

Место пантопразола в ряду препаратов для лечения ГЭРБ

А.К. Стародубцев¹, ORCID: 0000-0001-9842-4503

Д.О. Кургузова¹, ORCID: 0000-0003-1759-5592

Е.Ю. Демченкова^{1,2}, ORCID: 0000-0003-1972-4386

В.Н. Дроздов¹, ORCID: 0000-0002-0535-2916, e-mail: vndrozdv@yandex.ru

С.Ю. Сереброва^{1,2}, ORCID: 0000-0002-7163-7119, e-mail: svetasurebrova@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Резюме

В обзорной статье описаны основные группы антисекреторных препаратов, применяемых при лечении кислотозависимых заболеваний, в т. ч. гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Подробно рассмотрены механизмы активации, деградации и образования неактивных метаболитов блокаторов конечного звена кислотопродукции – ингибиторов протонной помпы. Уделено особое внимание наличию у представителей этой фармакологической группы производных с разной функциональной активностью: неактивных дериватов, активных и неактивных метаболитов. Дано топографическое описание локусов образования этих производных, их значение с точки зрения влияния на биодоступность, клиническую эффективность и потенциал лекарственных взаимодействий ингибиторов протонной помпы с другими лекарственными препаратами. Представлен объединенный алгоритм принятия решения при наличии симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, составленный на основании наиболее авторитетных современных рекомендаций. Данный алгоритм предусматривает применение ингибиторов протонной помпы в стандартных дозах один раз в сутки в течение 4–8 нед. с возможной эскалацией дозы в случае неэффективности назначенной терапии. Если неэффективно лечение высокими дозами ингибиторов протонной помпы, предусматривается комплекс мероприятий по выявлению причин этой неэффективности и применение дополнительных методов лечения. При достижении эпителизации эрозий, в зависимости от клинической ситуации, предусматривается прекращение лечения, переход на терапию по требованию, интермиттирующую или поддерживающую терапию. Отдельное внимание уделено препарату Панум®, доказавшему свою эффективность у пациентов с разной степенью рефлюкс-эзофагита. Наличие лекарственных форм для рецептурного и безрецептурного отпуска позволяет обеспечить его комфортное и беспрепятственное приобретение пациентами и исключить избыточную нагрузку на систему здравоохранения.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, клинические рекомендации, ингибиторы протонной помпы, активные метаболиты, неактивные метаболиты, неактивные дериваты, пантопризол

Для цитирования: Стародубцев А.К., Кургузова Д.О., Демченкова Е.Ю., Дроздов В.Н., Сереброва С.Ю. Место пантопразола в ряду препаратов для лечения ГЭРБ. *Медицинский совет*. 2020;(15):47–53. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-47-53.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pantoprazole niche among the GERD-medicines

Alexey K. Starodubtsev¹, ORCID: 0000-0001-9842-4503

Daria O. Kurguzova¹, ORCID: 0000-0003-1759-5592

Elena Yu. Demchenkova^{1,2}, ORCID: 0000-0003-1972-4386

Vladimir N. Drozdov¹, ORCID: 0000-0002-0535-2916, e-mail: vndrozdv@yandex.ru

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2}, ORCID: 0000-0002-7163-7119, e-mail: svetasurebrova@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Scientific Center of Expertise of Medical Devices; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

Abstract

Main groups of antisecretory drugs used in the treatment of acid-dependent diseases, including gastroesophageal reflux disease (GERD), are described in a review. Mechanisms of activation, degradation and inactive metabolites formation of proton pump inhibitors (PPIs) – final elements of acid production blockage – are considered in detail. Special attention is paid to the presence of PPIs' derivatives with different functional activity: inactive derivatives, active and inactive metabolites. Topographic description of these derivatives, their significance in terms of an effect on bioavailability, clinical effectiveness and a potential of PPIs interactions with other administered drugs. The combined decision-making algorithm in the presence of gastroesophageal reflux disease symptoms is presented, compiled on the basis of the most authoritative current recommendations. This algorithm provides for the use of PPIs in standard doses once a day for 4–8 weeks with a possible dose escalation in a case of ineffectiveness. If treatment with high doses of PPIs is ineffective, a set of measures is needed to identify the causes of this inefficiency and to choose additional medical strategy. Depending on the clinical situation, after erosions epithelization the treatment can be stopped, used on demand, prolonged in the intermittent or supportive forms. Particular attention is paid to the Panum® drug, which has proven its effectiveness in patients with different degrees of reflux esophagitis. The availability of dosage forms for prescription and over-the-counter leave allows ensuring its comfortable and unhindered purchase by patients and eliminating excessive burden on the healthcare system.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, clinical guidelines, proton pump inhibitors, active metabolites, inactive metabolites, inactive derivatives, pantoprazole

For citation: Starodubtsev A.K., Kurguzova D.O., Demchenkova E.Yu., Drozdov V.N. Serebrova S.Yu. Pantoprazole niche among the GERD-medicines. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):47–53. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-47-53.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема фармакологического контроля кислото-зависимых заболеваний и обеспечения оптимальных условий для репарации слизистых оболочек пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки в последнее десятилетие претерпела значительный прогресс. Глубокие знания о полимодальности механизмов нарушения баланса между факторами защиты и агрессии слизистых оболочек способствовали бурному росту количества лекарственных препаратов, обладающих улучшенными фармакодинамическими эффектами в отношении гиперстимулированной внутрижелудочной секреции соляной кислоты, ослабленных механизмов гастропротекции и *Helicobacter pylori*.

