

# Плейотропные эффекты рабепразола и их роль в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями

А.В. Заборовский, И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Л.А. Тарарина

ФГАОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

## Pleiotropic effects of rabeprazole at acid-related diseases

A.V. Zaborovsky, I.V. Mayev, D.N. Andreyev, L.A. Tararina

State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

**Цель обзора.** Основываясь на результатах анализа данных литературы, оценить плейотропные эффекты оригинального рабепразола при лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями (КЗЗ).

**Основные положения.** С позиций современной медицины приоритетной тактикой фармакотерапии КЗЗ является применение препаратов класса ингибиторов протонной помпы (ИПП) как высокоэффективных средств, используемых с целью коррекции гиперацидности. Оригинальный рабепразол обладает преимуществами перед ИПП ранних поколений, заключающимися в быстрой предсказуемой кислотосупрессии и отсутствии зависимости эффективности препарата от генетически детерминированных вариантов печеночного метаболизма. В экспериментальных и клинических исследованиях было установлено, что оригинальный рабепразол обладает собственным гастропротективным потенциалом и антигеликобактерной активностью.

**Aim of review.** To estimate eutrophic effects of original rabeprazole at acid-related diseases (ARD) on the basis of the literature review.

**Summary.** From the standpoints of the modern medicine pharmacological treatment at ARD is based on the class of proton pump inhibitors (PPI) as highly effective medications for the treatment of hyperacidity states. Original rabeprazole has advantages over early generation PPIs that include rapid predictable secretion suppression and absence of relation of the drug efficacy to genetically determined variance of liver metabolism. The pilot and clinical trials demonstrated that original rabeprazole possesses direct gastroprotective potential and antihelicobacter activity. In addition, results of the current pharmacoeconomical studies conducted in ARD patients testify efficacy of original rabeprazole due to optimal cost-efficacy ratio.

**Conclusion.** Rapid antisecretory action, absence of relation to genetic variants of liver metabolism and

**Заборовский Андрей Владимирович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГАОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
**Zaborovsky Andrey V.** – MD, lecturer, the chair of pharmacology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Андреев Дмитрий Николаевич** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГАОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова». Контактная информация: dna-mit8@mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1  
**Andreyev Dmitry N.** – MD, assistant-professor, Chair of internal diseases propeudetics and gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Contact information: dna-mit8@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya Str, 20, bld. 1.

Поступила: 07.02.2017 / Received: 07.02.2017

Принята: 22.03.2017 / Accepted: 22.03.2017

Помимо этого, результаты текущих фармакоэкономических исследований, проведенных в популяции пациентов с КЗЗ, свидетельствуют об эффективности оригинального рабепразола, так как благодаря его применению удается добиться оптимального соотношения стоимости и эффективности лечения.

**Заключение.** Целесообразность применения оригинального рабепразола в рамках терапии КЗЗ обусловлена его быстрой кислотосупрессией, отсутствием зависимости эффективности препарата от генетически детерминированных вариантов печеночного метаболизма, а также плеiotропным действием, представленным гастропротективным потенциалом и собственной антигеликобактерной активностью.

**Ключевые слова:** кислотозависимые заболевания, ингибиторы протонной помпы, рабепразол, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, *Helicobacter pylori*, эрадикация.

pleiotropic action that includes gastroprotective potential and direct antihelicobacter activity justify application of the original rabeprazole for ARD treatment.

**Key words:** acid-related diseases, proton pump inhibitors, rabeprazole, gastroesophageal reflux disease, *Helicobacter pylori*, eradication.

**Для цитирования:** Заборовский А.В., Маев И.В., Андреев Д.Н., Тарарина Л.А. Плеiotропные эффекты рабепразола и их роль в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(3):18-26. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-18-26

**For citation:** Zaborovsky A.V., Mayev I.V., Andreyev D.N., Tararina L.A. Pleiotropic effects of rabeprazole at acid-related diseases. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(3):18-26. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-18-26

Лечение кислотозависимых заболеваний (КЗЗ), таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, функциональная диспепсия, — актуальная проблема современной клинической гастроэнтерологии [1, 2]. Это обусловлено не только широким распространением КЗЗ в популяции, но и хроническим паттерном их течения, характеризующимся затяжными обострениями и высокой обращаемостью больных за медицинской помощью [3]. При этом стоит подчеркнуть, что КЗЗ существенно снижают качество жизни больного и наносят значимый социально-экономический ущерб, примерно такой же, как сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [1, 4, 5].

Несмотря на гетерогенность этиологических процессов, КЗЗ объединяет общий патофизиологический фактор — кислотно-пептическая агрессия желудочного сока. Общность этого патофизиологического звена определила единую терапевтическую мишень — блокаду синтеза соляной кислоты на его различных этапах [1, 6]. Процесс совершенствования лечения КЗЗ насчитывает несколько этапов, характеризовавшихся применением различных групп фармакологических препаратов. С целью лечения этой группы заболеваний использовали неселективные и селективные М-холинолитики, блокаторы гистаминовых  $H_2$ -рецепторов, блокаторы гастриновых ССК-2

(ССК-В)-рецепторов [7, 8]. Однако введение в клиническую практику в 1979 г. ингибиторов протонной помпы (ИПП) привело к революционному прорыву в лечении КЗЗ. Преимуществом ИПП является быстрое подавление секреции соляной кислоты, отсутствие синдрома «рикошета» после окончания применения препарата, а также независимость от других механизмов (ацетилхолин, гистамин и гастрин), стимулирующих продукцию кислоты в желудке [6, 7, 9]. Помимо этого, высокая селективность ИПП в отношении париетальных клеток желудка обуславливает хороший профиль безопасности препаратов этого класса [9, 10].

