

RABEPRAZOL

w leczeniu chorób zależnych od kwasu solnego

prof. dr hab. med. Barbara Skrzydło-Radomańska

Katedra i Klinika Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

STRESZCZENIE

Inhibitory pompy protonowej (*proton pump inhibitors* – PPI) stanowią ostatni krok milowy w leczeniu chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego zależnych od kwasu solnego. Hamują one sekrecję kwasu solnego poprzez nieodwracalne zablokowanie H⁺K⁺ATP-azy błonowej w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka. Są stosowane w leczeniu objawów choroby refluksowej i gojeniu uszkodzeń błony śluzowej przełyku w jej postaci nadżerkowej, w leczeniu wrzodu trawiennego żołądka i dwunastnicy, eradykacji *Helicobacter pylori*, w profilaktyce i leczeniu gastropatii polekowej przy stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w zespole Zollingera-Ellisona oraz idiopatycznej hipersekrecji żołądkowej. Do grupy PPI należy rabeprazol, stosowany od 1999 r. zgodnie z wymienionymi wskazaniami. Dzięki swoim właściwościom farmakokinetycznym, a zwłaszcza największej spośród PPI szybkości działania i sile hamowania wydzielania kwasu, stanowi korzystny wybór w leczeniu choroby refluksowej przełyku. Szczególną własnością rabeprazolu, poza blokowaniem pompy protonowej, jest stymulacja sekrecji mucyny – głównego składnika ochronnej bariery śluzowej zarówno w żołądku, jak i w przełyku. Dzięki odmiennemu profilowi metabolicznemu – głównie na drodze nieenzymatycznej – i mniejszej zależności od zmiennego osobniczo polimorfizmu CYP2C19 efekty stosowania rabeprazolu w ogólnej populacji mogą być bardziej przewidywalne. Nie wykazuje on też interakcji z takrolimusem i mykofenolanem, co czyni go bezpiecznym u pacjentów po przeszczepach.

Słowa kluczowe: rabeprazol, choroby zależne od kwasu solnego, inhibitory pompy protonowej, terapia antysekrecyjna.

WSTĘP

Inhibitory pompy protonowej (*proton pump inhibitors* – PPI) stanowią obecnie pierwszą i najsilniejszą linię obrony w terapii chorób zależnych od kwasu solnego. W praktyce klinicznej w latach osiemdziesiątych znalazły one niepodważalne miejsce na rynku farmaceutycznym. Leki z tej grupy to pochodne benzoimidazolowe różniące się strukturą chemiczną, jeśli chodzi o boczny łańcuch dołączony do benzoimidazolowego pierścienia [1].

Choć od ponad stulecia wiadomo, że kwas solny wydzielany przez komórki okładzinowe błony śluzowej żołądka odgrywa zasadniczą rolę sprawczą w patogenezie wrzodu trawiennego żołądka i dwunastnicy oraz jego powikłań, to odkrycie w latach siedemdziesiątych żołądkowej pompy protonowej i poznanie sposobów regulacji jej funkcji poprzez specyficzne inhibitory stało się prawdziwym krokiem milowym w leczeniu wszystkich stanów patologicznych wywołanych działaniem kwasu solnego. Od 1988 r. na rynku pojawiały się kolejno: omeprazol, lanzoprazol i pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol i tenatoprazol, będący już jednak pochodną imidazopirydynową. W 2009 r. do grupy tej dołączył prawoskrętny izomer lanzoprazolu – dekslanzoprazol. Tenatoprazol nie jest dostępny na polskim rynku farmaceutycznym, natomiast od 2015 r. znalazł się na nim rabeprazol.

