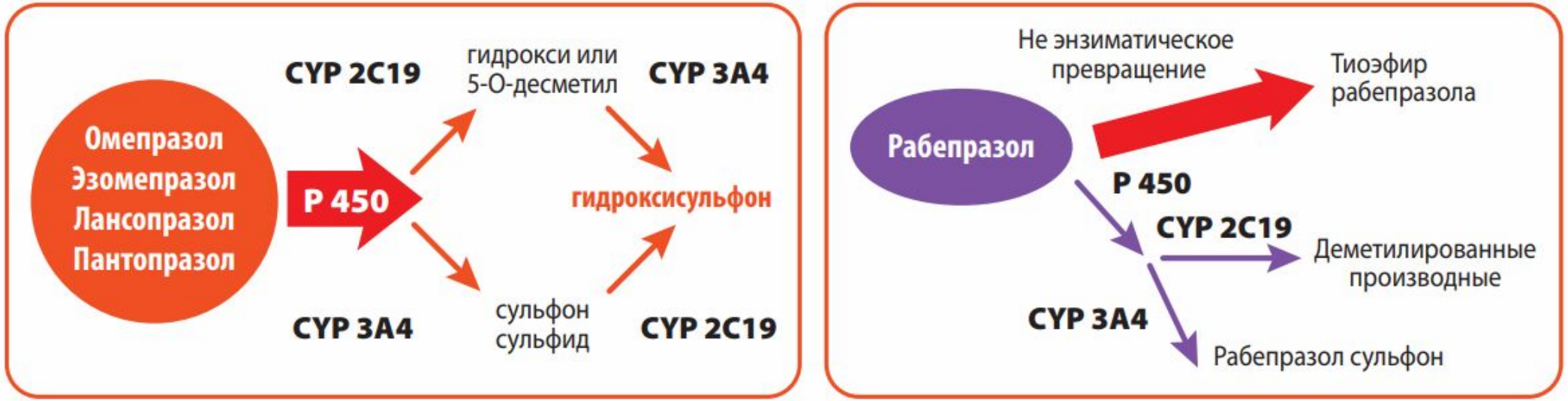
РАБИМАК – фармакокинетические преимущества

Передерий В.Г., Чернявский В.В. Современная гастроэнтерология, № 1 (39), 2008 р. Labenz J. et al., 2005; Bytzer P. et al., 2006

РАБИМАК – фармакокинетические преимущества

У РАБЕПРАЗОЛА ПРЕОБЛАДАЕТ НЕ ЭНЗИМАТИЧЕСКИЙ ПУТЬ МЕТАБОЛИЗМА



Лопина О.Д. // Журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 2. – С.38-44

- **Отсутствие межлекарственных взаимодействий;**
- **Независимость эффекта от генетического полиморфизма**

Прием рабепразола у представителей разных генотипов

Генетический полиморфизм по CYP2C19 не влияет на фармакодинамику рабепразола – во всех трех группах показатели сходные. Это отражает то, что указанный изофермент практически не участвует в метаболизме рабепразола*. Также очевидна линейная фармакодинамика.

Таблица 4. Сравнение показателей фармакокинетики и фармакодинамики после приема рабепразола у здоровых добровольцев разных генотипов CYP2C19

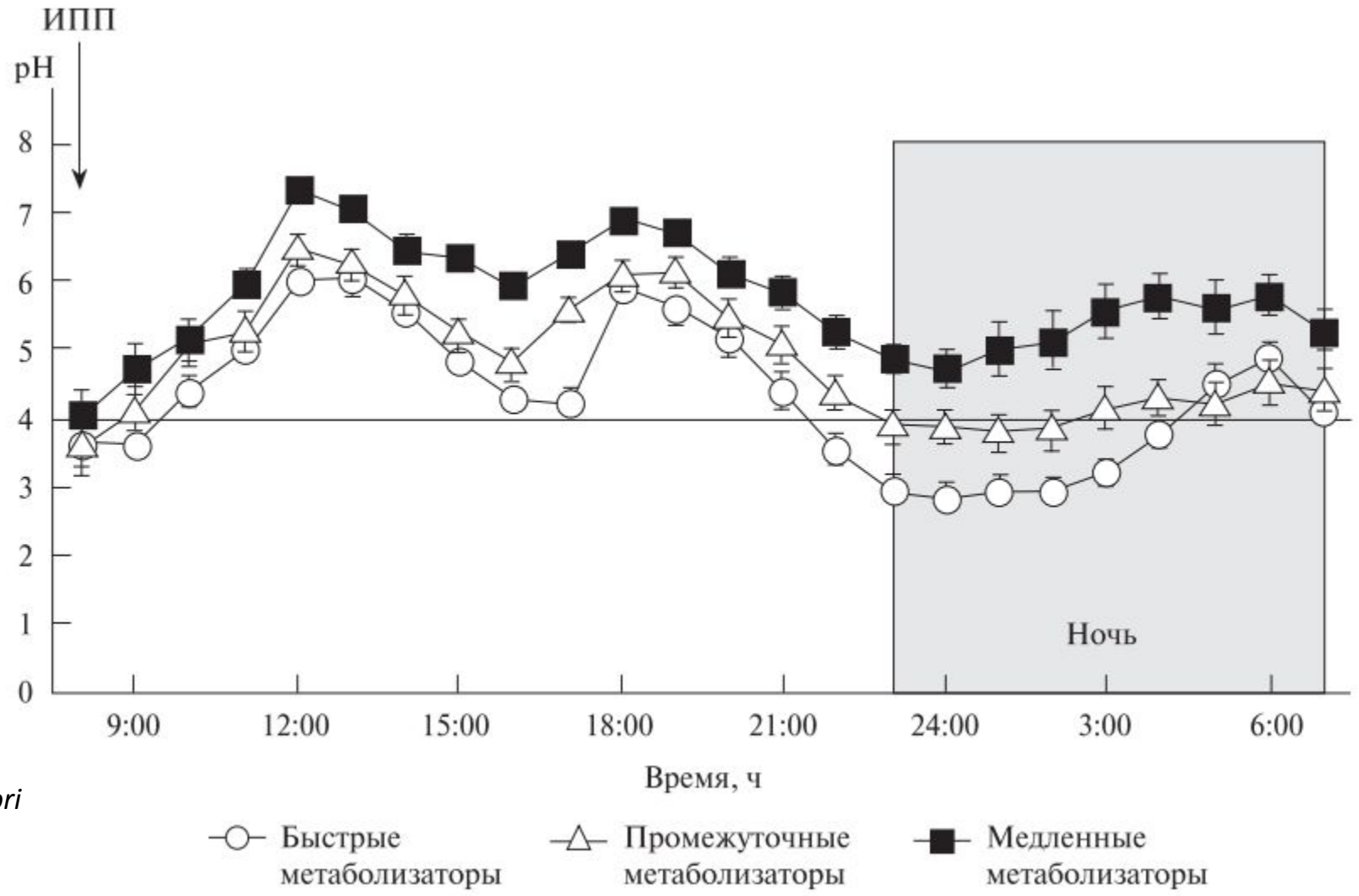
Показатели	День приема	Экстенсивные метаболизаторы	Промежуточные метаболизаторы	Медленные метаболизаторы
AUC (мг/л×ч)	1-й день 8-й день	1,15 1,45	1,54 1,65*	2,02* 2,5*
Cmax (мг/л)	1-й день 8-й день	0,15 0,19	0,21 0,37*	0,63* 0,61*
T½ (ч)	1-й день 8-й день	1,8 2,03	2,03 2,43	2,41 2,37
24-часовой внутрижелудочный pH	1-й день 8-й день	4,1 4,4	4,4 4,2	5,2 5,1
pH > 4 (% за 24 ч)	1-й день 8-й день	52,7 58,4	58,7 53,0	70,2 67,9

*p < 0,05 в сравнении с экстенсивными метаболизаторами.