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ КИСЛОТЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Проследить историю фармакотерапии кислото-зависимых заболеваний с критическим осмыслением ее эффективности возможно начиная с публикаций первой половины XX в., в которых содержатся материалы о клинических результатах применения алюминийсодержащих антацидных средств и блокаторов м-холиновых рецепторов [1, 2]. Нужно сказать, что и сейчас в ряде случаев используются те же препараты или их усовершенствованные варианты, но основными недостатками применения первых является непродолжительное действие, а вторых – неэффективность в значительной части популяции и серьезные системные нежелательные эффекты (спутанность сознания, галлюцинации, мидриаз, паралич аккомодации, аритмии, усугубление ишемии миокарда при ее наличии, сухость слизистых оболочек, запоры, задержка мочеиспускания и т. д.).

Неудовлетворенность достигаемыми при лечении результатами привела к появлению блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, обладающих превосходящей по сравнению с антацидами и м-холиноблокаторами эффективностью у большего количества пациентов, но тоже имеющих серьезные побочные эффекты: нарушения со стороны ЦНС (головная боль, утомляемость, депрессия, галлюцинации, спутанность сознания, иногда кома), гиперпролактинемия, гинекомастия, аменорея, снижение либидо, импотенция, алопеция, аритмии, усиление сердечной недостаточности, ишемии миокарда, артериальная гипотензия, нефротоксичность, гепатотоксичность, диарея, тромбоцитопения, гранулоцитопения, мегалобластная анемия и др. [3].

Присутствие на рынке двух групп антисекреторных препаратов (блокаторов м-холиновых и H_2 -гистаминовых рецепторов) впервые позволило оценить вклад разных типов рецепторов в регуляцию секреции и развитие гиперсекреции НСЛ. Оказалось, что у большинства больных (более 70%) преобладает активность гистаминергического пути стимуляции кислотопродукции, в то время как активность м-холиновых рецепторов является ведущей только примерно у 15% больных.

Это объяснило низкую эффективность м-холиноблокаторов и пролило свет на достаточно высокий уровень класс-специфической резистентности к циметидину, ранитидину, фамотидину, а также к представителям этой группы, которые в Российской Федерации не были зарегистрированы [3].

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПМПЫ

Новая группа ингибиторов протонной помпы (ИПП) успешно нивелирует проблему резистентности к антисекреторным препаратам, обусловленную несоответствием механизма действия лекарственного препарата индивидуальному, преобладающему у больного типу рецепции обкладочных клеток желудка. Кроме того, ИПП являются пролекарствами, таргетно активирующимися в среде секреторных канальцев париетальных клеток, контактирующей с молекулами фермента протонной помпы – конечного звена системы кислотопродукции. Локализованная активация ИПП делает эти препараты высокоселективными по отношению к ключевому звену регуляции кислотопродукции и обуславливает снижение рисков развития побочных эффектов.

ИПП – замещенные бензимидазолы, имеющие довольно большую пространственную структуру и, следовательно, потенциал образования множества производных соединений; простое перечисление наиболее обсуждаемых из них часто вводит в замешательство интересантов из-за обычного рассмотрения в литературе либо активных, либо неактивных соединений без общих объяснений этапов трансформации ИПП и без акцентирования на нестандартной внепеченочной активации этих пролекарств.

ИПП, если суммировать имеющуюся информацию, являются кислотонестойчивыми препаратами, активирующимися в сильнокислой среде. Разрешить этот казус просто, если понимать, что термины «деградация в кислой среде» и «активация в кислой среде» могут различаться лишь по месту события. Активные соединения высокорекреационноспособны и быстро образуют дисульфидные мостики (необратимая реакция) с остатками цистеина расположенных рядом белков. Оттого, будут ли это молекулы фермента H^+/K^+ -АТФазы (протонной помпы) или каких-либо белков, контактирующих с внутрипросветным жидким желудочным содержимым, зависят перспективы биодоступности и реализации основного фармакодинамического эффекта ИПП – блокады кислотопродукции. В просвете желудка также могут образовываться неактивные дериваты ИПП (сульфиты и др.), а также активные сульфенамид и сульфеновая кислота, но последние, помимо связывания с цистеин-содержащими белками просвета желудка, могут взаимодействовать друг с другом, образуя димеры соответствующих ИПП (в частности, хорошо известен димер омепразола) [4, 5].

Для защиты ИПП от нежелательной трансформации в желудке при изготовлении лекарственных форм исполь-

зуют кишечнорастворимые полимеры, растворяющиеся в слабокислой или нейтральной среде тонкого кишечника. Таким образом, контролируемое высвобождение ИПП из защищенной лекарственной формы оптимизирует доставку этих кислотонеустойчивых пролекарств к абсорбирующим участкам тонкого кишечника.

