



Н. В. Бездетко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

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 рабепразолу — «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, пантопризола, лансопризола, рабепразола, эзомепразола, декслансопризола. 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 оболочкі желудка. Молекули фермента встраиваються в мембрану секреторних каналців париетальної клітки і за счет енергії АТФ переносять іони водороду з клітки в просвіт желези, обмінюючи їх на іони калія з вклеточного простору. Із цитозоля париетальної клітки (благодаря градієнту концентрацій K^+) виходять хлорид-іони (Cl^-), в результаті чого в просвіті секреторного каналця обкладочної клітки з'являється соляна кислота. Благодаря функціонуванню H^+/K^+ АТФази створюється суттєва різниця в концентрації іонів водороду і рН між цитозолем париетальної клітки (рН 7,4) і просвітом секреторного каналця (рН ~ 1).

Все ІПП, прийняте *per os*, після проходження через шлунок і желудок, поступає в тонку кишку, де всасується, після чого з током крові поступає внаслідок в печінку, а потім достатньо швидко проникає через мембрану кліток слизистої оболочкі желудка і концентрується в секреторних каналцях париетальних кліток в безпосередній близькості до молекулярних мішеней. Тут (при кислому значенні рН) ІПП активуються і трансформуються в тетрациклічний сульфенамід, який необоротно зв'язується з цистеїновими групами протонної помпи. Це призводить до інгібування фермента і угнетення секреції кислоти. Из-за необоротного ковалентного зв'язування, інгібуючі ефекти ІПП діють набагато довше, ніж період полувиведення з плазми. Щоб париетальна клітка знову почала секретувати кислоту, необхідний синтез нових протонних помп, вільних від зв'язування з ІПП [6, 34]. При першому прийомі ІПП антисекреторний ефект не буває максимальним, так як не всі молекули H^+/K^+ АТФази активовані (вбудовані в секреторну мембрану) і частково можуть знаходитися в цитозолі. Коли ці молекули, а також знову синтезовані помпи з'являються на мембрані, вони вступають у взаємодію з наступними дозами препарату і його антисекреторний ефект реалізується повністю.

Інактивність протонної помпи і угнетення секреції кислоти призводять до підвищенню рН і зниженню активності ІПП. При рН = 4,0 всі ІПП активні, однак рабепразол найбільш ефективен. При рН = 5,0 всі ІПП практично перестають бути активними, крім рабепразолу, який продовжує оказувати антисекреторне дію. Це властивість рабепразолу особливо важливо при багаторазовому прийомі ІПП, коли значення внутрішньогрудочного рН змінюються з сильнокислих на слабкокислі, а рабепразол

по-прежнему преобразується 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^+ АТФаза зависит от способности ИПП к накоплению в секреторных каналцах париетальной клетки. Накопление рабепразола 10-кратно превосходит накопление других ИПП (даже в слабкокислой среде старых париетальных клеток). Он быстрее, чем другие ИПП, переходит в сульфенамид, что вызывает быструю блокаду H^+/K^+ АТФаза 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 ІПП тісно зв'язана з особливостями їх хімічної структури, тому основні відмінності між препаратами — саме по фармакокінетическим показателям, котрі в свою чергу суттєво впливають на певні аспекти клінічної ефективності. Все ІПП, в тому числі і рабепразол, нестабільні в кислому середовищі желудка, тому пероральні форми випускають у вигляді кишечно-растворимих таблеток (капсул), покритих кислотоустойчивою оболочкою. Рабепразол характеризується швидкою абсорбцією, на швидкість і повноту котрої не оказують впливу їжа і прийом антацидних препаратів. Після всасування в тонкій кишці всі ІПП потрапляють в печінку, де метаболізуються ще до потрапляння в системний кровотік. Утворюються метаболіти неактивні. Інтенсивність метаболізму визначає ступінь біодоступності ІПП — чим більша частка вкисавшого лікарського речовини (ЛВ) минує ферментативне перетворення при першому проходженні через печінку, тим більше його потрапить в кровотік, а відповідно, досягне мішені (протонної помпи).

