

# Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: актуальные аспекты диагностики и лечения в реальной клинической практике терапевта

Д.И. Трухан<sup>✉</sup>, ORCID: 0000-0002-1597-1876, e-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru

И.А. Викторова, ORCID: 0000-0001-8728-2722, e-mail: vic-inna@mail.ru

Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

## Резюме

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) по распространенности занимает первое место среди гастроэнтерологических заболеваний. Большое число работ, посвященных вопросам диагностики и лечения ГЭРБ, формирует точку зрения, что про ГЭРБ «все давно и хорошо известно». Вместе с тем в реальной клинической практике в силу разных причин не учитываются возможные «подводные камни, рифы и мели», недооценка которых может привести к определенным сложностям в диагностике и лечении. В представленном обзоре обсуждаются наиболее значимые аспекты диагностики и лечения ГЭРБ в реальной клинической практике терапевта и врача общей практики.

В настоящее время ингибиторы протонной помпы являются основными препаратами для лечения ГЭРБ и других кислото-зависимых заболеваний. Результаты многочисленных зарубежных и российских исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности пантопразола в лечении ГЭРБ, особенно у мультиморбидных пациентов за счет меньшего потенциала межлекарственных взаимодействий. Наличие на российском фармацевтическом рынке двух форм выпуска генерического препарата пантопразола Панум<sup>®</sup> повышает доступность эффективной и безопасной терапии ГЭРБ и других кислото-зависимых заболеваний.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, клиника, диагностика, лечение, ингибиторы протонной помпы, пантопразол, Панум<sup>®</sup>

**Для цитирования:** Трухан Д.И., Викторова И.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: актуальные аспекты диагностики и лечения в реальной клинической практике терапевта. *Медицинский совет*. 2019;(14):22-31. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-22-31.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Gastroesophageal reflux disease: actual aspects of diagnostics and treatment in real clinical practice of therapist

Dmitry I. Trukhan<sup>✉</sup>, ORCID: 0000-0002-1597-1876, e-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru

Inna A. Viktorova, ORCID: 0000-0001-8728-2722, e-mail: vic-inna@mail.ru

Omsk State Medical University; Omsk State Medical University; 12, Lenina Street, Omsk, 644043, Russia

## Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) in terms of prevalence ranks first among gastroenterological diseases. A large number of works on the diagnosis and treatment of GERD, forms the point of view that about GERD «everything is long and well known.» However, in real clinical practice, for various reasons, possible «pitfalls, reefs and shallows» are not taken into account, the underestimation of which can introduce certain difficulties in the diagnosis and treatment. This review discusses the most significant aspects of the diagnosis and treatment of GERD in real clinical practice by a general practitioner and general practitioner.

Currently, proton pump inhibitors are the main drugs for the treatment of GERD and other acid-dependent diseases. The results of numerous foreign and Russian studies indicate the effectiveness and safety of pantoprazole in the treatment of GERD, especially in multimorbid patients due to the lower potential of drug interactions. The presence on the Russian pharmaceutical market of two forms of release of the generic drug pantoprazole Panum<sup>®</sup> increases the availability of effective and safe therapy for GERD and other acid-dependent diseases.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, clinic, diagnosis, treatment, proton pump inhibitors, pantoprazole, Panum<sup>®</sup>

**For citation:** Trukhan D.I., Viktorova I.A. Gastroesophageal reflux disease: actual aspects of diagnostics and treatment in real clinical practice of therapist. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(14):22-31. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-22-31.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) как самостоятельная нозологическая единица официально была утверждена международной рабочей группой по изучению ее диагностики и лечения относительно недавно [1], в октябре 1997 г. (г. Генваль, Бельгия). ГЭРБ рассматривается как хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод агрессивного (желудочного и/или дуоденального) содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений и появлению характерных клинических симптомов и/или развитию осложнений [2].

Термином ГЭРБ в настоящее время принято обозначать все случаи патологического заброса агрессивного содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки в пищевод с развитием характерных клинических симптомов вне зависимости от того, возникают ли при этом морфологические изменения слизистой оболочки пищевода или нет. В первом случае принято говорить о рефлюкс-эзофагите (РЭ) или эндоскопически позитивной ГЭРБ, во втором – об эндоскопически негативной ГЭРБ или неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ). В качестве третьей клинической формы заболевания на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 2002 г.) выделен пищевод Барретта.

Необходимо отметить и определение, основанное на принципах доказательной медицины (Монреальский консенсус по ГЭРБ, 2006), согласно которому «ГЭРБ – это состояние, развивающееся в случаях, когда заброс содержимого желудка в пищевод вызывает у больного причиняющие неудобство симптомы и/или приводит к развитию осложнений». В соответствии с данным определением ГЭРБ, заболевание начинает причинять неудобство пациенту, как правило, при наличии симптомов слабой интенсивности в течение 2 или более дней в неделю, или при наличии умеренных или сильно выраженных симптомов, возникающих чаще 1 раза в неделю [3].

## ПРОБЛЕМЫ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

В последние годы ГЭРБ привлекает к себе повышенное внимание, что связано с отчетливой тенденцией к увеличению частоты заболевания в развитых странах мира. Различия в данных по распространенности изжоги в разных регионах мира связаны как с генетическими особенностями людей, так и с условиями их жизни, особенностями питания, социальным статусом обследуемого контингента, различными формами и методами проведения исследования. Симптомы ГЭРБ испытывают ежедневно до 10% населения, еженедельно – 20–30%, ежемесячно – около 50% [4].

Большое число работ, посвященных вопросам диагностики и лечения ГЭРБ (только в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU на 5.07.2019 найдено 1656 публикаций), формирует точку зрения, что про ГЭРБ «все давно и хорошо известно». Однако в реальной клинической практике, особенно на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи, в силу разных причин не учитываются возможные «подводные камни, рифы и мели», недооценка которых может привести к определенным сложностям в диагностику и лечение этого заболевания.

Ниже рассмотрим наиболее значимые, на наш взгляд, проблемные аспекты диагностики и лечения ГЭРБ.

## ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ГЭРБ

К предрасполагающим факторам развития ГЭРБ относятся: стресс, работа, связанная с наклонным положением туловища, физическое напряжение, сопровождающееся повышением внутрибрюшного давления, переиздание, ожирение, беременность, курение, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, некоторые лекарственные средства (антагонисты кальция, антихолинергические препараты, бета-адреноблокаторы и др.), факторы питания (жир, шоколад, кофе, фруктовые соки, алкоголь, острая, сладкая, кислая, пряная пища, свежесыпеченные хлебобулочные изделия, газированные напитки) [5, 6].

Значительное место в патогенезе ГЭРБ отводится нарушению двигательной (моторной) функции пищевода. Нарушения моторики пищевода включают в себя изменение силы и продолжительности сокращений, повышение или понижение тонуса его сфинктеров.

Большая роль в патогенезе ГЭРБ принадлежит ослаблению перистальтики пищевода, приводящей к замедлению его опорожнения и снижению сократительной способности стенки пищевода при рефлюксе, снижению давления нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и деструктуризации его антирефлюксной функции. Среди двигательных нарушений в патогенезе ГЭРБ важнейшее значение имеет снижение базального давления НПС. Релаксация НПС лишь после приема пищи рассматривается как норма. В патологических случаях снижение давления нижнего сфинктера пищевода приводит к возникновению недостаточности кардии, а при ее прогрессировании – к появлению аксиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, что создает условия для возникновения (или усиления выраженности и частоты возникновения) желудочно-пищеводного рефлюкса (регургитации).

В патогенезе ГЭРБ имеет значение и нарушение холинергической регуляции к воздействию соляной кислоты, пепсина, желчных кислот и трипсина на слизистую оболочку пищевода. Нейрорегуляторные, гормональные или экзогенные агенты (например, лекарственные препараты), связываясь с соответствующими рецепторами НПС, могут влиять на его функциональное состояние. В настоящее время уже известны рецепторы, влияющие на функцию сфинктеров пищевода: холинергические (мускаринового и никотинового типа), адренергические (бета-1- и бета-2-адренергические, допаминовые), гистаминергические

(типа  $H_1$  и  $H_2$ ), серотонинергические (5-НТ), рецепторы простагландинов и различных полипептидов желудка и кишечника.

