

# Новости гастроэнтерологии: в фокусе рабепразол

## Рабепразол в лечении ГЭРБ

Согласно современным стандартам лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), ингибиторы протонной помпы (ИПП) рекомендуют назначать больным с изжогой или кислотной регургитацией. Корейские ученые проанализировали точность выполнения положений Пштадского консенсуса врачами общей практики. К. J. Lee и соавт. (2011) рассмотрели особенности обследования и лечения 1197 больных ГЭРБ. Оказалось, что после проведения эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта в 72% случаев следует назначение антисекреторной терапии. Чаще всего (в 87% случаев) врачи общей практики рекомендуют больным ГЭРБ принимать ИПП, отдавая при этом предпочтение рабепразолу как при проведении инициальной (94%), так и в случае поддерживающей терапии ГЭРБ (30%).

Ученые из Медицинского университета г. Пратима (Индия) сравнили эффективность рабепразола и эзомепразола в лечении ГЭРБ. Пациентов рандомизировали на группы для приема 40 мг рабепразола (n=30) и 40 мг эзомепразола (n=30) на протяжении 4 нед (R. Maiti et al., 2011). Как показали результаты исследования, интенсивность изжоги и кислотной регургитации у больных значительно быстрее снижалась на фоне терапии рабепразолом по сравнению с таковой при лечении эзомепразолом (p=0,01). Качество жизни, оцененное при помощи шкалы QOLRAD (Quality of Life in Reflux and Dyspepsia), было выше у пациентов, принимавших рабепразол, чем у больных, получавших эзомепразол. Распространенность побочных эффектов была минимальной и сопоставимой в обеих группах. Проанализировав полученные данные, R. Maiti и коллеги сошлись во мнении, что рабепразол является более эффективным в лечении ГЭРБ, чем эзомепразол.

Особенности клинического течения заболевания могут повлиять на выбор ИПП. Например, применение некоторых препаратов этого класса у лиц с избыточной массой тела / ожирением сопровождается недостаточным кислотосупрессивным действием. Поэтому ученые из Миланского университета (Италия) попытались установить, какой ИПП наиболее целесообразно назначать больным ГЭРБ с сопутствующим ожирением. F. Rase и коллеги (2011) сравнивали клиническую эффективность рабепразола и омепразола в лечении эрозивного эзофагита у лиц с избыточной массой тела / ожирением (индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>). Пациентам, принявшим участие в исследовании, рекомендовали прием 20 мг рабепразола или 20 мг омепразола на протяжении 4-8 нед. После сравнения состояния слизистой пищевода у больных с ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> и ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> после завершения приема ИПП ученые отметили сопоставимую эффективность омепразола и рабепразола в заживлении эрозивного повреждения пищевода (n=542; p>0,05). Однако проанализировав особенности клинического течения заболевания в подгруппе пациентов с избыточной массой тела / ожирением, F. Rase и коллеги отметили более быстрое купирование приступов изжоги у больных, принимавших рабепразол, по сравнению с пациентами, получавшими омепразол (p<0,0001). Итальянские ученые считают наиболее целесообразным назначение

рабепразола больным ГЭРБ с сопутствующим ожирением / избыточной массой тела.

## Рабепразол и эрадикация *Helicobacter pylori*

Изучение эффективности и переносимости различных схем эрадикации *H. pylori* остается одной из актуальных проблем современной медицины. Исследование корейских ученых было посвящено оценке эффективности различных режимов эрадикационной терапии с использованием рабепразола (H.G. Park et al., 2012). В этом испытании приняли участие 348 пациентов, инфицированных *H. pylori*, ранее никогда не получавших антихеликобактерной терапии. Больных рандомизировали для проведения эрадикации *H. pylori* при помощи стандартной тройной схемы (20 мг рабепразола, 1000 мг амоксициллина, 500 мг кларитромицина 2 р/сут на протяжении 7 дней) или последовательного тройного режима (20 мг рабепразола, 500 мг кларитромицина, 500 мг метронидазола 2 р/сут в течение 5 дней).