ИПП, попадая в печень, подвергаются частичной биотрансформации с участием изоферментов цитохрома P450 CYP2C19 и CYP3A4, в результате чего образуются неактивные метаболиты и снижается биодоступность со 100% до уровня, описанного для каждого препарата в его инструкции по медицинскому применению. Только для попавшей в системный кровоток, а потом в секреторные каналцы обкладочных клеток части ИПП соблюдаются оптимальные условия для образования активных метаболитов: последовательное изменение pH среды от слабокислых (или выше) до сильнокислых значений, в результате чего последовательно протонируются пиридиновое, а затем бензимидазольное кольца (рис. 1).

Одним из высокоэффективных ИПП является пантопразол, применяемый у пациентов в возрасте старше 18 лет, в частности при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Наиболее обсуждаемым преимуществом пантопразола перед другими представителями фармакологической группы является его меньшая ингибиторная активность в отношении CYP2C19, что, в частности, делает пантопразол препаратом выбора при необходимости

совместного назначения ИПП с клопидогрелом согласно инструкции по медицинскому применению препарата Плавикс® (референтный препарат клопидогрела)¹.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У БОЛЬНЫХ ГЭРБ

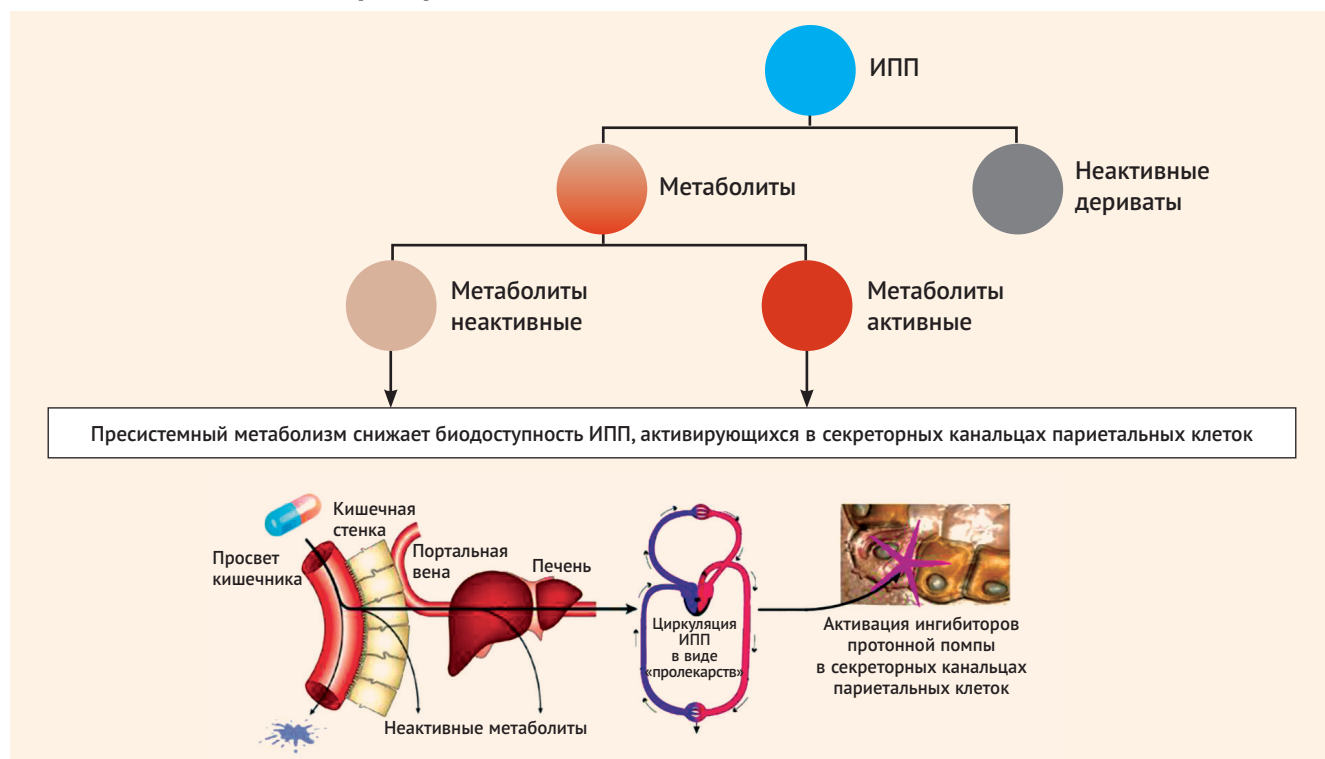
Необходимость перманентного экспертного подхода к анализу новейших данных о патогенезе ГЭРБ, о возможностях диагностики обусловленных ею повреждений на тканевом, клеточном и субклеточных уровнях, а также проблема выбора наиболее эффективных и безопасных препаратов для ее лечения обусловлена высокой, прогрессирующей распространенностью заболевания, причинно-следственной связью болезни с другими формами патологии (ожирение, заболевания лор-органов, бронхиальная астма и др.), существованием двух форм заболевания (эрозивной и неэрозивной), различающихся клиническими проявлениями, количеством осложнений и по-разному отвечающих на применение принятых схем лечения.