** Hu YM, Xu JM, Mei Q et al. Pharmacodynamic effects and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP2C19 genotype in healthy Chinese subjects. Acta Pharmacologica Sinica, 2005. 26 (3): 384–8.*

Динамика кислотности у популяций с разным типом метаболизма при приеме CYP2C19 – зависимых ИПП

- AUC – площадь под кривой pH
- Чем меньше площадь, тем ниже усредненное значение pH, т.е. выше кислотность
- По графику видно, что у быстро метаболизирующих среднесуточная pH ниже и ее суточные колебания более выражены, т.е. кислотность контролируется менее эффективно*



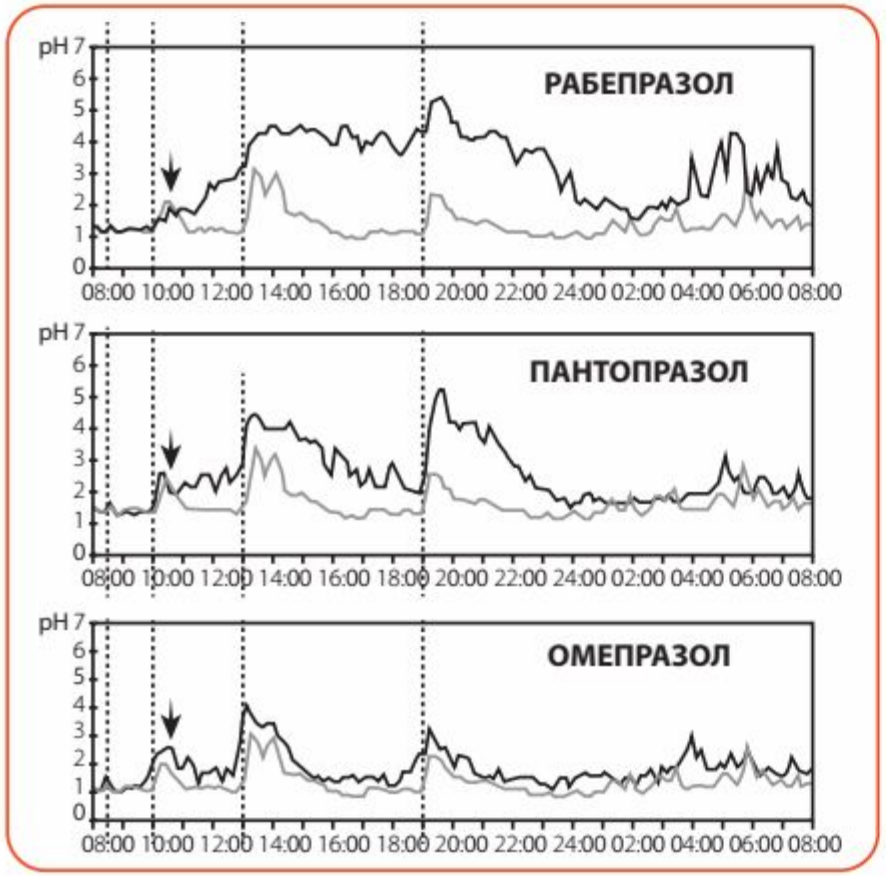
** Sugimoto M., Furuta T. Efficacy of tailored Helicobacter pylori eradication therapy based on antibiotic susceptibility and CYP2C19 genotype // World J. Gastroenterol. 2014. V. 20. P. 6400–6411.*

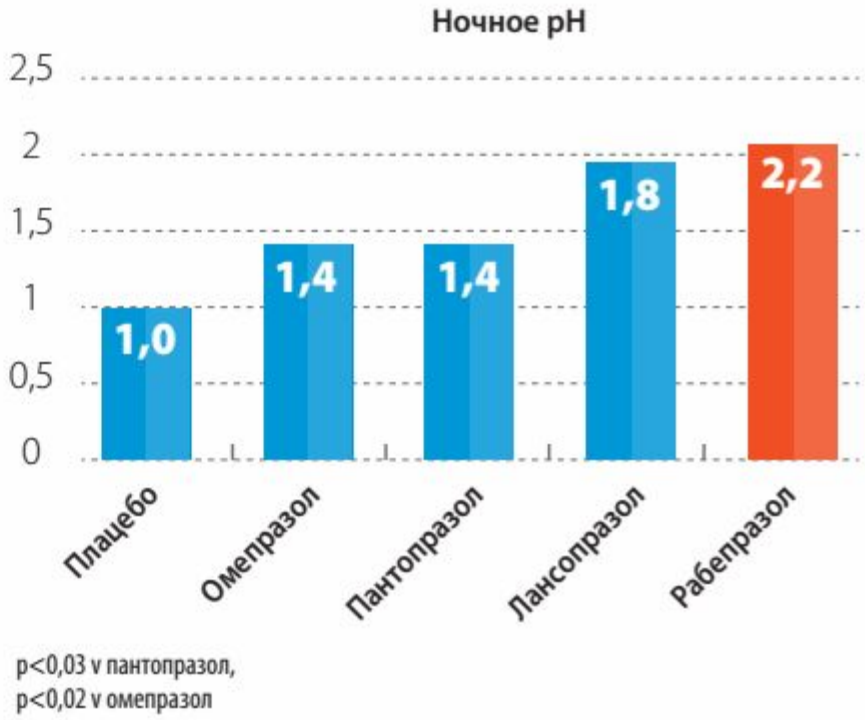
Что дает независимость метаболизма рабепразола от генотипа CYP2C19 ?

