

МАКЛЕОДС –
фармацевтична компанія
№ 1 у світі
за кількістю Прекваліфікацій ВООЗ*

*На сьогодні МАКЛЕОДС
 представлена у 80-ти
 країнах світу
 та випускає більше 700 видів
 різних препаратів
 і активних субстанцій*



РАБІМАК

Рабепразол таблетки 10 і 20 мг

*Швидкий, тривалий
 та безпечний
 контроль кислотності
 за доступною ціною!*



* Прекваліфікація ВООЗ - оцінка якості готових лікарських форм і активних субстанцій на основі інформації, наданої виробником, та інспекцією ВООЗ заводів компанії-виробника. Препарати, які пройшли прекваліфікацію ВООЗ, допускаються до закупівлі фондами та благодійними організаціями.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних представників. Рабімак. Р.П. МОЗ України UA/3161/01/01 Наказ № 626 від 25.09.2015
 Склад: діюча речовина: рабепразол; 1 таблетка містить рабепразолу натрію 10 мг або 20 мг; допоміжні речовини: таблетки по 10 мг: маніт (Е 421), гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, магнію оксид важкий, повідон, натрію гідроксид, тальк, магнію стеарат, етилцелюлоза, заліза оксид червоний (Е 172), титану діоксид (Е 171), метакрилатного сополімеру дисперсія, триетилцитрат; таблетки по 20 мг: маніт (Е 421), гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, магнію оксид важкий, повідон, натрію гідроксид, тальк, магнію стеарат, етилцелюлоза, заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид (Е 171), метакрилатного сополімеру дисперсія, триетилцитрат. Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні. Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонної помпи. Код АТХ А02В С04. Фармакологічні властивості. Механізм дії. Рабепразол натрію належить до класу антисекреторних сполук, заміщених бензimidazolів, не має антихолінергічних властивостей і не є антагоністом гістамінових H2-рецепторів, але пригнічує секрецію шлункової кислоти шляхом специфічного пригнічення ферменту H⁺/K⁺-АТФ-ази на секреторній поверхні парієтальних клітин шлунка (кислотний, або протонний насос). Ефект є дозозалежним та призводить до інгібування як базального, так і стимульованого виділення кислоти, незалежно від подразника. Показання. Активна пептична виразка дванадцятипалої кишки; активна доброякісна виразка шлунка; ерозивна або виразкова гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ); довготривале лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (підтримувальна терапія ГЕРХ), симптоматичне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби від помірного до дуже тяжкого ступеня (симптоматичне лікування ГЕРХ); синдром Золлінгера-Еллісона; у комбінації з відповідними антибактеріальними терапевтичними схемами для ерадикації *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у пацієнтів з пептичною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки. Протипоказання. Препарат протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до рабепразолу натрію, заміщених бензimidazolів або будь-якого іншого інгредієнта препарату. Період вагітності або годування груддю. Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося, були головний біль, діарея, абдомінальний біль, астения, метеоризм, висипання та сухість у роті. Побічні ефекти, що спостерігалися, були здебільшого незначними, помірними і швидко минали. Інфекції, анемія, еозинофілія, еритроцитопенія, лімфопенія, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, гіперчутливість, анорексія, гіпомagneмія, гіпонатріємія, безсоння, знервованість, депресія, сплутаність свідомості, головний біль, запаморочення, сонливість, слабкість у кінцівках, оніміння кінцівок, гіпестезія, зниження сили стиснення кисті, порушення мовлення, дезорієнтація, делірій, кома, розлади зору, збільшення внутрішньоочного тиску, периферичні набряки, артеріальна гіпертензія, пальпітація, кашель, фарингіт, риніт, бронхіт, синусит, діарея, блювання, нудота, біль у животі, запор, метеоризм, відчуття переповнення та тяжкості у шлунку, кандидоз, диспепсія, збільшення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ), ЛДГ, гамма-глутамілтрансферази, лужної фосфатази, загального білірубину, збільшення маси тіла, протеїнурія, збільшення рівня загального холестерину, тригліцеридів, азоту сечовини, підвищення рівня ТСГ, КФК, сечової кислоти, глюкози сечі, гіперамоніємія. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкції для медичного застосування.

Рабепразол: когда скорость имеет значение

Несмотря на без преувеличения революционные успехи, достигнутые в последние два десятилетия в понимании этиопатогенеза кислотозависимых заболеваний (КЗЗ), они продолжают оставаться одной из ключевых проблем современной гастроэнтерологии, и грамотное ведение пациентов с данной патологией – по-прежнему не простая задача. Наиболее распространенными в популяции КЗЗ являются гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также хронический панкреатит. В настоящее время бесспорные лидирующие позиции в лечении КЗЗ занимают ингибиторы протонной помпы (ИПП) как наиболее мощные и безопасные антисекреторные препараты.

