



НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ
ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

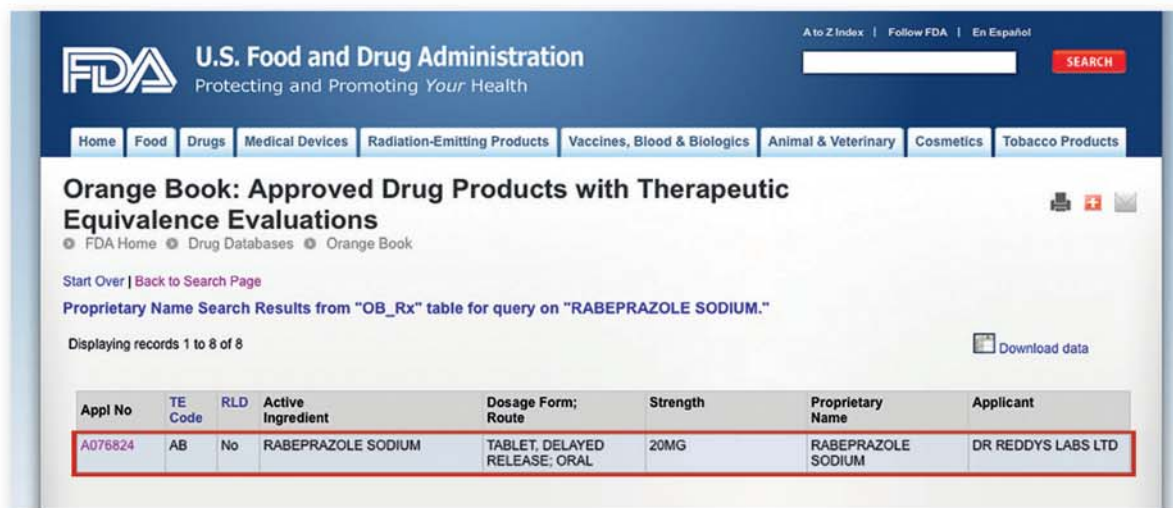
Репринт, октябрь 2016



Е.Н. Карева

Рабепразол через призму «метаболизм – эффективность»

РАБЕПРАЗОЛ DR.REDDY'S ЗАРЕГИСТРИРОВАН FDA В ORANGE BOOK В КАТЕГОРИИ AB¹



FDA U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

Home | Food | Drugs | Medical Devices | Radiation-Emitting Products | Vaccines, Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Tobacco Products

Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations

Start Over | Back to Search Page

Proprietary Name Search Results from "OB_Rx" table for query on "RABEPRAZOLE SODIUM."

Displaying records 1 to 8 of 8

Appl No	TE Code	RLD	Active Ingredient	Dosage Form; Route	Strength	Proprietary Name	Applicant
A076824	AB	No	RABEPRAZOLE SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	20MG	RABEPRAZOLE SODIUM	DR REDDYS LABS LTD

Download data



Это подтверждает
терапевтическую
эквивалентность,
эффективность
и безопасность,
сравнимую
с оригинальным
рабепразолом¹⁻²

FDA – «Food and Drug Administration» – американская организация по контролю качества лекарственных средств и продуктов питания.

Препарат РАЗО®: рег.№ ЛП-002666 от 05.08.2016.

ДОСТАТОЧНО ОДНОГО РАЗО®*

* Прием 1 раз в день независимо от времени и приема пищи для терапии пациентов с ГЭРБ, НЭРБ, ЯБЖ и ДК неассоциированных с *Helicobacter pylori*.

1. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/tempai.cfm> (по состоянию на 01.02.2016)

2. <http://cardiodrug.ru/pages/terapevticheskaya-ekvivalentnost-1.html> (по состоянию на 11.07.2014)

Для работников здравоохранения. Для конференций. Реклама.

Рабепразол через призму «метаболизм – эффективность»

Профессор Е.Н. Карева

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) в настоящее время являются основой лечения кислотозависимых заболеваний. Хотя все ИПП являются весьма эффективными, антисекреторное действие различных лекарственных средств (ЛС) этого класса может отличаться у разных пациентов. Одной из причин этого являются различия в метаболизме ИПП.

