

В.В. ЦУКАНОВ, д.м.н., профессор, **Э.В. КАСПАРОВ**, д.м.н., профессор, **А.В. ВАСЮТИН**, к.м.н., **Ю.Л. ТОНКИХ**, к.м.н., **О.В. ПЕРЕТЯТКО**
Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАБЕПРАЗОЛА

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Выполнен анализ современных данных об эффективности рабепразола в лечении кислотозависимых заболеваний. Европейский консенсус Маастрихт-5 рекомендует предпочтительное применение рабепразола в схемах эрадикации *Helicobacter pylori*. Клинические исследования подтвердили высокую эффективность рабепразола для лечения ГЭРБ и профилактики НПВП-гастропатий. Современным и эффективным дженериком рабепразола является препарат Рабиет®.

Ключевые слова: кислотозависимые заболевания, рабепразол, *Helicobacter pylori*, ГЭРБ.

V.V. TSUKANOV, MD, Prof., E.V. KASPAROV, MD, Prof., A.V. VASYUTIN, PhD in medicine, Y.L. TONKIKH, PhD in medicine, O.V. PERETYATKO
Federal Research Center of Krasnoyarsk Scientific Center», Siberian branch of the Russian Academy of Sciences, separated sub-division «Scientific-research Institute of medical problems of the North», Krasnoyarsk

EFFECTIVENESS OF RABEPRAZOLE FOR THE TREATMENT OF ACID-RELATED DISEASES

The analysis of modern data about the effectiveness of rabeprazole in the treatment of acid-related diseases is performed. The European Consensus Maastricht 5 recommends a preferred use of rabeprazole for the treatment of GERD, and prevention of NSAID-induced gastropathy. Modern and effective generic of rabeprazole is Rabiet.

Keywords: acid-related diseases, rabeprazole, *Helicobacter pylori*, GERD.

Наиболее актуальные аспекты применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) для ведения пациентов с кислотозависимыми заболеваниями включают:

1. Эрадикацию *Helicobacter pylori*.
2. Терапию пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).
3. Профилактику гастродуоденальных кровотечений у пациентов, систематически получающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и антитромбоцитарные средства.

РАБЕПРАЗОЛ И ЭРАДИКАЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI*

Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* зависит от многих факторов, среди которых имеет важное значение выбор ИПП [1]. В настоящее время доказано, что эффективность ингибиторов протонной помпы зависит от полиморфизма цитохрома CYP2C19. Большинство ингибиторов протонной помпы, включая омепразол, лансопразол и пантопразол, интенсивно метаболизируются в системе цитохрома CYP2C19 [2]. Однако эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* с применением рабепразола достоверно выше, что доказано результатами различных метаанализов, в том числе современного метаанализа по 35 исследованиям (5 998 человек) и мультицентрового исследования в Японии, в ходе которого тройную семидневную терапию, включающую рабепразол, применяли для эрадикации *Helicobacter pylori* у 3 162 человек и эффективность лечения составила 80,7% [3–6]. В опубликованном в 2017 г. европейском консенсусе Маастрихт-5 официально рекомендуется применять преимущественно рабепразол и эзомепразол в схемах эрадикации первой и второй линии [7]. Таким образом, рабепразол можно

считать надежным и эффективным ингибитором протонной помпы, действие которого не зависит от полиморфизма в системе CYP2C19.

Для практических врачей целесообразно повторить основные постулаты европейского консенсуса Маастрихт-5. В регионах с низкой резистентностью *Helicobacter pylori* к кларитромицину в качестве терапии первой линии может применяться тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксицилин) в течение 14 дней. В регионах с резистентностью *Helicobacter pylori* к кларитромицину выше 15% в качестве схемы первой линии для эрадикации рекомендуется квадротерапия с висмутом или конкомитантная терапия (ИПП + амоксицилин + кларитромицин + метронидазол). После неудачи терапии первой линии в качестве схемы второй линии целесообразны квадротерапия с висмутом (Новобисмол) или тройная терапия с фторхинолоном (ИПП + амоксицилин + левофлоксацин) или конкомитантная схема [7].

РАБЕПРАЗОЛ И ЛЕЧЕНИЕ ГЭРБ

В настоящее время ГЭРБ является самой частой патологией органов пищеварения [8, 9]. Наиболее эффективными препаратами для лечения патологии пищевода являются ИПП [10]. Вместе с тем в последние десятилетия возникла проблема резистентной к ИПП ГЭРБ. В настоящее время принято считать, что рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) является форма заболевания с персистированием типичных симптомов (изжога и/или регургитация), которые не отвечают на стабильный прием ингибитора протонной помпы 2 раза в сутки в течение не менее 12 недель [11]. К рефлюкс-ассоциированным причинам резистентной ГЭРБ относят персистирующий рефлюкс кислоты, вызванный неправильным назначением

терапии или плохим комплаенсом, быстрый метаболизм ИПП у пациента, анатомические дефекты (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы), персистирующий рефлюкс некишечного содержимого из желудка или двенадцатиперстной кишки, гиперчувствительность пищевода к физиологическому количеству кислого, слабокислого или газового рефлюксата [12]. Выбор наиболее эффективного ИПП является принципиально важным моментом в алгоритме лечения рефрактерной ГЭРБ (рис.).