Как показали данные ИТТ-анализа (intention-to-treat — результаты, которые получены в когорте пациентов, начавших получать лечение), процент эффективной эрадикации был значительно выше у больных, придерживавшихся последовательного режима приема препаратов, по сравнению с таковым у лиц, которым была рекомендована стандартная тройная схема, — 87,9 и 77,8% соответственно. Эти результаты были подтверждены РР-анализом (per protocol — данные, полученные в когорте больных, завершивших исследование в соответствии с протоколом). Таким образом, последовательная терапия чаще позволяла достичь успешной эрадикации, чем стандартная (в 76,0 и 62,2% случаев соответственно).

Ученые установили, что коэффициент успешной эрадикации при применении последовательного режима значительно превышал аналогичный показатель при приеме стандартной тройной схемы (ИТТ-популяция: p=0,002; РР-популяция: p=0,013); распространенность побочных эффектов была сопоставима в обеих когортах. Основываясь на полученных данных, авторы рекомендуют проводить последовательную 10-дневную терапию, подразумевающую назначение рабепразола, кларитромицина и метронидазола в качестве антихеликобактерной терапии первой линии.

Еще одним вопросом, вызывающим пристальное внимание ученых, является определение оптимальной длительности эрадикационной терапии. Греческие исследователи проанализировали эффективность 7-, 10- и 14-дневной стандартной тройной схемы антихеликобактерной терапии (S. Karatapanis et al., 2011). Выбирая ИПП для проведения эрадикации, S. Karatapanis и коллеги отдали предпочтение рабепразолу, подчеркнув при этом, что применение препарата, эффективность которого меньше зависит от полиморфизма гена CYP2C19, позволит добиться наилучших показателей. Пациентов рандомизировали для назначения стандартной тройной схемы антихеликобактерной терапии (20 мг рабепразола, 1000 мг амоксициллина, 500 мг кларитромицина 2 р/сут) на протяжении 7, 10 и 14 дней. Как показали данные ИТТ-анализа, частота достижения успешной эрадикации *H. pylori* при 7-дневном курсе составила 74,5%, при использовании 10-дневного режима — 80,6%, а при

назначении 14-дневной схемы — 90,2%. Подобные данные были получены в ходе РР-анализа: эффективность 7-дневного режима — 76%, 10-дневной схемы — 83%, 14-дневной терапии — 93,9%. Распространенность побочных эффектов была сопоставима во всех группах. Проанализировав полученные данные, греческие ученые пришли к выводу, что наиболее приемлемыми схемами эрадикации *H. pylori* являются 10- и 14-дневные режимы с включением рабепразола (эрадикация не менее 80%).

В настоящее время одной из самых diskutabelных проблем является возможность уменьшения дозировки антибактериальных препаратов при проведении эрадикационной терапии. Ливанские ученые под руководством N.M. Mansour (2011) исследовали эффективность и безопасность приема стандартной и половинной доз препаратов, используемых в схемах антихеликобактерной терапии. В испытании приняли участие 115 пациентов (59 женщин, 56 мужчин, средний возраст 47,1±14,0 лет), инфицированных *H. pylori*. Участников разделили на две группы: пациенты группы А (n=58) получали стандартные дозы препаратов (рабепразол 20 мг, амоксициллин 1000 мг, кларитромицин 500 мг) 2 р/день на протяжении 10 дней; больные группы В (n=57) принимали эти лекарственные средства в половинной дозе (рабепразол 10 мг, амоксициллин 500 мг, кларитромицин 250 мг) 2 р/день в течение 10 дней. Эффективность лечения контролировали при помощи дыхательного теста, который проводили не ранее, чем через 4 нед после завершения лечения и минимум через 2 нед после прекращения приема кислото-супрессивных препаратов.