Метаболізм ІПП здійснюється двома ізоферментами системи цитохрома Р450 — СYP2C19 і СYP3A4. При участі цих ізоферментів метаболізується ряд ендогенних метаболітів (стероїдні гормони, жовчні кислоти, ненасичені жирні кислоти і др.), а також багато інших ЛВ, що створює передумови для конкурентного лікарського взаємодіювання [2]. Крім того, активність СYP2C19 і СYP3A4 генетически детермінована. Більшість людей являються активними (нормаль-

ными) метаболиторами. У медленних метаболиторов активність фермента знижена, що приводить до підвищенню вмісту ЛВ в кровотоці, їх кумуляції і сприяє розвитку токсических ефектів. У швидких (сверхактивних) метаболиторов в кровотоці потрапляє суттєво менша доза ЛВ, якою може бути недостатньо для розвитку клінічного ефекту. Залежність метаболізму ІПП 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 ІПП. Він проходить без значимого участя CYP2C19 і CYP3A4 [18], відповідно, поліморфізм CYP2C19 (швидкі, проміжні і медленні метаболитори) в значительній меншій ступені впливає на його біодоступність (рисунок), а передбачуваність антисекреторного/клінічного ефекту не залежить від генотипу пацієнтів. Це положення підтверджено в ряду досліджень різних років на здорових добровільцях, 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 визначення впливу 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 ІПП, 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 вимагає відповідної фармакотерапії. Існують два можливі шляхи взаємодії ІПП з іншими ЛВ. Перший — вплив на їх абсорбцію внаслідок зменшення шлункової секреції. Збільшення абсорбції описано для дигоксину, ніфедипіну, аспірину, мідазоламу, диданозину, метадону, панкреатических ферментів, зниження абсорбції — для кетоконазолу, ітраконазолу, цефподоксиму, еноксацину, індинавіра. Зміна абсорбції однаково ймовірно при сумісному

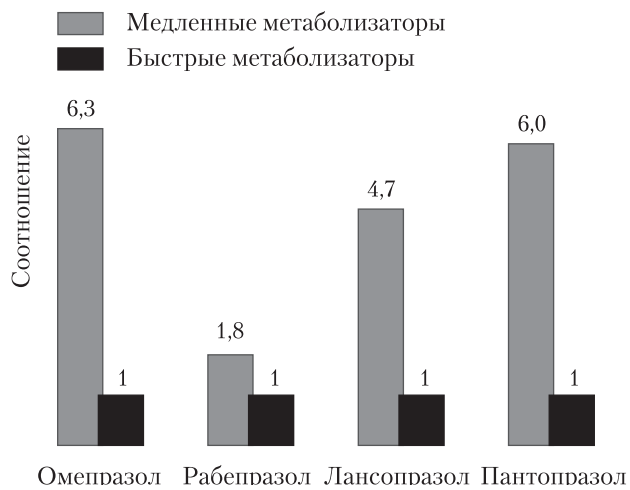


Рисунок. **Біодоступність різних інгібиторів протонної помпи у швидких і медленних метаболиторов (за S. Marelli, 2010)**

призначення з будь-яким ІПП. В більшості випадків воно не має суттєвого клінічного значення, але повинно бути враховано.

