

# Сравнение эффективности оригинального рабепразола и воспроизведенных препаратов (дженериков) в монотерапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

О.В. Крапивная<sup>✉</sup>

<sup>1</sup>ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" города Хабаровск», Хабаровск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия

## Аннотация

**Цель.** Провести сравнительную оценку эффективности оригинального рабепразола и дженериков при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с помощью рН-импедансометрии.

**Материалы и методы.** Пациентов ( $n=35$ ) с диагнозом ГЭРБ разделили на 2 группы. Участники в 1-й ( $n=17$ ,  $45,2\pm 1,7$  года) принимали оригинальный рабепразол (Париед) по 20 мг/сут, во 2-й ( $n=18$ ,  $48,1\pm 1,9$  года) – дженерик по 20 мг/сут. На 10-й день терапии всем пациентам выполнили суточную рН-импедансометрию пищевода (Ohmega, Medical Measurement Systems, Нидерланды). Проанализирован процент времени с  $\text{pH}<4$  в пищеводе, общее количество и количество кислых, слабокислых и слабощелочных гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР), латентный период и время действия рабепразола. Клиническую эффективность препарата оценивали по опроснику GerdQ. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программ Microsoft Office 2010 (Excel) и Biostat 2000.

**Результаты.** Достоверных различий между двумя группами пациентов по полу, возрасту, индексу массы тела, частоте курения, форме ГЭРБ не отмечено ( $p>0,05$ ). Средняя продолжительность действия оригинального рабепразола оказалась достоверно выше, чем воспроизведенных аналогов ( $13,2\pm 0,6$  и  $8,8\pm 0,7$  ч соответственно,  $p<0,05$ ). В группе оригинального рабепразола по сравнению с группой дженериков отмечены более низкие следующие значения: общее количество ГЭР –  $47,0$  [ $43,3$ ;  $60,0$ ] и  $71,8$  [ $54,3$ ;  $95,0$ ] соответственно,  $p<0,05$ ; процент времени с внутрипищеводным  $\text{pH}<4$  –  $1,8$  [ $0,5$ ;  $2,3$ ] и  $2,1$  [ $0,3$ ;  $6,8$ ] соответственно,  $p<0,05$ ; количество кислых ГЭР –  $4,7$  [ $2,2$ ;  $12,0$ ] и  $23,3$  [ $12,6$ ;  $32,0$ ] соответственно,  $p<0,05$ . Суммарный балл по опроснику GerdQ в 1-й группе оказался достоверно ниже, чем во 2-й –  $5,4\pm 0,1$  и  $6,9\pm 0,4$  соответственно ( $p>0,05$ ).

**Заключение.** При лечении ГЭРБ оригинальным рабепразолом в сравнении с дженериками отмечены достоверно большая продолжительность подавления кислотной продукции, более выраженное снижение показателей эзофагеальной ацидификации, статистически более значимое клиническое улучшение.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, оригинальный рабепразол, дженерики

**Для цитирования:** Крапивная О.В. Сравнение эффективности оригинального рабепразола и воспроизведенных препаратов (дженериков) в монотерапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Терапевтический архив. 2023;95(8):670–673.

DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202346

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Comparison of the effectiveness of rabeprazole original and generic products in the monotherapy of gastroesophageal reflux disease

Oksana V. Krapivnaia<sup>✉</sup>

<sup>1</sup>Khabarovsk Clinical Hospital "RZD-Medicine", Khabarovsk, Russia;

<sup>2</sup>Far East State Medical University, Khabarovsk, Russia

### Abstract

**Aim.** To compare the effectiveness of rabeprazole original and generic products in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) using impedance-pH monitoring.