Согласно положениям современных клинических рекомендаций, алгоритм последовательного выбора лечебных мероприятий при ГЭРБ основан на применении ингибито-

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Плавикс® [Электронный ресурс]. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=eea1d3c8-a52c-4bad-ad7d-042e4da4159d&t= (дата обращения 30.06.2020).

● **Рисунок 1.** Взаимосвязь между деградацией/биотрансформацией/активацией, биодоступностью и концентрированием активированных ИПП в секреторных каналцах париетальных клеток [4, 6, 7]

● **Figure 1.** Relationship between degradation/biotransformation/activation, bioavailability and concentration of activated PPIs in secretory tubules of parietal cells [4, 6, 7]



ров протонной помпы в дозах, эффективно контролирующими симптомы заболевания, с модификацией образа жизни и с применением дополнительных диагностических, фармакотерапевтических и хирургических мероприятий в случае недостижения симптоматической и эндоскопической ремиссии и при наличии осложнений [7, 8].

Изжога, часто встречающаяся в любом возрасте в любой популяции и достаточно точно идентифицируемая пациентами, с их точки зрения, при небольшой интенсивности не требует обращения к врачу в связи с возможностью использовать для ее облегчения подручные средства бытовой химии (сода питьевая) и безрецептурные лекарственные препараты (антациды, альгинаты, низкодозовые ИПП и блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов). При первичном обращении в медицинское учреждение при наличии типичных симптомов ГЭРБ необходимо проведение эндоскопического исследования для определения наличия и степени повреждения слизистой оболочки пищевода, выявления неустраняемых фармакотерапевтически факторов, провоцирующих гастроэзофагеальный рефлюкс (большая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы), осложнений (пищевод Барретта) или альтернативных заболеваний, которые могут протекать с симптомами, характерными для ГЭРБ (эозинофильный эзофагит).

В основе фармакотерапевтического подхода к лечению эрозивной и неэрозивной формы ГЭРБ лежит выбор ИПП – наиболее эффективной и безопасной группы лекарственных препаратов, блокирующих образование соляной кислоты, быстро и эффективно устраняющих изжогу. Следует отметить более высокую эффективность монотерапии ИПП у больных с эрозивной формой ГЭРБ по сравнению с таковой у больных с неэрозивной рефлюксной болезнью [9]. Причины этому уточнены неполностью, хотя понятно, что определенный вклад в этот феномен вносят «некислые рефлюксы», транспортирующие в пищевод детергентные соединения печеночного и панкреатического происхождения, и гиперчувствительность слизистой оболочки желудка.

В случае если применение ИПП невозможно (непереносимость, установленная рефрактерность к данной группе препаратов), могут назначаться блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов в рекомендованных для данного показания дозах два раза в день. Установлена эффективность данной группы препаратов при наличии постпрандиальной изжоги и признаков ночных кислотных прорывов. Иные лечебные и диагностические мероприятия, будь то увеличение суточных доз ИПП, присоединение препаратов других фармакологических групп, дополнительные эндоскопические и иные инструментальные исследования (рН-метрия, рН-импедансометрия, пищеводная манометрия), хирургическое лечение избираются последовательно, с определенным временным интервалом от начала выполнения предыдущих рекомендаций после подтверждения их недостаточной неэффективности.

Объединенный алгоритм принятия решения при наличии симптомов ГЭРБ, составленный на основании

наиболее авторитетных рекомендаций, представлен на рис. 2 [7–15]².

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ПАНУМ® ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЭРБ

Препарат Панум® является взаимозаменяемым (с референтным) воспроизведенным лекарственным препаратом; для удобства пациентов и медицинского персонала он производится в таблетках, защищенных кишечнорастворимыми оболочками в двух дозировках: 20 мг (безрецептурный отпуск) и 40 мг (отпускается по рецепту)^{3,4}. При терапии по требованию суточная доза составляет 20 мг, в остальных случаях – 40 мг, при тяжелом рефлюкс-эзофагите она может быть увеличена до 80 мг.

Эффективность препарата Панум® при ГЭРБ доказана в ряде клинических исследований. Так, в исследовании, в котором участвовало 30 больных ГЭРБ, в т. ч. с тяжелыми формами рефлюкс-эзофагита (эрозивный и язвенный), получавших пантопразол в виде монотерапии, применение стандартной суточной дозы (40 мг) привело к клинико-эндоскопической ремиссии у 83,3% больных; у 16,7% больных, у которых имелись тяжелые формы рефлюкс-эзофагита, ремиссия была достигнута при рекомендуемом увеличении дозы до 80 мг [15]. В другом исследовании, в котором также участвовали 30 пациентов с различной степенью рефлюкс-эзофагита, оцениваемой согласно классификации Савари – Миллера (от 0-й до 4-й степени), препарат, применявшийся в дозе 40 мг/сут, эффективно купировал изжогу: при анализе ИТТ полное исчезновение изжоги было достигнуто в 86,6%. При анализе РР изжога была полностью купирована в 92,9% случаев. При анализе ИТТ частота заживления повреждений слизистой оболочки пищевода к 4-й и 8-й нед. терапии составила 84 и 88% соответственно. При анализе РР эффективность терапии, по данным ЭГДС, к 4-й и 8-й нед. лечения составляла 91,3 и 95,6% соответственно. Заживления эрозий не удалось достичь лишь у 1 пациентки с 4-й степенью эрозивного эзофагита [16]. Таким образом, Панум® является высокоэффективным препаратом для лечения эрозивных и неэрозивных форм ГЭРБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