Все ИПП имеют принципиально аналогичный механизм действия (блокада H⁺/K⁺-АТФазы), обеспечивающий сходство их клинических эффектов, однако при этом каждый ИПП имеет особенности фармакокинетики, определяющие их индивидуальные свойства. В частности, ИПП отличаются друг от друга по таким характеристикам, как скорость наступления и продолжительность антисекреторного эффекта, рН-селективность, особенности метаболизма, межлекарственные взаимодействия и др. В некоторых клинических ситуациях эти внутрикласовые различия могут иметь весьма существенное практическое значение (Д.С. Бордин, 2011).

Как известно, наступление эффекта от применения ИПП зависит от скорости превращения пролекарства в активную форму. Наиболее быстрый кислотосупрессивный эффект обеспечивает рабепразол, который переходит в активную форму намного быстрее, чем другие ИПП, и активнее накапливается в канальцах в концентрации, достаточной для ингибирования большинства протонных помп (Л.В. Прохорова, 2007; М.Ф. Осипенко и соавт., 2014). Биодоступность рабепразола в первые сутки приема выше по сравнению с другими ИПП (К.М. Fock et al., 2008). Кроме того, рабепразол способен активироваться в широком диапазоне рН (в том числе при высоких значениях рН, в умеренно кислой среде), с чем также связывается его быстрый антисекреторный эффект (М.Ю. Надинская, 2004). После приема рабепразола внутрь в дозе 20 мг антисекреторный эффект наступает в течение 1 ч и достигает максимума через 2-4 ч. Столь быстрое наступление эффекта, безусловно, является важнейшим клиническим преимуществом рабепразола, выгодно отличающим его от других представителей данного класса лекарственных средств.

Во-первых, благодаря быстрому кислотосупрессивному эффекту достигается полноценное купирование симптоматики КЗЗ уже в первые сутки терапии у большей части пациентов. Так, Р. Мінег и соавт. (2002) показали, что рабепразол в дозе 10 и 20 мг быстро и эффективно облегчает изжогу у пациентов с не эрозивной ГЭРБ средней степени тяжести, при этом значимое улучшение состояния наблюдается уже в первый день приема. Кроме того, на фоне приема рабепразола купируется и большинство других симптомов, ассоциированных с ГЭРБ (тошнота, отрыжка, регургитация, ощущение быстрого насыщения). Аналогичные результаты были получены J.L. Barnett и M. Robinson (2001). В метаанализе 57 исследований, в котором для сравнительной оценки за единицу потенциальной кислотосупрессии принимали эффект от применения родоначальника класса ИПП омепразола, было показано, что, по сравнению с омепразолом, пантопразолом, лансопразолом и эзомепразолом, наибольшим кислотосупрессивным потенциалом обладает рабепразол (J. Kirchheiner et al., 2009).

Во-вторых, скорость наступления антисекреторного эффекта оказывает непосредственное влияние на приверженность пациента к терапии, а значит – и на ее итоговую эффективность. Как показали результаты исследования с участием больных с разными формами ГЭРБ, самая низкая приверженность к лечению отмечается у пациентов с неэрозивной ГЭРБ (E.M. van Soest, P.D. Siersema, J.P. Dieleman et al., 2006). Именно для таких пациентов очень важно, чтобы препарат купировал симптомы уже в первый день приема, поскольку чем эффективнее и быстрее удастся облегчить симптомы заболевания, тем выше приверженность к лечению. Поэтому в тех клинических ситуациях, когда для врача и пациента особенно важно быстрое достижение антисекреторного эффекта, именно рабепразол – препарат выбора.

Следует отметить, что низкая приверженность к терапии является одной из основных причин рефрактерного течения ГЭРБ, под которым подразумевается неполный ответ на терапию ИПП или же его отсутствие. Другими причинами рефрактерного течения ГЭРБ являются избыточная масса тела и ожирение, наличие эпизодов ночных рефлюксов (так называемые ночные кислотные прорывы), слабых и слабощелочных рефлюксов, генетически детерминированного полиморфизма изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 цитохрома P450, а также наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (А.С. Труханов, 2015). У пациентов с наличием данных факторов также можно рекомендовать назначение рабепразола, поскольку, как свидетельствуют данные клинических исследований, он эффективнее многих других ИПП снижает интрагастральный рН не только днем, но и ночью (в том числе – у пациентов с ожирением) и его эффективность не зависит от наличия у пациентов быстрого или медленного типа метаболизма изофермента CYP2C19. Так, в ходе сравнительного рандомизированного клинического исследования по изучению эффекта однократных доз рабепразола 20 мг и пантопразола 40 мг (P. Mінег, V. Delemos, J. Xiang et al., 2010) было показано, что у пациентов с ГЭРБ и ночной изжогой в анамнезе рабепразол достоверно