В данной статье основное внимание уделяется фармакологической оценке роли метаболизма ЛС в проявлении их эффективности и безопасности, механизмам индукции и ингибирования ферментов лекарственного метаболизма, влиянию генетического полиморфизма цитохрома P450 (CYP) 2C19 на фармакокинетику и фармакодинамику ИПП. Препараты, не являющиеся субстратами цитP450, не влияют на метаболизм средств сопутствующей терапии, в то время как последние не влияют на действие самого препарата.

Метаболизм и фармакокинетика рабепразола существенно отличаются от таковых у других ИПП. Принципиально важно то, что клиренс рабепразола в значительной степени осуществляется неферментативно и мало зависит от активности микросомальных ферментов печени. Поэтому эффекты рабепразола предсказуемы, и он безопасен для пациентов, принимающих несколько препаратов одновременно (нет риска межлекарственного взаимодействия). К основным отличительным эффектам рабепразола также относят активацию в широком диапазоне pH.

Ключевые слова: метаболизм, микросомальные ферменты, цитохром P450, ингибиторы протонной помпы, рабепразол, риск межлекарственных взаимодействий.

ABSTRACT

Rabeprazole through «metabolism – efficiency» prism

Kareva E.N.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Proton pump inhibitors (PPIs) are nowadays the base of acid disorders treatment. Although PPIs are highly effective, antisecretory action of various drugs may vary from patient to patient. One of the reasons is different metabolism of PPIs.

The paper focuses on pharmacological evaluation of role of drugs metabolism, influencing their efficacy and safety, mechanisms of induction and inhibition of drug metabolism enzymes, influence of genetic polymorphisms of cytochrome P450 (CYP) 2C19 on PPIs pharmacokinetics and pharmacodynamics. Drugs, that are not substrates for CYP, do not influence the metabolism of concomitant treatment and independent from their action.

Rabeprazole metabolism and pharmacokinetics significantly differs from other PPIs. Rabeprazole clearance is largely performed non-enzymatically and slightly dependent on activity of microsomal liver enzymes. Therefore rabeprazole effects are predictable, and it is safe for patients taking multiple drugs at the same time (there is no risk of drug-drug interactions). Main distinctive effects of rabeprazole also include activation in a wide pH range.

Keywords: metabolism, microsomal enzymes, cytochrome P450, proton pump inhibitors, rabeprazole, risk of drug-drug interactions.

Судьба ЛС в организме определяется его физико-химическими свойствами и функциональным состоянием органов метаболизма и выделения у конкретного пациента [1]. Сразу заметим, что не существует специальных ферментов «лекарственного метаболизма» (как и рецепторов, и транспортеров), заточенных специфически на ЛС, и этот термин используется исключительно для удобства восприятия. На самом деле ЛС попадают в общие метаболические потоки (энергетические, пластические, регуляторные) организма, отвечающие за гомеостаз. То есть ЛС за счет наличия определенных радикалов, идентичных таковым у эндоген-

ных молекул (чаще – регуляторных, реже – субстратов и коферментов), вначале транспортируются в ткани и органы (специфическими транспортерами – например, «транспортером органических анионов»), затем связываются с рецепторами эндогенных регуляторных молекул и изменяют их активность. Мишенями действия ЛС могут служить не только рецепторы, но и сами транспортеры, ферменты, ионные каналы и т. д. Одно остается общим – ЛС вмешивается в существующие механизмы контроля гомеостаза организма и корректирует их по потребности. Количество ЛС в области мишени и длительность его экспозиции должны быть достаточными для проявления тера-

пептического действия. Доза, кратность и путь введения конкретного ЛС подбираются таким образом, чтобы обеспечить должную концентрацию ЛС в плазме/ткани пациента. Очевидно, что интенсивность метаболизма ЛС будет играть ключевую роль в скорости снижения его концентрации в организме человека после введения.