**Materials and methods.** Patients ( $n=35$ ) diagnosed with GERD were divided into two groups. Group 1 patients ( $n=17$ ,  $45.2\pm 1.7$  years) received the rabeprazole original product (Pariet) 20 mg/day; Group 2 patients ( $n=18$ ,  $48.1\pm 1.9$  years) received 20 mg/day of a generic product. On Day 10 of therapy, all patients underwent 24-hour esophagus impedance-pH monitoring (Ohmega, Medical Measurement Systems, the Netherlands). The percentage of time with  $\text{pH}<4$  in the esophagus, the total number and number of acidic, slightly acidic and slightly alkaline gastroesophageal refluxes (GERs), the latency period, and the duration of rabeprazole action were analyzed. The clinical efficacy of the drug was assessed using the GerdQ questionnaire. Statistical data were processed using Microsoft Office 2010 (Excel) and Biostat 2000 software packages.

**Results.** No significant differences were noted between the two groups of patients by gender, age, body mass index, smoking frequency, and GERD type ( $p>0.05$ ). The average duration of action of the rabeprazole original product was significantly higher than that of the generics ( $13.2\pm 0.6$  and  $8.8\pm 0.7$  h, respectively,  $p<0.05$ ). In the rabeprazole original product group, compared to the generics group, the following values were lower: total GERs –  $47.0$  [ $43.3$ ;  $60.0$ ] and  $71.8$  [ $54.3$ ;  $95.0$ ], respectively,  $p<0.05$ ; percentage of time with intraesophageal  $\text{pH}<4$  –  $1.8$  [ $0.5$ ;  $2.3$ ] and  $2.1$  [ $0.3$ ;  $6.8$ ], respectively,  $p<0.05$ ; the number of acidic GERs –  $4.7$  [ $2.2$ ;  $12.0$ ] and  $23.3$  [ $12.6$ ;  $32.0$ ], respectively,  $p<0.05$ . The total GerdQ questionnaire score in Group 1 was significantly lower than in Group 2 ( $5.4\pm 0.1$  vs  $6.9\pm 0.4$ , respectively;  $p>0.05$ ).

**Conclusion.** In treating GERD with the rabeprazole original product compared to generics, a significantly longer duration of acid production suppression, a more pronounced decrease in esophageal acidification, and a more statistically significant clinical improvement were observed.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, rabeprazole original product, generics

**For citation:** Krapivnaia OV. Comparison of the effectiveness of rabeprazole original and generic products in the monotherapy of gastroesophageal reflux disease. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(8):670–673. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202346

### Информация об авторе / Information about the author

<sup>✉</sup>Крапивная Оксана Владимировна – д-р мед. наук, зав. гастроэнтерологическим отд-нием ЧУЗ «КБ "РЖД-Медицина" г. Хабаровск», доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: ovkrapivnaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5912-3166

<sup>✉</sup>Oksana V. Krapivnaia. E-mail: ovkrapivnaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5912-3166

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является распространенным заболеванием, которое негативно влияет на качество жизни [1]. Ингибиторы протонной помпы считаются наиболее эффективными препаратами для лечения ГЭРБ [1]. Рабепразол благодаря фармакокинетическим особенностям способен быстро купировать клинические симптомы, обеспечить высокую частоту заживления эрозий пищевода и поддерживать длительную ремиссию [1]. В настоящее время на рынке доступен как оригинальный рабепразол, так и воспроизведенные препараты (дженерики) [2]. Вопрос о терапевтической эквивалентности оригинального рабепразола и дженериков остается недостаточно изученным.

**Цель исследования** – сравнительная оценка эффективности оригинального рабепразола и дженериков методом рН-импедансометрии при лечении ГЭРБ.

### Материалы и методы

Методом сплошной выборки в исследование включили 35 пациентов 34–63 лет с диагнозом ГЭРБ: 24 с неэрозивной рефлюксной болезнью, ранее подтвержденной рН-импедансометрией; 11 с длинным сегментом пищевода Барретта. Пациентов разделили на 2 группы: в 1-й ( $n=17$ ) принимали оригинальный рабепразол (Париет) по 20 мг/сут, во 2-й ( $n=18$ ) – один из дженериков рабепразола по 20 мг/сут.