Механизм действия ИПП заключается в инактивации мембранного фермента париетальных клеток желудка —  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы, также известной как протонная помпа, которая относится к семейству белков — АТФаз Р-типа, отвечающих за транспорт ионов через клеточные мембраны. Этот белок транспортирует  $H^+$  через апикальную мембрану из цитозоли париетальной клетки в просвет секреторного канальца в обмен на  $K^+$ . Источником энергии для данного транспорта является гидролиз молекулы АТФ. Последующий выход  $K^+$  из цитозоли сопряжен с выходом  $Cl^-$  по типу симпорта. В итоге в просвете канальцев происходит взаимодействие  $H^+$  и  $Cl^-$  с образованием соляной кислоты [1, 6, 7, 9]. На активность секреторной функции париетальной клетки прямо или опосре-

дованно влияют многие эндогенные субстанции. Основными стимуляторами секреции являются ацетилхолин, гистамин и гастрин, а основными эндогенными супрессорами – соматостатин и простагландины E<sub>2</sub> и I<sub>2</sub> [8, 9]. Под воздействием названных стимуляторов происходит морфологическая трансформация париетальной клетки с переходом от фазы покоя (базальной секреции) в фазу стимуляции (стимулированной секреции). При этом большая часть H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФаз, находившихся в тубуловезикулах, в фазу стимуляции интегрируются в апикальную канальцевую мембрану париетальной клетки, реализуя свой транспортный потенциал [6, 7].

ИПП блокируют функциональную активность H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазы путем взаимодействия с дисульфидными мостиками данного фермента, что в свою очередь приводит к снижению как базальной секреции соляной кислоты, так и стимулированной [8]. По химической природе все ИПП относятся к слабым основаниям, в этой форме они неактивны, однако, накапливаясь в кислой среде канальцев париетальных клеток, где происходит их протонирование, они преобразуются в активную форму – сульфенамид, блокирующий функцию H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазы. При этом, несмотря на схожий механизм действия ИПП, представленных на фармацевтическом рынке, между ними имеются некоторые различия, проявляющиеся в фармакокинетическом профиле [1, 6, 7, 9].

По фармакологической структуре все ИПП являются производными бензимидазола (рис. 1), различающимися «надстройками» ядра (табл. 1), которые обеспечивают их индивидуальные особенности [7, 9]. Отличительные свойства ИПП касаются в основном скорости наступления и продолжительности кислотоподавления, рН-селективности, зависимости от генетически детерминированных вариантов метаболизма, взаимодействия с другими одновременно принимаемыми препаратами, а также плейотропного действия [7, 9, 11, 12]. В данном контексте необходимо отметить, что ИПП последнего поколения рабепразол (оригинальный препарат «Париег®») обладает оптимальными характеристиками, благодаря которым он имеет преимущества перед другими

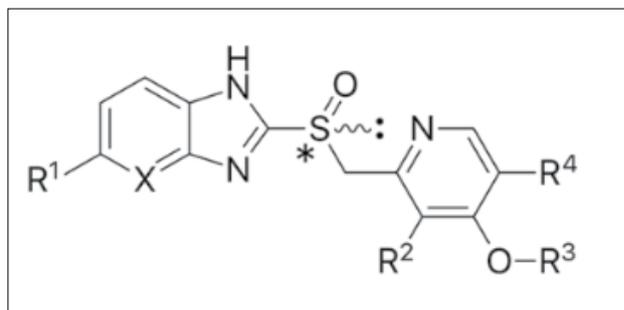


Рис. 1. Общая структура молекулы ИПП.

Асимметрический центр указан звездочкой

Fig. 1. General structure of the PPI molecule. The asymmetric center is indicated by the asterisk

представителями рассматриваемого класса препаратов.

Известно, что скорость накопления ИПП в канальцах париетальных клеток определяется показателем константы ионизации (диссоциации) – рКа: чем больше константа, тем выше скорость трансформации ИПП в активную форму [7, 9]. Оригинальный рабепразол обладает наиболее высокой рКа = 5,0, что позволяет ему быстрее кумулироваться в кислых компартаментах париетальных клеток и давать антисекреторный эффект [8, 9]. Так, при значении рН 1,2 оригинальный рабепразол трансформируется в активную форму в течение 1,3 мин, тогда как другим представителям класса ИПП требуется как минимум 2 мин [13]. Время, которое необходимо для активации оригинального рабепразола при более высоких значениях рН (5,1), также значительно меньше, чем для омепразола, лансопразола и пантопразола [13]. В экспериментальном исследовании рабепразол полностью ингибировал активность H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазы через 5 мин, тогда как омепразол и лансопразол – лишь через 30 мин [14].