Многочисленные клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность рабепразола для терапии ГЭРБ. Систематический анализ эффективности ИПП у пациентов с ГЭРБ показал максимальное влияние рабепразола на средние 24-часовые показатели pH в желудке в сравнении с пантопразолом, лансопразолом, омепразолом и эзомепразолом [13]. Клиническое исследование у 288 пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью установило, что рабепразол в дозе 10 мг/сут был более эффективен для купирования изжоги в сравнении с плацебо. Результаты лечения не зависели от наличия ожирения и полиморфизма в системе цитохрома [14]. Группа исследователей из США показала, что уже через 4 недели применения рабепразола у 87,5% пациентов исчезает дневная изжога, у 90,7% лиц – ночная изжога [15]. В 5-летнем проспективном плацебо-контролируемом исследовании в США у 497 человек частота рецидивов эзофагита была достоверно снижена в конце терапии рабепразолом в дозе 10 мг и 20 мг, в сравнении с группой плацебо и составляла на дозе 20 мг – 4%, на дозе 10 мг – 23% ($p = 0,005$), на плацебо – 63% ($p < 0,001$). Рабепразол хорошо переносился. Частота неблагоприятных явлений после 5 лет применения существенно не отличались в группах рабепразола и плацебо [16]. Отечественные авторы согласны с точкой зрения, что рабепразол является средством выбора у пациентов с рефрактерной ГЭРБ, позволяя достигать хороших результатов у больных с ночными симптомами, у лиц с ожирением и полиморфизмом в системе цитохрома [17].

РАБЕПРАЗОЛ И ПРОФИЛАКТИКА НПВП-ГАСТРОПАТИЙ

Возникновение гастродуоденальных кровотечений является частым осложнением систематического применения НПВП или антиагрегантных средств для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Важным принципом профилактики этих осложнений является назначение ИПП [18]. В контексте этого положения большое значение имеет метаболизм в организме различных ИПП. Современные работы показали, что рабепразол метаболизируется энзиматическим путем, практически не вступает в лекарственное взаимодействие, тогда как омепразол метаболизируется преимущественно в системе CYP2C19, в связи с чем его влияние на метаболизм клопидогрела является весьма значительным [19]. В клиническом исследовании у 218 пациентов рабепразол в дозе 20 мг/сут показал высокую эффективность для профилактики гастродуоденальных осложнений у пациентов, получавших аспирин или клопидогрел [20]. В этой связи назначение рабепразола является предпочтительным у пациен-

РАБИЕТ®
РАБЕПРАЗОЛ
ингибитор протонной помпы

**ПРОТИВОЯЗВЕННОЕ
лекарственное средство**

10 мг капс. №14, 20 мг капс. №14, 20 мг капс. №28



- ИПП с наименьшим риском лекарственных взаимодействий¹
- Биодоступность не зависит от приема пищи, времени суток, приема антацидных препаратов²
- Входит в стандарты лечения³

1. Robinson M., Horn J. Drugs. 2003; 63 (24): 2739-54.
 2. Инструкция по медицинскому применению препарата
 3. Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при язве желудка и двенадцатиперстной кишки (обострение и ремиссия), стандарт первичной медико-санитарной помощи детям и взрослым при язве желудка и двенадцатиперстной кишки, стандарт специализированной медицинской помощи детям при гастрите и дуодените

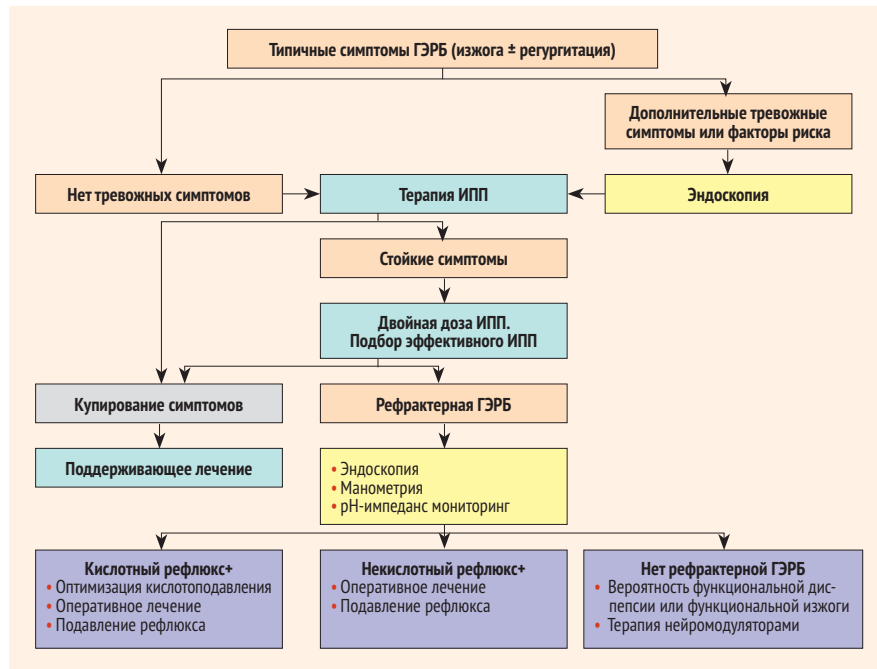
Рег. удостоверение ЛС-008784/10 от 06.04.2015
 Информация для специалистов здравоохранения



тов, принимающих НПВП, аспирин или клопидогрел [21].