Mechanizm działania rabeprazolu jest podobny jak pozostałych PPI, lecz różnice w podstawnikach pierście-

nia benzoimidazolowego i pirydynowego sprawiają, że ma on inne właściwości fizykochemiczne, przejawiające się przede wszystkim szybszym początkiem działania i szybszym hamowaniem pomp protonowych [2, 3].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Inhibitory pompy protonowej są stosowane w leczeniu objawów i zapobieganiu nawrotom choroby refluksowej przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD) oraz gojeniu zmian nadżerkowych, leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, eradykacji zakażenia bakterią *Helicobacter pylori*, w zapobieganiu i gojeniu uszkodzeń błony śluzowej żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w zespole Zollingera-Ellisona, który jest skutkiem wzmożonej produkcji gastryny przez komórki G guza neuroendokrynnego z hipersekrecją kwasu solnego i mnogimi owrzodzeniami trawiennymi błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego, a także w mastocytozie układowej oraz samoistnej hipersekrecji żołądkowej. Poza wymienionymi wskazaniami PPI są stosowane również w innych, niekiedy nagłych sytuacjach klinicznych, takich jak krwawienia nieżyłakowe z górnego odcinka przewodu pokarmowego, w zapobieganiu zachłystowemu zapaleniu płuc u chorych intubowanych oraz na oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIOM) w celu profilaktyki uszkodzeń błony śluzowej

żołądka i dwunastnicy związanych ze stresem (*stress-related mucosal damage* – SRMD) u ciężko chorych pacjentów [4, 5].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Tak zwana pompa protonowa, czyli ATP-aza wodorowo-potasowa, jest enzymem błonowym złożonym z dwóch podjednostek – alfa i beta, osadzonym w błonie komórkowej komórek okładzinowych błony śluzowej żołądka. Pozacytoplazmatyczna domena pompy zawiera większość aminokwasów i występuje w otoczeniu hydrofobowych podwójnych błon lipidowych, dlatego najbardziej pożądanym lekiem hamującym tę pompę powinien być związek chemiczny o właściwościach hydrofobowych. Blokowanie ATP-azy wodorowo-potasowej czyni ten enzym nieodwracalnie nieaktywnym i w ten sposób wszystkie formy stymulacji wydzielania jonów wodorowych ulegają zahamowaniu aż do chwili zsyntetyzowania białek nowej pompy protonowej. Ponieważ czas połowicznej aktywności tej pompy wynosi ok. 18 godzin, aktywność wydzielnicza komórek okładzinowych po jej inaktywacji powraca do normy po 2–5 dniach od zaprzestania stosowania leku [6].

Należy pamiętać, że PPI są prolekami i do ich aktywacji potrzebny jest kwas solny wydzielany przez komórki okładzinowe. Dopiero po „protonowaniu” w kwaśnym przedziale kanałika wydzielniczego komórki okładzinowej cząsteczki leku ulegają dalszym przemianom chemicznym prowadzącym ostatecznie do trwałego połączenia z H⁺K⁺ATP-azą, która traci swą aktywność [3]. Ten mechanizm działania uzasadnia potrzebę podawania leku przynajmniej 30 min przed posiłkiem, aby po dotarciu do komórek okładzinowych trafił on do kanałika wydzielniczego z aktywnie pracującymi pompami protonowymi. Należy pamiętać również o konieczności przyjmowania tabletek w całości z uwagi na ochronną otoczkę osłaniającą zawartość przed dezaktywacją w kwaśnym środowisku żołądka.

Inhibitory pompy protonowej należą niewątpliwie do najsilniejszych i najdłużej działających leków hamujących wydzielanie kwasu solnego, co prowadzi do wzrostu pH wewnątrzżołądkowego. Wzrost tego pH powyżej 6,0 powoduje zwiększenie wydzielania gastryny przez komórki G. Po 2 tygodniach stosowania PPI stężenie gastryny w surowicy wzrasta 2–4-krotnie, a przy dalszym leczeniu hiposekrecyjnym stężenie to osiąga 3–4-krotnie wyższy poziom przez 1–2 pierwszych miesięcy z następczą stabilizacją lub niewielką tendencją spadkową [7].