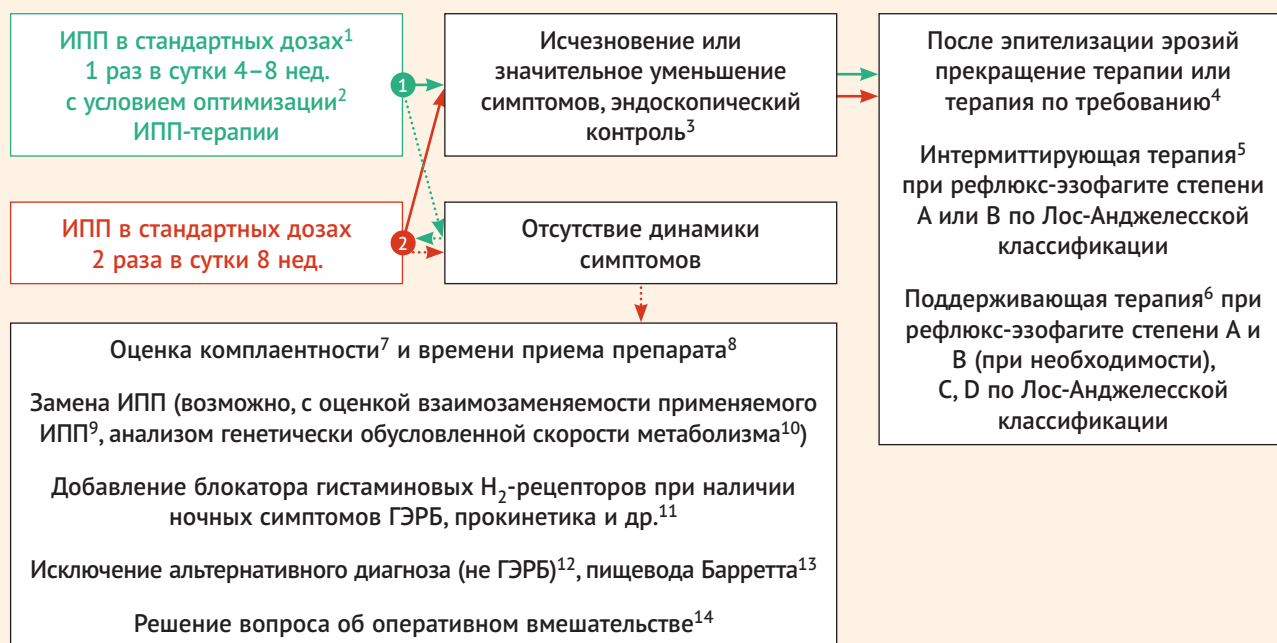
ГЭРБ является одной из форм кислотозависимых заболеваний, которой в последние годы уделяется наибольшее пристальное внимание, в первую очередь в связи с высокой распространенностью в мире и среди населения Российской Федерации. Эффективным пре-

² Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. Clinical guideline Published: 3 September 2014. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg184/resources/gastrooesophageal-reflux-disease-and-dyspepsia-in-adults-investigation-and-management-pdf-35109812699845>.

³ Инструкция по медицинскому применению препарата Панум® (20 мг) [Электронный ресурс]. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8b598dca-d0fa-4e4b-a434-e99759ab38ee&t=\(дата обращения 01.07.2020 г.\)](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8b598dca-d0fa-4e4b-a434-e99759ab38ee&t=(дата обращения 01.07.2020 г.)).

⁴ Инструкция по медицинскому применению препарата Панум® (40 мг) [Электронный ресурс]. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1f429cc8-609f-4015-8832-c42d42963b65&t=\(дата обращения 01.07.2020 г.\)](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1f429cc8-609f-4015-8832-c42d42963b65&t=(дата обращения 01.07.2020 г.)).

- **Рисунок 2.** Объединенный алгоритм принятия решения при наличии симптомов ГЭРБ [7–15]
 ● **Figure 2.** Unified decision making algorithm in case of presence of GERD symptoms [7–15]



¹ В качестве иницирующего лечения ГЭРБ предлагается назначение больному ИПП в рекомендованных суточных дозах (для пантопризола это 40 мг/сут). Препараты рекомендуется применять за 30 мин до завтрака. Если пациента беспокоит изжога в ночное время, применять ИПП можно перед обедом. ИПП принимают не менее 4 нед. для НЭРБ, эрозивного эзофагита степени А и В по Лос-Анджелесской классификации. 8-недельная продолжительность курса допустима при любой форме ГЭРБ, особенно при рефлюкс-эзофагите С и D. Термин «рефрактерная ГЭРБ» используют в случае неполного заживления слизистой оболочки пищевода и/или сохранения типичных симптомов ГЭРБ после проведения полного курса (4–8 нед.) лечения ИПП в стандартной (один раз в сутки) дозе.