С патофизиологической точки зрения эрозивная рефлюксная болезнь является кислотозависимым заболеванием, развивающимся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта.

Широкий интерес к неокислотным повреждающим факторам возник при изучении патогенеза такой формы ГЭРБ, как пищевод Барретта. В качестве обобщающего для этой группы факторов используется термин «дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс».

Приведенные данные свидетельствуют о том, что ГЭРБ является многофакторным заболеванием со сложным патогенезом. Преобладание одного или нескольких патогенетических факторов обуславливает широкое разнообразие клинико-морфологических вариантов этой нозологической формы [7].

## КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГЭРБ

Базовой составляющей диагностики ГЭРБ и эзофагита являются жалобы пациента. К основным пищеводным симптомам ГЭРБ относятся: изжога (жжение за грудиной), регургитация (срыгивание), отрыжка, боль за грудиной или в эпигастральной области, дисфагия (затрудненное прохождение пищи).

Группа экспертов (Монреаль, 2006 г.) считает, что одним из ключевых факторов диагностики ГЭРБ является степень неудобства, которые пищеводные симптомы ГЭРБ причиняют пациенту [3]. Используя ориентированный на пациента подход, ГЭРБ может быть диагностирована в амбулаторно-поликлинических условиях на основании только клинической картины заболевания, без необходимости обязательного проведения эндоскопического исследования, поскольку при ГЭРБ нет четких параллелей между выраженностью клинических проявлений болезни и наличием или отсутствием патологических изменений слизистой оболочки пищевода.

Европейский алгоритм [7], основанный на Гштадском руководстве по диагностике и лечению ГЭРБ (Gstaad Treatment Guidelines, 2008), выделяет три уровня оказания помощи пациентам с ГЭРБ: самолечение, первичная медицинская помощь (врач общей практики или терапевт), специализированная медицинская помощь (гастроэнтеролог). Обращение к врачу общей практики или терапевту рекомендуется при наличии у пациента изжоги и других симптомов ГЭРБ два и более раз в неделю. На этапе первичной медицинской помощи Гштадский алгоритм также допускает постановку диагноза ГЭРБ только на основе типичных клинических проявлений заболевания [8].

В настоящее время широко используется опросник GERD-Q, направленный на выявление и оценку наиболее характерных симптомов (изжога, регургитация, загрудинная боль, связанная с приемом пищи), их влияния на самочувствие пациента [9].

## ИЗЖОГА – ВЕДУЩИЙ СИМПТОМ ГЭРБ

Изжога – симптом, субъективно воспринимаемый как чувство жжения или тепла различной интенсивности и продолжительности, возникающее за грудиной (на уровне ее нижней трети) и/или в подложечной области, распространяющееся вверх от мечевидного отростка. Изжога является наиболее характерным симптомом ГЭРБ (встречается у 4 из 5 пациентов).

Наличие изжоги у пациента связывается в настоящее время с ГЭРБ. Однако подобная доминанта имеет свои позитивные и негативные стороны [6, 10, 11].

К плюсам следует отнести более серьезное отношение к изжоге не как к диетической погрешности, а как к ведущему симптому серьезного заболевания, при котором возможны не только пищеводные, но и внепищеводные симптомы, а также развитие осложнений: стриктура пищевода, пептическая язва, кровотечение из язв пищевода, пищевод Барретта (метаплазия желудочным или тонкокишечным эпителием дистальной трети пищевода) и аденокарцинома [12].

К минусам установившейся тесной ассоциации изжоги и ГЭРБ можно отнести возможность пропуска у пациента другой патологии со стороны органов пищеварения, которая может быть более серьезной, чем ГЭРБ, а также изменений со стороны других органов и систем, прежде всего, сердечно-сосудистой системы [12, 13].

Наиболее частые возможные причины развития изжоги у пациента, которые целесообразно учитывать при проведении дифференциальной диагностики, представлены в *таблице 1*.

## ГЭРБ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА (ФГИР)

В последних рекомендациях международного консенсуса «Римские критерии-IV» (2016) отмечается, что симптомы ГЭРБ могут присутствовать в клинической картине пациентов с ФГИР, например с функциональной диспепсией (ФД) или синдромом раздраженного кишечника (СРК) [14].

В то же время непосредственно функциональные эзофагеальные расстройства (*табл. 2*) в практической деятельности часто не выделяются и поглощаются понятием ГЭРБ.

## ВНЕПИЩЕВОДНЫЕ СИМПТОМЫ

ГЭРБ может проявляться и внепищеводными (атипичными) симптомами, к которым относятся: кардиальные, легочные, оториноларингологические и стоматологические симптомы [15–23]. По предложению группы экспертов (Монреаль, 2006) внепищеводные симптомы ГЭРБ подразделяются на 2 группы: 1) достоверно связанные с ГЭРБ (рефлюкс-кашель, рефлюкс-ларингит, рефлюкс-астма и рефлюкс-кариес); 2) вероятно связанные с ГЭРБ (фарингит, синусит, идиопатический легочный фиброз, рецидивирующий средний отит) [3].

- **Таблица 1.** Наиболее частые причины развития изжоги
- **Table 1.** The most common causes of heartburn

Патология органов и систем организма	Заболевания и состояния
Болезни пищевода	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
Болезни желудка и 12-перстной кишки	Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронический гастрит типа В, рак кардиального отдела желудка
Патология других органов пищеварительной системы	Функциональные и органические заболевания органов билиарной системы, печени, поджелудочной железы
Болезни сердечно-сосудистой и дыхательной систем	Ишемическая болезнь сердца, стенокардия. Хроническая обструктивная болезнь легких
Патологические состояния и синдромы	Ожирение, асцит, гепатоспленомегалия, метеоризм, запор
Физиологические состояния	Беременность
Прием лекарственных препаратов	Нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероидные гормоны, антагонисты кальция, антихолинергические препараты, бета-адреноблокаторы, теофиллин, прогестерон, антидепрессанты, нитраты, доксицилин, хинидин, отхаркивающие средства
Погрешности в диете и факторы питания	Жир, шоколад, кофе, фруктовые соки, острая, сладкая, кислая, пряная пища, свежевыпеченные хлебобулочные изделия, газированные напитки и др.
Особенности образа жизни	Работа, связанная с наклонным положением туловища и подъемом тяжестей; стресс; физическое напряжение, сопровождающееся повышением внутрибрюшного давления
Вредные привычки	Алкоголь, табакокурение

Необходимо помнить, что в ряде случаев внепищеводные проявления могут выходить на передний план в клинической картине [15, 17–21, 23]. Более того, в 25% случаев ГЭРБ протекает только с внепищеводными симптомами.

Одной из главных особенностей современной клинической медицины является тот факт, что различные заболевания все более утрачивают свой моноэтиологический характер, приобретая статус мультиморбидности. Эпидемиологические исследования наглядно демонстрируют, что число мультиморбидных заболеваний в популяции существенно повышается с возрастом и, соответственно, чаще проявляется клинически в пожилом возрасте, однако нередко дебют заболеваний, формирующих синдромы мультиморбидности, и их последующая хронизация приходится на молодой и средний возраст [24–27]. В полной мере это относится к кислото-зависимым заболеваниям (КЗЗ). Одним из важных аспектов их изучения в настоящее время является рассмотрение КЗЗ в комбинации с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом, бронхиальной астмой, другими заболеваниями и состояниями. При ГЭРБ эта ассоциация прослеживается наиболее наглядно [28–35].

## ЛЕЧЕНИЕ ГЭРБ

Лечение больных ГЭРБ предполагает проведение определенного комплекса основных мероприятий: изменение режима и характера питания, регламентация образа жизни, современная фармакотерапия (различные схемы), хирургическое лечение.

Соблюдение немедикаментозных рекомендаций у пациентов с ГЭРБ часто оказывает положительное действие и повышает эффективность фармакотерапии.

Одним из ключевых в сфере рациональной фармакотерапии является вопрос выбора лекарственного препарата, который включает несколько последовательных этапов, через них проходит каждый врач при выборе лекарственной терапии: 1) выбор группы препаратов; 2) выбор препарата внутри группы; 3) выбор препарата с конкретным названием (оригинальный препарат или генерик); 4) выбор конкретного генерика; 5) выбор адекватного режима дозирования [36, 37].