Інший шлях — конкурентне взаємодія ІПП з іншими ЛВ на етапі метаболізму. Ізоферменти цитохрому P450, що відповідають за метаболізм більшості ІПП, 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, симвастатин, аторвастатин), клопидогрель і др. ІПП, особливо омепразол, мають високу спорідненість до ізоферментів системи цитохрому P450, тому за механізмом конкурентного метаболічного взаємодія можуть знижувати біотрансформацію ЛВ з більш низьким аффінітетом до цих ізоферментів. Зниження 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 аффінітетність до ізоферментів CYP, його метаболізм залежить від них суттєво менше, ніж у інших ІПП, тому можна очікувати, що він буде проявляти незначительну здатність до лікарських взаємодій [44]. Це передбачення під-

тверджено многочисленными клиническими исследованиями, обобщенными в метаанализе [39]. В специальных исследованиях, посвященных изучению взаимодействий препаратов, не обнаружено клинически значимого взаимодействия рабепразола с CYP2C19-зависимыми препаратами, включая варфарин, теofilлин, клопидогрель, тиклопидин, диазепам и фенитоин, в отличие от других ИПП [10, 33]. Особое значение это имеет для теofilлина — препарата, применяющегося в лечении заболеваний, сопровождающихся бронхоспазмом, так как гастроэзофагеальный рефлюкс при таких заболеваниях рассматривают как один из патогенетических факторов. В исследовании С. Kodaira и соавт. целенаправленно оценивали влияние разных ИПП на активность системы цитохрома. По результатам исследования, омепразол и лансопразол в стандартных дозах ингибировали активность цитохрома, тогда как рабепразол не оказывал такого эффекта [15].

Взаимодействие ИПП с клопидогрелем имеет важное клиническое значение при совместном назначении у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Клопидогрель — пролекарство, которое приобретает свойства антиагреганта только после метаболизма в печени под действием изофермента CYP3A4, поэтому его эффективность может изменяться в результате конкурентного взаимодействия. В настоящее время активно обсуждается вероятность повышения риска сердечно-сосудистых событий при сочетании клопидогреля с ИПП. Имеются данные о повышении риска при сочетании с омепразолом, эзомепразолом, пантопразолом, лансопразолом [47]. В отношении рабепразола есть только единичные сведения о влиянии на выраженность эффекта клопидогреля у определенных подгрупп пациентов, в частности быстрых метаболизаторов [35]. В крупном ретроспективном исследовании с участием 20 596 пациентов, получавших клопидогрель в связи с инфарктом миокарда, стенокардией и коронарной реваскуляризацией, лансопразол и пантопразол повышали, а рабепразол статистически значимо снижал риск серьезных сердечно-сосудистых событий. Эти данные подтверждены и другими исследованиями [10, 22, 33]. В целом результаты последних систематических обзоров и метаанализов [8, 32, 37] позволяют утверждать об отсутствии статистически и клинически значимого влияния рабепразола на антитромбоцитарный эффект клопидогреля.

Дополнительные плеiotропные эффекты рабепразола выгодно отличают его от других ИПП.

Гастропротективный эффект рабепразола является его уникальным свойством. Все проявления КЗЗ возникают при нарушении равновесия между агрессивными факторами и факторами защиты слизистой оболочки. Снижение секреции муцина слизистыми железами пищевода имеет важное значение в развитии ГЭРБ и коррелирует со степенью тяжести эрозивного эзофагита.

I. Sarosiek и соавт. показали статистически значимое повышение секреции муцина слизистыми железами пищевода и его концентрации в продуцируемой слизи у пациентов с эрозивным эзофагитом после курса терапии рабепразолом [36]. В работе Т. Skoczylas и соавт. показано значительное (на 167 %) статистически значимое увеличение секреции муцина слизистыми железами желудка на фоне 7-дневного лечения рабепразолом в дозе 20 мг [29]. В работе Т. Jaworski показано снижение выработки муцина на 67 % при приеме нестероидного противовоспалительного препарата (НПВС) напроксена и последующее ее увеличение на 40 % на фоне приема рабепразола [12]. Этот эффект имеет важное значение в терапии и профилактике НПВС-гастропатий.

До настоящего времени из всех ИПП цитопротективный эффект подтвержден только у рабепразола [38]. Таким образом, увеличение секреции слизи и концентрации муцина в слизистом слое наряду с угнетением кислотообразования служит неоспоримым преимуществом рабепразола по сравнению с другими ИПП.

