

Новые достижения фармакологии для практической медицины при профилактике и терапии кислотозависимых заболеваний

С.В. Тихонов^{1✉}, sergeyvt2702@gmail.com, Е.Н. Карева^{2,3}, С.Ю. Сереброва^{2,4}, Г.Ф. Василенко⁴, М.К. Васильева¹, С.А. Махортова¹, Н.В. Павлова⁵

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Научный центр экспертизы средств медицинского применения; Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

⁵ ООО «Др. Редди'с Лабораторис»; 115035, Россия, Москва, Овчинниковская набережная, д. 20, стр. 1

Резюме

Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в большинстве европейских стран и Российской Федерации находится на уровне 15–20%. Соляная кислота играет существенную, а иногда и основную роль в повреждении слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с различными кислотозависимыми заболеваниями (КЗЗ). Несмотря на наличие различных классов препаратов, уменьшающих повреждающее действие соляной кислоты на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ, КЗЗ продолжают оставаться актуальной медицинской проблемой. В обзорной статье рассматриваются вопросы фармакологического лечения КЗЗ. Подробно описаны такие классы лекарственных препаратов, как антациды, H₂-гистаминовые блокаторы, гастропротекторы, калий-конкурентные блокаторы секреции соляной кислоты. Особое внимание уделяется группе ингибиторов протонной помпы (ИПП). В работе оцениваются достоинства каждого класса препаратов, их значимость в терапии КЗЗ. Одним из наиболее популярных ИПП в Российской Федерации является омепразол. Эффективность лекарственного препарата определяется фармакокинетическими параметрами, в частности биодоступностью. Биодоступность омепразола различных торговых наименований варьируется в широких пределах. Для увеличения скорости и полноты растворения, а следовательно, и биодоступности плохо растворимых молекул в современной фармацевтической промышленности используют в качестве вспомогательных веществ различные дезинтегранты. Добавление в новую лекарственную форму Омез® с технологией «МиниКапс» супер-дезинтегранта натрия карбоксиметилкрахмала способствует ускоренному и более полному поступлению омепразола в системный кровоток, т. е. повышает биодоступность. Кроме того, новационная лекарственная форма имеет объем на 30% меньший чем классическая капсула, что обеспечивает повышение удобства применения и приверженности лечению.

Ключевые слова: ГЭРБ, ингибиторы протонной помпы, омепразол, биодоступность, карбоксиметилкрахмал натрия, compliance, приверженность

Для цитирования: Тихонов С.В., Карева Е.Н., Сереброва С.Ю., Василенко Г.Ф., Васильева М.К., Махортова С.А., Павлова Н.В. Новые достижения фармакологии для практической медицины при профилактике и терапии кислотозависимых заболеваний. *Медицинский совет*. 2023;17(8):33–40. <https://doi.org/10.21518/ms2023-133>.

Конфликт интересов: Павлова Н.В. – сотрудник медицинского отдела ООО «Др. Редди'с Лабораторис». Это никак не повлияло на результаты исследования, выводы и мнение авторов.

New achievements of pharmacology for practical medicine in prevention and therapy of acid-dependent diseases

Sergey V. Tikhonov^{1✉}, sergeyvt2702@gmail.com, Elena N. Kareva^{2,3}, Svetlana Yu. Serebrova^{2,4}, Galina F. Vasilenko⁴, Maria K. Vasilyeva¹, Svetlana A. Makhortova¹, Nadezhda V. Pavlova⁵

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia

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

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁴ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

⁵ Dr. Reddy's Laboratories; 20, Bldg. 1, Ovchinnikovskaya Emb., Moscow, 115035, Russia

Abstract

The prevalence of GERD in most European countries and the Russian Federation is at the level of 15–20%. Hydrochloric acid plays a significant and sometimes major role in damage to the mucosa of the upper gastrointestinal tract (GIT) in patients with various acid-related diseases. Despite the presence of various classes of drugs that reduce the damaging effect of hydro-

chloric acid on the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract, acid-related diseases continues to be an urgent medical problem. The review article discusses the issues of pharmacological treatment of acid-related diseases. Such classes of drugs as antacids, H₂-histamine blockers, gastroprotectors, potassium-competitive blockers of hydrochloric acid secretion are described in detail. Particular attention is paid to the group of proton pump inhibitors (PPIs). The paper evaluates the merits of each class of drugs, their significance in the treatment of acid-related diseases. One of the most popular PPIs in the Russian Federation is omeprazole. The effectiveness of the drug is determined by pharmacokinetic parameters, in particular bioavailability. The bioavailability of omeprazole of various trade names varies widely. To increase the rate and completeness of dissolution, and hence the bioavailability of poorly soluble molecules in the modern pharmaceutical industry, various disintegrants are used as excipients. The addition of sodium superdisintegrant carboxymethyl starch to the new Omez® dosage form with MiniCaps technology promotes an accelerated and more complete intake of omeprazole into the systemic circulation, helping to increase bioavailability. In addition, the innovative dosage form has a volume that is 30% smaller than the classic capsule, which improves ease of use and adherence to treatment.