- Предсказуемая эффективность результата лечения у представителей всех генотипов;
- Обоснованность эмпирического назначения без предварительных исследований (суточной pH-метрии и т.п.);
- Возможность назначения рабепразола в случае неэффективности других ИПП;
- Отсутствие необходимости индивидуального подбора дозы и кратности приема;
- Отсутствие лекарственных взаимодействий по конкурентному типу – нет необходимости коррегировать дозу других препаратов у коморбидных пациентов

РАБИМАК – эффективный контроль кислотности

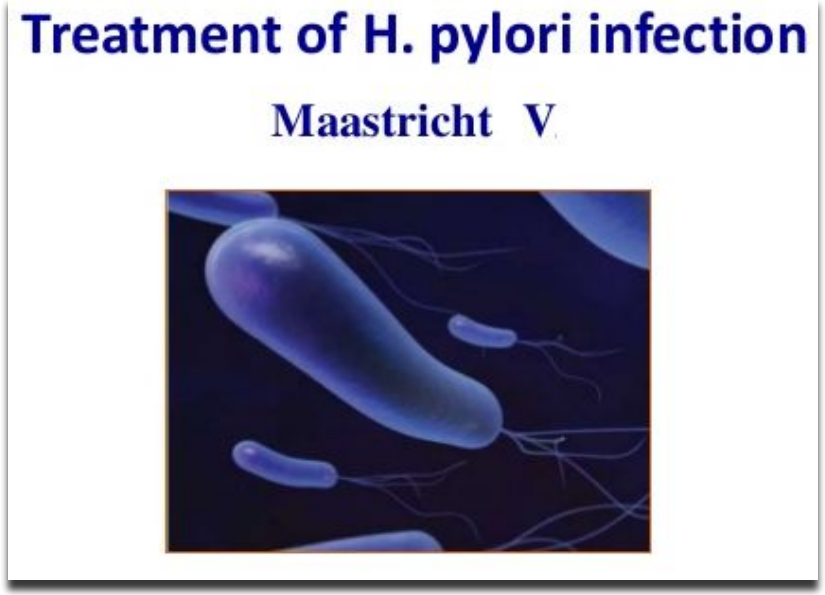
РАБЕПРАЗОЛ ОБЕСПЕЧИТ ДЛИТЕЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ ЖЕЛУДОЧНОЙ СЕКРЕЦИИ И САМУЮ ВЫСОКУЮ СРЕДИ ВСЕХ ИПП ЭФФЕКТИВНОСТЬ В НОЧНОЕ ВРЕМЯ