Среди всех ИПП оригинальный рабепразол обладает наиболее выраженным кислотосупрессивным потенциалом в 1-й день применения. Так, внутрижелудочный рН в течение 24 ч значительно выше после использования разовой дозы рабепразола, чем при применении лансопразола, пантопразола и омепразола [15]. Аналогичные результаты были получены при сравнении эквивалент-

Таблица 1

Структурные различия молекул различных представителей класса ИПП

ИПП	Заместители					Форма	Связь с цистеиновыми группами
	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>		
Омепразол	CH	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Рацемат	813 и 892
Эзомепразол	CH	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	S-энантиомер	813 и 892
Лансопразол	CH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	Рацемат	813 и 321
Декслансопразол	CH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	R-энантиомер	813 и 321
Пантопразол	CH	OCHF <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Рацемат	813 и 822
Рабепразол	CH	H	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	H	Рацемат	813, 892 и 321

ных доз рабепразола и эзомепразола. Так, процент времени, в течение которого рН в желудке был выше 4,0 в 1-е сутки применения препаратов, оказался значительно больше при использовании оригинального рабепразола (36,6 против 18,7;  $p < 0,001$ ) [16]. Отражением этого эффекта является более быстрое купирование симптомов КЗЗ в 1-й день лечения, что подтверждают результаты клинических исследований (рис. 2) [17].

Скорость метаболизма, а соответственно и эффективность ИПП, в первую очередь детерминирована полиморфизмом гена, кодирующего изоформу системы цитохрома P450 – CYP2C19 [9, 18]. В зависимости от типов мутаций CYP2C19 в популяции можно выделить 4 фенотипические группы: «быстрые», «промежуточные», «медленные» и «ультрабыстрые» метаболизаторы (табл. 2) [18, 19]. У пациентов с фенотипом «быстрые» и «ультрабыстрые» метаболизаторы происходит ускоренный метаболизм ИПП, следовательно, антисекреторный эффект от приема ИПП у них меньше выражен, чем у пациентов с фенотипами «промежуточные» и «медленные» метаболизаторы [18, 20, 21]. Важно отметить, что увеличение дозы ИПП с энзиматическим путем метаболизма у «быстрых» метаболизаторов не гарантирует успех терапии КЗЗ [22, 23].

Фенотип «быстрые» метаболизаторы является значимым фактором риска рефрактерности к терапии ИПП у больных с ГЭРБ (ОШ 1,661, 95%ДИ: 1,023–2,659;  $p = 0,040$ ) [24]. Помимо этого, менее выраженный антисекреторный эффект у «быстрых» метаболизаторов определяет низкую эффективность *эрадикационной терапии* (ЭТ) инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у лиц этого фенотипа [22, 23, 25]. Так, в мета-анализе S. Padol и соавт. [26] была продемонстрирована более высокая эффективность ЭТ у пациентов с фенотипами «медленные» (88,9%) и «промежуточные» (82,7%) метаболизаторы по сравнению с «быстрыми» метаболизаторами (70,9%).

Рабепразол метаболизируется преимущественно неэнзиматическим путем, вследствие чего облада-

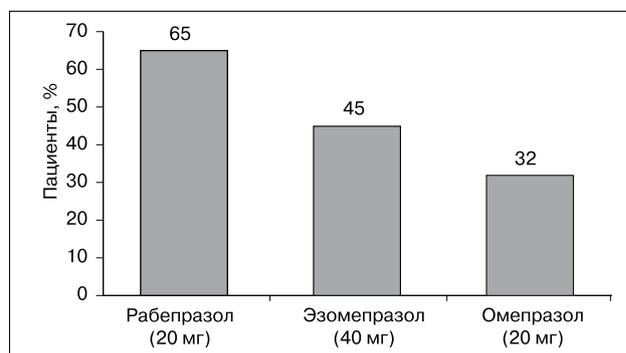


Рис. 2. Частота купирования симптомов ГЭРБ в 1-е сутки применения различных ИПП [17]

Fig. 2. Frequency of GERD symptoms relief for the first day of treatment by different PPIs [17]

ет более стабильным профилем фармакокинетики (наименьший разброс показателя AUC в зависимости от генотипа), в меньшей степени зависящим от полиморфизмов CYP2C19 [22, 25, 27]. Данное свойство обеспечивает более предсказуемый и устойчивый антисекреторный эффект препарата по сравнению с другими ИПП. Характерной иллюстрацией этого являются результаты мета-анализа, проведенного J. Kirchheiner и соавт. [28], в который были включены 57 сравнительных исследований, основанных на изучении среднего интрагастрального рН при использовании различных ИПП. Так, относительная эффективность четырех ИПП по сравнению с омепразолом составила 0,23; 0,90; 1,60; 1,82 для пантопразола, лансопразола, эзомепразола и оригинального рабепразола соответственно. Помимо этого, у «быстрых» метаболизаторов наиболее высокая медиана интрагастрального рН определялась при использовании рабепразола в дозе 10 мг/сут (4,8) по сравнению с таковой при лечении омепразолом в дозе 20 мг/сут (3,8) и лансопразолом 30 мг/сут (4,5) [29].

