

## Шептулин А.А. Современные возможности применения рабепразола в лечении кислотозависимых заболеваний. // РЖГГК. – №4. – 2005.

Авторы: [Шептулин А.А.](#)

По материалам сайта «ГастроСкан», <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/3559>

### Современные возможности применения рабепразола в лечении кислотозависимых заболеваний

А.А. Шептулин

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

По сравнению с другими [блокаторами протонной помпы рабепразол](#) характеризуется определенными особенностями фармакокинетики и фармакодинамики. Меньшая зависимость метаболизма рабепразола от ферментной системы [цитохрома P-450](#) делает предсказуемым его антисекреторный эффект и снижает риск лекарственного взаимодействия с другими препаратами, метаболизирующимися с помощью этой системы. Более быстрое начало антисекреторного действия и более выраженная кислотосупрессивная активность рабепразола определяют его более высокую клиническую эффективность при лечении таких кислотозависимых заболеваний, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и язвенная болезнь. Это обуславливает предпочтительность назначения рабепразола в курсовом и поддерживающем лечении данных заболеваний, а также в схемах эрадикационной терапии.

**Ключевые слова:** рабепразол, фармакокинетика, фармакодинамика, клиническая эффективность.

Блокаторы протонной помпы (БПП) занимают сегодня основное место в ряду антисекреторных препаратов, применяющихся при лечении кислотозависимых заболеваний, уверенно оттеснив на задний план [блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина](#), игравшие прежде лидирующую роль в терапии язвенной болезни (ЯБ) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Так, врачи общей практики назначают сейчас БПП при лечении ГЭРБ более чем в 80% случаев [4]. В их распоряжении имеются препараты 5 поколений — [омепразол](#), [лансопразол](#), [пантопразол](#), рабепразол и [эзомепразол](#). Все они подтвердили свою безопасность, в том числе при длительном применении. Однако фармакокинетические и фармакодинамические различия отдельных БПП обуславливают их неодинаковую клиническую эффективность, что, безусловно, заставляет врача решать проблему выбора оптимальных средств.

Все БПП подавляют секрецию соляной кислоты, блокируя H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазу париетальных клеток слизистой оболочки желудка. В исследованиях, проведенных *in vitro*, было продемонстрировано, что рабепразол оказывает наиболее быстрое ингибирующее действие на секрецию соляной кислоты, превосходя в этом отношении омепразол, лансопразол и особенно пантопразол [5]. Эти различия обуславливаются неодинаковой скоростью превращения отдельных БПП из неактивной формы в активную (сульфенамидную). Рабепразол превращается (конвертируется) в свою активную форму значительно быстрее, чем названные выше препараты.

Сравнение антисекреторного эффекта пяти различных БПП (рабепразола, лансопразола, пантопразола, омепразола и [омепразола МАПС](#)) в первый день их приема в стандартной суточной дозе, проведенное с помощью внутрижелудочной [суточной рН-метрии](#) в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, показало, что среднесуточный уровень [рН](#) (3,4) и продолжительность времени рН>4 в течение суток (8 ч) после приема рабепразола были достоверно выше, чем после приема лансопразола, пантопразола, омепразола и омепразола МАПС [26].

При сравнительном исследовании антисекреторной активности рабепразола и омепразола (в одинаковой дозе 20 мг), применявшихся у 24 здоровых добровольцев в течение 8 дней, было обнаружено, что в первый день лечения, уровень суточной продукции соляной кислоты после приема рабепразола был достоверно ниже (331 ммоль/ч), а среднесуточный уровень рН, наоборот, достоверно выше (3,2), чем после приема омепразола (соответственно 640 ммоль/ч и 2,0) [37].

Как известно, антисекреторная активность эзомепразола часто оценивается при его применении в суточной дозе 40 мг, которая представляет собой удвоенную дозу и, таким образом, оказывает более выраженное антисекреторное действие, чем доза 20 мг в сутки. Сопоставление рабепразола и эзомепразола при их приеме в одинаковых дозах — 20 мг (т. е. по принципу «миллиграмм к миллиграмму») свидетельствовало о более высоком антисекреторном эффекте рабепразола [36].

Наши собственные сравнительные исследования в отношении рабепразола, омепразола (лосека) МАПС и эзомепразола ([нексиума](#)), проведенные у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, подтвердили более выраженную антисекреторную активность рабепразола [3].