Оказалось, что эффективность эрадикационной терапии в обеих группах была сопоставимой. Эти данные были получены как в когорте пациентов, начавших получать лечение (ИТТ-анализ: группа А — 77,6% (45/58); группа В — 77,2% (45/57); p=1,00), так и среди больных, завершивших терапию в соответствии с протоколом исследования (РР-анализ: группа А — 78,9% (45/57); группа В — 81,5% (44/54); p=0,81). Побочные явления чаще развивались у пациентов, получавших стандартные дозы препаратов, чем у больных, принимавших половинные дозы лекарственных средств (64,9 и 40,4% соответственно; p=0,014). Стоимость лечения в группе В была значительно ниже, чем в группе А (p<0,05).

Проанализировав полученные данные, ученые пришли к выводу, что 10-дневный режим эрадикации *H. pylori* с использованием половинной дозировки рабепразола, амоксициллина, кларитромицина экономически более доступен, лучше переносится и имеет такую же эффективность, как схема, предусматривающая применение стандартных доз указанных препаратов.

## Рабепразол и антиагрегантная терапия

Известно, что частота желудочно-кишечных кровотечений при применении комбинированной терапии тиклопидином и аспирином выше таковой на фоне монотерапии аспирином. Действующие рекомендации по ведению больных, получающих комбинированную антиагрегантную терапию, предусматривают обязательное профилактическое назначение ИПП. Однако существует мнение, что ИПП могут ингибировать метаболизм тиклопидина,

снижая тем самым эффективность антиагрегантной терапии.

Японские ученые (Y. Kinoshita et al., 2011) исследовали влияние омепразола и рабепразола на метаболизм тиклопидина, рассчитывая значения константы ингибирования — K(i) — этого антиагреганта для каждого ИПП. Y. Kinoshita и коллеги установили, что значения K(i) для омепразола и рабепразола составляют 1,4 и 12,7 мМ соответственно. Кроме того, ингибирующее влияние омепразола (78,6±0,05%) значительно превосходит таковое рабепразола (24,2±0,05%; p<0,001). Исследователи зафиксировали отрицательную корреляционную связь между ингибирующим воздействием омепразола и активностью изофермента системы цитохрома CYP2C19 (r=-0,909; p<0,001). Таким образом, в условиях in vitro омепразол более значимо ингибирует метаболизм тиклопидина, чем рабепразол; поэтому ученые считают, что прием рабепразола больным, которые получают комбинированную терапию тиклопидином и аспирином, предпочтительнее, чем применение омепразола.

## Рабепразол и послеоперационный рефлюкс-эзофагит

Известно, что проведение тотальной гастрэктомии в большинстве случаев приводит к развитию рефлюкс-эзофагита, обусловленного забросом желчи или панкреатического секрета в пищевод. Предполагается, что наиболее эффективным методом лечения постоперационного рефлюкс-эзофагита может быть назначение ИПП. Японские ученые (H. Imamoto et al., 2011) опубликовали результаты исследования, посвященного изучению целесообразности применения рабепразола в лечении рефлюкс-эзофагита, спровоцированного проведением оперативного вмешательства. Лабораторным животным (16 половозрелым крысам-самцам линии Вистар) выполняли тотальную гастрэктомию и накладывали эзофагододеностому для поступления желчи в пищевод и создания условий для развития рефлюкса. Через неделю с момента проведения оперативного вмешательства грызунам вводили рабепразол из расчета 30 мг/кг или физиологический раствор на протяжении 3 нед. Как показали результаты испытания, прием рабепразола значительно уменьшал активность воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода и предупреждал гиперплазию эзофагеальных клеток. H. Imamoto и коллеги зафиксировали снижение экспрессии ЦОГ-2 и простагландина E<sub>2</sub>, а также уменьшение агрессивного воздействия желчных кислот на слизистую оболочку пищевода у подопытных животных, получавших рабепразол. Полученные данные ученые объясняют протекторным действием рабепразола; предполагается, что применение этого препарата может быть эффективным в лечении послеоперационного желчного рефлюкса.