Метаболизм лекарственных веществ обычно включает 2 фазы: фазу метаболического превращения (фаза I, не-синтетическая) со значительным нарушением структуры лекарственного вещества в результате окисления, восстановления или гидролиза. Все реакции 1-й фазы метаболизма, называемые также метаболической трансформацией лекарственных препаратов, можно разделить в зависимости от локализации 2-х основных биотрансформирующих систем на 2 группы: а) основную группу реакций, по которым метаболизируют большинство ЛС, это реакции, катализируемые ферментами ЭПР гепатоцитов, или микросомальные реакции; б) реакции, катализируемые ферментами другой локализации, немикросомальные реакции. Микросомальные реакции окисления или восстановления ЛС происходят при участии монооксигеназных систем, основными компонентами которых являются цитохром P450 и НАДФ Н. Дальнейшее окисление ЛС происходит под влиянием других окислительных ферментов, таких как оксидазы и редуктазы, при обязательном участии НАДФ и молекулярного кислорода. Микросомальные ферменты в основном катализируют процессы окисления гидрофобных ЛС. Реакции восстановления и гидролиза этих средств связаны не только с микросомальными, но и немикросомальными энзимами. Хотя немикросомальные ферменты участвуют в биотрансформации небольшого числа ЛС, они все же играют важную роль в их метаболизме.

Гидролиз ЛС может осуществляться не только в печени, но и в плазме крови (суксаметоний холинэстеразой), в легких – простагландины, в клетках кишечника – тирамин, сальбутамол. Он может осуществляться как с помощью ферментов, так и неэнзиматическим путем (рабепразол) [2].

Фаза II (синтетическая) представляет собой фазу конъюгации. В результате присоединения к лекарственным веществам или их метаболитам остатков глюкуроновой или серной кислот, аминокислот и др. образуются метаболиты более сложной структуры. Они обычно имеют большую полярность, лучше растворяются в воде, легче выделяются почками. Большинство лекарственных веществ проходит обе фазы метаболизма. Эволюционно более древний путь биотрансформации – это присоединение к ксенобиотику (конъюгация) высокополярных групп: глюкуроновой кислоты, сульфата, глицина, фосфата, ацетила, эпоксидной группы, делающих ксенобиотики более растворимыми в воде. Эволюционно более молодой путь – окислительно-восстановительный (реакции окисления, восстановления, гидролиза) рассматривается как начальная фаза биотрансформации.

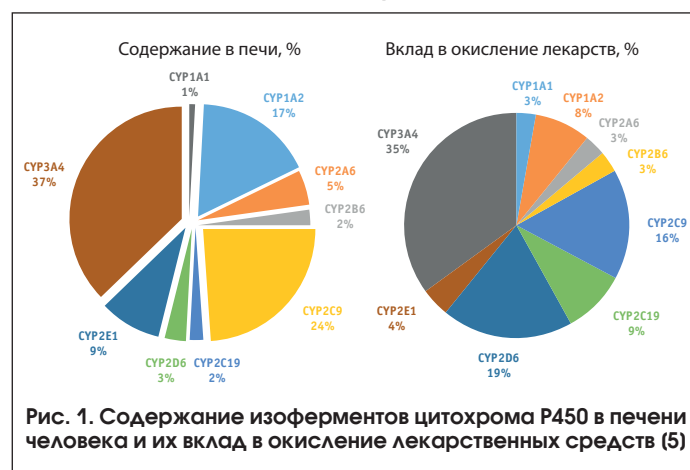
В целом в реакциях биотрансформации (метаболизма) образуются более полярные, неактивные метаболиты, которые легко выводятся из организма. В некоторых случаях метаболиты обладают значительной биологической активностью или токсическими свойствами. Реакции фазы I обычно приводят к потере фармакологической активности, хотя есть примеры ее сохранения или повышения. Неактивные пролекарства быстро преобразуются в биологи-

чески активные метаболиты часто путем гидролиза сложноэфирной или амидной связи. Пример успешного пролекарства – ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые активируются только при очень низких значениях pH (в кислых условиях) [3, 4]. Такая сильная кислотность присутствующая внутрипротоковой среде париетальных (обкладочных) клеток слизистой желудка, секреторирующих протоны (соляную кислоту). Очутившись в просвете протоков, пролекарство превращается в сульфенамид – заряженное соединение, которое успешно и практически необратимо блокирует протонный насос на люминальной мембране и не способно покинуть среду канальцев (катионная ловушка). Наличие протонных насосов на люминальной мембране (=активация) является обязательным условием действия ИПП. Таким образом, ИПП активируются именно там и тогда, где и когда они нужны.