² Оптимизация терапии ИПП означает модификацию образа жизни, включающую подъем головного конца кровати, отказ от табакокурения и употребления спиртных напитков, от приема пищи за 3–4 ч до сна, от приема обильной, жирной пищи, шоколада, кофеин-содержащих напитков, острых специй, мяты, чеснока, лука, томатов, шипучих напитков, цитрусовых. Следует также снижать вес при индексе массы тела ИМТ > 30 (в соответствии с некоторыми рекомендациями, при ИМТ > 25), по возможности воздерживаться от применения лекарственных препаратов, которые могут потенцировать симптомы ГЭРБ или повреждать слизистую оболочку пищевода (блокаторы кальциевых каналов, агонисты бета-рецепторов, альфа-рецепторов, теофиллин, нитраты, бензодиазепины, НПВП, железа сульфат, бисфосфонаты и др.). В рамках оптимизации терапии возможно разделение суточной дозы ИПП на два приема (утренний и вечерний), присоединение к терапии других лекарственных препаратов, применяемых при ГЭРБ.

На любом этапе лечения до принятия решения об изменении дозы ИПП, о выборе ИПП с другим международным непатентованным названием или о присоединении к терапии иного лекарственного препарата следует проверить комплаентность пациента, время приема препарата и по возможности уточнить информацию о приобретенном ИПП.

³ Эндоскопический контроль проводится:

- во время первичного консультирования при наличии типичных симптомов ГЭРБ;
- при подозрении на атипичные симптомы ГЭРБ (хронический кашель, бронхоспазм, рецидивирующие фарингит и ларингит, поражение зубной эмали, подглоточный стеноз, ощущение комка в горле, боли в грудной клетке, возникновение симптомов ГЭРБ в возрасте старше 50 лет);
- при появлении тревожных симптомов на любом этапе лечения ГЭРБ (дисфагия, одынофагия, анорексия, желудочно-кишечное кровотечение, железодефицитная анемия, необъяснимое значительное снижение массы тела, раннее насыщение, рецидивирующая рвота);
- через 12–16 нед. лечения среднетяжелого и тяжелого рефлюкс-эзофагита;

- при частично сохраняющихся симптомах или при отсутствии ответа на применение в течение 8 нед. двойных суточных доз ИПП;

- как часть диагностических мероприятий перед оперативным лечением.

⁴ Терапия по требованию заключается в применении стандартных или половинных доз ИПП 1 раз в день (или при необходимости блокаторов гистаминовых H_2 -рецепторов 2 раза в день), начало и продолжительность которого избирается самим пациентом, исходя из наличия и интенсивности беспокоящих его симптомов ГЭРБ.

⁵ Интермиттирующая терапия заключается в использовании препаратов в рекомендованных стандартных суточных дозах в течение определенного времени (по крайней мере 2–4 нед.) каждый раз, когда возникают симптомы ГЭРБ. Для интермиттирующей терапии используются ИПП. При необходимости возможна интермиттирующая терапия блокаторами гистаминовых H_2 -рецепторов.

⁶ Поддерживающая терапия (ПТ) заключается в непрерывном после заживления эрозий применении ИПП в течение продолжительного времени в суточных дозах (половинных, стандартных или двойных), достаточных для контроля симптомов ГЭРБ. Продолжительность ПТ после заживления эрозий должна составлять как минимум 16–24 нед. При длительной ПТ периодически проводится оценка возможности снижения применяемых доз ИПП. ПТ блокаторами гистаминовых H_2 -рецепторов невозможна из-за быстрого развития тахифилаксии.

⁷ Оценка комплаентности, выраженная в процентах, рассчитанная как отношение количества принятых рисеток или капсул препарата к количеству, которое пациент должен был принять за это время, вряд ли возможна. Однако тщательный распрос больного позволит врачу составить мнение о том, в точности ли придерживается больной его рекомендаций по частоте приема препарата в назначенных дозах или нет, – эти сведения необходимы для решения вопроса, следует ли внести изменения в схему лечения, или новые рекомендации также окажутся бессмысленными.

⁸ Распор о времени приема препарата необходим, т. к. большинство ИПП следует принимать за 30 мин до еды, чтобы время достижения максимальной концентрации препарата совпало с временем активации (встраивания в мембрану секреторных канальцев париетальных клеток) наибольшего количества протонных помп.