Согласно результатам мета-анализа, проведенного H.L. Tang и соавт. [30], рабепразолсодержащие схемы тройной ЭТ инфекции *H. pylori*

Таблица 2

Фенотипические варианты метаболизма ИПП и их клиническое значение

Фенотип CYP2C19	Генотип CYP2C19	Распространенность в популяции, %	Выраженность антисекреторного эффекта
«Быстрые» метаболизаторы	*1/*1	43	Низкая
«Промежуточные» метаболизаторы	*1/*2	30	Умеренная
	*2/*17		
	*1/*3		
	*3/*17		
«Медленные» метаболизаторы	*2/*2	10	Высокая
	*3/*3		
	*2/*3		
«Ультрабыстрые» метаболизаторы	*1/*17 *17/*17	17	Очень низкая

Таблица 3

Влияние полиморфизмов CYP2C19 на эффективность тройной эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* при использовании различных ИПП [30]

Подгруппа	БМ vs. ПМ		БМ vs. ММ		ПМ vs. ММ	
	N	ОШ (95% ДИ), p	N	ОШ (95% ДИ), p	N	ОШ (95% ДИ), p
Омепразол	435	0,329 (0,195–0,553), p=0,000	296	0,232 (0,105–0,515), p<0,001	343	0,694 (0,299–1,608), p=0,394
Лансопразол	806	0,692 (0,485–0,988), p=0,043	493	0,441 (0,252–0,771), p=0,004	607	0,584 (0,333–1,024), p=0,060
Эзомепразол	232	1,000 (0,410–2,437), p=0,999	177	0,623 (0,200–1,942), p=0,414	193	0,642 (0,209–1,975), p=0,440
Рабепразол	1055	0,931 (0,669–1,294), p=0,669	623	0,769 (0,477–1,238), p=0,279	842	0,778 (0,491–1,232), p=0,284

*Примечание.* БМ – «быстрые» метаболизаторы, ПМ – «промежуточные» метаболизаторы; ММ – «медленные» метаболизаторы; N – число больных

имеют минимальные различия в эффективности при различных генетически детерминированных вариантах метаболизма (табл. 3). Другой мета-анализ, выполненный A.G. McNicholl и соавт. [31], который включал 35 исследований (5998 пациентов), продемонстрировал, что рабепразол, использованный в схемах тройной ЭТ, определяет более высокую эффективность антигеликобактерного лечения (ОШ 1,21, 95%ДИ: 1,02–1,42) по сравнению с ИПП первых генераций (омепразол, лансопразол, пантопразол). По данным обновленных рекомендаций Маастрихт V (2015 г.), рабепразол был предложен в качестве одного из ИПП, наименее подверженного влиянию генотипа CYP2C19, так как он метаболизируется преимущественно в результате неферментативного процесса, что обосновывает предпочтительное использование его в странах Европы и Северной Америки, в которых высока распространенность фенотипа «быстрые» метаболизаторы [32]. Это же касается и нашей страны, где распространенность фенотипа «быстрые» метаболизаторы составляет 32,65%, а «ультрабыстрые» – 39,75% [33]. При этом отмечено, что у пациентов, принимающих большое количество лекарственных препаратов, важным фактором является меньшее сродство рабепразола к системе цитохрома P450, что позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия у пациентов с коморбидной патологией [34, 35].

Важно отметить, что целесообразность применения оригинального рабепразола в схемах ЭТ инфекции *H. pylori* объясняется также собственной антигеликобактерной активностью препарата, подавляющей подвижность микроорганизма. Действительно, в исследовании *in vitro* было продемонстрировано, что рабепразол и его активный метаболит тиоэфир более чем в 64 раза эффективнее омепразола в редукции двигательной активности *H. pylori* [36]. Более того, в другом исследовании было выявлено выраженное пода-

вляющее воздействие рабепразола и тиоэфира на рост и двигательную активность кларитромицин-резистентных штаммов *H. pylori*, во много раз превышающее таковое омепразола [37].

Достаточно показательно, что рабепразол является наиболее эффективным ИПП, в существенной степени снижающим минимальные ингибирующие концентрации антибиотиков в схемах ЭТ при воздействии на мультирезистентные штаммы *H. pylori*, подавляя резистентный потенциал микроорганизма [38]. Кроме того, дополнительное воздействие на факторы защиты, такие как стимуляция секреции слизи и муцинов в слизистой оболочке желудка, обуславливает преимущество использования рабепразола в рамках терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также симптоматических гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений. Так, в исследовании, проведенном на добровольцах, установлено, что под воздействием рабепразола количество защитной слизи статистически значительно увеличилось как в стимулированную пентагастрином фазу секреции (3,36±0,39 мг/мл против 1,50±0,32 мг/мл; p<0,001), так и в базальную (3,31±0,38 мг/мл против 2,28±0,36 мг/мл; p<0,01). Концентрация муцина возросла в 2,6 раза в стимулированную фазу (0,96±0,08 мг/мл против 0,36±0,06 мг/мл; p<0,0001) и на 41% (0,82±0,09 мг/мл против 0,58±0,09 мг/мл; p<0,05) в базальную фазу. Вязкость желудочного сока также увеличилась в обе фазы (p<0,01 и p<0,05 соответственно) [39]. При этом ни один из других ИПП не продемонстрировал подобного эффекта.

В исследовании, проведенном T. Jaworski и соавт. [40], было установлено, что на фоне терапии рабепразолом восстанавливается секреция муцина и слизи, уровень которых в желудочном соке редуцировался при использовании *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП). При добавлении рабепразола в схему терапии восстанавливалась секреция слизи

в базальную фазу (на 47%;  $p < 0,01$ ) и в фазу, стимулированную пентагастрином (на 22%). Рабепразол восстанавливал и секрецию муцина, уровень которого в желудочном соке снижался при применении напроксена на 67% ( $p = 0,003$ ) в стимулированную фазу и на 40% в базальную ( $p = 0,05$ ), что определяет преимущество применения рабепразола в схемах ЭТ у пациентов с язвенной болезнью, дополнительно принимающих НПВП. Помимо этого, гастропротективный эффект оригинального рабепразола ассоциирован с увеличением синтеза протективного простагландина E2 в слизистой оболочке желудка и снижением уровня лейкотриена B4, являющегося медиатором воспаления [41].