Ферменты метаболизма распределены в разных тканях и субклеточных структурах. Основное место локализации ферментов метаболизма в клетке – эндоплазматический ретикулум (микросомы, так называемые микросомальные ферменты = цитP450). Кроме того, ферменты, участвующие в метаболизме ЛС, присутствуют в лизосомах, митохондриях, пероксисомах, цитозоле, ядерной оболочке и плазматической мембране. Наибольшая концентрация (плотность) ферментов метаболизма приходится на гепатоциты, хотя каждая ткань имеет некоторую метаболическую активность. Ферментные системы, участвующие в реакциях фазы I, расположены преимущественно в эндоплазматической сети, в то время как локализация системы конъюгации ферментов фазы II – в основном цитозольная.

Многие ферменты лекарственного метаболизма существуют в виде так называемых изоферментов. Каждый такой изофермент отличается от остальных молекулярной структурой и специфичностью по отношению к субстрату. В то же время каждый изофермент может проявлять максимальную или минимальную активность при наличии полиморфизма гена данного фермента. Полиморфизм генов чаще всего проявляется в виде замены единичных аминокислот, что приводит к изменению некоторых свойств фермента, в первую очередь таких, как степень активности, чувствительность к температурному фактору, электрофоретическая подвижность и т. д.

Большое количество изоферментов цитP450 позволяет охватить практически все возможные варианты имеющихся радикалов в структуре гидрофобных ксенобиотиков. Более 70% печеночных цитP450 закодированы 3 семействами генов (CYP 1, 2, 3). Лекарственный метаболизм че-



ловека зависит от 7 изоформ фермента: CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4. Максимальная функциональная нагрузка приходится на CYP 3A4 (~37 и 35%), далее по возрастанию следуют CYP 2D6 и 2C9. Усредненный спектр цитохромов человека приведен на рисунке 1.

Система цитохромов является самонастраивающейся, т. е. количество и состав ферментов зависят от количества и свойств используемых субъектом субстратов. В основе саморегулирования лежит способность ферментов к индукции (возрастание активности) и ингибированию (депрессия микросомальных ферментов). Обычно стимулируют или тормозят активность ферментов те же молекулы, которые выступают в качестве субстратов. Так, субстратами изофермента CYP3A4/5 являются варфарин, карбамазепин, верапамил, нифедипин, половые гормоны и многие другие (по разным данным, до 50% всех ЛС); индукторами: карбамазепин, глюкокортикоиды, фенobarбитал, рифампицин, трава зверобоя, никотин, морфин, кофеин, циклоспорин, эналаприл; ингибиторами: верапамил, кетоконазол, макролиды, нифедипин, циметидин, флавоноиды грейпфрута.

Если индукция ферментов осуществляется преимущественно за счет активации синтеза молекул ферментов, то ингибирование чаще связано с конкуренцией за сайты связывания или прямой инактивацией. Поэтому эффект индукции проявляется через несколько дней/недель после начала приема препарата, тогда как результат ингибирования становится очевидным уже через сутки.

Следует помнить, что такая настройка системы цитохромов предназначена для адаптации организма человека к рациону питания, однако эти же механизмы способны вмешаться в проявление терапевтического действия лекарств. Изменение концентрации (количества) ЛС, безусловно, отразится на его эффекте [6]. Индукторы усиливают не только метаболизм ЛС в печени, но и их выведение с желчью, при этом ускоряется метаболизм не только вводимых вместе с ними лекарственных препаратов, но и самих индукторов. Тем самым быстрее снижается концентрация ЛС в области мишени и не достигается должный терапевтический эффект [7]. Особое значение индукция ферментов метаболизма имеет в антибактериальной терапии, когда на фоне индукторов не только не происходит уничтожение патогенов, но и создаются идеальные условия для селекции устойчивых бактерий [8]. Или при использовании ИПП, когда создание оптимальных условий кислотности содержимого желудка критично для заживления эрозий.

При снижении активности (ингибировании) ферментов, инактивирующих ЛС, возможно развитие побочных эффектов, связанных с длительной циркуляцией этих соединений в организме.

Эффект ЛС зависит от наследственных факторов, наличие полиморфизмов генов ферментов метаболизма позволяет разделить пациентов на быстрых и медленных метаболизаторов. Эта характеристика специфична по отношению к метаболизму отдельных препаратов. Поэтому один пациент может быть сильным, слабым и умеренным метаболизатором в отношении разных ЛС.