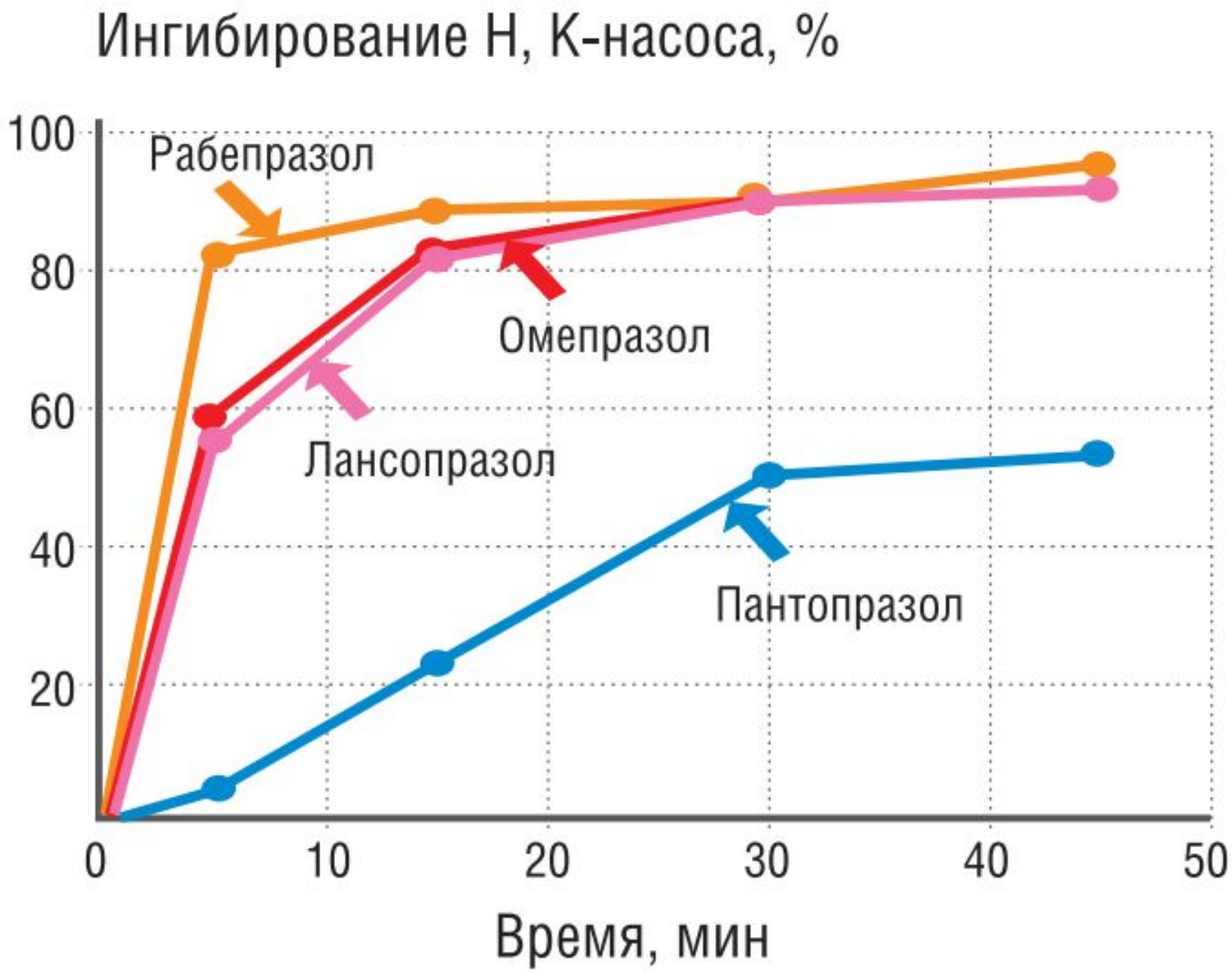


D. Pantoflickova et al., Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors, Aliment Pharmacol Ther 2003

РАБИМАК - рекомендовано международными протоколами

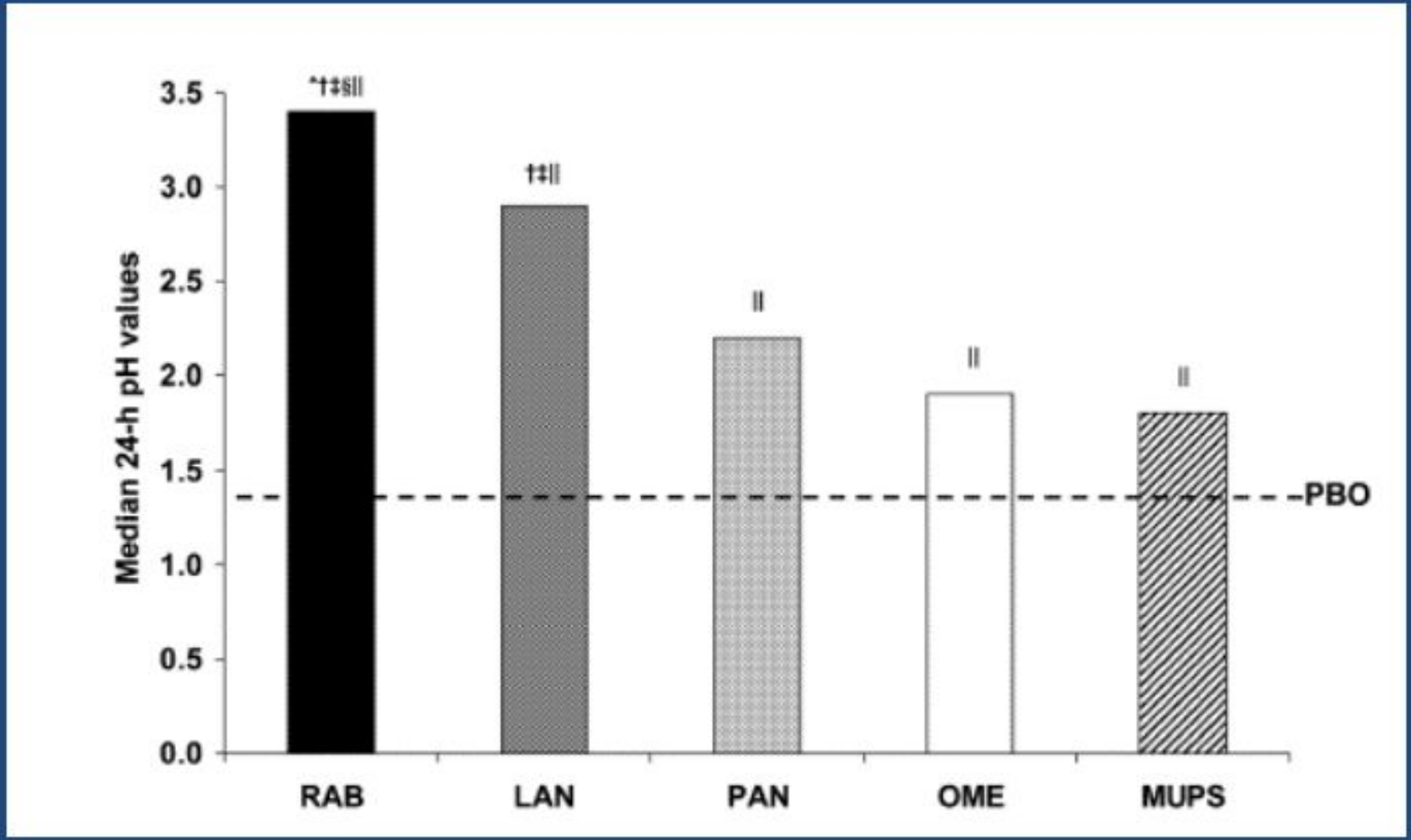


Утверждение 10: *Использование высоких доз ИПП (дважды в сутки) повышает эффективность трехкомпонентной терапии. В Европе и Северной Америке имеет значение путь метаболизма ИПП, приоритет следует отдавать* ***рабепразолу*** *и эзомепразолу.*



Besancon M, Shin JM, Mercier F, et al. Biochemistry, 1993; 32:2345–2355

СРЕДНЯЯ 24-ЧАСОВАЯ PH ПОСЛЕ ПРИЕМА 1 ТАБЛЕТКИ РАЗНЫХ ИПП



Williams MP, Sercombe J, Hamilton MI, Pounder RE. A placebo-controlled trial to assess the effects of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastrin concentrations in young healthy male subjects. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 1079–89.

СРАВНЕНИЕ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ИПП

	Рабепразол (РАБИМАК)	Омепразол/ эзомепразол	Лансопразол	Пантопразол
pKa	4,9	4,1	4,0	4,0
Максимум ингибирования протонного насоса in vitro, мин	8	20	20	>30
24-часовой внутрижелудочный уровень pH в 1-й день	3,4	1,9	2,9	2,2
Время удержания pH >4 в желудке в 1-й день, ч	8,0	2,9 - 3,0	7,4	4,9

Чем выше pKa, тем выше скорость активации ИПП в канальцах

Kusano, M., Kuribayashi, S., Kawamura, O., Shimoyama, Y., Hosaka, H., Nagoshi, A., Mori, M. (2011). A Review of the Management of Gastric Acid-Related Diseases. Clinical Medicine. Gastroenterology, 4

Воздействие простагландинов на слизистую ЖКТ

- Изменение функции и состава клеточных мембран эндотелия желудка,
- Уменьшение сосудистой проницаемости,
- Сохранение достаточного кровотока в органе, обеспечивает его нормальное функционирование и репаративные процессы.
- Стимуляция секреции бикарбоната за счет активации желудочного натриевого насоса, что способствует нейтрализации ионов H+ и предупреждает их обратную диффузию
- Улучшение кровотока в системе сосудов слизистой оболочки желудка и повышение эффективности микроциркуляции.

Стабилизация слизистого барьера, особенно при хроническом воздействии повреждающих факторов

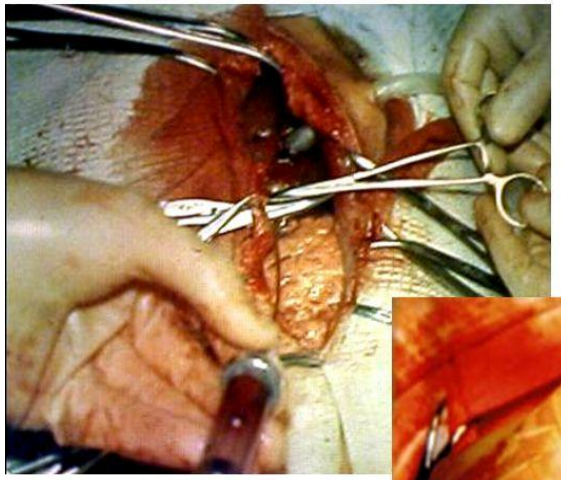
Через 5 мин после введения простагландина E2 в дозе, не влияющей на секрецию HCl, слой слизи становится в 2-3 раза толще. Этот гель защищает слизистую оболочку от агрессивных химических воздействий и увеличивает градиент ионов H+.

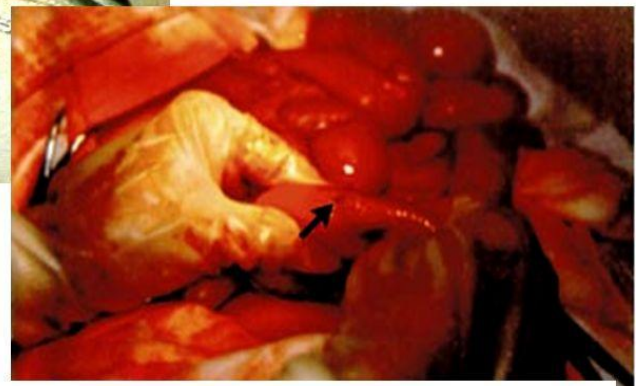
Воздействие простагландинов на слизистую ЖКТ

Более чем у 50% пациентов принимающих НПВС развивается повреждение нижних отделов ЖКТ

- У 7 из 15 (47%) пациентов с ревматоидным артритом, принимающих НПВС, отмечаются ульцерации слизистой *(Morris AJ et al, 1991)*
- Повреждения слизистой развились у 68% здоровых добровольцев, при приеме НПВС в течение 2 недель. *(Maiden L et al., 2005)*
- Небольшие повреждения слизистой кишечника отмечены при приеме напроксена на протяжении двух недель у 55% пациентов, при этом среднее количество повреждений равнялось 2,99 *(Goldstein JL et al., 2005)*
- В Японии, при проведении баллонной эндоскопии НПВС-индуцированные энтеропатии встречаются у 51% пациентов, при этом повреждение кишечника диагностируются только у 5% пациентов не принимающих НПВС *(Matsumoto T et al., 2008)*