В последние годы были выявлены некоторые фармакокинетические различия отдельных БПП, способные влиять на их антисекреторное действие. Все БПП подвергаются окислительному метаболизму в печени. При этом каждый из них за исключением рабепразола метаболизируется преимущественно через изоэнзимы системы цитохрома ([CYP2C19](#)). В настоящее время установлено наличие генетического полиморфизма изоэнзимов CYP2C19, определяющего возможность существования «быстрых» и «медленных» метаболизаторов тех препаратов (в частности, БПП), которые подвергаются биотрансформации с помощью данных изоэнзимов. В результате у «быстрых» метаболизаторов — за счет усиленного метаболизма и быстрого клиренса — может отмечаться недостаточно хороший ответ на прием БПП (омепразола, лансопразола и пантопразола), кроме того, может потребоваться и повышение дозы препарата [19]. Элиминация рабепразола в меньшей степени зависит от изоферментов системы CYP2C19, и каких-либо существенных различий в клиренсе препарата у «быстрых» и «медленных» метаболизаторов не наблюдается [19, 31]. Это делает антисекреторный эффект рабепразола более предсказуемым.

Участие системы цитохрома P-450 в метаболизме БПП обуславливает необходимость оценки возможного лекарственного взаимодействия при одновременном приеме других средств, метаболизирующихся ферментами этой системы. Так, установлено, что омепразол изменяет абсорбцию, метаболизм и экскрецию кофеина, карбамазепина, диазепама, дигоксина, метотрексата, [нифедипина](#), фенитоина и варфарина, а одновременный прием кетоконазола и флувоксамина, в свою очередь, замедляет метаболизм и экскрецию омепразола. Для эзомепразола характерны те же виды лекарственного взаимодействия, что и для омепразола [28]. Лансопразол влияет на концентрацию теофиллина в плазме, пантопразол уменьшает всасывание кетоконазола и интраконазола. Прием рабепразола в отличие от омепразола не сказывается на метаболизме теофиллина, фенитоина, варфарина и диазепама [19], что может быть преимуществом в случае одновременного назначения данных препаратов.

На сегодняшний день опубликовано достаточно большое количество работ, в которых оценивается эффективность и безопасность применения рабепразола при лечении ГЭРБ и ЯБ. Так, в двух исследованиях изучались результаты терапии рабепразолом больных с неэрозивными формами ГЭРБ (НЭРБ). В группе, включавшей 203 пациента с НЭРБ, назначение препарата в дозе 10 или 20 мг в сутки приводило к быстрому исчезновению изжоги и других диспептических расстройств, причем существенное улучшение отмечалось уже в первый день приема. Стойкое исчезновение изжоги при приеме рабепразола в дозе 20 и 10 мг в сутки достигалось соответственно через 4,5 и 2,5 дня лечения, тогда как при приеме плацебо — через 21,5 дня [23].

В другом рандомизированном исследовании было показано, что применение рабепразола в дозе 20 мг в сутки в течение 4 нед у 223 пациентов с НЭРБ приводило к достоверно более

отчетливому по сравнению с плацебо уменьшению выраженности дистресса, обусловленного симптомами ГЭРБ [9].

По результатам европейских и американских рандомизированных многоцентровых двойных слепых исследований, посвященных изучению эффективности рабепразола при лечении эрозивных форм ГЭРБ (ЭРБ), частота заживления эрозий пищевода при применении стандартной дозы препарата (20 мг в сутки) составила через 4 нед лечения 57-88%, через 8 нед - 84-92% [8, 11-13, 16].

В ряде публикаций сообщаются новые данные, касающиеся эффективности рабепразола при лечении больных ЭРБ. Согласно данным сравнительного рандомизированного, Двойного слепого исследования, применение этих больных стандартной дозы рабепразола (20 мг в сутки) оказалось столь же эффективным как и назначение высокой дозы омепразола (40 мг в сутки), причем к 3-му дню лечения в группе получавших омепразол оставалось более высокое число пациентов с выраженной, изжогой в дневное и ночное время (соответственно 10,3 и 9,8%), чем в группе получавших рабепразол (4,7 и 4,7%), [16]. В другой работе применение рабепразола у больных ЭРБ также оказалось более эффективным по сравнению с омепразолом, что проявлялось более отчетливым уменьшением выраженности изжоги на 3-й и 7-й день лечения [32].

Крупное исследование, включавшее 2579 больных ЭРБ, показало, что дневная и ночная изжога исчезала соответственно у 64,0 и 69,2% из них уже в 1-й день приема препарата. К 7-му дню число таких больных достигло 81,1 и 85,7%, а средние, сроки исчезновения изжоги составили около 2 дней [27]. Положительный эффект рабепразола, наблюдался и в подгруппе пациентов (502), резистентных к омепразолу и лансопризолу. [29].