более длительно поддерживает интрагастральный рН >4 как в течение дня (51% времени в сравнении с 42,2%; p<0,001), так и ночью (32% в сравнении с 16,9%; p<0,001). Было установлено, что однократная доза рабепразола 10 мг обеспечивает достоверно (p<0,01) более выраженное повышение рН кислого рефлюктата у пациентов с пептической язвой, чем омепразол в дозе 20 мг и пантопразол в дозе 40 мг (J.Y. Luo et al., 2003).

Выбор ИПП и эффективность эрадикационной терапии

В настоящее время ИПП являются неотъемлемым компонентом эрадикации *H. pylori* и используются во всех схемах антихеликобактерной терапии (тройной или квадро). Это обусловлено тем, что в условиях пониженной кислотности желудочного сока, которая достигается путем применения ИПП, усиливается активность антибактериальных препаратов и ухудшаются условия среды для жизнедеятельности *H. pylori*. Кроме того, установлено, что ИПП обладают и собственной антихеликобактерной активностью.

В то же время в последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих о существенном снижении эффективности стандартных схем тройной антихеликобактерной терапии, которое в первую очередь обусловлено увеличением антибиотикорезистентности *H. pylori*. Во многих странах мира эффективность стандартной тройной схемы эрадикации (ИПП + амоксициллин + кларитромицин), наиболее широко используемой в качестве терапии первой линии, снизилась до неприемлемого уровня <80% (J. Neo, S.W. Jeon, 2014). Среди рассматриваемых в настоящее время потенциальных путей повышения эффективности антихеликобактерной терапии особый интерес вызывает вопрос о том, какое влияние на этот показатель может оказать выбор того или иного ИПП, включаемого в состав схемы эрадикации. Различия, которые отмечаются в эффективности эрадикации *H. pylori* при использовании тех или иных ИПП, могут быть обусловлены особенностями их метаболизма, которые, в свою очередь сказываются на степени выраженности кислотосупрессии и связанной с ней активности антибактериальных средств. Известно, что метаболизм ИПП осуществляется преимущественно ферментом CYP2C19 суперсемейства цитохрома P450. Известно 17 изоформ данного фермента, определяющих быстрый, промежуточный и замедленный метаболизм препаратов (A. Dadabhai, F.K. Friedenber, 2009). Поскольку скорость метаболизма ИПП у быстрых и промежуточных метаболизаторов выше, это приводит к ослаблению их клинической эффективности (менее значимому снижению желудочной секреции) и ухудшает результаты эрадикационной терапии в целом (С.М. Ткач и соавт., 2006; T. Furuta et al., 2007). Так, показано, что у быстрых метаболизаторов отмечается достоверно меньшая частота успешной эрадикации *H. pylori* при использовании таких ИПП, как омепразол и лансопразол; при этом при применении у них рабепразола эффективность антихеликобактерной терапии не снижалась. Аналогичные данные были получены и в отношении частоты заживления поврежденной слизистой оболочки пищевода при эзофагите, которая у быстрых метаболизаторов была ниже при применении лансопразола, но не рабепразола (К.М. Fock et al., 2008). Очевидно, что это может быть объяснено иным, преимущественно неферментным путем метаболизма рабепразола (В.Т. Ивашкин, 2013). Поскольку в повседневной клинической практике гастроэнтеролог не располагает диагностическими возможностями для определения типа метаболизма ИПП, характерного для конкретного пациента, реальным вариантом решения проблемы потенциального снижения эффективности антихеликобактерной терапии может быть назначение в составе схем эрадикации ИПП, метаболизируемых вне CYP2C19 – в частности, рабепразола. В этом контексте примечательно, что в утвержденной Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США Инструкции по медицинскому применению оригинального препарата рабепразола Aciphex (таблетки с замедленным высвобождением действующего вещества) эрадикация *H. pylori* с целью снижения риска рецидива язвы двенадцатиперстной кишки выделена в качестве отдельного показания, в то время как в Инструкции по медицинскому применению оригинального препарата пантопразола Protonix (таблетки с замедленным высвобождением действующего вещества) – нет.