Кровотечение из язвы тонкой кишки

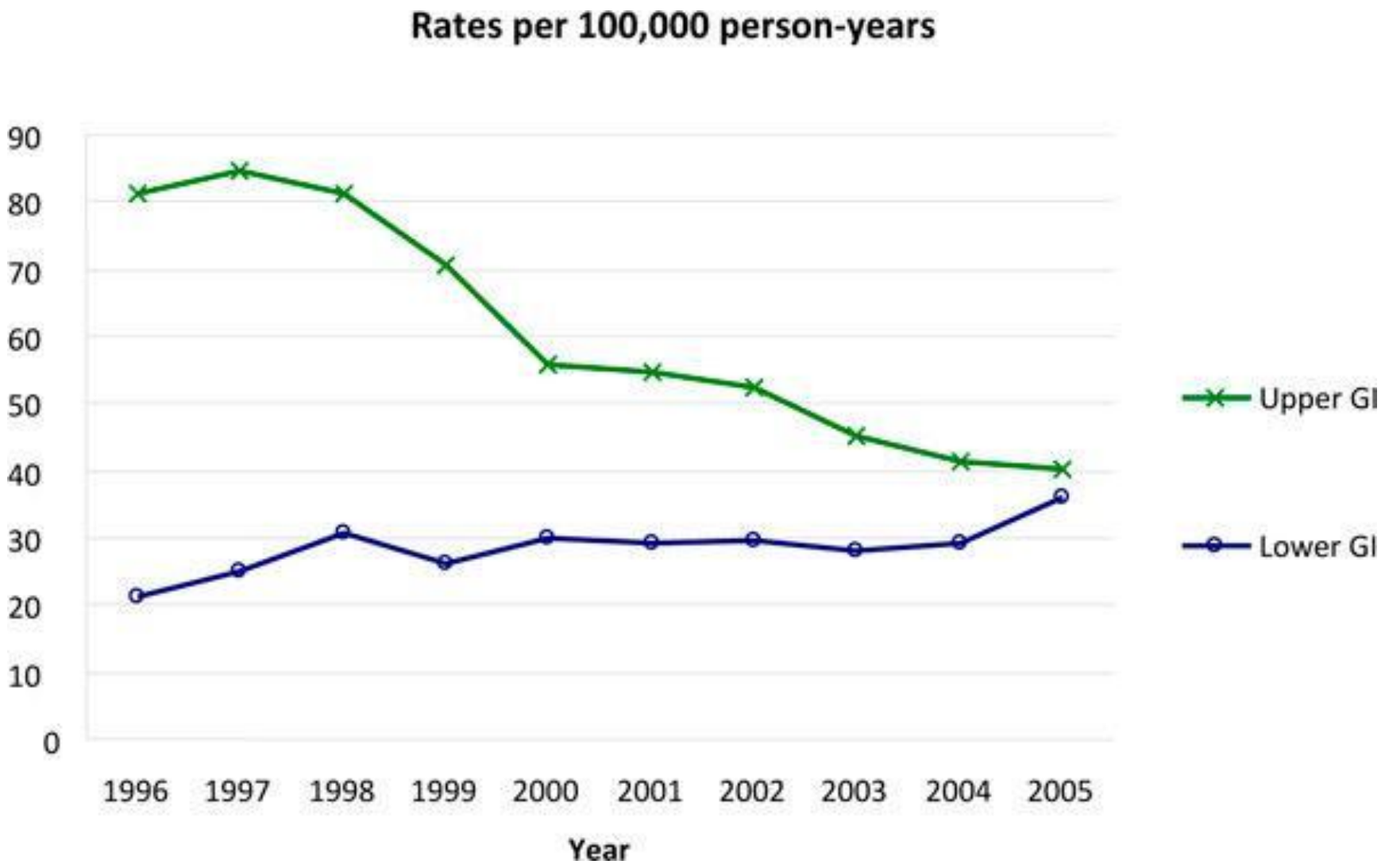




Перфорация тонкой кишки

Shared

Частота ЖК - осложнений НПВП



Lanas A, et al. AmJ Gastroenterol.2009;15:1633–1641.

НПВП-энтероколонопатия

- *Комбинация COX-2 ингибитора с ИПП в 2,6 раза увеличивает риск эрозивной НПВП-энтеропатии по сравнению с изолированной COX-2 ингибицией.*
- *При приёме аспирина ИПП и Н2Б увеличивают риск нижних ЖКК.*

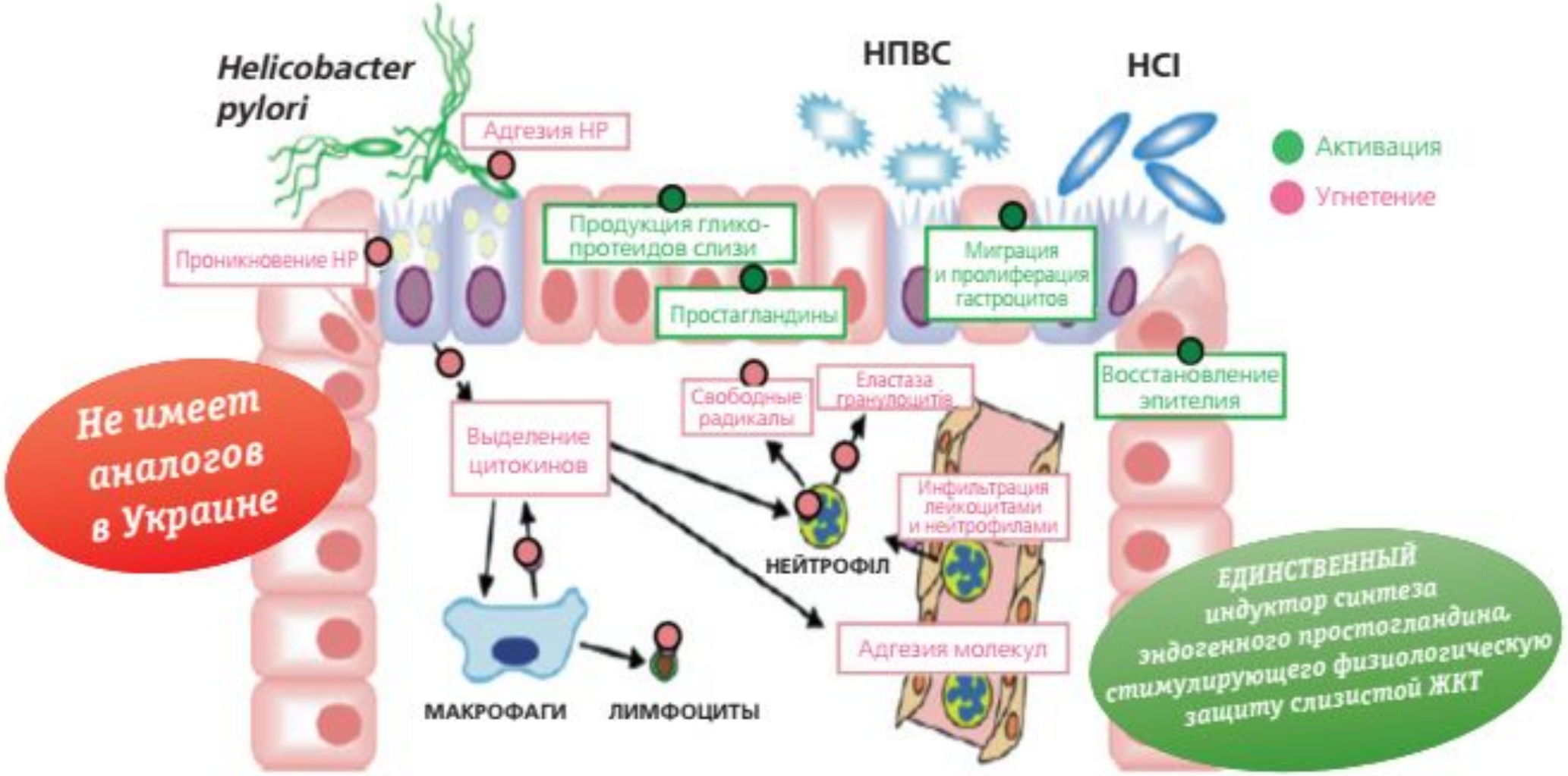
Washio E, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016 Jun;14(6):809-815.
Chen WC, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2017 Jun;45(12):1542-1550.