**Ингибиторы протонной помпы (ИПП).** В настоящее время ингибиторы ИПП являются основными препаратами для лечения ГЭРБ и других КЗЗ. Преимуществом ИПП является быстрое подавление секреции соляной кислоты (HCl), отсутствие синдрома «рикошета» после окончания применения препарата, а также независимость от других механизмов (ацетилхолин, гистамин и гастрин), стимулирующих продукцию кислоты в желудке. Помимо этого, высокая селективность ИПП в отношении париетальных клеток желудка обуславливает хороший профиль безопасности препаратов этого класса [7, 38–40].

**Пантопразол.** Пантопразол существенно отличается от других ИПП несколькими свойствами.

Фармакокинетика пантопразола характеризуется быстрым всасыванием из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность при приеме внутрь составляет 77%, а время достижения максимальной концентрации составляет от 2,5 до 4 часов. При регулярном приеме пантопразола значение максимальной концентрации препарата сохраняется постоянным. Показатель площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) отражает количество препарата, достигшего мишени действия, – молекул протонной помпы и коррелирует с выраженностью антисекреторного эффекта. Для пантопразола AUC составляет 9,93 ммоль/(л × ч), что является самым высоким показателем среди всех ИПП [41, 42].

- **Таблица 2.** Классификация функциональных эзофагеальных расстройств (группа А). «Римские критерии-IV» [14]
- **Table 2.** Classification of functional esophageal disorders (group A). Rome IV criteria [14]

А. Эзофагеальные расстройства	А 1. Функциональная загрудинная боль
	А 2. Функциональная изжога
	А 3. Рефлюксная гиперчувствительность
	А 4. Ком в горле
	А 5. Функциональная дисфагия

От своих предшественников пантопразол отличается только структурой радикалов на пиридиновом и бензимидазольном кольцах [41, 43]. Однако данная особенность его химического строения обуславливает его большую стабильность при значениях pH, близких к нейтральным. При более широком диапазоне значений pH может увеличиваться селективность накопления препарата в канальцах париетальных клеток, поскольку у более стабильного соединения меньше шансов прореагировать с тиольными группами белков вне париетальной клетки. Пантопразол практически не превращается в активную форму при pH 4, омепразол, эзомепразол и лансопразол – при pH 5, когда активация рабепразола еще происходит. Таким образом, пантопразол является наиболее pH-селективным ИПП.

После приема лансопразола полупериод восстановления выработки кислоты составляет 12,9 ч; омепразола и рабепразола – 27,5 ч, а пантопразола – 45,9 ч [44]. Разница в продолжительности ингибирования обусловлена отличиями в длительности сохранения связей ИПП с остатками цистеина АТФазы. Омепразол и остальные препараты взаимодействуют с остатками цистеина в положении 813, лансопразол – с цистеином 321, пантопразол – с цистеином 822. Именно цистеин 822 обеспечивает устойчивость связывания, поэтому при использовании пантопразола секреция соляной кислоты возобновляется преимущественно вследствие синтеза АТФазы, а не из-за разрушения химической связи ИПП с протонной помпой. Поэтому продолжительность эффекта пантопразола больше, чем у других ИПП [45, 46].

Все ИПП в крови более чем на 95% связаны с белками плазмы. Метаболизм данных препаратов происходит главным образом в печени при участии системы цитохрома (СYP) P450.

Образующиеся метаболиты неактивны и выводятся из организма с мочой (на 80%). Установлено, что у разных ИПП характер метаболизма имеет некоторые различия, что может детерминировать неодинаковую степень ингибирования СYP 2C19. По результатам лабораторных исследований, в которых исследовалось ингибирующее действие на СYP 2C19, ИПП можно разделить на 2 группы: сильные (омепразол, эзомепразол, лансопразол) и слабые (пантопразол и рабепразол) ингибиторы СYP 2C19 [46–48].

Пантопразол имеет самую низкую афинность к системе цитохрома P450, поскольку его метаболизм проходит без участия указанных изоферментов, путем конъюгации (в первую очередь сульфатирования), что обеспечивает его незначительное влияние на фармакокинетику других препаратов, метаболизирующихся в печени системой цитохрома P450 [49–51].

Пантопразол метаболизируется в основном СYP2C19 (подсемейство цитохрома P450) и в меньшей степени СYP 3A4, 2D6 и 2C9. В ряде проведенных на людях исследований было показано отсутствие фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия пантопразола и медикаментов, метаболизирующихся в основном СYP2C19, СYP2C9, СYP3A, СYP3A4 или другими изоферментами СYP [52, 53].

Данный факт позволяет считать пантопразол наиболее безопасным ИПП, отдавать ему предпочтение в слу-

чаях, когда необходимо назначать несколько препаратов со сходным путем метаболизма в печени, при этом врач может быть уверен в отсутствии риска развития симптомов передозировки или уменьшении эффекта этих препаратов. Так, лекарственные взаимодействия с пантопразолом не были выявлены в ходе более 50 исследований, в частности пантопразол не оказывает влияния на метаболизм глибенкламида, нифедипина, диазепамы, диклофенака, клопидогрела, варфарина и других широко используемых лекарственных препаратов [52, 54].

Таким образом, пантопразол обладает меньшим потенциалом межлекарственных взаимодействий, что позволяет рассматривать его в качестве препарата выбора у мультиморбидных пациентов [54–58].

Клинически важным свойством пантопразола является отсутствие необходимости коррекции дозы у пациентов пожилого возраста, а также при почечной и печеночной недостаточности [59–64].

Длительный опыт использования пантопразола показал, что его применение не ассоциировано с риском развития серьезных нежелательных явлений. Так, при его приеме незначительные побочные эффекты фиксируются лишь у 1,1% больных [45, 65].

В длительном открытом исследовании, проведенном в Германии, по непрерывному приему пантопразола в высоких поддерживающих дозах (40–160 мг/сут) на протяжении 15 лет с постоянным мониторингом лабораторных, эндоскопических и морфологических изменений была отмечена высокая эффективность и, главное, безопасность данной длительной терапии [66].

Одним из основных вопросов рациональной фармакотерапии является вопрос выбора между оригинальным препаратом и генериком. Целью генериковых лекарственных препаратов является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения. Сегодня в большинстве развитых стран генерики превратились из «золушки» фармацевтического рынка в его важнейшую составляющую. Значение генериков заключается прежде всего в том, что они приносят пользу обществу при меньших затратах, чем в случае применения оригинальных препаратов [67, 68].

На сегодняшний день все представители ИПП утратили патентную защиту, фармацевтический рынок представлен большим количеством генерических препаратов. Это в полной мере относится и к пантопразолу. Общеизвестными критериями в выборе генерических препаратов является соответствие производства критериям GMP (Good Manufacturing Practice), биоэквивалентность оригинальному препарату, наличие препарата в «Оранжевой книге» FDA (Food and Drug Administration, США), репутация компании-производителя, стоимостная доступность терапии. Всем вышеперечисленным критериям соответствует пантопразол компании UNIQUE PHARMACEUTICAL Laboratories (Индия) – Панум® [69].

Эффективность и безопасность препарата Панум® у пациентов с ГЭРБ и другой гастроэнтерологической патологией продемонстрирована в ряде российских исследо-

ваний, проведенных на клинических базах в Москве, Ростове-на-Дону, Казани и Омске [69–72].

Препарат Панум® выпускается в виде таблетированной формы – таблетки (40 и 20 мг), покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

При лечении ГЭРБ стандартная суточная доза пантопразола (Панум®) составляет 40 мг однократно, возможно увеличение дозы до 80 мг/сут. Доза пантопразола 20 мг чаще назначается при легких формах ГЭРБ или для профилактики обострений.

Важное значение приобретает соблюдение необходимой длительности антисекреторной терапии: при ГЭРБ или при рефлюкс-эзофагите степеней А и В – 4–8 недель, а при наличии эзофагита степеней С и D длительность терапии должна составлять не менее 8 недель. В первом случае при положительном клиническом ответе рекомендуется продолжить терапию ИПП в поддерживающем режиме или в режиме «по требованию» в стандартной дозе 40 мг на протяжении 3–6 месяцев. При наличии рефлюкс-эзофагита степеней С и D необходима более длительная поддерживающая терапия.