Повышение эффективности эрадикации *H. pylori* на фоне применения рабепразола убедительно подтверждается данными метаанализа 35 исследований с участием 5998 пациентов с хеликобактерной инфекцией (A.G. McNicholl et al., 2012). Его результаты продемонстрировали статистически достоверное преимущество рабепразола в сравнении с ИПП первого поколения (омепразолом, лансопразолом и пантопразолом) в плане эффективности эрадикации *H. pylori*:

80,5% в сравнении с 76,2%; ОР=1,21(1,02-1,42). Проведенный в специально выделенной подгруппе быстрых метаболизаторов субанализ также подтвердил более высокие показатели эффективности эрадикации при применении ИПП нового поколения, в частности рабепразола, чем при использовании ИПП первого поколения: ОР=1,37 (1,02-1,84).

В систематическом обзоре 20 клинических исследований, посвященном оценке влияния генетического полиморфизма CYP2C19 на эффективность тройной схемы эрадикации *H. pylori* на основе ИПП, также были продемонстрированы аналогичные различия между рабепразолом и такими ИПП первого поколения, как омепразол и лансопразол (F. Zhao, J. Wang, Y. Yang et al., 2008). При применении тройной терапии на основе омепразола и лансопразола отмечались статистически достоверно более низкие показатели эффективности эрадикации у пациентов, являющихся гомозиготными быстрыми метаболизаторами, чем у медленных метаболизаторов и гетерозиготных быстрых метаболизаторов. Эффективность схемы эрадикации на основе рабепразола, напротив, не зависела от генетического полиморфизма CYP2C19 и являлась стабильной у пациентов со всеми указанными типами метаболизма.

Крайне интересные данные были получены и при исследовании того влияния, которое оказывает рабепразол на штаммы *H. pylori*, обладающие множественной антибиотикорезистентностью. Среди 5 ИПП, используемых в схемах антихеликобактерной терапии, именно рабепразол наиболее эффективно и статистически значимо снижал минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) различных антибиотиков, используемых с целью эрадикации мультирезистентных штаммов *H. pylori* (Z. Zhang, Z.Q. Liu, P.Y. Zheng et al., 2010). Ранее было также показано, что рабепразол обладает прямым антихеликобактерным эффектом, который реализуется в том числе и за счет подавления подвижности *H. pylori* – одного из факторов вирулентности, необходимого этой бактерии для колонизации слизистой оболочки желудка. Концентрации препарата, требующиеся для подавления активности *H. pylori* на 50%, составляют 0,25, 16, 16 и более 64 мг/мл для тиюэфирного производного рабепразола, самого рабепразола, лансопразола и омепразола соответственно. Таким образом, в сравнении с изученными в данном исследовании ИПП первого поколения именно рабепразол оказывает наиболее выраженное угнетающее действие на подвижность *H. pylori* (N. Tsutsui et al., 2000).

Эффективность рабепразола в лечении панкреатита

Как известно, на фоне гиперацидного хронического гастрита нередко развивается хронический панкреатит, что особенно характерно для пациентов, злоупотребляющих алкоголем. Поскольку одной из основных терапевтических задач при остром панкреатите и обострении хронического панкреатита является купирование абдоминального болевого синдрома и создание функционального покоя поджелудочной железы посредством подавления ее экзокринной функции, назначение столь мощных антисекреторных препаратов, как ИПП, представляется патогенетически обоснованным. ИПП опосредованно подавляют панкреатическую секрецию, ингибируя синтез соляной кислоты, что приводит к уменьшению синтеза секретина и холецистокинина. ИПП при хроническом панкреатите способствуют купированию болевого синдрома за счет подавления секреции и снижения интрапанкреатического давления. Показано, что при включении рабепразола в комплексное лечение пациентов с хроническим панкреатитом отмечается быстрое (уже в первые часы и дни терапии) снижение кислотности желудочного и дуоденального содержимого, быстрое уменьшение интенсивности абдоминального болевого синдрома, а также уменьшение размера поджелудочной железы и диаметра главного панкреатического протока по данным МРТ (О.А. Саблин и соавт., 2002).

Таким образом, рабепразол характеризуется быстрым и предсказуемым антисекреторным эффектом, не зависящим от индивидуальных особенностей печеночного метаболизма в связи с преобладанием неферментного пути. Учитывая тот факт, что пациенты с КЗЗ, как правило, нуждаются в достаточно продолжительной поддерживающей терапии ИПП (иногда она может длиться годами), вполне оправданным решением представляется выбор качественного генерика рабепразола, доступного по стоимости большинству пациентов. Именно таким препаратом является эффективный и высококачественный генерик рабепразола Рабимак, который недавно был выведен на фармацевтический рынок Украины компанией Macleods Pharmaceuticals Ltd. Надемся, что гастроэнтерологи по достоинству оценят эту новинку, и Рабимак займет достойное место в ряду современных генерических ИПП.

Подготовила Елена Терещенко