Мукоген

МУКОГЕН – УНИКАЛЬНЫЙ ЦИТОПРОТЕКТОР, ЭФФЕКТИВНЫЙ НА ПРОТЯЖЕНИИ ВСЕГО ЖКТ

Ребамипид – современный цитопротектор, разработанный в Японии

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ



Эффекты Мукогена

ПАЦИЭНТЫ С ГЭРБ – Мукоген снизит частоту обострений ГЭРБ и предотвратит осложнения[2]

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ, ГАСТРОДУОДЕНИТОМ, ЯБЖ И ЯБДПК –

Мукоген снизит частоту обострений, ускорит эпителизацию эрозий и язв[3]

Мукоген снизит риск рака желудка[1]

ПАЦИЕНТЫ С НПВС-ГАСТРОПАТИЯМИ И ЭНТЕРОПАТИЯМИ –

Мукоген обеспечит надежную защиту поврежденной слизистой оболочки[4]

1. Kyoichi Adachi, Kenji Furuta, Hiroto Miwa, Tadayuki Oshima, Masaharu Miki, Yoshinori Komazawa, Katsuhiko Iwakiri, Takahisa Furuta, Tomoyuki Koike, Tomohiko Shimatani, Yoshikazu Kinoshita A Study on the Efficacy of Rebamipide for Patients with Proton Pump Inhibitor-Refractory Non-Erosive Reflux Disease [accessed May 30, 2016]. 2. Dig Dis Sci. 1998 Sep;43(9 Suppl):99S-106S. Rebamipide prevents recurrence of gastric ulcers without affecting Helicobacter pylori status. Higuchi K1, Arakawa T, Nebiki H, Uchida T, Fujiwara Y, Ando K, Yamasaki K, Takaishi O, Fukuda T, Kobayashi K, Kuroki T. 4.Rebamipide protects small intestinal mucosal injuries caused by indomethacin by modulating intestinal microbiota and the gene expression in intestinal mucosa in a rat model. Satoshi Kurata, Takako Nakashima, Takako Osaki, Naoya Uemats, Masafumi Shibamori, Kazushi Sakurai, Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition (Impact Factor: 2.19). 04/2015; 56(1):20-27. DOI: 10.3164/jcbn.14-67

Мукоген при НПВС-индуцированных гастро- и энтеропатиях

Теперь объяснимо, почему Мукоген работает в этих случаях:

то, что НПВС-ы угнетают в качестве побочного эффекта, Мукоген восстанавливает

Ребамипид эффективен в лечении аспириновых язв
(H.G.Dammann, 1994);

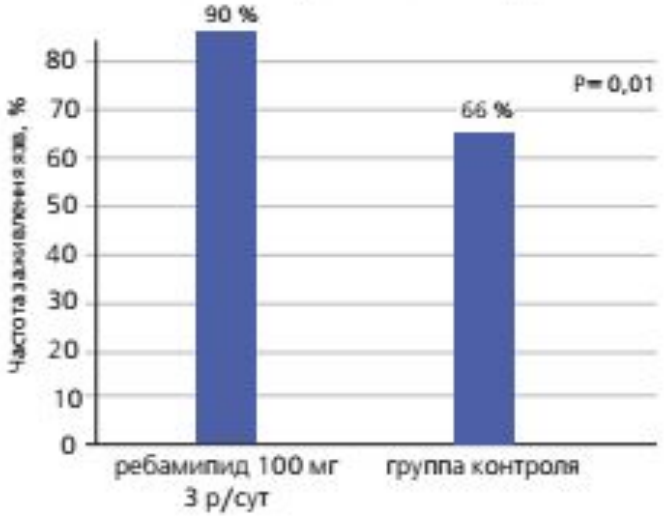
Ребамипид уменьшает клинические, гистологические проявления НПВС-гастропатии, улучшает результаты эндоскопии у больных ревматоидным артритом, которые длительное время принимали НПВС
(T.Matsuhisa, 1998);

Ребамипид предупреждает развитие НПВС-гастропатии при применении индометацина
(Y.Naito, 1998).

Мукоген и качество заживления язв

МУКОГЕН ЗНАЧИТЕЛЬНО УВЕЛИЧИВАЕТ % ЗАЖИВЛЕНИЯ ЯЗВ ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

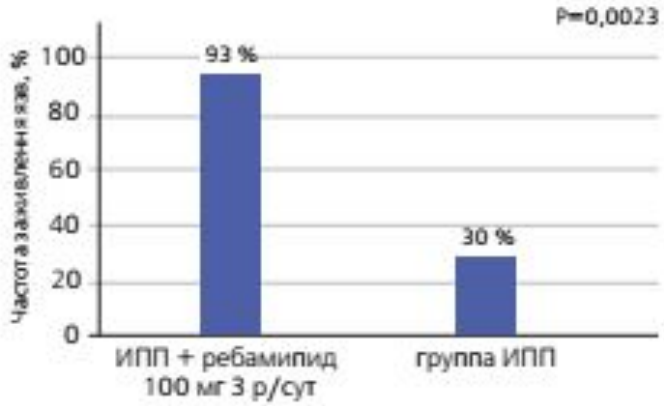
После окончания 7-дневной эрадикации, 309 пациентов принимали ребамипид по 1 таб. 3 р в день или плацебо в теч. 7 недель.



Terano A., Arakawa T., Sugiyama T. et al. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for Helicobacter pylori: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J. Gastroenterol. 2007; 42 (8): 690–693.

