Dig. Dis. Sci.* — 2003. — Vol. 48. — P. 322—328.
37. Sukhovshin R.A., Cooke J.P. How may proton pump inhibitors impair cardiovascular health? // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* — 2016. — Vol. 16 (3). — P. 153—161.
38. Takiuchi H., Asado S., Umegaki E. et al. Effects of proton pump inhibitors: omeprazole, lansoprazole and E-3810 on the gastric mucin // *Proc. 10th World Congress of Gastroenterol.* — Los Angeles, CA, 1994. — 1404 p.
39. Tang H., Li Y., Xie H. et al. 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.* — 2013. — April 30.
40. The Use of Medicine in the United States: Review of 2010. — <http://www.imshealth.com>.
41. Tsutsui N., Taneike I., Ohara T. et al. Novel action of the proton pump inhibitor rabeprazole and its thioether derivative against the motility of *Helicobacter pylori* // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2000. — Vol. 44. — P. 3069—3073.
42. Warrington S., Baisley K., Boyce M. et al. Effects of rabeprazole, 20 mg, or esomeprazole, 20 mg, on 24-h intragastric pH and serum gastrin in healthy subjects // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16, N 7. — P. 1301—1307.
43. Warrington S., Baisley K., Lee D. et al. Pharmacodynamic effects of single doses of rabeprazole 20 mg and pantoprazole 40 mg in patients with GERD and nocturnal heartburn // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 25. — P. 511—517.
44. Wedemeyer R., Blume Y. pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors // *Drug Saf.* — 2014. — Vol. 37 (4). — P. 201—211.
45. Weijenborg P.W., Cremonini F., Smout A. et al. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2012. — Vol. 24. — P. 747—757.
46. Yamamoto T., Sanaka M., Anjiki H. et al. Relationship between plasma desacyl-ghrelin levels and rabeprazole-related delay in gastric emptying controlled study in healthy volunteers // *Drugs R. D.* — 2008. — Vol. 9 (5). — P. 345—348.
47. Yucel E., Sancar M., Yucel A. et al. Adverse drug reactions due to drug-drug interactions with proton pump inhibitors: assessment of systematic reviews with AMSTAR method // *Exp. Opin. Drug Saf.* — 2016. — Vol. 15 (2). — P. 223—226.
48. Zhang L., Xu J., Mei Q. et al. Impact of CYP2C19 polymorphisms on eradication of *Helicobacter pylori* using triple therapy with esomeprazole // *Chin. J. Dig.* — 2009. — Vol. 29. — P. 545—548.

Н. В. Бездітко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Рабепразол: нове про відоме

Інгібітори протонної помпи — препарати вибору в лікуванні кислотозалежних захворювань. Рабепразол має велику доказову базу ефективності та безпечності застосування, але його терапевтичний потенціал недостатньо оцінений українськими клініцистами. Представлено огляд літератури. Описано особливості фармакологічних властивостей рабепразолу, клінічну ефективність та безпечність рабепразолу порівняно з іншими інгібіторами протонної помпи. Особливу увагу приділено відмінностям переважно неферментативного метаболізму рабепразолу, внаслідок чого він має низький потенціал міжлікарських взаємодій. Наведено відомості про гастропротекторні властивості та інші плейотропні ефекти рабепразолу — вплив на моторику верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, прямий антигелікобактерний ефект. Подано характеристику препарату рабепразолу — «Рабімаку» («Маклеодс Фармасьютікалс»), який відповідає сучасним вимогам, які висувають до генеричних препаратів.

Ключові слова: кислотозалежні захворювання, лікування, інгібітори протонної помпи, рабепразол.

N. V. Bezditko

National University of Pharmacy, Kharkiv

Rabeprazole: the news about the famous

Proton pump inhibitors are the drugs of choice for the treatment of acid-related diseases. Rabeprazole is a drug with strong evidence-based effectiveness and safety, but its therapeutic potential is not adequately appreciated by the Ukrainian clinicians. The paper presents a review of the literature, including a detailed description of the peculiarities of rabeprazole pharmacological properties, its clinical efficacy and safety in comparison with other proton pump inhibitors. Special attention is paid to the differences of mainly non-enzymatic metabolism of rabeprazole, and hence it's low potential for the inter-medication interactions. The information has been presented as regards its gastroprotective properties and other pleiotropic effects on the upper gastrointestinal motility, the direct anti-helicobacter effect. The detailed characteristics have been given for the rabeprazole preparation *Rabimak* (MacLeods Pharmaceuticals), which meets the modern requirements to the generic drugs.

Key words: acid-dependent diseases, treatment, proton pump inhibitor, rabeprazole. □

Контактна інформація

Бездітко Наталя Володимирівна, д. мед. н., проф. кафедри фармакоелекономіки
61000, м. Харків, вул. Валентинівська, 4, НФаУ
Тел. (57) 706-23-46. E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 20 червня 2016 р.