Интенсивное развитие фармакогенетики позволяет надеяться на то, что знание об экспрессии и активности конкретных изоформ ферментов метаболизма у конкретного индивида позволит врачу адаптировать фармакотерапию для улучшения результатов лечения и сведения к минимуму риска токсичности или лекарственных взаимодействий.

Итак, метаболизм ЛС зависит от расовой принадлежности больного, возраста, пола, питания (у вегетарианцев скорость биотрансформации лекарств меньше), состояния нервной системы, пути введения, одновременного использования с другими ЛС. Относительная независимость терапевтического эффекта от флуктуаций активности ферментов метаболизма имеется у препаратов, не являющихся субстратами цитP450. В этой ситуации используемое средство не влияет на метаболизм (концентрацию – эффект – безопасность) средств сопутствующей терапии, ровно как и последние не влияют на действие самого препарата. Изменение активности ферментов метаболизма – основная причина отрицательного взаимодействия ЛС (возрастает такая опасность при полипрагмазии), поэтому препараты с минимальным влиянием на ферменты печени отличаются наибольшей предсказуемостью эффекта (их эффект не зависит от приема других веществ, и они сами не влияют на действие других препаратов). Такая характеристика (внепеченочный метаболизм) является отличительной чертой ЛС и очевидным преимуществом перед метаболизируемыми в печени аналогами.

В качестве примера рассмотрим характеристики представителей ИПП [3]. Все ИПП подвергаются метаболизму системой микросомального окисления в печени (CYP2C19, 3A4, 2D6), их метаболиты хорошо растворяются в воде и выводятся с мочой и желчью [9]. При этом участие изоферментов в метаболизме разных препаратов различается: среди всех ИПП рабепразол в минимальной степени метаболизирует с помощью ферментов микросомального окисления и единственный претерпевает неферментное превращение в плазме крови (80% – образование тиоэфира) [10]. Какое терапевтическое значение может иметь указанное свойство препарата?

Описан генетический полиморфизм CYP2C19 – основного изофермента, обеспечивающего биотрансформацию ИПП [11–13]. Полиморфизм гена – это вариант нормы, который с разной частотой встречается в разных популяциях. Обычно гомозиготные пациенты по «дикому» варианту гена («диким» считают наиболее часто встречающийся) отличаются высокой активностью фермента (сильные метаболизаторы). Носитель гомозиготного варианта полиморфизма гена фермента отличается низкой активностью соответствующего фермента (слабые метаболизаторы), у него метаболизм конкретного лекарства снижен (концентрация ЛС выше ожидаемой – при хорошем терапевтическом эффекте высока опасность токсических проявлений) – требуется снижение дозы [14]. Большая часть европеоидной и азиатской популяций – быстрые метаболизаторы ИПП (только ~ 3–5% кавказоидов и 15–20% азиатов – слабые (медленные) метаболизаторы). Генотипирование жителей Московской области (европеоиды) – 428 мужчин и 543 женщины в возрасте 44,6±11,9 года с язвенной болезнью желудка – позволило выявить наличие полиморфизмов CYP2C19: 32,65% пациентов оказались быстрыми метаболизаторами, 39,75% – сверхбыстрыми, 25,85% – промежуточными и 1,75% – медленными (слабыми) [15].

Как влияет генотип фермента цит2С19 на способность разных ИПП влиять на pH желудка?

На рисунке 2 приведены основные результаты сравнительного анализа эффективности кислотоснижающей терапии в зависимости от результатов генотипирования пациентов. Оказалось, что, в отличие от лансопризола, эффективность которого почти в 2 раза выше у слабых мета-

болайзеров (красный), чем у сильных (синий, зеленый) (рис. 2), действие рабепразола не зависит от полиморфизма печеночных ферментов [16].

Еще в одном исследовании было показано, что у быстрых метаболизаторов (по CYP 2C19) уровень pH, достигаемый при приеме рабепразола, достоверно выше, чем у пациентов, принимавших омепразол и лансопразол, что свидетельствует о высокой эффективности рабепразола [17].

Таким образом, генетический полиморфизм CYP2C19 может влиять на эффективность практически всех ИПП, кроме рабепразола [18, 19].