При негативном ответе на 8-недельный курс антисекреторной терапии, вне зависимости от формы ГЭРБ, целесообразно увеличить стандартную суточную дозу пантопразола 40 мг в 2 раза и добавить препараты сопровождения, если они ранее не применялись, на срок от 8 до 12 недель.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многочисленных зарубежных и российских исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности пантопразола в лечении ГЭРБ, особенно у мультиморбидных пациентов за счет меньшего потенциала межлекарственных взаимодействий.

Наличие на российском фармацевтическом рынке двух форм выпуска препарата пантопразола – Панум® повышает доступность эффективной и безопасной терапии ГЭРБ и других кислотозависимых заболеваний, особенно у пациентов с мультиморбидностью.

Поступила / Received: 13.07.2019  
Отрецензирована / Review: 20.09.2019  
Принята в печать / Accepted: 24.09.2019

## Список литературы

- Dent J, Brun J, Fendrick A, Fennerty M, Janssens J, Kahrilas P, Lauritsen K, Reynolds J, Shaw M, Talley N. An evidence-based appraisal of reflux disease management—the Genval Workshop Report. *Gut*. 1999;44(Suppl 2):1–16. doi:10.1136/gut.44.2008.s1.
- Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р., Авалуева Е.Б., Ардатская М.Д., Ахмедов В.А., Бордин Д.С., Бурков С.Г., Бутов М.А., Голованова Е.В., Голофеевский В.Ю., Гриневич В.Б., Джулай Г.С., Добрица В.П., Еремина Е.Ю., Жигалова Т.Н., Иваников И.О., Исаков В.А., Казюлин А.Н., Калинин А.В., Козлова И.В., Комиссаренко И.А., Корниенко Е.А., Корочанская Н.В., Курилович С.А., Кучерявый Ю.А., Ли Е.Д., Ли И.А., Левченко С.В., Ливзан М.А., Логинов А.Ф., Лоранская И.Д., Маев И.В., Максимов В.А., Миллер Д.А., Минушкин О.Н., Низов А.А., Орешко Л.С., Осипенко М.Ф., Пальцев А.И., Пасечников В.Д., Радченко В.Г., Рустамов М.Н., Саблин О.А., Сагынбаева В.Э., Сайфутдинов Р.Г., Самсонов А.А., Сарсенбаева А.С., Селиверстов П.В., Симаненко В.И., Ситкин С.И., Старостин Б.Д., Суворов А.Н., Тарасова Л.В., Ткачев А.В., Успенский Ю.П., Хлынова О.В., Хомерики Н.М., Хомерики С.Г., Цуканов В.В., Чернин В.В., Чернышев А.Л., Шархун О.О., Шербаков П.Л., Яковенко Э.П. VI Национальные Рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). *Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология*. 2017;(2):3–21. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23870080>.
- Vakil N, van Zanten S.V, Kahrilas P, Dent J, Jones R.; Global Consensus Group. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8): 1900–1920. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
- Hunt R, Armstrong D, Katelaris P и др. ГЭРБ. *Глобальные перспективы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации*. World Gastroenterology Organization 2015. Режим доступа: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/gastroesophageal-reflux-disease-russian-2015.pdf>
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первого контакта. *Российские медицинские вести*. 2013;(1):16–25. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6875>.
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Изжога – актуальные вопросы дифференциальной диагностики и лечения. *Медицинский альманах*. 2013;(1):91–95. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18910551>.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Пасечников В.Д., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Кайбышева В.О. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации*. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. Москва, 2014. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7752>.
- Tytgat G.N., Mccoll K., Tack J, Holtmann G., Hunt R.H., Malfertheiner P, Hungin A.P., Batchelor H.K. New algorithm for the treatment of gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(3):249–256. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03565.x.
- Jones R, Junghard O, Dent J, Vakil N, Halling K., Wernersson V, Lind T. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(10):1030–1038. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04142.x.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Диагностическая и лечебная тактика врача общей практики при изжоге. *Справочник врача общей практики*. 2013;(4):19–26. Режим доступа: <http://panor.ru/magazines/spravochchnik-vracha-obshchey-praktiki/numbers/333361.html>.
- Гришечкина И.А., Лисняк М.В., Трухан Д.И., Кусакина А.А., Миерманова М.К. Симптоматическая гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и беременность. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015;(7):152–153. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23488979>.
- Трухан Д.И. Диагностическая и лечебная тактика при изжоге на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. (Принт) 2016;(01):17–22. Режим доступа: <https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/>
- gastroenterology-01-2016/diagnosticheskaya\_i\_lechebnaya\_taktika\_pri\_izzhoge\_na\_etape\_okazaniya\_pervichnoy\_mediko\_sanitarnoy\_p.
- Гришечкина И.А., Трухан Д.И. Особенности психоэмоционального статуса и серотонин-эргической системы при различных клинических вариантах гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;(9):48–51. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22677293>.
- Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
- Маев И.В., Юренев Г.Л., Дичева Д.Т., Данилин А.Г., Биткова Е.Н. Пульмонологическая маска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2012;(1):15–18. Режим доступа: [https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-01-2012/pulmonologicheskaya\\_maska\\_gastroezofagealnoy\\_reflyuksnoy\\_bolezni/](https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-01-2012/pulmonologicheskaya_maska_gastroezofagealnoy_reflyuksnoy_bolezni/).
- Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Викторова И.А. Изменения органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. *Справочник поликлинического врача*. 2011;(7):8–14. Режим доступа: [https://con-med.ru/magazines/physician/physician-07-2011/izmeneniya\\_organov\\_i\\_tkaney\\_polosti\\_rta\\_pri\\_zabolevaniyah\\_vnutrennih\\_organov/](https://con-med.ru/magazines/physician/physician-07-2011/izmeneniya_organov_i_tkaney_polosti_rta_pri_zabolevaniyah_vnutrennih_organov/).
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Румянцев Д.Е. Современные достижения в диагностике и лечении рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2018;(8):4–12. doi: 10.26442/terarkh20189084-12.
- Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменения со стороны органов и тканей полости рта при гастроэнтерологических заболеваниях. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(3):90–3. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23342336>.
- Юренев Г.Л., Самсонов А.А., Юренева-Тхоржевская Т.В. Современный взгляд на кардинальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum*. 2015;(12):44–49. Режим доступа: [https://con-med.ru/magazines/consilium\\_medicum/consilium\\_medicum-12-2015/sovremennyy\\_](https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-12-2015/sovremennyy_)