Результаты открытого многоцентрового исследования, проведенного в России, также подтвердили высокую эффективность применения рабепразола при ЭРБ: в группе из 60 человек, принимавших препарат в дозе 20 мг в сутки, изжога к концу 4-й недели лечения была купирована в 92% случаев, к концу 8-й недели — у всех пациентов (у 80% она исчезла уже в 1-й день лечения). Полное заживление эрозий к исходу 4-й недели наблюдалось у 62% - больных, к концу 8-й недели — у 84% [2].

Опубликованы результаты применения рабепразола с целью профилактики рецидивов ЭРБ. В двух американских исследованиях установлено, что постоянный прием омепразола в дозе 10 мг в сутки снижал частоту рецидивов эрозий пищевода. в течение года до 23—27%, а прием препарата в дозе 20 мг приводил к падению этого показателя до 10—14%. При приеме плацебо он достигал 71% [6, 7]. По данным европейских ученых, изучавших частоту рецидивов ЭРБ в течение 5 лет у 123 пациентов, число повторных обострений за указанный период оставалось низким и составляло при приеме рабепразола в дозе 10 и 20 мг соответственно 11,5 и 9,8% [34].

Опыт, полученный в нашей клинике, также показал высокую эффективность длительного (в течение 1 года) приема рабепразола с целью профилактики рецидивов, что позволило продлить период ремиссии у 87,5% больных: при постоянном приеме 20 мг препарата в сутки она сохранялась у всех пациентов, при прерывистом — у 80% больных [2]. Часть работ посвящена применению рабепразола в качестве базисного антисекреторного средства в лечении обострений язвенной болезни. Результаты наиболее крупного открытого исследования, включавшего 224 пациента с язвами желудка и 199 больных с дуоденальными язвами, показали, что применение рабепразола в дозе 5, 10 и 20 мг в сутки в течение 6 нед позволяет добиться полного заживления дуоденальных язв соответственно в 98, 100 и 98% случаев. Терапия, проводившаяся у больных с язвами желудка в тех же дозах в течение 8 нед, давала возможность достичь полного рубцевания язвенного дефекта соответственно в 92, 97 и 98% [25]. Рабепразол назначали больным с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, у которых предшествующая 6-8-недельная терапия H2-блокаторами или другими БПП (омепразолом, лансопризолом) не давала эффекта. Пациенты получали рабепразол в дозе 20 или 40 мг в течение 6 нед (при дуоденальных язвах) или 8 нед (при язвах желудка). Это лечение приводило к заживлению язвенного дефекта у 64% больных с язвами желудка и у 100% пациентов с дуоденальными язвами [38].

В Корее было проведено сравнительное рандомизированное слепое исследование эффективности применения рабепразола (в суточной дозе 10 мг) и омепразола (в суточной дозе 20 мг) у 246 больных с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Частота заживления язв через 4 нед лечения оказалась почти одинаковой (соответственно 97 и 94%), однако ночные боли быстрее исчезали после приема рабепразола [30].

В крупном исследовании, включавшем 227 больных с язвами желудка, сравнивалась частота заживления язв через 3 и 6 нед терапии рабепразолом (20 мг в сутки) и омепразолом (20 мг в сутки) — получены примерно одинаковые показатели (соответственно 58 и 91% и 61 и 91%). Однако частота исчезновения дневных болей в указанные сроки при назначении рабепразола была выше (84%) по сравнению с таковой у получавших омепразол (68%) [10].

В литературе имеется много данных, свидетельствующих о высокой эффективности рабепразола в комбинации с различными антибиотиками при проведении антигеликобактерной терапии. При этом применение 7-дневной схемы эрадикации, включавшей рабепразол (чаще всего в суточной дозе 20 мг), кларитромицин (в суточной дозе 1,0 г) и амоксициллин (в суточной дозе 2,0 г), позволяло достичь эрадикации [H. pylori](#) у 85-97% больных [21, 24, 33].

В ходе первого в России пилотного исследования эффективности рабепразола в дозе 20 мг в сутки в комбинации с амоксициллином (2,0 г в сутки) и кларитромицином (1,0 г в сутки), проведенного в нашей клинике с целью антигеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, установлено, что частота эрадикации *H. pylori* применительно ко всем больным, включенным в исследование, и отдельно пациентам, строго соблюдавшим его протокол, составила соответственно 83 и 100% [1].