Rabeprazol należy do tej grupy i hamuje wydzielanie soku żołądkowego, czy to w zakresie sekrecji podstawowej, czy stymulowanej, w stopniu zależnym od dawki, niezależnie od bodźca.

WŁAŚCIWOŚCI I FARMAKODYNAMIKA RABEPRAZOLU

Rabeprazol jest najszybciej działającym inhibitorem pompy protonowej o dużej sile hamowania sekrecji kwasu, porównywalnej z esomeprazolem. Po podaniu doustnym w dawce terapeutycznej (20 mg według *Food and*

Drug Administration – FDA) już od pierwszej dawki wykazuje działanie hamujące wydzielanie kwasu w ciągu godziny, przy czym maksymalną aktywność osiąga w ciągu 2–4 godzin [6, 8–10]. Szybkość, z jaką inhibitor hamuje pompę protonową, zależy od jego zdolności do gromadzenia się w kanałiku wydzielniczym komórki okładzinowej i protonowania, czyli wiązania z jonami wodorowymi wobec azotanu pirydyny. Wynika to po części z jego pKa1, czyli pH, w którym liczba form nieaktywnych, nieprotonowanych i liczba form aktywnych, protonowanych są sobie równe (jest to tak zwana względna stabilność kwasu, którą różni się dotychczasowe PPI) [11]. Rabeprazol ma najwyższe pKa1 (ok. 5,0), co pozwala mu na szybszą konwersję do sulfenamidu i może tłumaczyć dziesięciokrotnie większą akumulację w kanałikach oraz szybsze głębokie zahamowanie sekrecji kwasu w porównaniu z omeprazolem [8, 12, 13].

Hamowanie podstawowego oraz stymulowanego pokarmem wydzielania kwasu w ciągu 23 godzin od podania pierwszej dawki leku wynosi odpowiednio 69% i 82% i utrzymuje się do 48 godzin. Warto przypomnieć, że pełny efekt działania większości tradycyjnych PPI uzyskuje się w 3.–5. dobie stosowania leku. Należy więc stwierdzić, że rabeprazol stanowi bardzo dobry inhibitor do stosowania w terapii GERD, również metodą „na żądanie”, zwłaszcza w postaci nienadżerkowej [9, 10]. Opublikowane niedawno badania autorów japońskich wykazały brak zależności siły hamowania wydzielania kwasu od podania rabeprazolu przed posiłkiem lub po posiłku [15].

Hiposekrecyjne działanie rabeprazolu zwiększa się nieco przy stosowaniu raz na dobę, aż do uzyskania stanu równowagi hamowania po 3 dniach. Po zaprzestaniu leczenia aktywność wydzielnicza komórek okładzinowych ulega normalizacji w ciągu 2–3 dni [8, 10].

Inną bardzo ważną właściwością rabeprazolu jest jego zdolność stymulowania sekrecji mucyny – głównego i najbardziej istotnego składnika ochronnego śluzu, którego wydzielanie w chorobie refluksowej jest znacząco zaburzone, co upośledza tak zwaną barierę przednabłonkową w patogenezie GERD [16, 17]. Wzrost sekrecji mucyny i poprawę ochronnej funkcji bariery śluzowej stwierdzono także pod wpływem leczenia rabeprazolem w obrębie błony śluzowej żołądka, nawet po uszkodzeniu naproksenem [18–20].