- vzglyad\_na\_kardialnye\_proyavleniya\_gastroezofagealnoy\_reflyuksnoy\_bolezni/.
20. Юренев Г.Л., Самсонов А.А., Юренева-Тхоржевская Т.В., Маев И.В. Бронхообструктивный синдром у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: внепищеводное проявление заболевания или бронхиальная астма? *Consilium Medicum. Гастроэнтерология. (Прил.)* 2016;(02):11-16. Режим доступа: [https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-02-2016/bronkhoobstruktivnyy\\_sindrom\\_u\\_bolnykh\\_s\\_gastroezofagealnoy\\_reflyuksnoy\\_boleznyu\\_vnepishchevodnoe\\_pr/](https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-02-2016/bronkhoobstruktivnyy_sindrom_u_bolnykh_s_gastroezofagealnoy_reflyuksnoy_boleznyu_vnepishchevodnoe_pr/).
  21. Маев И.В., Юренев Г.Л., Юренева-Тхоржевская Т.В. Клиническое значение вариабельности сердечного ритма у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Клиническая медицина*. 2016;(8):574-582. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-8-574-582.
  22. Трухан Д.И., Гришечкина И.А. Актуальные аспекты антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет*. 2017;(15):28-35. doi: 10.21518/2079-701X-2017-15-28-35.
  23. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И. Стomatологические проблемы гастроэнтерологических пациентов и возможные пути их решения. *Медицинский совет*. 2016;(19):134-7. doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-134-137.
  24. Bayliss E.A., Steiner J.F., Fernald D.H., Crane L.A., Main D.S. Descriptions of barriers to self-care by persons with comorbid chronic diseases. *Ann Fam Med*. 2003;(1):15-21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15043175>.
  25. Hughes L.D., McMurdo M.E., Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing*. 2013;42(1):62-9. doi: 10.1093/ageing/afs100.
  26. Ferrer A., Formiga F., Sanz H., Almeda J., Padrós G. Multimorbidity as specific disease combinations, an important predictor factor for mortality in octogenarians: the Octabaix study. *Clin Interv Aging*. 2017;12:223-231. doi: 10.2147/CIA.S123173.
  27. Трухан Д.И., Кошун Н.В. Рациональная фармако-терапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2019;(02):10-18. Режим доступа: [https://con-med.ru/magazines/physician/physician-02-2019/ratsionalnaya\\_farmakoterapiya\\_v\\_klinike\\_vnutrennikh\\_bolezney\\_skvoz\\_prizmu\\_multimorbidnosti\\_i\\_lekarstvennoy\\_bezopasnosti](https://con-med.ru/magazines/physician/physician-02-2019/ratsionalnaya_farmakoterapiya_v_klinike_vnutrennikh_bolezney_skvoz_prizmu_multimorbidnosti_i_lekarstvennoy_bezopasnosti).
  28. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение хронического дуоденита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(11):104-114. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21589957>.
  29. Хлынова О.В., Туев А.В., Береснева Л.Н., Агафонов А.В. Проблема коморбидности с учетом состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и кислотозависимыми заболеваниями. *Казанский медицинский журнал*. 2013;(1):80-85. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18794502>.
  30. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Трухан Л.Ю. Гастроэнтерологические нарушения у пациентов с сахарным диабетом. *Справочник врача общей практики*. 2013;(8):51-59. Режим доступа: <http://panor.ru/magazines/pravochniki-vracha-obshchey-praktiki/numbers/333773.html>.
  31. Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом: актуальные вопросы диагностики, лечения и контроля. *Справочник поликлинического врача*. 2014;(1):40-43. Режим доступа: [https://con-med.ru/magazines/physician/physician-11-2014/izmeneniya\\_verkhnikh\\_otdelov\\_zheludochno\\_kishechnogo\\_trakta\\_u\\_patsientov\\_s\\_sakharным\\_diabetom\\_aktual/](https://con-med.ru/magazines/physician/physician-11-2014/izmeneniya_verkhnikh_otdelov_zheludochno_kishechnogo_trakta_u_patsientov_s_sakharным_diabetom_aktual/).
  32. Юренев Г.Л., Казюлин А.Н., Юренева-Тхоржевская Т.В. Влияние кислотосупрессивной терапии на клиническое течение ишемической болезни сердца с рефрактерным болевым синдромом в грудной клетке. *Терапия*. 2015;(2):28-36. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25471414>.
  33. Бурков С.Г., Касимцева Е.В., Агафонова Л.Ю., Юренев Г.Л., Самсонов А.А. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта и рациональный выбор антисекреторной терапии у пациентов старческого возраста. *Фарматека*. 2015;(2):56-61. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/30798>.
  34. Юренев Г.Л., Миронова Е.М., Андреев Д.Н., Юренева-Тхоржевская Т.В. Клинические и патогенетические параллели гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ожирения. *Фарматека*. 2017;(13):30-39. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/35324>.
  35. Щербенков И.М., Стасева И.В. Полиморбидный пациент: в фокусе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum*. 2018;20(8):24-31. doi: 10.26442/2075-1753\_2018.8.24-31.
  36. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармако-терапия в гастроэнтерологической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013;(5):9-16. Режим доступа: <http://www.m-vesti.ru/kgp/kp5-13.html>.
  37. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;(4):81-87. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21440231>.
  38. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. *Справочник поликлинического врача*. 2013;(07-08):42-44. Режим доступа: [https://con-med.ru/magazines/physician/physician-07-08-2013/ingibitory\\_protonnoy\\_pompy\\_kak\\_osnova\\_lecheniya\\_kislotozavisimyykh\\_zabolevaniy/](https://con-med.ru/magazines/physician/physician-07-08-2013/ingibitory_protonnoy_pompy_kak_osnova_lecheniya_kislotozavisimyykh_zabolevaniy/).
  39. Самсонов А., Андреев Д., Юренев Г., Лежнева Ю. Современные ингибиторы протонной помпы в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Врач*. 2014;(5):24-8. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21564787>.
  40. Маев И.В. Кислотозависимые патологии: оптимальные подходы к диагностике и лечению. *Ремедиум*. 2017;(9):37-41. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30362974>.
  41. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Илларионова Ю.В., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., Прянишников А.С., Краснолбов Л.П. Пантопразол в терапии кислотозависимых заболеваний. *Фарматека*. 2012;(2):45-50. Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?id=55299>.
  42. Колесникова Е.В., Соломенцева Т.А. Медикаментозная профилактика и лечение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Современная гастроэнтерология. (Украина)*. 2016;3(89):65-70. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32278990>.
  43. Лазебник Л.Б., Ли Е.Д., Михеева О.М. Использование ингибиторов протонной помпы для лечения кислотозависимых заболеваний. *Архив внутренней медицины*. 2013;(3):20-24. doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-3-20-24.
  44. Katashima M., Yamamoto K., Tokuma Y., Hata T., Sawada Y., Iga T. Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1998;(23):19-26. doi:10.1007/BF03189822.
  45. Beil W., Staar U., Sewing K.F. Pantoprazole: a novel H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor with an improved pH stability. *Eur J Pharmacol*. 1992;218(2-3):265-271. doi:10.1016/0014-2999(92)90178-7.
  46. Sachs G., Shin J.M., Pratha V., Hogan D. Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors. *Drugs Today (Barc)*. 2003;39(Suppl A):11-4. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712216>.
  47. Li X.Q., Andersson T.B., Ahlstrom M., Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab. Disp.* 2004;32(8):821-827. doi:10.1124/dmd.32.8.821.
  48. Трухан Д.И. Актуальные лекарственные взаимодействия: в фокусе – ингибиторы протонной помпы и клопидогрел. *Consilium Medicum*. 2017;19(8.1. Гастроэнтерология):45-48. Режим доступа: [https://con-med.ru/magazines/consilium\\_medicum/consilium\\_medicum-8.1-2017/aktualnye\\_lekarstvennyye\\_vzaimodeystviya\\_v\\_fokuse\\_ingibitory\\_protonnoy\\_pompy\\_i\\_klopido\\_grel/](https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-8.1-2017/aktualnye_lekarstvennyye_vzaimodeystviya_v_fokuse_ingibitory_protonnoy_pompy_i_klopido_grel/).
  49. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B.S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf.* 2006;9:769-784. doi:10.2165/00002018-200629090-00002.
  50. Bardou M., Martin J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(4):471-483. doi: 10.1517/17425255.4.4.471.
  51. Chaudhry A.S., Kochhar R., Kohli K.K. Genetic polymorphism of CYP2C19 and therapeutic response to proton pump inhibitors. *Indian J Med Res*. 2008;127(6):521-530. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18765869>.
  52. Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T., Szmítko P.E., Austin P.C., Tu J.V., Henry D.A., Kopp A., Mamdani M.M. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180(7):713-718. doi: 10.1503/cmaj.082001.
  53. Hagymási K., Müllner K., Herszényi L., Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics*. 2011;12(6):873-888. doi: 10.2217/pgs.11.4.
  54. Ткач С.М., Онищук Л.А. Ингибиторы протонной помпы и риск межлекарственных взаимодействий. *Гастроэнтерология. (Украина)*. 2015;(2):91-98. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23799917>.
  55. Cheer S.M., Prakash A., Faulds D., Lamb H.M. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. *Drugs*. 2003;63(1):101-133. doi:10.2165/00003495-200363010-00006.
  56. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B.S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Safety*. 2006;29(9):769-784. doi: 10.2165/00002018-200629090-00002.
  57. Бушнев И.Г., Шатихин А.И. Об особенностях сочетанного течения ГЭРБ и ИБС, АГ, ХОБЛ и РА у лиц пожилого и старшего возраста и вопросы терапии. *Биомедицина*. 2011;(4):62-64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17244382>.
  58. Ших Е.В., Сычев Д.А. Безопасность пантопразола с позиций лекарственного взаимодействия. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;(5):4-12. Режим доступа: <http://www.m-vesti.ru/arch/arch.html#kp>.
  59. Modlin I.M., Sachs G., Wright N., Kidd M. Eddins and a century of acid suppression. *Digestion*. 2005;72:29-45. doi: 10.1159/000088368.
  60. Bardou M., Martin J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4:471-483. doi:10.1517/17425255.4.4.471.
  61. Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Лаптева И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при избыточной массе тела различной степени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;(9):19-26. Режим доступа: <http://nogr.org/index.php/2016/09-133>.
  62. Лямина С.В., Кладовикова О.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современные тенденции в диагностике и лече-