Так как при пероральном приеме все ИПП подвергаются пресистемному метаболизму (первичному прохождению через печень), то влияние их на активность ферментов собственной биотрансформации будет проявляться в отношении биодоступности препаратов (долю ЛС, попавшего в кровоток после приема внутрь, от введенной дозы) [20]. Оказалось, что биодоступность эзо-, оме-, лансо-, пантопразола зависит от генетического полиморфизма CYP 2C19 [21, 22], что может быть причиной вариации биодоступности и, как следствие, неоднородных клинических результатов. Единственный ИПП, биодоступность которого не зависит от генетического полиморфизма CYP2C19, – рабепразол, поэтому клинический эффект рабепразола предсказуем [23, 24].

Влияние препаратов ИПП или их метаболитов на ферменты собственного метаболизма может отражаться на времени достижения постоянно действующей концентрации ЛС при длительном применении. Клинические (фармакокинетические) данные показали, что некоторые ИПП (омепразол, эзомепразол) при регулярном применении имеют некоторый латентный период, необходимый для достижения постоянной концентрации в плазме крови [25]. На рисунке 3 приведены данные площади под кривой

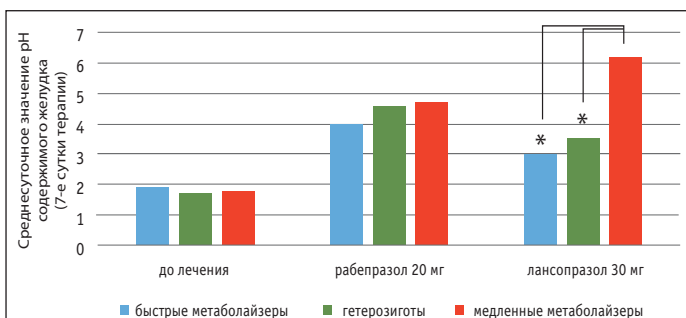


Рис. 2. Влияние полиморфизма гена CYP 2C19 на эффективность ИПП (по Adachi K., 2000 (16))

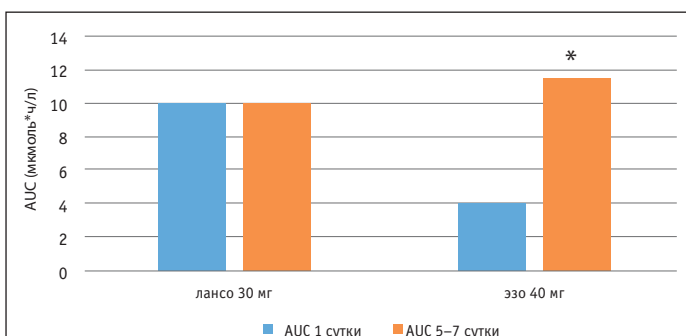


Рис. 3. AUC (плазма) при повторном применении ИПП (Hassan-Alin M., 2000 (26))

«концентрация – время» (AUC) у пациентов на 1 и 5/7 сут ежедневного приема ИПП.

Очевидно, что AUC лансопразола (аналогичные данные получены для рабепразола и пантопразола) на 1-й и 7-й день идентичны, в то время как AUC эзомепразола на 5-й день приема более чем в 2 раза превышает исходное значение. Объяснение этого феномена кроется в изменении метаболизма и клиренса при повторном применении эзомепразола. После первого приема эзомепразол разрушается 2 ферментами: CYP2C19 и 3A. Это приводит к образованию эзомепразола сульфона, и этот метаболит ингибирует CYP2C19. Таким образом, при повторном введении практически весь метаболизм эзомепразола осуществляется только одним ферментом – CYP3A. Это торможение длится в течение более 24 ч и вызывает прогрессивное снижение клиренса последующих ежедневных доз эзомепразола [26].

В таблице 1 приведены сводные данные об изменении биодоступности ИПП при повторном его применении и влиянии на биодоступность ИПП генетического полиморфизма гена основного фермента метаболизма CYP2C19.

Очевидно, что единственный ИПП, биодоступность которого не зависит от приведенных факторов, – рабепразол.

Преимущественный внепеченочный метаболизм рабепразола определяет его высокую степень безопасности, т. к. пациентам с нарушениями функции печени корректировка дозы препарата не требуется, и рабепразол обладает минимальным риском межлекарственных взаимодействий среди всех ИПП.