Влияние рабепразола на моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта (нормализация скорости эвакуации пищи из желудка и accommodation желудка к поступающей пище) показано на здоровых добровольцах [28, 46].

Прямой антихеликобактерный эффект рабепразола продолжают изучать. Одним из возможных его механизмов является блокирование подвижности *H. pylori*, осуществляемой с помощью полярно расположенных жгутиков, необходимой для колонизации слизистой оболочки желудка и развития гастрита, которая является одним из важнейших факторов вирулентности. Из всех ИПП реальным подавляющим подвижность *H. pylori* действием обладает только рабепразол [41].

Усиление активности антибиотиков в присутствии рабепразола, в частности снижение в 4 раза минимальной ингибиторной концентрации метронидазола и амоксициллина при действии на штаммы *H. pylori* со множественной лекарственной устойчивостью, имеет важное практическое значение [11]. ИПП выводятся из

клетки *H. pylori* той же системой, что и антибиотиками, и могут конкурировать с последними за выход из клетки. В результате выход антибиотиков будет уменьшаться, что приведет к их накоплению внутри клетки *H. pylori* и усилению антибактериальной активности. В связи с особенностями химического строения у рабепразола эта «конкурентоспособность» наиболее выражена.

Таким образом, несмотря на длительное существование рабепразола на рынке, у данной молекулы обнаруживаются новые свойства, которые важны не только в теоретическом плане, но и в клинической практике.

Клиническая эффективность и безопасность всех без исключения лекарственных препаратов связана с их фармакологическими свойствами, которые в свою очередь обусловлены особенностями химического строения ЛВ. Все ИПП имеют аналогичный механизм действия (блокада H^+/K^+ АТФазы), что объясняет сходство их клинических эффектов. В то же время между препаратами существуют важные фармакологические отличия. Особенности химического строения и связанные с ним отличия фармакокинетики рабепразола определяют его индивидуальные свойства и преимущества в определенных клинических ситуациях.

В соответствии с действующими принципами и стандартами лечения фармакотерапия КЗЗ должна быть патогенетически обоснованной, быстро и качественно купировать симптомы заболевания, улучшать эндоскопическую, гистологическую и клиническую картину, обладать хорошей переносимостью, низкой частотой побочных эффектов, не взаимодействовать с другими препаратами, а также иметь приемлемое соотношение эффективность/стоимость.

Скорость купирования симптомов (изжоги/боли) влияет на субъективное состояние пациента, повышает его приверженность к лечению и, соответственно, эффективность терапии. Кроме того, препараты, фармакологический профиль которых характеризуется быстрым началом и сильным антисекреторным действием за счет сокращения общей длительности лечения, имеют существенное экономическое преимущество перед аналогами.

Рабепразол начинает оказывать действие раньше других ИПП, что объясняется его наиболее быстрой активацией в широком диапазоне рН. После перорального приема в дозе 20 мг антисекреторный эффект наступает в течение 1 ч и достигает максимума через 2–4 ч. Столь быстрое наступление эффекта является важнейшим клиническим преимуществом рабепразола, выгодно

отличающим его от других ИПП. Благодаря быстрому кислотосупрессивному эффекту рабепразола полноценного купирования симптоматики КЗЗ удается достигнуть у большей части пациентов уже в первые сутки терапии [27].

В ряде рандомизированных клинических исследований с помощью рН-мониторинга разные ИПП сравнивали по скорости достижения и времени удержания $pH > 3$ и $pH > 4$. Показано, что по этим показателям рабепразол превосходит пантопразол [43] и эзомепразол [42]. С клинической точки зрения более показательным критерием эффективности является доля пациентов, у которых однократный прием ИПП позволяет купировать симптом изжоги. Рабепразол в первый же день приема позволяет полностью купировать симптомы дневной изжоги у 64,0 % пациентов и ночной — у 69,2 % [27], а эзомепразол и пантопразол только у 24 и 20 % пациентов соответственно.