- нии. *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum*. 2018;(2):33–38. doi: 10.26442/26583739. 2018.2.180125.
63. Денисова О.А., Ливзан М.А., Денисов А.П., Кун О.А. Оценка эффективности терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрастном аспекте. *Медицинский совет*. 2019;(3):55–59. doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-55-59.
64. Маев И.В., Юренив Г.Л., Миронова Е.М., Юренива-Тхоржевская Т.В. Фенотип ожирения и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в контексте коморбидности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2019;(2):126–133. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000099
65. Степанов Ю.М., Будаак И.Я. Ингибиторы протонной помпы: насколько безопасно длительное применение пантоприазола? *Гастроэнтерология. (Украина)*. 2013;(3):133–137. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20331606>.
66. Brunner G., Athmann C., Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(1):37–47. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05106.x.
67. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. *Справочник поликлинического врача*. 2012;(10):18–24. Режим доступа: [https://con-med.ru/magazines/physician/physician-10-2012/ratsionalnaya\\_farmakoterapiya\\_v\\_gastroenterologii/](https://con-med.ru/magazines/physician/physician-10-2012/ratsionalnaya_farmakoterapiya_v_gastroenterologii/)
68. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum*. 2013;(11):45–49. Режим доступа: [https://con-med.ru/magazines/consilium\\_medicum/consilium\\_medicum-11-2013/vybor\\_lekarstvennogo\\_preparata\\_s\\_pozitsiy\\_ratsionalnoy\\_farmakoterapii/](https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-11-2013/vybor_lekarstvennogo_preparata_s_pozitsiy_ratsionalnoy_farmakoterapii/)
69. Результаты лечения ГЭРБ пантоприазолом (Панум®). *Эффективная фармакотерапия*. 2011;(7):73–76. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21924206>.
70. Минущин О.Н., Масловский Л.В., Логинов В.А., Осин В.Л., Майорова Е.М. Опыт применения препарата Панум (пантоприазол) при лечении эрозивного и неэрозивного эзофита. *Эффективная фармакотерапия*. 2010;(6):28–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21836947>.
71. Машарова А.А., Янова О.Б., Валитова Э.Р., Ким В.А., Зеленикин С.А. Эффективность препарата Панум (пантоприазол) в лечении больных ГЭРБ. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;(4):81–85. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22663368>.
72. Минущин О.Н., Масловский Л.В., Евсиков А.Е., Шапошников О.Ф., Макарова М.С. Эффективность инъекционного и перорального применения ингибитора протонной помпы в лечении панкреатита. *Доктор.Ру*. 2015;(2-1):19–24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23816241>.

## References

1. Dent J., Brun J., Fendrick A., Fennerty M., Janssens J., Kahrlas P., Lauritsen K., Reynolds J., Shaw M., Talley N. An evidence-based appraisal of reflux disease management—the Genval Workshop Report. *Gut*. 1999;44(Suppl 2):1–16. doi:10.1136/gut.44.2008.s1.
2. Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Abdulganiyeva D.I., Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R., Avaluyeva E.B., Ardatskaya M.D., Akhmedov V.A., Bordin D.S., Burkov S.G., Butov M.A., Golovanova E.V., Golofeyevskiy V.Yu., Grinevich V.B., Dzhulay G.S., Dobritsa V.P., Eremina E.Yu., Zhigalova T.N., Ivanikov I.O., Isakov V.A., Kazuyulin A.N., Kalinin A.V., Kozlova I.V., Komissarenko I.A., Kornienko E.A., Korochanskaya N.V., Kurilovich S.A., Kucheryavyy Yu.A., Li E.D., Li I.A., Levchenko S.V., Livan M.A., Loginov A.F., Loranskaya I.D., Mayev I.V., Maksimov V.A., Miller D.A., Minushkin O.N., Nizov A.A., Oreshko L.S., Osipenko M.F., Pal'tsev A.I., Pasechnikov V.D., Radchenko V.G., Rustamov M.N., Sablin O.A., Sagynbayeva V.E., Sayfutdinov R.G., Samsonov A.S., Sarsenbayeva A.S., Seliverstov P.V., Simanenkov V.I., Sitkin S.I., Starostin B.D., Suvorov A.N., Tarasova L.V., Tkachev A.V., Uspenskiy Yu.P., Khlynova O.V., Khomeriki N.M., Khomeriki S.G., Tsukanov V.V., Chernin V.V., Chernyshev A.L., Sharkhun O.O., Scherbakov P.L., Yakovenko E.P. VI National Guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and Helicobacter pylori-associated diseases (VI Moscow agreement). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental & clinical gastroenterology*. 2017;(2):3–21. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28870080>.
3. Vakili N., van Zanten S.V., Kahrlas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence – based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900–1920. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
4. Hunt R., Armstrong D., Katelaris P et al. GERD. *Global perspectives of gastroesophageal reflux disease. Practical recommendations of the World Gastroenterological Organization*. (In Russ.) Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/gastroesophageal-reflux-disease-russian-2015.pdf>
5. Trukhan D.I., Tarasova L.V. Gastroesophageal reflux disease practice of the first contact doctor. *Rossiyskie meditsinskie vesti = Russian medical news*. 2013;(1):16–25. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6875>.
6. Tarasova L.V., Trukhan D.I. Heartburn present-day aspects of differential diagnostics and treatment. *Meditsinskiy al'manakh = Medical almanac*. 2013;(1):91–5. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18910551>.
7. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya E.K., Dronova O.B., Zairatyants O.V., Pasechnikov V.D., Sayfutdinov R.G., Sheptulin A.A., Kucheryavyy Yu.A., Lapina T.L., Storonova O.A., Kaybyshva V.O. Gastroesophageal reflux disease. Clinical recommendations / Russian gastroenterological association. Moscow, 2014. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7752>.
8. Tytgat G.N., Mccoll K., Tack J., Holtmann G., Hunt R.H., Malfertheiner P., Hungin A.P., Batchelor H.K. New algorithm for the treatment of gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(3):249–256. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03565.x.
9. Jones R., Junghard O., Dent J., Vakili N., Halling K., Wernersson B., Lind T. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(10):1030–1038. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04142.x.
10. Trukhan D.I., Tarasova L.V. Diagnostic and therapeutic tactics of general practitioner with heartburn. *Spravochnik vracha obshchey praktiki = Guide of General practitioner*. 2013;(4):19–26. (In Russ.) Available at: <http://panor.ru/magazines/spravochnik-vracha-obshchey-praktiki/numbers/33361.html>.
11. Grishechkina I.A., Lisnjak M.V., Trukhan D.I., Kusakina A.A., Miermanova M.K. Symptoms of gastroesophageal reflux disease and pregnancy. *Mezhdunarodnyy zhurnal ehksperimental'nogo obrazovaniya = International journal of experimental education*. 2015;(7):152–153. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23488979>.
12. Trukhan D.I. Diagnostic and treatment policy with heartburn at the stage of primary health care. *Consilium Medicum = Consilium Medicum. Gastroenterology. (App)* 2016;(01):17–22. (In Russ.) Available at: [https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-01-2016/diagnosticheskaya\\_i\\_lechebnaya\\_taktika\\_pri\\_izzhoge\\_na\\_etape\\_okazaniya\\_pervichnoy\\_mediko\\_sanitarnoy\\_p/](https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-01-2016/diagnosticheskaya_i_lechebnaya_taktika_pri_izzhoge_na_etape_okazaniya_pervichnoy_mediko_sanitarnoy_p/)
13. Grishechkina I.A., Sanitarn D.I. The role of psychovegetative status and serotonergic system in patients with gastroesophageal reflux disease. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2014;(9):48–51. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22677293>
14. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
15. Mayev I.V., Yurenev G.L., Dicheva D.T., Danilin A.G., Bitkova E.N. Pulmonary mask of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum. Gastroenterologiya = Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2012;(1):15–18. (In Russ.) Available at: [https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-01-2012/pulmonologicheskaya\\_maska\\_gastroezofagealnoy\\_reflyuksnoy\\_bolezni/](https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-01-2012/pulmonologicheskaya_maska_gastroezofagealnoy_reflyuksnoy_bolezni/)
16. Trukhan L.Ju., Trukhan D.I., Viktorova I.A. Izmeneniya organov i tkanej polosti rta pri zabollevaniyah vnutrennih organov. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook of outpatient physician*. 2011;(7):8–14. (In Russ.) Available at: [https://con-med.ru/magazines/physician/physician-07-2011/izmeneniya\\_organov\\_i\\_tkanej\\_polosti\\_rta\\_pri\\_zabollevaniyakh\\_vnutrennih\\_organov/](https://con-med.ru/magazines/physician/physician-07-2011/izmeneniya_organov_i_tkanej_polosti_rta_pri_zabollevaniyakh_vnutrennih_organov/)
17. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Rumjanceva D.E. Modern achievements in the diagnosis and treatment of the refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;(8):4–12. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh20189084-12
18. Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Trukhan L. Yu. Changes in the organs and tissues of the oral cavity with digestive system diseases. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2015;(5):90–3. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23342336>.
19. Yurenev G.L., Samsonov A.A., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. Modern look at cardiac manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum = Consilium Medicum*. 2015;(12):44–49. (In Russ.) Available at: [https://con-med.ru/magazines/consilium\\_medicum/consilium\\_medicum-12-2015/sovremennyy\\_vzglyad\\_na\\_kardialnye\\_proyavleniya\\_gastroezofagealnoy\\_reflyuksnoy\\_bolezni/](https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-12-2015/sovremennyy_vzglyad_na_kardialnye_proyavleniya_gastroezofagealnoy_reflyuksnoy_bolezni/)
20. Yurenev G.L., Samsonov A.A., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V., Maev I.V. Bronchoobstructive syndrome in patients with gastroesophageal reflux disease: extraesophageal manifestations of the disease or bronchial asthma? *Consilium Medicum. Gastroenterologiya = Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2016;(02):11–16 (In Russ.) Available at: [https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-02-2016/bronkhoobstruktivnyy\\_sindrom\\_u\\_bolnykh\\_s\\_gastroezofagealnoy\\_reflyuksnoy\\_boleznyu\\_vnepishchevodnoe\\_pr/](https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-02-2016/bronkhoobstruktivnyy_sindrom_u_bolnykh_s_gastroezofagealnoy_reflyuksnoy_boleznyu_vnepishchevodnoe_pr/)
21. Maev I.V., Yurenev G.L., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. Clinical significance of heart rhythm variability in patients with gastroesophageal reflux disease. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2016;(8):574–582. (In Russ.) doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-8-574-582.