В современной клинической практике, помимо непосредственной клинической эффективности препарата, приходится учитывать и его стоимость, а также затраты, прямо или косвенно связанные с лечением конкретного заболевания [42]. Данное обстоятельство подчеркивает важность проведения фармакоэкономического анализа при лечении КЗЗ для клинической и экономической оптимизации терапии [42, 43].

Согласно данным А. Kivioja и соавт. [44], результаты проведенного ими исследования, в основе которого лежал анализ минимизации затрат (cost-minimization analysis; CMA) на антисекреторную терапию при лечении пациентов с ГЭРБ, зависели от длительности антисекреторного эффекта ИПП. В группе ИПП с длительностью антисекреторного эффекта более 11 ч

(10 мг/сут оригинального рабепразола, 20 мг/сут омепразола, 20 мг/сут эзомепразола и 15 мг/сут лансопразола) стоимость лечения одного больного была минимальной (138,89 евро) при применении лансопразола. При использовании ИПП с длительностью антисекреторного эффекта более 12 ч (10 мг/сут оригинального рабепразола, 40 мг/сут омепразола, 20 мг/сут эзомепразола и 30 мг/сут лансопразола) наиболее экономичной оказалась терапия рабепразолом (193,81 евро на одного больного). Аналогичная тенденция отмечена в группе ИПП с длительностью антисекреторного эффекта более 13 ч, из чего следует, что из всех ИПП с наиболее длительным антисекреторным эффектом, использованных в поддерживающей терапии ГЭРБ, рабепразол обеспечивал минимальную стоимость лечения. Подобные результаты были продемонстрированы в другом исследовании: при 8-недельном лечении 98 пациентов с эрозивной и неэрозивной ГЭРБ рабепразолом (20 мг/сут) и эзомепразолом (40 мг/сут) общие затраты при использовании рабепразола были примерно в 2 раза ниже [45].

Несомненный интерес представляют результаты фармакоэкономических исследований, в которых был проведен анализ различных схем ЭТ инфекции *H. pylori*. Так, анализ стоимости лечения с использованием схем ЭТ, различавшихся только использованным ИПП (применяли рабепразол по 40 мг/сут и генерический омепразол по 40 мг/сут), продемонстрировал, что более высокая стоимость терапии первой линии рабе-

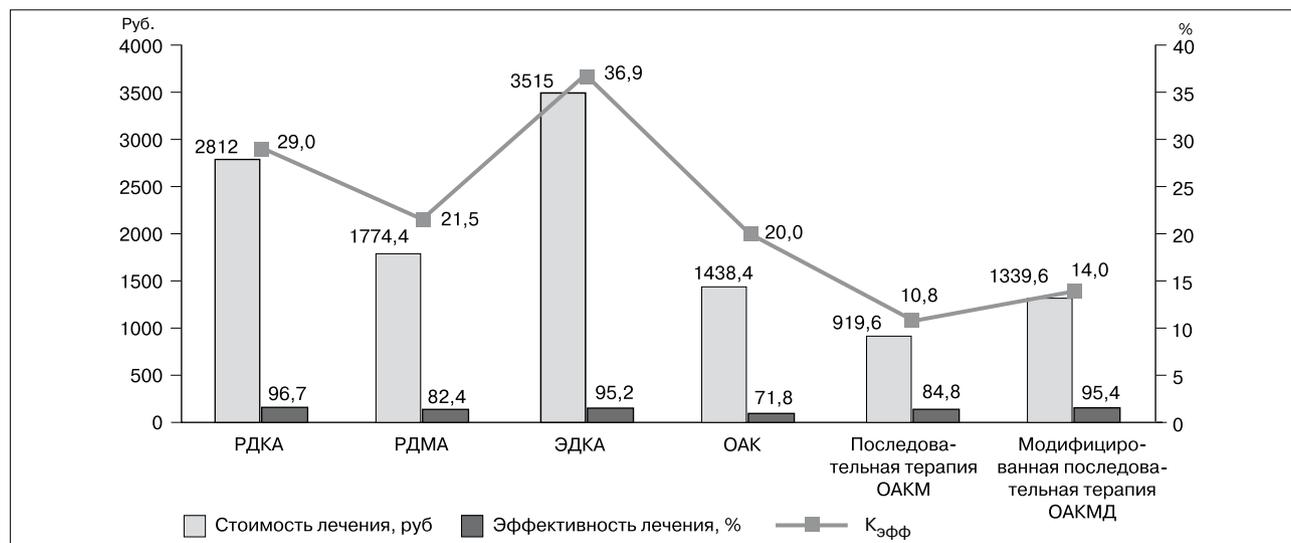


Рис. 3. Фармакоэкономическое исследование методом «затраты — эффективность» для 6 схем эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* [21].