Антисекреторную активность рабепразола оценили на 10-й день приема препарата по данным суточной рН-импедансометрии, проведенной с помощью аппаратного устройства Omega (Medical Measurement Systems, Нидерланды). Проанализированы следующие показатели: процент времени с  $pH < 4$  в пищеводе, общее количество кислых, слабокислых и слабощелочных гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР) в сутки, латентный период и время действия рабепразола. Под латентным периодом понимали временной интервал от момента приема препарата до начала его действия, которое фиксировали при повышении рН-метрической кривой выше 4 в желудке [3]. Временной период от начала действия препарата до окончания (снижение уровня рН желудка ниже 4) свидетельствовал о продолжительности антисекреторного эффекта рабепразола [3].

Оценку клинической эффективности препарата провели с помощью опросника GerdQ, который включает 6 вопросов, оценивающих частоту изжоги, регургитации, тошноты, боли в эпигастрии, инсомнии, а также эффективность терапии ГЭРБ [4]. Каждому вопросу соответствует 4 варианта ответа: отсутствие симптомов, появление симптомов 1 раз, 2–3 раза или 4–7 раз в неделю. Каждый ответ оценивали по шкале от 0 до 3 баллов. Общий балл рассчитывали как сумму баллов по 6 вопросам – значение колебалось от 0 до 18.

Статистическую обработку данных провели с помощью пакетов программ Microsoft Office 2010 (Excel) и Biostat 2000. Количественные переменные при нормальном распределении показателей представлены как среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего значения ( $X \pm m_x$ ), при асимметричном распределении показателей – в виде медианы, с расчетом 25 и 75-го квартилей,  $Me$  [25; 75]. Категориальные переменные показаны в процентах. Достоверность различий количественных переменных определена по U-критерию Манна–Уитни. Для непараметрических признаков применен двухсторонний вариант точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Таблица 1. Исходные характеристики пациентов двух групп**

**Table 1. Baseline patient characteristics of the two groups**

Показатель	1-я группа ( $n=17$ )	2-я группа ( $n=18$ )	$p$
Средний возраст, годы, $X \pm m_x$	45,2 $\pm$ 1,7	48,1 $\pm$ 1,9	
Женщины/мужчины, абс.	7/10	7/11	
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , $X \pm m_x$	25,5 $\pm$ 0,9	27,3 $\pm$ 1,1	>0,05
Курение, абс. (%)	6 (35,3)	8 (44,4)	
Неэрозивная рефлюксная болезнь/пищевод Барретта, абс.	12/5	10/8	

**Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей суточной рН-импедансометрии пищевода у пациентов обеих групп**

**Table 2. Comparative characteristics of the 24-hour esophagus impedance-pH monitoring in patients of both groups**

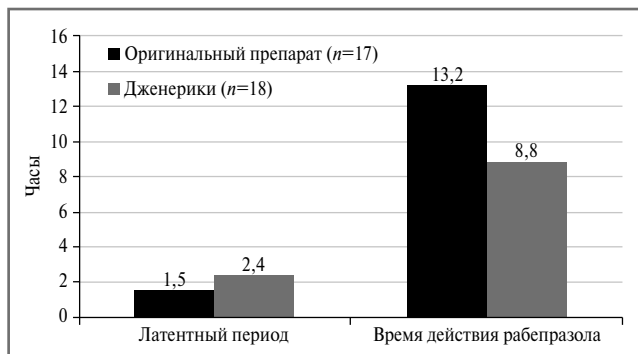
Показатель	1-я группа ( $n=17$ )	2-я группа ( $n=18$ )	$p$
Время с внутрипищеводным $pH < 4$ в течение 24 ч, %	1,8 [0,5; 2,3]	2,1 [0,3; 6,8]	<0,05
Общее количество ГЭР в сутки, абс.	47,0 [43,3; 60,0]	71,8 [54,3; 95,0]	<0,05
Количество кислых ГЭР в сутки, абс.	4,7 [2,2; 12,0]	23,3 [12,6; 32,0]	<0,05
Количество слабокислых ГЭР в сутки, абс.	43,0 [32,1; 50,9]	54,1 [11,6; 94,5]	>0,05
Количество слабощелочных ГЭР в сутки, абс.	0 [0; 2,6]	0 [0; 2,1]	>0,05

### Результаты

Исходные характеристики пациентов двух групп представлены в **табл. 1**. Не отмечено достоверных различий между двумя группами пациентов по полу, возрасту, индексу массы тела, частоте курения, форме ГЭРБ ( $p > 0,05$ ).