22. Trukhan D.I., Grishechkina I.A. Actual aspects of anti-secretor therapy of gastroesophageal reflux disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(15):28-35. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-15-28-35.
23. Trukhan L. Yu., Trukhan D.I. Stomatological problems of gastroenterological patients and their possible solutions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(19):134-7. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-134-137.
24. Bayliss E.A., Steiner J.F., Fernald D.H., Crane L.A., Main D.S. Descriptions of barriers to self-care by persons with comorbid chronic diseases. *Ann Fam Med*. 2003;1(1):15-21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15043175>.
25. Hughes L.D., McMurdo M.E., Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing*. 2013;42(1):62-9. doi: 10.1093/ageing/afs100.
26. Ferrer A., Formiga F., Sanz H., Almeida J., Padrós G. Multimorbidity as specific disease combinations, an important predictor factor for mortality in octogenarians: the Octabaix study. *Clin Interv Aging*. 2017;12:223-231. doi: 10.2147/CLIA.S123173.
27. Trukhan D.I., Konshu N.V. Rational pharmacotherapy in the clinic of internal diseases through the prism of multimorbidity and drug safety. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook of outpatient physician*. 2019;(02):10-18. (In Russ.) Available at: [https://con-med.ru/magazines/physician-02-2019/ratsionalnaya\\_farmakoterapiya\\_v\\_klinike\\_vnutrennikh\\_bolezney\\_skvoz\\_prizmu\\_multimorbidnosti\\_i\\_lekarst/](https://con-med.ru/magazines/physician-02-2019/ratsionalnaya_farmakoterapiya_v_klinike_vnutrennikh_bolezney_skvoz_prizmu_multimorbidnosti_i_lekarst/).
28. Truhan D.I., Tarasova L.V. The clinical symptoms, diagnostics and treatment of chronic duodenitis. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2012;(11):104-114. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21589957>.
29. Khlynova O.V., Tuv A.V., Beresneva L.N., Agafonov A.V. The problem of concomitant diseases with a focus on the cardiovascular system condition in patients with arterial hypertension and acid-related diseases. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan medical journal*. 2013;(1):80-85. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18794502>.
30. Trukhan D.I., Tarasova L.V., Trukhan L.Y. Gastroenterological disorders of patients with diabetes mellitus. *Spravochnik vracha obshchey praktiki = Guide of general practitioner*. 2013;(8):51-59. (In Russ.) Available at: <http://panor.ru/magazines/spravochnik-vracha-obshchey-praktiki/numbers/333773.html>.
31. Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Trukhan L.Ju. Izmneniya verhnih otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u pacientov s saharnym diabetom: aktual'nye voprosy diagnostiki, lecheniya i kontrolya. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook of outpatient physician*. 2014;(11):40-43. (In Russ.) Available at: [https://con-med.ru/magazines/physician/physician-11-2014/izmeneniya\\_verkhnikh\\_otdelov\\_zheludochno\\_kishechnogo\\_trakta\\_u\\_patsientov\\_s\\_saharnym\\_diabetom\\_aktual/](https://con-med.ru/magazines/physician/physician-11-2014/izmeneniya_verkhnikh_otdelov_zheludochno_kishechnogo_trakta_u_patsientov_s_saharnym_diabetom_aktual/).
32. Yurenev G.L., Kazuylin A.N., Yureneva-Tkhorzhvskaya T.V. The influence of acid-suppressive therapy on the clinical course of ischemic heart disease with refractory pain syndrome in the chest. *Terapiya = Therapy*. 2015;(2):28-36. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25471414>.
33. Burkov S.G., Kasimtseva E.V., Agafonova L.Yu., Yurenev G.L., Samsonov A.A. State of the upper digestive tract and rational choice of antisecretory therapy in elderly patients. *Farmateka = Pharmateka*. 2015;(2):56-61. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/archive/article/30798>.
34. Yurenev G.L., Mironova E.M., Andreev D.N., Yureneva-Thorzhevskaya T.V. Clinical and pathogenetic parallels gastroesophageal reflux disease and obesity. *Farmateka = Pharmateka*. 2017;(13):30-39. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/archive/article/35324>.
35. Shcherbenkov I.M., Staseva I.V. Multimorbid patient: gastro-esophageal reflux disease in focus. *Consilium Medicum = Consilium Medicum*. 2018;20(8):24-31. doi: 10.26442/2075-1753\_2018.8.24-31.
36. Trukhan D.I., Tarasova L.V. Drug safety and rational pharmacotherapy in gastroenterological practice. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2013;(5):9-16. (In Russ.) Available at: <http://www.m-vesti.ru/kpg/kp5-13.html>.
37. Tarasova L.V., Trukhan D.I. Drug safety in gastroenterology. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2013;(4):81-87. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21440231>.
38. Maev I.V., Andreev D.N., Goncharenko A.Yu., Dicheva D.T. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook of outpatient physician*. 2013;(07-08):42-44. (In Russ.) Available at: [https://con-med.ru/magazines/physician/physician-07-08-2013/ingibitory\\_protonnoy\\_pompy\\_kak\\_osnova\\_lecheniya\\_kislotozavimiykh\\_zabolevaniy/](https://con-med.ru/magazines/physician/physician-07-08-2013/ingibitory_protonnoy_pompy_kak_osnova_lecheniya_kislotozavimiykh_zabolevaniy/).
39. Samsonov A., Andreyev D., Yurenev G., Lezhneva Yu. Current proton pump inhibitors in the therapy of gastroesophageal reflux disease. *Vrach = Vrach (THE DOCTOR)*. 2014;(5):24-8. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21564787>.
40. Maev I.V. Acid-dependent pathologies: optimum approaches to diagnosis and treatment. *Remedium = Remedium*. 2017;(9):37-41. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30362974>.
41. Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Illarionova Yu.V., A Agafonova N., Ivanov A.N., Pryanishnikova A.S., Krasnolobova L.P. Pantoprazole for the treatment of acid-related diseases. *Farmateka = Pharmateka*. 2012;(2):45-50. (In Russ.) Available at: <http://www.medlinks.ru/article.php?id=552299>.
42. Kolesnikova E.V., Solomentseva T.A. The medicinal prevention and treatment of the gastropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya gastroenterologiya (Ukraina) = Modern gastroenterology*. 2016;3(89):65-70. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32278990>.
43. Lazebnik L.B., Li E.D., Miheeva O.M. Proton pump inhibitors in the management of acid-dependent diseases. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2013;(3):20-24. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-3-20-24.
44. Katashima M., Yamamoto K., Tokuma Y., Hata T., Sawada Y., Iga T. Comparative pharmacokinetic/ pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1998;(23):19-26. doi:10.1007/BF03189822.
45. Beil W., Staar U., Sewing K.F. Pantoprazole: a novel H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor with an improved pH stability. *Eur J Pharmacol*. 1992;218(2-3):265-271. doi:10.1016/0014-2999(92)90178-7.
46. Sachs G., Shin J.M., Pratha V., Hogan D. Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors. *Drugs Today (Barc)*. 2003;39(Suppl A):11-4. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712216>.
47. Li X.Q., Andersson T.B., Ahlstrom M., Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab. Disp*. 2004;32(8):821-827. doi:10.1124/dmd.32.8.821.
48. Trukhan D.I. Topical drug interactions: in focus proton pump inhibitors and clopidogrel. *Consilium Medicum = Consilium Medicum*. 2017;19(8.1. Gastroenterology):45-48. (In Russ.) Available at: [https://con-med.ru/magazines/consilium\\_medicum/consilium\\_medicum-8.1-2017/aktualnye\\_lekarstvennyye\\_vzaimodeystviya\\_v\\_fokuse\\_ingibitory\\_protonnoy\\_pompy\\_i\\_klopidogrel/](https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-8.1-2017/aktualnye_lekarstvennyye_vzaimodeystviya_v_fokuse_ingibitory_protonnoy_pompy_i_klopidogrel/).
49. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B.S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf*. 2006;9:769-784. doi:10.2165/00002018-200629090-00002.
50. Bardou M., Martin J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(4):471-483. doi: 10.1517/17425255.4.4.471.
51. Chaudhry A.S., Kochhar R., Kohli K.K. Genetic polymorphism of CYP2C19 and therapeutic response to proton pump inhibitors. *Indian J Med Res*. 2008;127(6):521-530. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18765869>.
52. Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T., Szmítko P.E., Austin P.C., Tu J.V., Henry D.A., Kopp A., Mamdani M.M. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180(7):713-718. doi: 10.1503/cmaj.082001.
53. Hagymási K., Müllner K., Herszényi L., Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics*. 2011;12(6):873-888. doi: 10.2217/pgs.11.4.
54. Tkach S.M., Onishchuk L.A. Proton pump inhibitors and risk of drug interactions. *Gastroenterologiya (Ukraina)*. 2015;(2):91-98. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23799917>.
55. Cheer S.M., Prakash A., Faulds D., Lamb H.M. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. *Drugs*. 2003;63(1):101-133. doi:10.2165/00003495-200363010-00006.
56. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B.S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Safety*. 2006;29(9):769-784. doi: 10.2165/00002018-200629090-00002.
57. Bushneva I.G., Shtathin A.I. On the singularities of the combined flow of gastro-esophageal reflux disease with coronary heart disease, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease and rheumatoid arthritis in elderly and old age. *Biomedicina = Biomedicine*. 2011;(4):62-64. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17244382>.
58. Shikh E.V., Sychev D.A. Pantoprazole – safety in drug-drug interaction. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012;(5):4-12. (In Russ.) Available at: <http://www.m-vesti.ru/arch/arch.html#kp>.
59. Modlin I.M., Sachs G., Wright N., Kidd M., Edkins and a century of acid suppression. *Digestion*. 2005;72:29-45. doi: 10.1159/000088368.
60. Bardou M., Martin J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4:471-483. doi:10.1517/17425255.4.4.471.
61. Krolevets T.S., Livzan M.A., Lapteva I.V. Gastroesophageal reflux disease in overweight various degrees. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2016;(9):19-26. (In Russ.) Available at: <http://nogr.org/index.php/2016r/09-133>.
62. Lyamina S.V., Kladovikova O.V. Gastroesophageal reflux disease: current trends in diagnosis and treatment. *Gastroenterologiya. Khirurgiya. Intensivnaya terapiya. Consilium Medicum = Gastroenterology. Surgery. Intensive therapy. Consilium Medicum*. 2018;(2):33-38. doi: 10.26442/26583739.2018.2.180125.
63. Denisova O.A., Livzan M.A., Denisov A.P., Kuhn O.A. Assessment of efficiency of therapy at patients with the gastroesophageal reflux disease in age aspect. *Meditsinskiy sovet =*