⁹ Взаимозаменяемость ИПП. Взаимозаменяемость произведенных препаратов (джереников) референтному (оригинальному или при отсутствии оригинального первого зарегистрированного в стране) определяется, согласно действующему законодательству, на основании:

- эквивалентности качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций;
- эквивалентности лекарственной формы;
- эквивалентности или сопоставимости состава вспомогательных веществ;

- идентичности способа введения и применения;
- отсутствия клинически значимых различий при проведении исследования биоэквивалентности лекарственного препарата или – в случае невозможности проведения этого исследования – отсутствия клинически значимых различий показателей безопасности и эффективности лекарственного препарата при проведении исследования терапевтической эквивалентности;
- соответствия производителя лекарственного средства требованиям правил надлежащей производственной практики (ст. 27.1 «Порядок определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения» федерального закона от 12.04.2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в ред. Федерального закона от 27.12.2019 №475-ФЗ).

¹⁰ Изучение генетически обусловленной скорости метаболизма предполагает проведение фармакогенетического исследования: необходим анализ аллельных вариантов гена CYP2C19 и их состояния – гомо- или гетерозиготного.

¹¹ Добавляемые препараты: антациды, альгинаты, антациды гистаминовых H_2 -рецепторов, прокинетики, сульфат. Для баклофена, доказано уменьшающего количество переходящих релаксаций нижнего пищеводного сфинктера, ГЭРБ отсутствует среди показаний согласно инструкции по медицинскому применению, так же как и для трициклических антидепрессантов и ингибиторов обратного захвата серотонина, эффективных при адекватной блокаде кислотопродукции, но при сохраняющихся симптомах ГЭРБ.

¹² Исключение альтернативного диагноза: функциональной изжоги, ахалазии кардии, диффузного эзофагоплазма, инфекционных, токсических повреждений пищевода и т. д.

¹³ Пищевод Барретта диагностируется при наличии макроскопических (эндоскопических) и микроскопических признаков и вариантов данной патологии.

¹⁴ Решение вопроса об оперативном вмешательстве проводится, в частности, у наиболее вероятных на него кандидатов, у которых:

- большая грыжа ПОД;
 - в анамнезе тяжелая НЛР на препарат;
 - низкая комплаентность;
 - желание пациента прекратить хроническую медикаментозную терапию или отказ от нее;
 - низкие значения внутрижелудочного pH на фоне применения максимальных доз ИПП;
 - корреляция симптомов ГЭРБ с некислыми рефлюксами на фоне приема максимальных доз ИПП.
- Все больные ГЭРБ должны находиться под активным диспансерным наблюдением с контрольным обследованием, которое проводят не реже 1 раза в год. При возникновении осложнений таких пациентов необходимо обследовать 2 раза в год, в т. ч. с проведением эндоскопического и морфологического исследования.

паратом для купирования симптомов, для лечения эрозий и поддержания ремиссии является препарат Панум®, доказавший свою эффективность у пациентов с разной степенью рефлюкс-эзофагита. Наличие лекарственных форм для рецептурного и безрецептурного отпуска позволяет обеспечить комфортное и бес-

препятственное приобретение препарата пациентами и исключить избыточную нагрузку на систему здравоохранения.



Поступила / Received 02.07.2020
Поступила после рецензирования / Revised 23.07.2020
Принята в печать / Accepted 31.07.2020

Список литературы

- Ruffin J.M., Texter E.C. Jr., Carter D.D., Baylin G.J. Role of Anticholinergic Drugs in Treatment of Peptic Ulcer. *JAMA*. 1953;153(13):1159–1161. doi: 10.1001/jama.1953.02940300017005.
- Einsel I.H., Lloyd A.W., Myers V.C. Aluminum hydroxide in the treatment of peptic ulcer. *Am J Dig Dis*. 1934;1:513–516. doi: 10.1007/bf02998966.
- Кукес В.Г., Стародубцева А.К., Ших Е.В. Клиническая фармакология и фармакотерапия. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 880 с. doi: 10.33029/9704-5279-0-KFF-2020-1-880.
- Gupta H.P., Saini K., Dhingra P., Pandey R. Study of Acid Catalyzed Reactions of Proton Pump Inhibitors at D.M.E. *Portugaliae Electrochimica Acta*. 2008;26(5):433–448. Available at: http://www.peacta.org/articles_upload/PEA_26_5_433_448.pdf.
- Berthelette K.D., Swann T., Fountain K.J. *Forced Degradation Analysis of Omeprazole Using CORTECS 2.7 µm Columns*. Waters; 2014. 5 p. Available at: https://www.waters.com/waters/library.htm?cid=511436&lid=134806927&locale=ru_RU.
- Roche V.F. Teachers' topics. The Chemically Elegant Proton Pump Inhibitors. *Am J Pharm Educ*. 2006;70(5):101. doi: 10.5688/aj7005101.
- Ших Е.В. (ред.). *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические проявления, медикаментозная терапия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 160 с.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):75–95. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/513/344>.
- Sandhu D.S., Fass R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut and Liver*. 2018;12(1):7–16. doi: 10.5009/gnl16615.
- Iwakiri K., Kinoshita Y., Habu Y., Oshima T., Manabe N., Fujiwara Y. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol*. 2016;51:751–767. doi: 10.1007/s00535-016-1227-8.
- Savarino E., Zentilin P., Marabotto E., Bodini G., Della Coletta M., Frazzoni M. et al. A Review of Pharmacotherapy for Treating Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(13):1333–1343. doi: 10.1080/14656566.2017.1361407.
- Gyawali C.P., Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):302–318. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.049.
- Vaezi M.F., Pandolfino J.E., Vela M.F., Shaheen NJ. White Paper AGA: Optimal Strategies to Define and Diagnose Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(8):1162–1172. doi: 10.1016/j.cgh.2017.03.021.
- Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–328. doi: 10.1038/ajg.2012.444.
- Машарова А.А., Янова О.Б., Валитова Э.Р., Ким В.А., Зеленикин С.А. Эффективность препарата Панум (пантопризол) в лечении больных ГЭРБ. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;4(8):81–85. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22663368>.
- Мишушкин О.Н., Масловский Л.В., Логинов В.А., Осин В.А., Майорова Е.М. Опыт применения препарата Панум (пантопризол) при лечении эрозивного и неэрозивного эзофагита. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2010;6(2):28–32. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21836947>.