METABOLIZM RABEPRAZOLU I INTERAKCJE Z LEKAMI

Istotnym problemem współczesnej farmakoterapii, zwłaszcza u pacjentów w starszym wieku, jest potencjalna interakcja pomiędzy stosowanymi lekami w przypadku koniecznej polipragmazji. Również w warunkach ambulatoryjnych coraz więcej pacjentów przyjmujących PPI stosuje równolegle leki z powodu innych schorzeń. W grupie chorych powyżej 55. roku życia leczonych PPI oraz innymi lekami w 11% dochodziło do niekorzystnych interakcji pomiędzy lekami, a w dalszych 42% takie interakcje były bardzo prawdopodobne [1]. Interakcje te z jednej strony mogą być skutkiem zmiany pH w górnym odcinku przewodu pokarmowego wpływającej na stopień wchłaniania

leków, a z drugiej mogą wynikać z konkurencji o udział enzymów układu cytochromu P450 w przebiegu przemian metabolicznych. Jeśli chodzi o interakcje wynikające z zależności od współdziałania izoenzymów układu cytochromu P450 w metabolizowaniu PPI w komórce wątrobowej, największe znaczenie ma fakt, że większość leków z tej grupy podlega przemianom metabolicznym z udziałem izoenzymu CYP2C19 zaangażowanego również w procesy transformacji innych leków, takich jak przeciwdrgawkowe, przeciwplytkowe czy przeciwzakrzepowe.

Profil metaboliczny rabeprazolu jest nieco inny aniżeli pozostałych PPI, ponieważ CYP3A4 i CYP2C19 odgrywają tu znikomą rolę, podczas gdy lek jest w znacznym stopniu przekształcany w wyniku nieenzymatycznej redukcji do metabolitu, jakim jest tioeter [8, 9, 21]. Wobec mniejszej zależności od CYP2C19 i jego wariantu polimorfizmu wyniki leczenia rabeprazolem w ogólnej populacji, nawet bez wiedzy na temat postaci CYP2C19, mogą być bardziej przewidywalne [21, 22]. Tak więc przy małym powinowactwie do izoenzymów CYP interakcje z innymi lekami są nieznaczne i mało prawdopodobne. Rabeprazol nie wchodzi w interakcje z teofiliną, diazepamem, warfaryną, takrolimusem, a także – co bardzo ważne u pacjentów po przeszczepie – z mykofenolanem [9, 23].

KLINICZNE SKUTKI STOSOWANIA RABEPRAZOLU

W wieloośrodkowym badaniu FAST pacjenci z nadżerkowym zapaleniem przełyku ($N = 2579$) otrzymywali przez 8 tygodni 20 mg rabeprazolu. Od 1. dnia obserwowano szybkie i skuteczne ustępowanie objawów zarówno w dzień, jak i nocą. Lek był bardzo dobrze tolerowany [24] (ryc. 1).

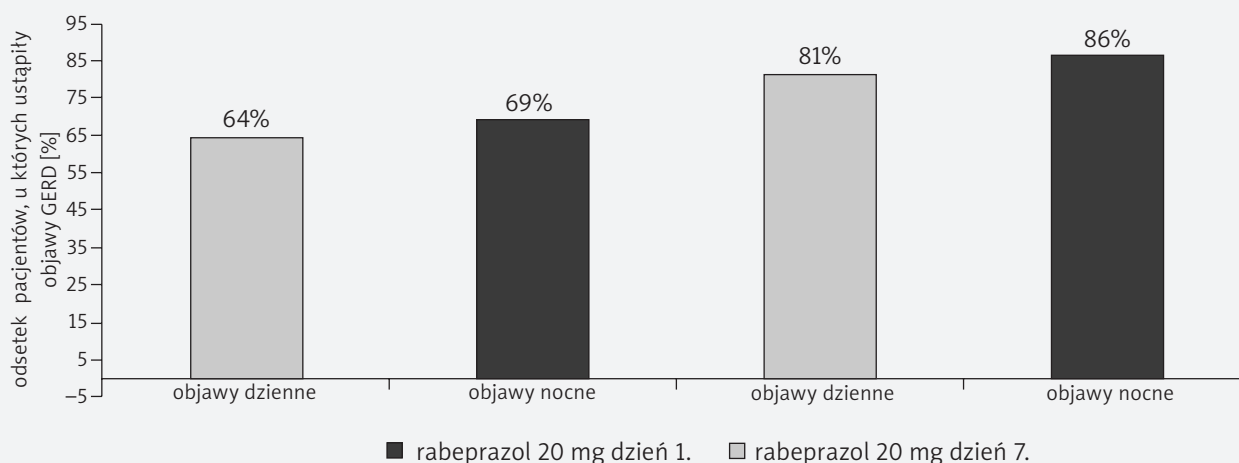
W innym badaniu wykazano, że w 4–8-tygodniowym leczeniu nadżerkowej postaci GERD rabeprazol w dawce 20 mg był tak samo skuteczny jak omeprazol w dawce 20 mg, ale objawy, zwłaszcza zgaga, ustępowały po rabeprazolu znacząco szybciej [25]. Wyniki kolejnego badania potwierdzają większą skuteczność podzielonej dawki ra-