Keywords: GERD, proton pump inhibitors, omeprazole, bioavailability, sodium carboxymethyl starch, compliance, commitment

For citation: Tikhonov S.V., Kareva E.N., Serebrova S.Yu., Vasilenko G.F., Vasilyeva M.K., Makhortova S.A., Pavlova N.V. New achievements of pharmacology for practical medicine in prevention and therapy of acid-dependent diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(8):33–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-133>.

Conflict of interest: N.V. Pavlova – Employee of the Medical Department, Dr. Reddy's Laboratories. This did not affect the results of the study, the conclusions and the opinion of the authors.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на наличие различных классов препаратов, уменьшающих повреждающее действие соляной кислоты на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кислотозависимые заболевания (КЗЗ) остаются актуальной медицинской проблемой.

При анализе базы данных научных публикаций MedLine определяется стабильный ежегодный прирост количества статей, посвященных гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), функциональной диспепсии и хроническому гастриту.

Распространенность ГЭРБ в большинстве европейских стран и Российской Федерации находится на уровне 15–20%, среди крупных густонаселенных государств минимальная встречаемость ГЭРБ отмечается в Китае – менее 10%, а максимальная в Индии – более 25% населения [1]. Согласно эпидемиологическим данным, от 7 до 41% популяции (в среднем 25%) испытывают симптомы диспепсии [2]. Хеликобактерная инфекция, тесно ассоциированная с хроническим гастритом, выявляется у 35–48,4% россиян [3].

Низкий pH в просвете желудка обеспечивает противомикробное действие, денатурацию белков пищи, активацию ферментов желудочного сока, стимуляцию экскреторной активности поджелудочной железы, адсорбцию железа, кальция, витамина B₁₂, других витаминов и микроэлементов [4].

Несмотря на вышеперечисленные защитные и регуляторные эффекты, соляная кислота играет существенную, а иногда и основную роль в повреждении слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ у пациентов с различными КЗЗ. На *рис. 1* представлены модифицированные весы Шея, обозначающие факторы, способствующие повреждению или отвечающие за защиту слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ.

Механизм действия основных классов препаратов, используемых для лечения КЗЗ, основывается либо на нивелировании факторов агрессии, либо потенцировании защитных механизмов.

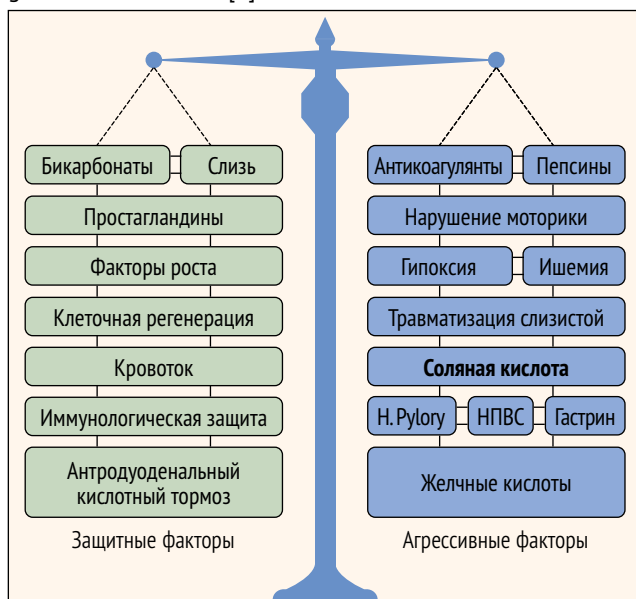
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КЗЗ

В медицинской практике используется несколько основных подходов, уменьшающих повреждающее действие соляной кислоты на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ:

- связывание соляной кислоты, находящейся в просвете желудка;
- блокирование синтеза соляной кислоты париетальными клетками;
- гастропротекция – защита слизистой оболочки желудка от воздействия соляной кислоты, пищеварительных ферментов, желчных кислот и других повреждающих факторов (*рис. 2*).