Одним из эффективных дженериков рабепразола является препарат Рабиет®. Официальными показаниями для назначения препарата являются язвенная болезнь желудка в фазе обострения и язва анастомоза; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивная и язвенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или рефлюкс-эзофагит; поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; синдром Золлингера – Эллисона и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией; антибактериальная терапия для эрадикации *Helicobacter pylori*.

Рисунок. Алгоритм лечения пациентов с рефрактерной ГЭРБ [11]



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рабепразол является ИПП второго поколения, имеющим преимущественно энзиматический путь метаболизма, что позволяет ему достигать высокой эффективности у больных с полиморфизмом в системе CYP2C19. Следствием этого являются хорошие результаты в эрадикации *Helicobacter*

pylori [7]. Клинические исследования подтвердили высокую эффективность рабепразола для лечения ГЭРБ и профилактики НПВП-гастропатий [22]. На российском рынке современным и эффективным дженериком рабепразола является препарат Рабиет®. Он производится по стандартам GMP и имеет доступную цену для потребителя.



ЛИТЕРАТУРА

- Агеева Е.С., Штыгашева О.В., Рязанцева Н.В., Цуканов В.В. Молекулярно-генетические факторы, влияющие на исход инфицирования *Helicobacter pylori* у жителей Республики Хакасия. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2010, 20(4): 16-21.
- Meyer UA. Metabolic interactions of the proton-pump inhibitors lansoprazole, omeprazole and pantoprazole with other drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1996, 8(Suppl 1): S21-S25.
- Zhao F, Wang J, Yang Y, Wang X, Shi R, Xu Z et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter*, 2008, 13(6): 532-541.
- Kuo CH, Lu CY, Shih HY, Liu CJ, Wu MC, Hu HM et al. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(43): 16029-16036.
- McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36(5): 414-425.
- Fujioka T, Aoyama N, Sakai K, Miwa Y, Kudo M, Kawashima J et al. A large-scale nationwide multicenter prospective observational study of triple therapy using rabeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication in Japan. *J Gastroenterol*, 2012, 47(5): 276-283.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30.
- Буторин Н.Н., Бичурина Т.Б., Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Куклин Д.В., Тимошенко В.О. и др. Распространенность и клинические аспекты пищевода Барретта у населения Восточной Сибири. *Терапевт. архив*, 2013, 85(1): 62-65.
- Цуканов В.В., Онучина Е.В., Васютин А.В., Буторин Н.Н., Амельчугова О.С. Клинические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста: результаты 5-летнего проспективного исследования. *Терапевт. архив*, 2014, 86(2): 23-26.
- Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Онучина Е.В., Васютин А.В., Буторин Н.Н., Амельчугова О.С., Тонких Ю.Л. Частота и клинические аспекты внепищеводных синдромов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью пожилого возраста. *Терапевт. архив*, 2016, 88(2): 28-32.
- Scarpellini E, Ang D, Pauwels A, De Santis A, Vanuytsel T, Tack J. Management of refractory typical GERD symptoms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(5): 281-294.
- Fass R, Gasiorowska A. Refractory GERD: what is it? *Curr Gastroenterol Rep*, 2008, 10(3): 252-257.
- Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, Klotz U, Meineke I, Seufferlein T, Brockmüller J. Relative potency of proton-pump inhibitors—comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(1): 19-31.
- Kinoshita Y, Ashida K, Hongo M et al. Randomised clinical trial: a multicentre, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of rabeprazole 5 mg or 10 mg once daily in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(2): 213-224.
- Cutler A, Robinson M, Murthy A, Delemos B. Rabeprazole 20 mg for erosive esophagitis-associated symptoms in a large, community-based study: additional results. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(2): 338-345.
- Caos A, Breiter J, Perdomo C, Barth J. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22(3): 193-202.
- Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Недостаточный ответ на терапию ингибиторами протонного насоса: причины и тактика ведения пациентов. *Терапевт. архив*, 2015, 87(2): 85-89.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*, 2015, (1): 4-23.
- Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf*, 2014, 37(4): 201-211.
- Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*, 2005, 352(3): 238-244.
- Wang ZY, Chen M, Zhu LL, Yu LS, Zeng S, Xiang MX, Zhou Q. Pharmacokinetic drug interactions with clopidogrel: updated review and risk management in combination therapy. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11: 449-467.
- Marelli S, Pace F. Rabeprazole for the treatment of acid-related disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 6(4): 423-435.