О — омепразол, А — амоксициллин, К — кларитромицин, Д — висмута трикалия дицитрат, Р — рабепразол, М — метронидазол, Э — эзомепразол

Fig. 3. Pharmacoeconomical study by «cost-efficacy» method for 6 modes of *H. pylori* eradication therapy [21]. О — omeprazole, А — amoxicillin, К — clarithromycin, Д — bismuth tripotassium dicitrate, Р — rabeprazole, М — metronidazole, Э — esomeprazole

празолом по сравнению с лечением омепразолом проспективно нивелировалась благодаря ее более высокой эффективности, а следовательно и меньшей частоте назначения терапии второй линии, поэтому итоговые затраты при применении схемы с омепразолом оказались больше [46]. В другом исследовании, в котором были проанализированы фармакоэкономические показатели лечения с применением 6 схем ЭТ и различных ИПП (омепразол, эзомепразол, оригинальный рабепразол), установлено, что наиболее эффективной с наименьшим коэффициентом затратной эффективности ( $K_{\text{eff}}$ ) была четырехкомпонентная схема с оригинальным рабепразолом (рабепразол + висмута трикалия дицитрат + кларитромицин + амоксициллин):  $K_{\text{eff}}$  составил 29, эффективность лечения – 96,7% (рис. 3) [47].

С позиций современной медицины, безусловно, актуален фармакоэкономический анализ, позволяющий сопоставить схемы терапии с применением оригинальных препаратов и их генерических аналогов. Известно, что генерический препарат не всегда обладает должной биологической, фармакологической и терапевтической эквивалентностью с оригинальным препаратом из-за использования субстанций и вспомогательных веществ различного качества, а также малой доступности ряда стран-производителей для контроля в сфере фармацевтической продукции. В связи с этим практикующий врач нередко сталкивается с проблемой недостаточной эффективности генерических препаратов [23, 47]. Иллюстрацией подобной ситуации является ретроспективное исследование, проведенное в Италии, в котором оценивали частоту и причины замены оригинального ИПП на генерический препарат, а также потенци-

альную фармакоэкономическую выгоду от этого. Согласно полученным данным, замена ИПП на генерический препарат повлекла за собой достоверный рост расходов (как прямых, так и косвенных) на лечение в среднем на 61,14 евро в год на одного больного [48].

Сравнительный анализ терапевтической эффективности оригинального рабепразола и одного из его генериков продемонстрировал существенные различия. Так, антисекреторный эффект оригинального препарата достигался через 96 мин после приема, а генерика – лишь через 159 мин. В свою очередь средние значения pH в желудке и длительности удержания интрагастрального pH выше 4,0 при использовании оригинального препарата были значительно выше, чем при применении генерического препарата (3,93 против 3,19; 9,2 ч против 5,3 ч) [49].

Таким образом, в настоящее время ИПП являются основой лечения пациентов с КЗЗ. Целесообразность применения оригинального рабепразола в рамках терапии КЗЗ обусловлена механизмом его действия: быстрой кислотосупрессией, отсутствием зависимости эффективности препарата от генетически детерминированных вариантов печеночного метаболизма, а также плейотропным действием, представленным гастропротективным потенциалом и собственной антигеликобактерной активностью. Помимо этого, результаты текущих фармакоэкономических исследований в популяции пациентов с КЗЗ свидетельствуют об эффективности оригинального рабепразола, так как при его использовании удается добиться наиболее приемлемого соотношения стоимости и эффективности лечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

#### Список литературы / References

1. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / Edited by Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Laurence J. Brandt. 10th ed. 2015.
2. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями. Клинический перспект гастроэнтерол гепатол 2014; 2:15-24 [Kucheryavy Yu.A., Andreyev D.N. Treatment perspectives for acid-related diseases. Klin perspekt gastroenterol gepatol 2014; 2:15-24].
3. Руководство по внутренней медицине / Под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. М.; 2015 [Internal medicine: the guide / ed.: G.P. Arutyunov, A.I. Martynov, A.A. Spassky. M.; 2015].
4. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Клинический перспект гастроэнтерол гепатол 2013; 5:17-22 [Mayev I.V., Samsonov A.A., Andreyev D.N. The clinical significance of the functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease overlap syndrome. Klin perspekt gastroenterol gepatol 2013; 5:17-22].
5. Lassen A.T. Acid-related disorders and use of antisecretory medication. Dan Med Bull 2007; 54(1):18-30.
6. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. Справочник поликлинического врача 2013; 7-8:12-4 [Mayev I.V., Andreyev D.N., Goncharenko A.Yu., Dicheva D.T. Proton pump inhibitors as basis of acid-related diseases treatment. Manual for polyclinic doctor 2013; 7-8:12-4].
7. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Flower R.J., Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. Elsevier Churchill Livingstone; 2012.
8. Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. Basic & Clinical Pharmacology, 11<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill Medical; 2009.
9. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Лебедева Е.Г., Парцваниа-