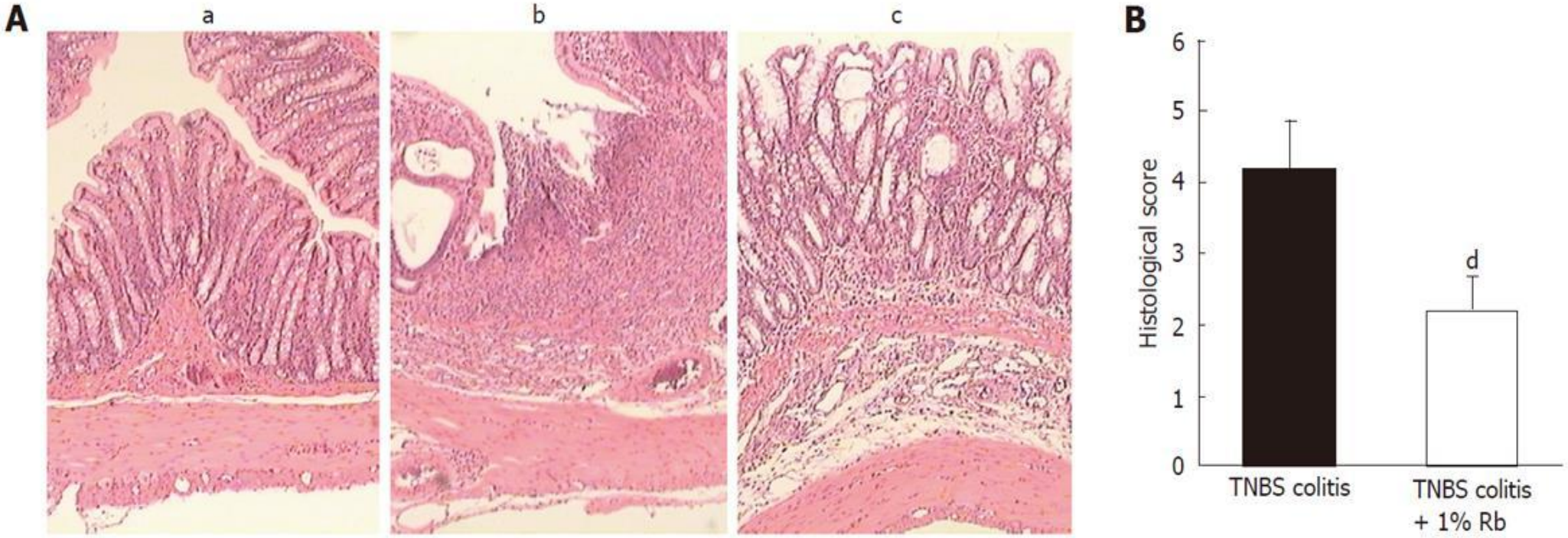
МУКОГЕН ЗНАЧИТЕЛЬНО УВЕЛИЧИВАЕТ ЧАСТОТУ ЗАЖИВЛЕНИЯ ЯЗВ ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ПО ПОВОДУ АДЕНОМАТОЗНОГО ПОЛИПА ИЛИ НЕОПЛАЗИИ

Эффективность ребамипида у 724 пациентов с атрофическим гастритом после оперативных вмешательств (6 исследований)



A randomized controlled trial of rebamipide plus rabeprazole for the healing of artificial ulcers after endoscopic submucosal dissection. Author(s): Fujiwara S, Morita Y, Toyonaga T, Kawakami F, Itoh T, Yoshida M, Kutsumi H, Azuma T Affiliation(s): Department of Gastroenterology, Kobe University, School of Medicine, Kobe, Japan. Publication date & source: 2011-05, J Gastroenterol., 46(5):595-602. Epub 2011 Feb 26. Publication type: Comparative Study; Randomized Controlled Trial. Efficacy and Safety of Proton Pump Inhibitors (PPIs) Plus Rebamipide for Endoscopic Submucosal Dissection-Induced Ulcers: A Meta-Analysis J Wang et al. Intern Med 53 (12), 1243-1248.

Ребамипид и язвенный колит



Эффекты 1% ребамипида (микроскопия), оценка выраженности повреждений и толщины слизистой толстой кишки на 14 день после поражения, вызванного тринитробензолсульфоновой кислотой.

«Rebamipide promotes healing of colonic ulceration through enhanced epithelial restitution» Tomohisa Takagi, Yuji Naito, et al; 2011 Sep;

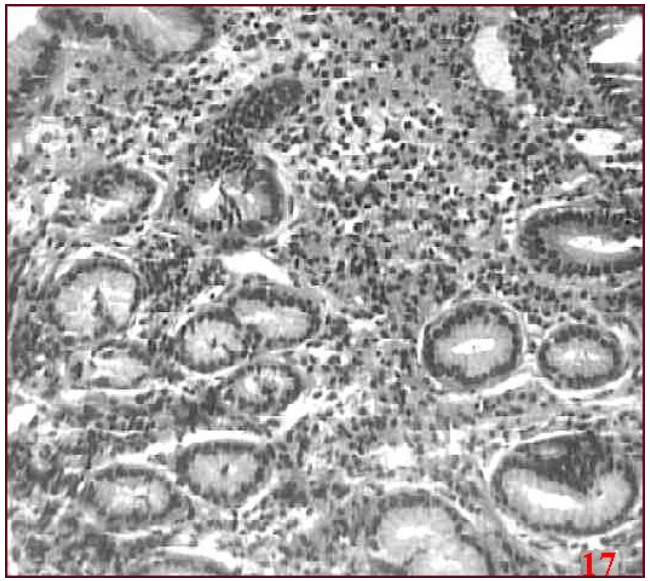
Ребамипид и заживление язв

- Вследствие усиления защиты слизистой оболочки желудка (СОЖ) и улучшения микроциркуляции повышается качество, скорость и частота заживления язв (по результатам хромоэндоскопии после антихеликобактерной терапии с ребамипидом - более плоскими рубцами)

(T.Arakawa та ін., 1993)

- Увеличивается частота заживления язв после применения ребамипида в комплексе с эрадикационной терапией

(T.Miwa et al., 1993)



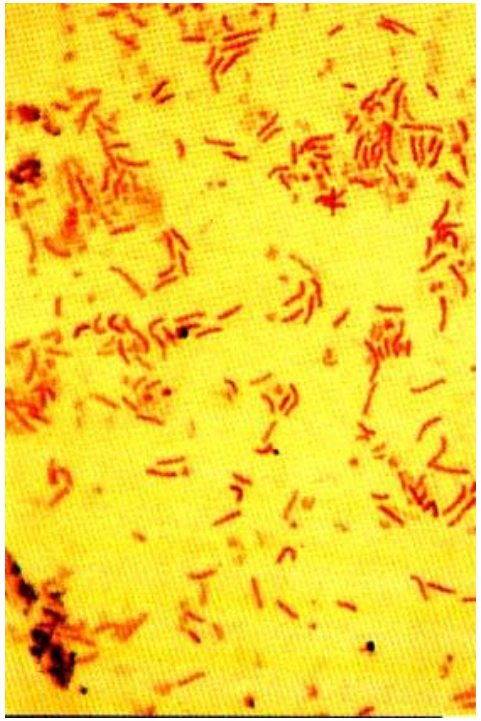
Влияние Мукогена на свойства
H.pylori

- Ребамипид ослабляет адгезию HP к эпителиальным клеткам слизистой оболочки желудка

(K.Koba-yashi, 2002)

- Уменьшает продукцию противовоспалительных цитокинов HP - ІЛ-8, ІЛ-1β и TNFα

(M.Aihara et al., 1998, T.Fukuda et al., 1997)



Мукоген: уменьшение маркеров кишечной метаплазии

Запальна реакція та кишкова метаплазія до і після лікування ребамінідом (модифікована сіднейська система, USSS)