Хотя результаты эрадикационной терапии при применении схем с различными БПП, как правило, существенно не отличаются, индивидуальная антипролиферативная активность рабепразола в отношении *H. pylori* оказывается более высокой, чем у омепразола и лансопразола, что подтверждается более низкой минимальной ингибирующей концентрацией данного препарата в условиях *in vitro* по сравнению с таковой у омепразола и лансопразола [15, 22, 35].

Предпочтительность назначения рабепразола в схемах антигеликобактерной терапии хорошо видна из следующего примера. Известно, что европейские рекомендации, касающиеся схем эрадикации с различными БПП, предусматривают 7-дневную продолжительность эрадикационных курсов. Аналогичные рекомендации, принятые в США и одобренные [FDA](#), предполагают (в тех случаях, когда в качестве базисных БПП применяются лансопразол и эзомепразол) проводить такие курсы в течение 10-14 дней и лишь при включении в эти схемы рабепразола допускают сокращение продолжительности эрадикации до 7 дней [28].

Обобщенные данные относительно безопасности применения рабепразола, основанные на анализе 63 исследований, проведенных в США, европейских странах и Японии и включавших 3556 больных, свидетельствуют о хорошей переносимости препарата как при коротких курсах лечения, так и при его длительном (до 1 года) приеме. В качестве побочных эффектов отмечены головная боль, диарея, тошнота, ринит, фарингит и др. Однако единственным побочным эффектом, встречавшимся более чем у 1% больных и наблюдавшимся чаще, чем при приеме плацебо, оказалась головная боль (соответственно у 2,4 и 1,6% больных) [20].

Установлено, что лекарственные препараты с высокой антисекреторной активностью (H2-блокаторы и БПП) способны приводить к развитию гипергастринемии, ответственной за возникновение последующей гиперсекреции соляной кислоты при их отмене («феномен рикошета»). В то же время обнаружено, что эта преходящая гипергастринемия не имеет какого-либо существенного клинического значения [14]. Кроме того, в многоцентровом европейском исследовании, в котором у 211 больных ГЭРБ, получавших в течение 1 года поддерживающую терапию рабепразолом (10 и 20 мг в сутки) и омепразолом (20 мг в

сутки), контролировался уровень сывороточного гастрита каждые 3 мес, установлено, что в период наблюдения во всех трех группах он не выходил за рамки нормы [17].

С учетом потенциальной опасности развития гиперплазии [энтерохромаффинных \(ECL\) клеток](#) слизистой оболочки желудка на фоне длительной терапии блокаторами протонного насоса были проведены соответствующие исследования у больных ГЭРБ, получавших в течение 1 года рабепразол (10 и 20 мг в сутки) или омепразол (20 мг в сутки). Каких-либо различий между содержанием ECL-клеток в слизистой оболочке желудка перед началом лечения и после его завершения не выявлено [18].

Таким образом, полученные в последние годы данные указывают на то, что рабепразол обладает определенными преимуществами по сравнению с другими БПП. Меньшая зависимость метаболизма рабепразола от ферментной системы цитохрома P-450 обуславливает предсказуемость его антисекреторного эффекта и, кроме того, значительно снижает риск лекарственного взаимодействия. Более быстрое и выраженное антисекреторное действие рабепразола обеспечивает его более высокую клиническую эффективность по сравнению с другими БПП при лечении таких кислотозависимых заболеваний, как ГЭРБ и ЯБ. Все это делает назначение рабепразола в курсовом и поддерживающем лечении названных заболеваний, а также в схемах эрадикационной терапии более предпочтительным.

### Список литературы

1. Саранская Е.К., Ивашкин В.Т. Париет в лечении язвенной болезни // Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Под ред. В.Т. Ивашкина. - М., 2002. -С. 66-86.
2. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Кардашева С. С. Париет в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Под ред. В.Т. Ивашкина. - М., 2002. - С. 49-65.
3. [Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Макаров Ю.С., Немьтин Ю.В. Сравнительная оценка антисекреторной активности лосека МАПС, париета и нексиума у больных язвенной болезнью // Клинический персп. гастроэнтерол., гепатол. — 2002. — № 5. — С. 19—22.](#)
4. Barrison A.F., Jarboe L.A., Weinberg B.M. et al. Patterns of proton pump inhibitor use in clinical practice // Amer. J. Med. - 2001. - Vol. 111. - P. 469-473.
5. Besancon M., Simon A., Sacks G. et al. Sites of reaction of the gastric H,K,-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents // J. Biol. Chem. - 1997. - Vol. 272. -P. 22438-22446.
6. Birbara C, Breiter J., Perdomo C, Hahne W. Rabeprazole for the prevention of recurrent erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease. Rabeprazole Study Group // Europ. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2000. - Vol. 12. - P. 889-897.