- Виноградова Е.В.* Фармакологические основы применения ингибиторов протонной помпы. Фарматека 2014; 14:62-9 [Andreyev D.N., Dicheva D.T., Lebedeva Ye.G., Partsvania-Vinogradova Ye.V. Pharmacological basis for proton pump inhibitors application. Farmateka 2014; 14:62-9].
10. Scarpignato C., Gatta L., Zullo A., Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. BMC Med 2016;14(1):179. DOI: 10.1186/s12916-016-0718-z.
  11. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Consilium medicum. Гастроэнтерология 2013;2:9-14 [Andreyev D.N., Kucheryavy Yu.A. The future of gastroesophageal reflux disease treatment. Consilium medicum. Gastroenterology 2013; 2:9-14].
  12. Осипенко М.Ф., Лопина О.Д., Эстунин Д.Г. Плейотропные эффекты рабепразола. Рос мед журн 2014; 20:1448-70 [Osipenko M.F., Lopina O.D., Estulin D.G. Pleiotropic effects of rabeprazole. Ros med zhurn 2014; 20:1448-70].
  13. Kromer W., Krüger U., Huber R., Hartmann M., Steinijans V.W. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. Pharmacology 1998;56(2):57-70. DOI:10.1159/000028183.
  14. Besancon M., Simon A., Sachs G., Shin J.M. Sites of reaction of the gastric H, K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. J Biol Chem 1997;272(36):22438-46. DOI: 10.1074/jbc.272.36.22438
  15. Pantoflickova D., Dorta G., Jornod P., Ravie M., Blum A. Identification of the characteristics influencing the degree of antisecretory activity of PPIs [abstract]. Gastroenterology 2000;118:A5895. DOI: 10.1016/S0016-5085(00)81016-1.
  16. Tejura B., Boyce M., Warrington S. Rabeprazole is more potent than esomeprazole in control of gastric pH in healthy volunteers [abstract]. Ninth United European Gastroenterology Week Meeting. Amsterdam. The Netherlands; October 2001.
  17. Barnett J.L., Robinson M. Optimizing acid-suppression therapy. Manag Care 2001;10(10 Suppl):17-21.
  18. Desta Z.X., Shin J.G., Flockhart D.A. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. Clin Pharmacokinet 2002; 41(12):913-58. DOI: 10.2165/00003088-200241120-00002.
  19. Li-Wan-Po A., Girard T., Farndon P., Cooley C., Lithgow J. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19\*17. Br J Clin Pharmacol 2010;69(3):222-30. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03578.x.
  20. Serrano D., Tornado S., Tornado-Santiago S., Gisbert J.P. The influence of CYP2C19 genetic polymorphism on the pharmacokinetics/- pharmacodynamics of proton pump inhibitor-containing Helicobacter pylori treatments. Curr Drug Metab 2012;13(9):1303-12. DOI: 10.2174/138920012803341393.
  21. Chaudhry A.S., Kochhar R., Kohli K.K. Genetic polymorphism of CYP2C19 & therapeutic response to proton pump inhibitors. Ind J Med Res 2008; 127(6):521-30.
  22. Maev I.V., Andreyev D.N., Kucheryavy Yu.A. et al. Host factors influencing the eradication rate of Helicobacter pylori. World Appl Sci J 2014; 30:134-40. DOI: 10.5829/idosi.wasj.2014.30.mett.61.
  23. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Причины неэффективности антигеликобактерной терапии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 6:62-72 [Maev I.V., Kucheryavy Yu.A., Andreyev D.N. The causes for H. pylori eradication therapy failure. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 6:62-72].
  24. Ichikawa H., Sugimoto M., Sugimoto K., Andoh A., Furuta T. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. J Gastroenterol Hepatol 2016;31(4):716-26. DOI: 10.1111/jgh.13233.
  25. Kuo C.H., Lu C.Y., Shih H.Y., Liu C.J., Wu M.C., Hu H.M., Hsu W.H., Yu F.J., Wu D.C., Kuo F.C. CYP2C19 polymorphism influences Helicobacter pylori eradication. World J Gastroenterol 2014;20(43):16029-36. DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16029.
  26. Padol S., Yuan Y., Thabane M., Padol I.T., Hunt R.H. The effect of CYP2C19 polymorphisms on H. pylori eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2006;101(7):1467-75. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00717.x
  27. Sakai T., Aoyama N., Kita T., Sakaeda T., Nishiguchi K., Nishitora Y., Hohda T., Sirasaka D., Tamura T., Tanigawara Y., Kasuga M., Okumura K. CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. Pharm Res 2001;18(6):721-7. DOI: 10.1023/A:1011035007591.
  28. Kirchner 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. DOI: 10.1007/s00228-008-0576-5.
  29. Sugimoto M., Shirai N., Nishino M., Kodaira C., Uotani T., Sahara S., Ichikawa H., Kagami T., Sugimoto K., Furuta T. Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP2C19 genotype in Japanese. Eur J Clin Pharmacol 2014;70(9):1073-8. DOI: 10.1007/s00228-014-1713-y.
  30. Tang H.L., Li Y., Hu Y.F., Xie H.G., Zhai S.D. 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;8:e62162. DOI: 10.1371/journal.pone.0062162.
  31. McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P., Calvet X., Gisbert J.P. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2012;36(5):414-25. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x.
  32. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., Bazzoli F., Gasbarrini A., Atherton J., Graham D.Y., Hunt R., Moayyedi P., Rokkas T., Rugge M., Suerbaum S., Sugano K., El-Omar E.M. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017;66(1):6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
  33. Denisenko N.P., Sychev D.A., Sizova Zh.M., Grachev A.V., Velikolug K.A. High frequency of CYP2C19 ultrarapid metabolizers in Russian patients with peptic ulcer. Eksp Klin Gastroenterol 2015;(6):11-5.
  34. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция Helicobacter pylori. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreyev D.N. Helicobacter pylori infection. M.: GEOTAR-Media; 2016].
  35. Zvyaga T., Chang S.Y., Chen C., Yang Z., Vupputgalla R., Hurley J., Thorndike D., Wagner A., Chimalakonda A., Rodrigues A.D. Evaluation of six proton pump inhibitors as inhibitors of various human cytochromes P450: focus on cytochrome P450 2C19. Drug Metab Dispos 2012;40(9):1698-711. DOI: 10.1124/dmd.112.045575
  36. Tsutsui N., Taneike I., Ohara T., Goshi S., Kojio S., Iwakura N., Matsumaru H., Wakisaka-Saito N., Zhang H.M., Yamamoto T. A novel action of the proton pump inhibitor rabeprazole and its thioether derivative against the motility of Helicobacter pylori. Antimicrob Agents Chemother 2000;44(11):3069-73.
  37. Ohara T., Goshi S., Taneike I., Tamura Y., Zhang H.M., Yamamoto T. Inhibitory action of a novel proton pump inhibitor, rabeprazole, and its thioether derivative against the growth and motility of clarithromycin-resistant Helicobacter pylori. Helicobacter 2001;6(2):125-9. DOI: 10.1046/j.1523-5378.2001.00018.x.