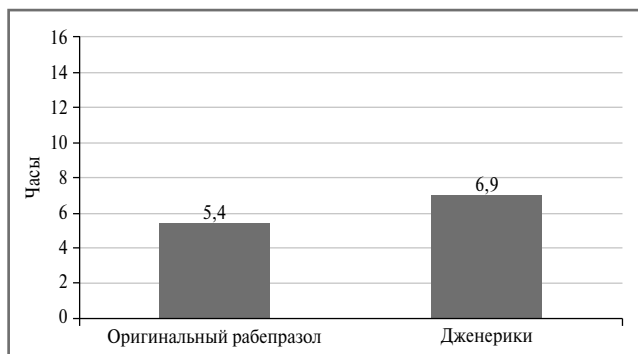
По результатам интрагастрального рН-мониторинга на 10-й день антисекреторной терапии латентный период оригинального рабепразола составил 1,5 $\pm$ 0,3 ч, дженериков – 2,4 $\pm$ 0,2 ч. Различия не достигали уровня статистической значимости ( $p > 0,05$ ). Средняя продолжительность действия оригинального рабепразола оказалась достоверно выше, чем воспроизведенных аналогов (13,2 $\pm$ 0,6 и 8,8 $\pm$ 0,7 ч соответственно,  $p < 0,05$ ); **рис. 1**.

По данным суточной рН-импедансометрии пищевода в группе оригинального рабепразола среднее количество кислых ГЭР оказалось в 4 раза меньше, чем в группе дженериков: 4,7 [2,2; 12,0] и 23,3 [12,6; 32,0] соответственно,  $p < 0,05$  (**табл. 2**). Среднесуточная медиана процента времени с уровнем  $pH < 4$  в пищеводе достоверно ниже у пациентов, получавших оригинальный рабепразол, чем у



**Рис. 1.** Антисекреторный эффект оригинального рабепразола и дженериков у больных ГЭРБ по данным интрагастрального рН-мониторинга.

**Fig. 1.** The antisecretory effect of the original rabeprazole and generics in patients with gastroesophageal reflux disease according to intragastric pH monitoring.



**Рис. 2.** Общий балл симптомов по опроснику GerdQ.

**Fig. 2.** GerdQ total symptom score.

тех, кто принимал воспроизведенные аналоги: 1,8 [0,5; 2,3] и 2,1 [0,3; 6,8] соответственно,  $p < 0,05$ . В 1-й группе общее количество ГЭР составило 47,0 [43,3; 60,0], во 2-й – 71,8 [54,3; 95,0], различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ). Показатели слабых и слабощелочных рефлюксов достоверно не различались между пациентами обеих групп ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, по данным суточной рН-импедансометрии оригинальный рабепразол оказывал более выраженное положительное влияние на показатели эзофагеальной ацидификации у пациентов с ГЭРБ. Различия в эффективности оригинального рабепразола и дженериков можно объяснить фармакологическими особенностями препаратов. По результатам нашего исследования, средняя продолжительность действия оригинального рабепразола оказалась достоверно выше, чем воспроизведенных аналогов.

Суммарный балл по опроснику GerdQ на 10-й день антисекреторной терапии в группе оригинального рабепразола оказался достоверно ниже, чем в группе дженериков ( $5,4 \pm 0,1$  и  $6,9 \pm 0,4$  соответственно,  $p > 0,05$ ); **рис. 2**.

## Обсуждение

Вопрос взаимозаменяемости препаратов в рамках одного международного непатентованного названия явля-

ется дискуссионным. Существенным аргументом в пользу дженериков считается их относительно низкая стоимость [5]. Однако воспроизведенные аналоги не всегда соответствуют по эффективности оригинальному препарату.