Таким образом, рабепразол обладает рядом отличительных особенностей среди остальных ИПП:

1. Эффект рабепразола максимален уже после первого приема (препарат активируется в широком диапазоне pH 0,8–4,9).
2. Доза рабепразола ниже по сравнению с дозами других ИПП (наивысшая фармакологическая активность).
3. Рабепразол надежнее подавляет секрецию соляной кислоты, потому что его разрушение в печени не зависит от наличия полиморфизмов гена цитP450 – эффекты рабепразола предсказуемы.
4. Рабепразол безопасен для пациентов, принимающих несколько препаратов одновременно.

Все ИПП в настоящее время утратили патентную защиту, и у них в большом количестве имеются дженерические препараты. Основными признанными ориентирами в выборе дженерических препаратов являются репутация компании-производителя, соответствие производства критериям GMP, биоэквивалентность оригинальному препарату, наличие препарата в «Оранжевой книге» FDA, доступ-

Таблица 1. Биодоступность ингибиторов протонной помпы и активность CYP2C19

ИПП	Биодоступность ИПП изменяется при его повторном введении (торможение CYP2C19)	Биодоступность ИПП зависит от полиморфизма гена CYP2C19
Эзомепразол	Да++	Да
Омепразол	Да+	Да
Пантопразол	Нет	Да
Лансопразол	Нет	Да
Рабепразол	Нет	Нет

ность терапии. Все вышеперечисленное можно отнести к новому рабепразолу компании «Д-р Редди'с» – РАЗО, который уже доступен в России. Все производственные линии на всех заводах компании имеют сертификат GMP. Качество производства постоянно подтверждается международными аудиторами. Компания «Д-р Редди'с» имеет значительный опыт работы и заслуженный авторитет в нашей стране, она разрабатывает и поставляет большому количеству фармацевтических компаний (в т. ч. оригинаторов) качественные субстанции ЛС. Доказана биоэквивалентность РАЗО оригинальному препарату, и рабепразол компании «Д-р Редди'с», зарегистрирован FDA в «Оранжевой книге» в категории АВ (препарат полностью взаимозаменяем с оригинальным – имеет идентичный состав, форму выпуска, ингредиенты, дозу действующего вещества, путь введения).

Таким образом, на российском рынке ИПП появился новый многообещающий препарат рабепразола – РАЗО компании «Д-р Редди'с» имеющий уникальное сочетание свойств: высокое качество (эффективность и безопасность) при доступной цене.