beprazolu (2 razy dziennie 10 mg) nad dawką 20 mg raz na dobę, jeśli chodzi o siłę i czas trwania zahamowania sekrecji [26]. Ciekawe wyniki 6-miesięcznego badania klinicznego potwierdzają skuteczność rabeprazolu w dawce 10 mg dziennie w terapii podtrzymującej metodą „na żądanie” u pacjentów z nienadżerkową postacią choroby [10]. Niedawno opublikowano metaanalizę sześciu badań z randomizacją z udziałem 1895 pacjentów z nadżerkowym zapaleniem leczonych przez 8 tygodni rabeprazolem i omeprazolem w dawce 20 mg dziennie. Oba leki były dobrze tolerowane, ale rabeprazol skuteczniej eliminował objawy – ze zgażą na czele. Nie stwierdzono natomiast różnicy między oboma lekami w skuteczności gojenia nadżerek [27].

W podsumowaniu należy podkreślić, że badania kliniczne potwierdzają szybki początek działania rabeprazolu (ustępowanie objawów subiektywnych nawet od pierwszego dnia leczenia), wpływ na ustępowanie dolegliwości w porze nocnej, stymulację wydzielania ochronnych mucyn, brak zależności od podania przed posiłkiem lub po posiłku oraz dobrą tolerancję leku. Dzięki odmiennemu profilowi metabolicznemu stosowanie rabeprazolu minimalizuje ryzyko interakcji lekowych. W długotrwałym leczeniu podtrzymującym rabeprazol jest skutecznym lekiem „na żądanie”. Dzięki mniejszej zależności od osobniczo zmiennego polimorfizmu CYP2C19 efekty działania rabeprazolu przy stosowaniu w ogólnej populacji mogą być bardziej przewidywalne.

Należy jednak zawsze pamiętać, że stosowanie każdego z przedstawicieli tej skutecznej grupy leków, jaką są PPI, powinno być podyktowane właściwymi wskazaniami oraz wymaga wnikliwej obserwacji klinicznej pacjentów [28]. Warunkiem skuteczności PPI oraz ich bezpieczeństwa nawet w długotrwałej terapii jest przestrzeganie właściwych wskazań, respektowanie przeciwwskazań oraz wnikliwa obserwacja pacjentów, zwłaszcza przy leczeniu przewlekłym. Wskazania do stosowania rabeprazolu są takie same jak innych PPI.

Rycina 1. Wpływ rabeprazolu stosowanego w dawce 20 mg na dzień i nocne objawy choroby refluksowej przełyku (GERD)