По данным проведенного исследования, через 10 дней терапии в обеих группах достигнуты целевые значения времени экспозиции кислоты в пищеводе (меньше 4%) и количества кислых ГЭР (меньше 42) [6]. Однако оригинальный рабепразол уменьшал эзофагеальную ацидификацию более эффективно по сравнению с дженериками. Среднее количество кислых ГЭР и процент времени с внутрипищеводным  $pH < 4$  в течение 1 сут в группе оригинального рабепразола оказались достоверно ниже, чем в группе дженерических препаратов.

Продолжительность действия оригинального препарата значительно выше, чем дженериков. Благодаря более выраженному антисекреторному эффекту лечение оригинальным рабепразолом способствовало достоверно более низкому суммарному баллу симптомов по опроснику GerdQ по сравнению с дженерическими препаратами. Наши данные согласуются с результатами других авторов [2]. В одном из исследований показано, что у пациентов с ГЭРБ, получавших оригинальный рабепразол, среднее значение интрагастрального рН составило  $3,93 \pm 0,21$ , а у тех, кто принимал воспроизведенный препарат, –  $3,19 \pm 0,18$  ( $p < 0,05$ ) [2].

Одной из причин недостаточной терапевтической эффективности дженериков могут быть фармакокинетические особенности. Так, в лабораторных исследованиях *in vitro* продемонстрирована различная скорость и динамика высвобождения действующего вещества из воспроизведенных лекарственных препаратов рабепразола [7]. Это может привести к изменению концентрации препарата в крови и, как следствие, к недостаточной терапевтической эффективности.

## Заключение

У пациентов с ГЭРБ при лечении оригинальным рабепразолом в сравнении с дженериками отмечена достоверно большая продолжительность подавления кислотной продукции, более выраженное снижение показателей эзофагеальной ацидификации, статистически более значимое клиническое улучшение.

**Раскрытие интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The author declares that she has no competing interests.

**Вклад авторов.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Список сокращений

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70-97 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
2. Лопина О.Д., Нурғалиева Б.К., Лапина Т.Л. Актуальные тенденции в лечении кислотозависимых заболеваний: клиническая эффективность и безопасность рабепразола. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):55-63 [Lopina OD, Nurgalieva BK, Lapina TL. Current Trends in Treatment for Acid-Dependent Diseases: Clinical Efficacy and Safety of Rabeprazole. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):55-63 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-4-55-63
3. Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение 24-часовой рН-метрии в диагностике и оценке эффективности лекарственных препаратов у больных с заболеваниями пищевода и желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(6):55-68 [Trukhmanov AS, Storonova OA, Ivashkin VT. Clinical impact of 24-hour pH-metry in esophageal and stomach diseases diagnostics and pharmacological drugs efficacy testing. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(6):55-68 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-26-6-55-68
4. Jonasson C, Wernersson B, Hoff DA, Hatlebakk JG. Validation of the GerdQ questionnaire for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(5):564-72. DOI:10.1111/apt.12204
5. Gawron AJ, Feinglass J, Pandolfino JE, et al. Brand name and generic proton pump inhibitor prescriptions in the United States: insights from the national ambulatory medical care survey (2006–2010). *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:689531. DOI:10.1155/2015/689531
6. Zerbib F, Roman S, Bruley Des Varannes S, et al; Groupe Français De Neuro-Gastroentérologie. Normal values of pharyngeal and esophageal 24-hour pH impedance in individuals on and off therapy and interobserver reproducibility. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(4):366-72. DOI:10.1016/j.cgh.2012.10.041
7. Ukwueze SE, Ogbokor M, Ezealisiji KM. Quality Assessment of Different Brands of Rabeprazole Tablets Marketed In Some Nigerian Cities. *J Pharm Chem Biol Sci*. 2017;5(4):345-53.

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.07.2023



OMNIDOCTOR.RU