Литература

1. Dresser G.K., Bailey D.G. A basic conceptual and practical overview of interactions with highly prescribed drugs // *Can J Clin Pharmacol*. 2002. Vol. 9(4). P. 191–198.
2. Gerson L.B., Triadafilopoulos G. Proton pump inhibitors and their drug interactions: an evidence-based approach // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001. Vol. 13(5). P. 611–616.
3. Horn J. Review article: relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors-focus on rabeprazole // *Aliment Pharmacol Ther*. 2004. Vol. 20(6). P. 11–19.
4. Pantoflickova 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.
5. Principles of clinical pharmacology, Second Edition. Academic Press is an imprint of Elsevier, 2007.
6. Yacyszyn B.R., Thomson A.B. The clinical importance of proton pump inhibitor pharmacokinetics // *Digestion*. 2002. Vol. 66(22). P. 67–78.
7. Humphries T.J., Merritt G.J. Review article: drug interactions with agents used to treat acid-related diseases // *Aliment Pharmacol Ther*. 1999. Vol. 13(3). P. 18–26.
8. Tang H.L., Li Y., Hu Y.F. 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 One*. 2013. Vol. 8(4). P. e62162, doi: 10.1371/journal.pone.0062162.
9. Williams M.P., Usselman B., Chilton A. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* increases nocturnal intragastric acidity during dosing with rabeprazole, omeprazole, lansoprazole and placebo // *Aliment Pharmacol Ther*. 2003. Vol. 17(6). P. 775–783.
10. Ishizaki T., Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors--emphasis on rabeprazole // *Aliment Pharmacol Ther*. 1999. Vol. 13(3). P. 27–36.
11. Chong E., Ensom M.H. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review // *Pharmacotherapy*. 2003. Vol. 23(4). P. 460–471.
12. Shirai N., Furuta T., Moriyama Y. et al. Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH // *Aliment Pharmacol Ther*. 2001. Vol. 15(12). P. 1929–1937.
13. Attar M., Lee V.H. Pharmacogenomic considerations in drug delivery // *Pharmacogenomics*. 2003. Vol. 4(4). P. 443–461.
14. Sakai T., Aoyama N., Kita T. et al. CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects // *Pharm Res* 2001. Vol. 18(6). P. 721–727.
15. Sychev D.A., Denisenko N.P., Sizova Z.M. et al. The frequency of CYP2C19 genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors // *Pharmacogenomics Pers Med*. 2015. Vol. 27(8). P. 111–114, doi: 10.2147/PGPM.S78986.
16. Adachi K., Katsube T., Kawamura A. et al. CYP2C19 genotype status and intragastric pH during dosing with lansoprazole or rabeprazole // *Aliment Pharmacol Ther*. 2000. Vol. 14(10). P. 1259–1266.
17. Sugimoto M., Shirai N., Nishino M. et al. Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP2C19 genotype in Japanese // *Eur J Clin Pharmacol*. 2014. Vol. 70(9). P. 1073–1078, doi: 10.1007/s00228-014-1713-y.
18. Horai Y., Kimura M., Furuie H. et al. Pharmacodynamic effects and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP2C19 genotypes // *Aliment Pharmacol Ther*. 2001. Vol. 19. Kita T., Sakaeda T., Baba T. et al. Different contribution of CYP2C19 in the in vitro metabolism of three proton pump inhibitors // *Biol Pharm Bull*. 2003. Vol. 26(3). P. 386–390.
20. Fuhr U., Jetter A. Rabeprazole: pharmacokinetics and pharmacokinetic drug interactions // *Pharmazie*. 2002. Vol. 57(9). P. 595–601.
21. Goldstein J.A. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily // *Br J Clin Pharmacol*. 2001. Vol. 52(4). P. 349–355.
22. Desta Z., Zhao X., Shin J.G., Flockhart D.A. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism // *Clin Pharmacokinet*. 2002. Vol. 41(12). P. 913–958.
23. Lin C.J., Yang J.C., Uang Y.S. et al. Time dependent amplified pharmacokinetic and pharmacodynamics responses of rabeprazole in cytochrome P450 2C19 poor metabolizers // *Pharmacotherapy*. 2003. Vol. 23(6). P. 711–719.
24. Saitoh T., Fukushima Y., Otsuka H. et al. Effects of rabeprazole, lansoprazole and omeprazole on intragastric pH in CYP2C19 extensive metabolizers // *Aliment Pharmacol Ther*. 2002. Vol. 16(10). P. 1811–1817.
25. Andersson T., Hassan-Alin M., Hasselgren G. et al. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole // *Clin Pharmacokinet*. 2001. Vol. 40(6). P. 411–426.
26. Hassan-Alin M., Andersson T., Bredberg E., R hss K. Pharmacokinetics of esomeprazole after oral and intravenous administration of single and repeated doses to healthy subjects // *Eur J Clin Pharmacol*. 2000. Vol. 56(9–10). P. 665–670.

НОВИНКА

РАБЕПРАЗОЛ

РАЗО®



Per. №ЛП-002666 от 05.08.2016



Удобный прием 1 раз в день независимо от времени и приема пищи.*



Низкий риск лекарственного взаимодействия.



30 таблеток в упаковке по доступной цене.¹

№1 ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ИПП В РОССИИ ²



ИПП – ингибитор протонной помпы.

ДОСТАТОЧНО ОДНОГО РАЗО®*

* Прием 1 раз в день независимо от времени и приема пищи для терапии пациентов с ГЭРБ, НЭРБ, ЯБЖ и ДК неассоциированных с *Helicobacter pylori*.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения РАЗО®.

2. Компания Dr.Reddy's согласно данным ООО «Ай Эм Эс Хелс» в сегменте розничных продаж, госпитальных закупок и льготного лекарственного обеспечения за период январь-декабрь 2015 года.

Для работников здравоохранения. Для конференций. Реклама.

ООО «Др. Редди'с Лабораторис», Россия, 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1,
тел./факс: +7 (495) 783-29-01; сайт компании: www.drreddys.ru