References

- Ruffin J.M., Texter E.C. Jr., Carter D.D., Baylin G.J. Role of Anticholinergic Drugs in Treatment of Peptic Ulcer. *JAMA*. 1953;153(13):1159–1161. doi: 10.1001/jama.1953.02940300017005.
- Einsel I.H., Lloyd A.W., Myers V.C. Aluminum hydroxide in the treatment of peptic ulcer. *Am J Dig Dis*. 1934;1:513–516. doi: 10.1007/bf02998966.
- Kukes V.G., Starodubtsev A.K., Shykh Ye.V. (eds.). *Clinical pharmacology pharmacotherapy*. 4th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 880 p. (In Russ.) doi: 10.33029/9704-5279-0-KFF-2020-1-880.
- Gupta H.P., Saini K., Dhingra P., Pandey R. Study of Acid Catalyzed Reactions of Proton Pump Inhibitors at D.M.E. *Portugaliae Electrochimica Acta*. 2008;26(5):433–448. Available at: http://www.peacta.org/articles_upload/PEA_26_5_433_448.pdf.
- Berthelette K.D., Swann T., Fountain K.J. *Forced Degradation Analysis of Omeprazole Using CORTECS 2.7 µm Columns*. Waters; 2014. 5 p. Available at: https://www.waters.com/waters/library.htm?cid=511436&lid=134806927&locale=ru_RU.
- Roche V.F. Teachers' topics. The Chemically Elegant Proton Pump Inhibitors. *Am J Pharm Educ*. 2006;70(5):101. doi: 10.5688/aj7005101.
- Shykh E.V. (ed.) *Gastroesophageal reflux disease: clinical manifestations, drug therapy*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 160 p. (In Russ.)
- Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Y.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V. et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):75–95. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/513/344>.
- Sandhu D.S., Fass R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut and Liver*. 2018;12(1):7–16. doi: 10.5009/gnl16615.
- Iwakiri K., Kinoshita Y., Habu Y., Oshima T., Manabe N., Fujiwara Y. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol*. 2016;51:751–767. doi: 10.1007/s00535-016-1227-8.
- Savarino E., Zentilin P., Marabotto E., Bodini G., Della Coletta M., Frazzoni M. et al. A Review of Pharmacotherapy for Treating Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(13):1333–1343. doi: 10.1080/14656566.2017.1361407.
- Gyawali C.P., Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):302–318. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.049.
- Vaezi M.F., Pandolfino J.E., Vela M.F., Shaheen NJ. White Paper AGA: Optimal Strategies to Define and Diagnose Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(8):1162–1172. doi: 10.1016/j.cgh.2017.03.021.
- Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–328. doi: 10.1038/ajg.2012.444.
- Masharova A.A., Yanova O.B., Valitova E.R., Kim V.A., Zelenikin S.A. Panum (pantoprazole) effectiveness in the treatment of patients with GERD. *Ekspierimental'nai i klinicheskaia gastroenterologiya = Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2011;4(8):81–85. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22663368>.
- Minushkin O.N., Maslovskiy L.V., Loginov V.A., Osin V.A., Mayorova E.M. Experience of using Panum (pantoprazole) in the treatment of erosive and non-erosive reflux disease. *Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya = Effective Pharmacotherapy. Gastroenterology*. 2010;6(2):28–32. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21836947>.

Информация об авторах:

Стародубцев Алексей Константинович, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Кургузова Дарья Олеговна, ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Демченкова Елена Юрьевна, к.фарм.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: vndrozdov@yandex.ru

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Information about the authors:

Alexey K. Starodubtsev, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Daria O. Kurguzova, Assistant Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Elena Yu. Demchenkova, PhD (Pharm.), Assistant Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; senior scientist in Federal State Budgetary Institution "Scientific Center of Expertise of Medical Devices" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

Vladimir N. Drozdov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: vndrozdov@yandex.ru

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; chief of scientist officer in Federal State Budgetary Institution "Scientific Center of Expertise of Medical Devices" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; e-mail: svetasurebrova@mail.ru