## Рабепразол: новые формы выпуска

Относительно недавно была представлена новая форма выпуска рабепразола с пролонгированным высвобождением (увеличение продолжительности действия лекарственного средства обеспечивается замедлением его высвобождения). Ретардные лекарственные формы в отличие от пролонгированных способствуют созданию в организме запаса лекарственного средства и его последующему медленному

высвобождению. Канадские ученые под руководством G. Morelli (2011) изучали фармакодинамические и фармакокинетические свойства пролонгированной и ретардной форм выпуска рабепразола по сравнению с таковыми стандартной лекарственной формы эзомепразола (40 мг). Исследователи установили, что однократный прием таблеток рабепразола (50 мг) с пролонгированным высвобождением в течение 5 дней позволяет достичь более выраженной кислотосупрессии на протяжении 24 ч, чем применение эзомепразола (40 мг) или ретардной формы выпуска рабепразола (20 мг).

Эффективность пролонгированной формы выпуска рабепразола в лечении эрозивного эзофагита исследовали также американские ученые (L. Laine et al., 2011). Больные рефлюкс-эзофагитом степени С-Д по Лос-Анджелесской классификации (n=2130) были рандомизированы для приема таблеток рабепразола (50 мг) с пролонгированным высвобождением или эзомепразола (40 мг) 1 р/сут на протяжении 8 нед. Оказалось, что действие пролонгированной формы выпуска рабепразола не имеет преимуществ по сравнению с таковым эзомепразола в восстановлении слизистой оболочки пищевода по завершению 8-недельной терапии (80,0 vs 75,0% соответственно). Частота заживления эрозивно-деструктивных повреждений пищевода и уменьшение интенсивности изжоги через 4 нед лечения также существенно не отличались в группах приема пролонгированной формы рабепразола и эзомепразола — 54,8 vs 50,3% и 48,3 vs 48,2% соответственно. На основании полученных данных L. Laine и коллеги сделали вывод, что пролонгированная форма выпуска рабепразола так же эффективна в лечении эзофагитов высоких градаций, как и стандартная лекарственная форма эзомепразола.

#### Рабепразол: возможные показания к применению

В последние годы проблема паразитарных заболеваний становится все более актуальной для населения многих стран мира. Мексиканские ученые исследовали антипаразитарные свойства различных препаратов в условиях *in vitro*, уделив особое внимание ИПП. J. Perez-Villanueva и соавт. (2011) проанализировали антипротозойную активность омепразола, лансопразола, рабепразола и пантопразола в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis* и *Entamoeba histolytica*. Исследователи определяли среднюю подавляющую концентрацию (ПК<sub>50</sub>) для каждого препарата. Оказалось, что наибольшие значения ПК<sub>50</sub> имели рабепразол и пантопразол, при этом ПК<sub>50</sub> этих ИПП превосходила таковую метронидазола — препарата выбора в лечении паразитарных заболеваний, вызванных *T. vaginalis*, *G. intestinalis* и *E. histolytica*. По мнению ученых, некоторые ИПП (рабепразол, пантопразол) могут успешно применяться в качестве антипаразитарных средств.

#### Рабепразол: доступность отечественному потребителю

В настоящее время на украинском фармацевтическом рынке присутствует несколько препаратов, содержащих в качестве действующего вещества рабепразол. Одним из таких лекарственных средств, доступных отечественному потребителю, является генерический рабепразол, выпускаемый компанией «Мега Лайфсайенсиз ПТИ Лтд» (Австралия) под торговым названием Барол. Эффективность Барола в лечении различных кислотозависимых заболеваний была подтверждена многими украинскими учеными. Ю.В. Линецкий и соавт. (2008), О.В. Орловский (2008), Н.В. Харченко

и соавт. (2009) показали целесообразность включения данного препарата в схемы антитрихомонадной терапии у пациентов с язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori*. В.П. Шипулин и соавт. (2007), А.С. Свиницкий (2007), В.Н. Чернобровый и соавт. (2009) установили, что применение средства позволяет быстро и эффективно купировать изжогу у больных рефлюкс-эзофагитом. Сравнив эффективность Барола и омепразола в лечении язв двенадцатиперстной кишки, Т.Д. Никула и соавт. (2007) пришли к выводу, что применение первого препарата чаще позволяет добиться заживления пептических язв.