- Medical Council*. 2019;(3):55-59. doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-55-59.
64. Maev I.V., Yurenev G.L., Mironova E.M., Yureneva-Thorzhevskaya T.V. Phenotype of obesity and gastroesophageal reflux disease in the context of comorbidity in patients with cardiovascular diseases. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;(2):126-133. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.02.000099.
65. Stepanov Yu.M., Budzak I.Ya. Proton pump inhibitors: how safe is long usage of pantoprazole? *Gastroenterologiya. (Ukraina)*. 2013;(3):133-137. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20331606>.
66. Brunner G., Athmann C., Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(1):37-47. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05106.x.
67. Trukhan D.I. Rational pharmacotherapy in gastroenterology. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook of outpatient physician*. 2012;(10):18-24. (In Russ.) Available at: [https://con-med.ru/magazines/physician/physician-10-2012/ratsionalnaya\\_farmakoterapiya\\_v\\_gastroenterologii/](https://con-med.ru/magazines/physician/physician-10-2012/ratsionalnaya_farmakoterapiya_v_gastroenterologii/).
68. Trukhan D.I. Drug choice from the perspective of rational pharmacotherapy. *Consilium Medicum = Consilium Medicum*. 2013;(11):45-49. (In Russ.) Available at: [https://con-med.ru/magazines/consilium\\_medicum/consilium\\_medicum-11-2013/vybor\\_lekarstvennogo\\_preparata\\_s\\_pozitsiy\\_ratsionalnoy\\_farmakoterapii/](https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-11-2013/vybor_lekarstvennogo_preparata_s_pozitsiy_ratsionalnoy_farmakoterapii/).
69. Rezul'taty lecheniya GJeRB pantoprazolom (Panum®). *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2011;(7):73-76. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21924206>.
70. Minushkin O.N., Maslovskij L.V., Loginov V.A., Osin V.L., Majorova E.M. Experience in using Panum (pantoprazole) in the management of erosive and non-erosive esophagitis. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2010;(6):28-33. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21836947>.
71. 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. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2011;(4):81-85. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22663368>.
72. Minushkin O.N., Maslovsky I.V., Eviskov A.E., Shaposhnikova O.F., Makarova M.S. Efficacy of Injectable and Oral Formulations of Proton-Pump Inhibitor in Patients with Pancreatitis. *Doktor.Ru = Doctor.Ru*. 2015;(2-1):19-24. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23816241>.

### Информация об авторах:

**Трухан Дмитрий Иванович**, д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru)

**Викторова Инна Анатольевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: [vic-inna@mail.ru](mailto:vic-inna@mail.ru)

### Information about the authors:

**Dmitry I. Trukhan**, Dr. of Sci. (Med.), professor of the Chair for Internal Diseases and Polyclinic Therapy, Federal State Educational Institution of Higher Education «Omsk state medical university» Ministry for Public Health of the Russian Federation; Omsk State Medical University; 12, Lenina Street, Omsk, 644043, Russia; e-mail: [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru)

**Inna A. Viktorova**, Dr. of Sci. (Med.), professor, head of the Chair of internal diseases and polyclinic therapy, Federal State Educational Institution of Higher Education «Omsk state medical university» Ministry for Public Health of the Russian Federation; Omsk State Medical University; 12, Lenina Street, Omsk, 644043, Russia; [vic-inna@mail.ru](mailto:vic-inna@mail.ru)