Показник		Група пацієнтів з успішною ерадикацією H. pylori		Значення P	Група H. pylori-негативних пацієнтів		Значення P
		Група ребаміпіду	Контрольна група 1 (n = 54)		Група ребаміпіду	Контрольна група 2 (n = 34)	
Нейрофільна інфільтрація (запалення)	До лікування	1,64 ± 0,95	1,52 ± 0,64	0,256	1,60 ± 0,77	1,51 ± 0,87	0,585
	Після лікування	1,19 ± 0,79	1,48 ± 0,74	0,038	1,20 ± 0,72	1,56 ± 0,91	0,198
	Різниця	0,44 ± 1,08	0,04 ± 0,88	0,037	0,40 ± 0,77	-0,04 ± 0,36	0,006
Кишечна метаплазія	До лікування	1,20 ± 0,81	1,28 ± 0,84	0,554	1,40 ± 0,93	1,18 ± 0,75	0,612
	Після лікування	1,10 ± 0,79	1,35 ± 0,88	0,231	1,13 ± 0,94	1,64 ± 0,92	0,174
	Різниця	0,10 ± 1,09	-0,07 ± 0,80	0,508	0,27 ± 1,31	-0,45 ± 0,69	0,07

Примітка: значення вказані у вигляді середніх ± стандартне відхилення.

Effect of Rebamipide on the Premalignant Progression of Chronic Gastritis: A Randomized Controlled Study. Han X, Jiang K, Wang B, Zhou L, Chen X, Li S[1]

Механизм действия

МУКОГЕН УГНЕТАЕТ ФАКТОРЫ АГРЕССИИ

- **Мукоген препятствует адгезии *Helicobacter pylori***, его проникновению в слизистую гастродуоденальной зоны, тем самым предотвращает его агрессивное влияние
- **Мукоген блокирует выделение цитокинов гастроцитами в ответ на *Helicobacter pylori***, уменьшает инфильтрацию слизистой гастродуоденальной зоны иммунокомпетентными клетками
- **Мукоген предотвращает повреждение слизистой, ингибируя образование свободных радикалов**
- **Мукоген препятствует разрушению слизистой ЖКТ**, блокируя выделение эластазы гранулоцитами

МУКОГЕН СТИМУЛИРУЕТ ФАКТОРЫ ЗАЩИТЫ

- **Мукоген стимулирует защитный потенциал слизистой**, индуцируя синтез простогландинов слизи
- **Мукоген способствует быстрому восстановлению поврежденной слизистой**, стимулируя миграцию и пролиферацию гастроцитов
- **Мукоген восстанавливает микроциркуляцию в слизистой гастродуоденальной зоны,** способствуя ее быстрой регенерации

ЭФФЕКТЫ МУКОГЕНА (РЕБАМИПИДА)

Эффект Мукогена		
Антихеликобактерный	Ребамипид увеличивает процент успешных эрадикаций до 90%	Метаанализ 6 исследований, 611 пациентов, Nishizawa T. Suzuki H. Kanai T. Yanagi N.et al. 2015
Противовоспалительный	У пациентов (обследовано 169 больных) после эрадикации H. pylori Ребамипид уменьшает % воспалительных изменений слизистой желудка (гистологически подтверждено)	Akamatsu T. Nakamura N.Furuya N. et al 2002 Kamada T. Sato N. Tokutomi T. et al.
Противоязвенный (не только системное, но и местное действие)	Эндоскопическая подслизистая дисекция (ESD) – распространенный метод для резекции раннего рака желудка. Лечение Ребамипид + ИПП заживляет дефекты слизистой оболочки желудка после дисекции по поводу аденомы или раннего рака желудка более эффективно, чем монотерапия ИПП	Watanabe T., Takeuchi T. Handa O. et al. 2015 Nishizawa T. Nishizawa Y. Yanagi N.et al. 2014
Уменьшение частоты формирования пищевода Барретта	На фоне приема Ребамипиду происходит изменение микробиома пищевода, что снижает риск развития пищевода Барретта	Kohata Y . Nakahara K. Tanigawa T. et al, 2015
Профилактика канцерогенеза желудка	У пациентов с хроническим гастритом прием Ребамипида приводит к снижению опухолевых маркеров (подтверждено иммунологически)	Tsukamoto H. Mizoshita T. Katano T. et al 2015 Watanabe T Takeushi Handa et al,2015
Энтеропротекция	Ребамипид стимулирует регенерацию и восстановление слизистой тонкой кишки на фоне повреждение вследствие приема ацетилсалициловой кислоты. На фоне приема Ребамипида восстанавливается проницаемость и структура слизистой кишечника при диклофенак- индуцированной энтеропатии	Lai Y., Zhong W., Yu T. et al., 2015 Matysiak-Budnik T., de Mascarel A., Abely M. et al., 2000 Joh T., Takezono Y., Oshima T. et al., 2003 Ito Y., Sasaki M., Funaki Y. et al., 2013

Мукоген - препарат с доказанной биоэквивалентностью

производство соответствует стандартам
GMP FDA (США) и GMP MHRA (Великобритания)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
(Держлікслужба України)

29.10.2015 № 0456/2015/ЗАМИР/С-931

ВИСНОВОК
щодо підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики

На підставі розгляду заяви від 09.07.2015 року № 307/2015/nr/v Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія, документів, що додаються до неї, та, враховуючи позитивні результати проведеної спеціалізованої експертизи (експертний висновок від 20.10.2015 року № 307/2015/nr/v), сертифікат відповідності виробництва лікарських засобів вимогам GMP № UK GMP 31303 Insp GMP 31303/1706716-0004 від 21.07.2014 року, виданий Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Велика Британія, виробничій дільниці **Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед (Macleods Pharmaceuticals Limited)**, адреса місця провадження діяльності: **Віледж Тхеда РО Лодхі майра, Техсіл Налагарх, Діст. Солан, Хімачал Прадеш, ІН - 174101, Індія (Vi Tehsil Nalagarh, District Solan, Himachal Pr - до 10.03.2017 року**, вважається так виробництва лікарських засобів чинним в Ук

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
(Держлікслужба України)

29.12.2015 № 0545/2015/ЗАМИР/С-1117

ВИСНОВОК
щодо підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики

На підставі розгляду заяви від 07.10.2015 року № 434/2015/nr/v Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія, документів, що додаються до неї, та, враховуючи позитивні результати проведеної спеціалізованої експертизи (експертний висновок від 22.12.2015 року № 434/2015/nr/v), ліцензія (реєстраційний статус згідно щорічної реєстрації фірм-виробників лікарських засобів, зареєстрований за номером в системі № 676369519, ідентифікаційний номер установи – 3007517881), видана U.S. Food and Drug Administration (FDA), США, виробничій дільниці **Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед (Macleods Pharmaceuticals Limited)**, адреса місця провадження діяльності: **Віледж Тхеда, ПО Лодхімайра, Техсіл Бадді, Дістрікт Солан, Хімачал Прадеш, 174101, Індія (Village Theda, PO Lodhimajra, Tehsil Baddi, District Solan, Himachal Pradesh 174101, India), строком дії - до 31.12.2016 року,** вважається такою, що підтверджує відповідність виробництва лікарських засобів чинним в Україні вимогам GMP.