На фармацевтическом рынке Украины представлена новая форма выпуска препарата Барол: теперь в упаковке содержится 14 капсул, содержащих 10 или 20 мг рабепразола в виде кишечнорастворимых

пеллет. Сочетание доступной стоимости и доказанной эффективности делает препарат привлекательным и доступным генерическим рабепразолом для отечественного потребителя.

#### Литература

1. Lee K.J. Practice pattern of gastroenterologists for the management of GERD under the minimal influence of the insurance reimbursement guideline: a multicenter prospective observational study. — *J Korean Med Sci.* — 2011 Dec; 26 (12): 1613-1618. Epub 2011 Nov 29.
2. Maiti R. Rabeprazole and esomeprazole in mild-to-moderate erosive gastroesophageal reflux disease: A comparative study of efficacy and safety. — *J Pharmacol Pharmacother.* — 2011 Jul; 2 (3): 150-157.
3. Pace F. Does BMI affect the clinical efficacy of proton pump inhibitor therapy in GERD? The case for rabeprazole. — *Eur J Gastroenterol Hepatol.* — 2011 Oct; 23 (10): 845-851.
4. Park H.G. Randomised clinical trial: a comparative study of 10-day sequential therapy with 7-day standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in naïve patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Jan; 35 (1): 56-65. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04902.x. Epub 2011 Nov 8.
5. Karatapanis S. 7, 10 and 14-days rabeprazole-based standard triple therapies for *H. pylori* eradication: are they still effective? A randomized trial. — *Acta Gastroenterol Belg.* — 2011 Sep; 74 (3): 407-412.
6. Mansour N.M. A randomized trial of standard-dose versus half-dose rabeprazole, clarithromycin, and amoxicillin in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. — *Eur J Gastroenterol Hepatol.* — 2011 Oct; 23 (10): 865-870.
7. Kinoshita Y. Comparison of the effects of omeprazole and rabeprazole on ticlopidine metabolism *in vitro*. — *J Pharmacol Sci.* — 2011; 117 (1): 19-26. Epub 2011 Aug 6.
8. Imamoto H. Effect of PPI (rabeprazole) on reflux esophagitis after total gastrectomy. — *Hepatogastroenterology.* — 2011 Sep-Oct; 58 (110-111): 1574-1579. doi: 10.5754/hge10829. Epub 2011 Jul 15.
9. Morelli G. An open-label, parallel, multiple-dose study comparing the pharmacokinetics and gastric acid suppression of rabeprazole extended-release with esomeprazole 40 mg and rabeprazole delayed-release 20 mg in healthy volunteers. — *Aliment Pharmacol Ther.* — 2011 Apr; 33 (7): 845-854. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04580.x. Epub 2011 Jan 28.
10. Laine L. Randomised clinical trial: a novel rabeprazole extended release 50 mg formulation vs. esomeprazole 40 mg in healing of moderate-to-severe erosive oesophagitis — the results of two double-blind studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Jan; 33 (2): 203-212. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04516.x. Epub 2010 Nov 30.
11. Perez-Villanueva J. Antiprotazoal activity of proton-pump inhibitors. — *Bioorg Med Chem Lett.* — 2011 Dec 15; 21 (24): 7351-7354. Epub 2011 Oct 14.

Підготувала Лада Матвеева



# БАРОЛ

Рабепразол капсули 10 мг та 20 мг

Усуває симптоми в першу  
годину після прийому

24 години стабільної кислотосупресії  
та відсутність взаємодії  
з іншими препаратами

7 успішних клінічних  
апробацій в Україні



Швидкий ефект  
доступний всім

Найбільш приваблива  
ціна для пацієнтів



MEGA  
We Care

Представництво МЕГА ЛАЙФСАЙЕНСІЗ ПТИ ЛТД:  
03035, Київ, Солом'янська пл., 2, офіс 706  
Тел.: (044) 248-80-16, тел./факс: (044) 537-01-60  
www.megawecare.com

P/c № UA/4467/01/02 від 24.04.2006р.