38. Zhang Z., Liu Z.Q., Zheng P.Y., Tang F.A., Yang P.C. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori*. World J Gastroenterol 2010;16(10):1279-84. DOI: 10.3748/wjg.v16.i10.1279.
39. Skoczylas T., Sarosiek I., Sostarich S., McElhimney C., Durham S., Sarosiek J. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. Dig Dis Sci 2003;48(2):322-8. DOI: 10.1023/A:1021983611768.
40. Jaworski T., Sarosiek I., Sostarich S., Roeser K., Connor M., Brotze S., Wallner G., Sarosiek J. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical significance. Dig Dis Sci 2005;50(2):357-65. DOI: 10.1007/s10620-005-1611-3.
41. Okazaki M., Shimizu I., Ishikawa M., Fujiwara S., Yamamoto H., Shirashi T., Horie T., Iuchi A., Ito S. Gastric mucosal levels of prostaglandins and leukotrienes in patients with gastric ulcer after treatment with rabeprazole in comparison to treatment with ranitidine. J Med Invest 2007;54(1-2):83-90. DOI: 10.2152/jmi.54.83.
42. Маев И.В., Трухманов А.С., Кучерявый Ю.А. Фармакоэкономика кислотозависимых заболеваний. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006; 3:68-76 [Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Kucheryavy Yu.A. Pharmacoeconomics of acid-related diseases. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2006; 3:68-76].
43. Самсонов А.А., Гречушников В.Б., Андреев Д.Н. Лечение кислотозависимых заболеваний с позиций фармакоэкономики. Фарматека 2014; 12:53-8. [Samsonov A.A., Grechushnikov V.B., Andreyev D.N. Acid-related diseases treatment from the standpoints of pharmacoeconomics. Farmateka 2014; 12:53-8].
44. Kivioja A., Linnosmaa I., Vehvildinen A., Vohlonen J. Cost-minimization analysis of treatment of gastroesophageal reflux disease implications of varying holding time on conclusions. Eur J Pharm Sci 2004; 21(2-3):171-8. DOI: 10.1016/j.ejps.2003.10.004.
45. Старостин Б.Д., Старостина Г.А. Сравнительная клинико-экономическая эффективность ингибиторов протонной помпы нового поколения при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Экспер клин гастроэнтерол 2003; 5:35-9 [Starostin B.D., Starostina G.A. Comparative clinical and economical estimation of new generation proton pump inhibitors at the gastroesophageal reflux disease. Ekspier klin gastroenterol 2003; 5:35-9].
46. Самсонов А.А., Гречушников В.Б., Андреев Д.Н., Юренив Г.Л., Лежнева Ю.А., Маев И.В. Оценка фармакоэкономических показателей лечения пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori*. Тер арх. 2014; 86(8):56-61 [Samsonov A.A., Grechushnikov V.B., Andreyev D.N., Yurenev G.L., Lezhneva Yu.A., Mayev I.V. Pharmacoeconomical scores for Helicobacter pylori-associated diseases treatment. Ter arkh. 2014; 86(8):56-61].
47. Tschabitscher D., Platzer P., Baumgärtel C., Müllner M. Generic drugs: quality, efficacy, safety and interchangeability. Wien Klin Wschr 2008; 120(3-4):63-9. DOI: 10.1007/s00508-008-0927-3.
48. Cammarota S., Bruzzese D., Sarnelli G., Citarella A., Menditto E., Riegler S., Savino I.G., Vozzella L., Piccinocchi G., Napoli L., Arpino G., Cuomo R. Proton pump inhibitors prescribing following the introduction of generic drugs. Eur J Clin Invest 2012; 42(10):1068-78. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2012.02696.x.
49. Передерий В.Г., Чернявский В.В., Пучков К.С., Чичула Ю.В. Сравнительная антисекреторная эффективность оригинального и генерического рабепразола по данным рН-мониторинга. Здоровье Украины 2006; 8:63-4 [Peredery V.G., Chernyavsky V.V., Puchkov K.S., Chichula Yu.V. Comparative assessment of the antisecretory action of original and generic rabeprazole according to pH monitoring. Zdorovyie Ukrainy 2006; 8:63-4].