PIŚMIENICTWO

1. Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Safety* 2006; 29: 769-84.
2. Williams MP, Pounder RE. Review article: the pharmacology of rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (Suppl 3): 3-10.
3. Miner P Jr., Katz PO, Chen Y, et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2616-20.
4. Brett S. The use of proton pump inhibitors for gastric acid suppression in critical illness. *Critical Care* 2005; 9: 45-50.
5. Hirota K, Kudo M, Hashimoto H, Kushikata T. The efficacy of preanesthetic proton pump inhibitor treatment for patients on long-term H2 antagonists therapy. *Anaesth Analg* 2005; 101: 1038-41.
6. Robinson M. Review article: pH, healing and symptom relief with rabeprazole treatment in acid-related disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl. 6): 1-10.
7. Laine L, Ahnen D, Mc Clain C, et al. Review article: potential gastrointestinal effects of long – term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 651-68.
8. Marelli S, Pace F. Rabeprazole for the treatment of acid-related disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 423-35.
9. Dąbrowski A. Rabeprazol – czym różni się od innych inhibitorów. *eGastroenterologiaNews* 2015; 7-12, *eGastroenterologia.pl*.
10. Bytzer P, Blum A, De Herdt, Dubois D. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 181-8.
11. Roche VF. The chemically elegant proton pump inhibitors. *Am J Pharm Educ* 2006; 70: 101.
12. 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; 17: 1507-14.
13. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U. Relative potency of proton-pump inhibitors – comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 19-31.
14. Solem C, Mody R, Stephens J, et al. Mealtime-related dosing directions for proton-pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease: physician knowledge, patients adherence. *J Am Pharm Assoc* 2014; 54: 144-53.
15. Furuta K, Adachi K, Aimi M, et al. Effect of timing of proton pump inhibitor administration on acid suppression. *Digestion* 2016; 93: 107-16.
16. Sarosiek J, McCallum RW. Do salivary organic components play a protective role in health and disease of the esophageal mucosa? *Digestion* 1995; 56: 32-7.
17. Sarosiek I, Olyae M, Majewski M, et al. Significant increase of esophageal mucin secretion in patients with reflux esophagitis after healing with rabeprazole: its esophagoprotective potential. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2137-42.
18. Skoczylas T, Sarosiek I, Sostarich S, et al. Significant enhancement of gastrin mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 322-8.
19. Jaworski T, Sarosiek I, Sostarich S. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucine production impairment during naproxen administration: its potential significance. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 357-65.
20. Kim JJ, Khan WI. Goblet cells and mucins: role in innate defense in enteric infections. *Pathogens* 2013; 2: 55-70.
21. Yasuda S, Horai Y, Tomono Y. Comparison of the kinetic disposition and metabolism of E3810 a new proton pump inhibitor, and omeprazole in relation to S-mephenytoin 4'-hydroxylation status. *Clin Pharm Ther* 1995; 58: 143-54.
22. Ariizumi K, Ohara S, Koike T. Therapeutic effects of 10 mg/day rabeprazole administration on reflux esophagitis was not influenced by the CYP2C19 polymorphism. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1428-34.
23. Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD. An overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacological Research* 2009; 59: 135-53.
24. Robinson M, Fitzgerald S, Hegedus R, et al. Onset of symptom relief with rabeprazole: a community-based, open-label assessment of patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 445-54.
25. Pace F, Annase V, Prada A, et al. Rabeprazole is equivalent to omeprazole in the treatment of erosive gastro-oesophageal reflux disease. A randomized, double-blind comparative study of rabeprazole and omeprazole 20 mg in acute treatment of reflux esophagitis, followed by a maintenance open-label, low-dose therapy with rabeprazole. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 741-50.
26. Kinoshita Y, Hongo M; Japan TWICE Study Group. Efficacy of twice-daily rabeprazole for reflux esophagitis patients refractory to standard once-daily administration of PPI. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 522-30.
27. Xia XM, Wang H. Gastroesophageal reflux disease relief in patients treated with rabeprazole 20 mg versus omeprazole 20 mg: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 12: 327-71.
28. Tolia V, Boyer K. Long-term proton pump inhibitor use in children: a retrospective review of safety. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 385-93.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Barbara Skrzydło-Radomańska
 Katedra i Klinika Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
 Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4, ul. K. Jaczewskiego 8
 tel./faks: 81 72 44 535, e-mail: gastrol@mp.pl