Время наступления клинической ремиссии является наиболее важным критерием эффективности лечения КЗЗ с позиции как врача, так и пациента. По данным рандомизированных клинических исследований, для 20 мг рабепразола этот показатель составляет от 1,5 до 2,5 дня (в среднем — 2 дня) [20], для 40 мг эзомепразола — 5–6 дней [10, 35, 37], а для 40 мг пантопразола — 8–10 дней.

Зависимость кислотосупрессивного эффекта от дозы характерна для всех ИПП, поэтому их эффективность следует оценивать только при сравнении эквивалентных доз, которые составляют для рабепразола — 20 мг/сут, лансопразола — 30 мг/сут, омепразола, пантопразола и эзомепразола — 40 мг/сут. Возможность применения рабепразола в более низких дозах определяется его способностью к накоплению в секреторных канальцах. В метаанализе 57 исследований, в котором для сравнительной оценки за единицу потенциальной кислотосупрессии принимали эффект от применения родоначальника класса ИПП — омепразола, показано, что рабепразол обладает наибольшим кислотосупрессивным потенциалом по сравнению с омепразолом, пантопразолом, лансопразолом и эзомепразолом [14]. Не только желательные, но и нежелательные побочные эффекты ИПП являются дозозависимыми, что дает рабепразолу дополнительные преимущества.

*Эрадикация *H. pylori** с использованием тройной или quadro-антихеликобактерной терапии обязательно включает ИПП. На эффективность терапии значительное влияние может оказывать тип метаболизма ИПП — у «быстрых» метабо-

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 ИППП в последнее время уделяется пристальное внимание в связи распространенностью безрецептурного применения этих препаратов. «Класс-специфические» побочные эффекты ИППП 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 В₁₂ [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 молекулярных мишеней, 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

1. Бездетко Н. В. Фармакоэкономические аспекты применения ингибиторов протонной помпы в терапии ГЭРБ // Ліки України. — 2011. — № 7. — С. 71—75.
2. Кулес 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.
3. Степанов Ю. М., Звягинцева Т. Д., Ткач С. М. Современные пути оптимизации кислотосупрессивной терапии // Здоров'я України. — 2016. — № 2 (40). — С. 34—35.
4. Чернобровий В. М., Мелашенко С. Г., Чернобровий В. В., Зайка С. В. Порівняльні особливості кислотопротинітучивальної ефективності Рабімаку (рабепразолу) у хворих з пептичною Н. pylori-асоційованою гастродуоденальною патологією, за даними експрес-гастро-pH-моніторингу // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 2. — С. 68—74.
5. 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.
6. 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.
7. Besancon M., Simon A., Sachs G. et al. Sites of reaction of the gastric H, K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272 (36). — P. 22438—22446.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Kawabata H., Habu Y., Tomioka H. et al. Effect of different proton pump inhibitors, differences in CYP2C19 genotype and antibiotic resistance on the eradication rate of Helicobacter pylori infection by a 1-week regimen of proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 17 (2). — P. 259—264.
14. 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.
15. Kodaira C., Uchida S., Yamada 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.
16. 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.
17. Lim P., Goh K., Wong B. CYP2C19 genotype and the PPIs-focus on rabeprazole // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 20. — P. S22—28.
18. McColl K., Kennerley P. Proton pump inhibitors-differences emerge in hepatic metabolism // Dig. Liver Dis. — 2002. — Vol. 34 (7). — P. 461—467.
19. 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.
20. 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, N 9. — P. 991—1000.
21. Mössner J. The indications, applications, and risks of proton pump inhibitors // Dtsch. Arztebl. Int. — 2016. — Bd. 113. — S. 477—483.
22. 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.
23. Ormeci 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. Pantofickova 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 gastroesophageal 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 assessment of patients with erosive esophagitis. The FAST trial investigators // *Aliment. 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. Sukhovershin 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, N7. — 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 фармакоеконіміки
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.