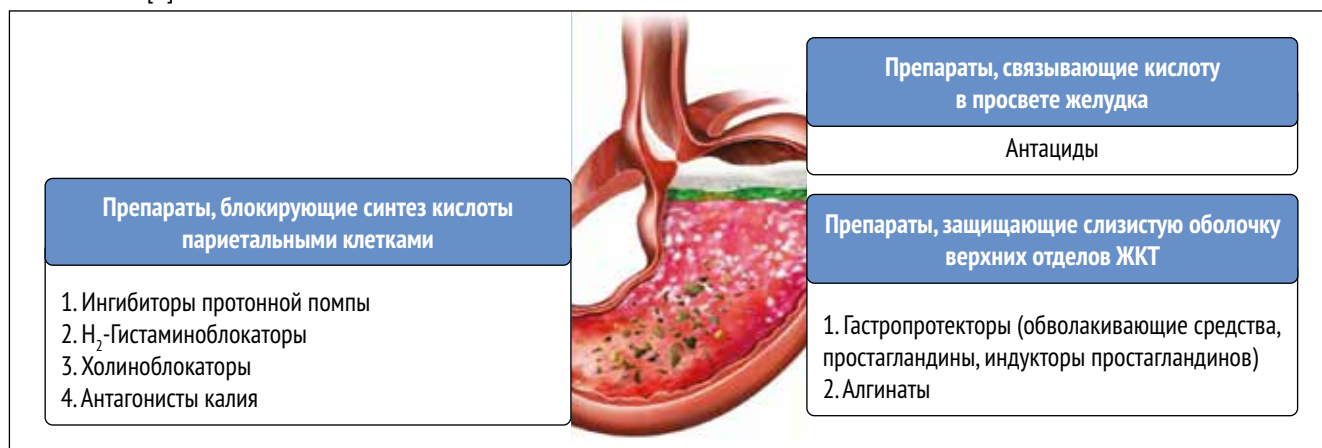
● **Рисунок 1.** Модифицированные весы Шея, представляющие факторы повреждения и защиты слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ [5]

● **Figure 1.** Modified Shey's scale representing factors of damage and protection of the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract [5]



● **Рисунок 2.** Основные группы лекарственных препаратов, уменьшающих повреждающее действие соляной кислоты на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ [6]

● **Figure 2.** The major groups of drugs that reduce the corrosive action of hydrochloric acid on the mucosa of the upper gastrointestinal tract [6]



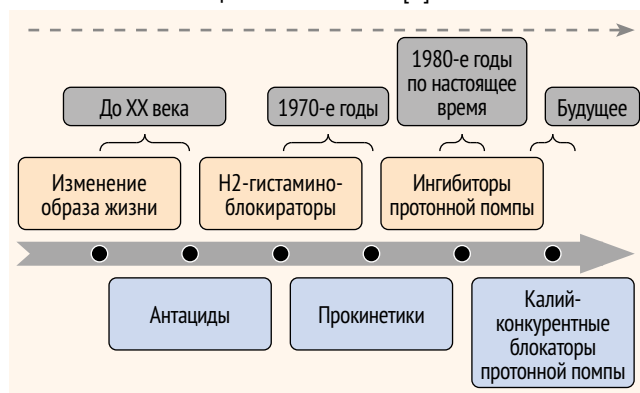
Основные классы лекарственных препаратов для лечения КЗЗ появлялись в клинической практике последовательно, при этом новые классы, как правило, превосходили предшествующие по эффективности и безопасности (рис. 3).

Антациды

В данную группу лекарственных средств входят различные неорганические соединения, способные нейтрализовать соляную кислоту. Антациды применяются в медицине на протяжении тысячелетий. Так, в древности было распространено потребление минеральной земли, богатой различными солями алюминия, магния и кальция, порошка из скорлупы, содержащей карбонат кальция. С начала XX в. стали обсуждать побочные эффекты (системный ацидоз, синдром рикошета) наиболее широко используемого всасывающегося антацида гидрокарбоната натрия. Одним из первых невсасывающихся антацидов стал коллоидный гидроксид алюминия, который оказался более эффективным и безопасным, чем пищевая сода. На данный момент к всасывающимся антацидам относятся: гидрокарбонат натрия, карбонат кальция, карбонат магния, окись магния и другие

● **Рисунок 3.** Динамика появления новых классов препаратов для лечения кислотозависимых заболеваний [7]

● **Figure 3.** Changes in evolution of new drug classes for the treatment of acid-dependent diseases [7]



средства. Невсасывающиеся антациды представлены гидроокисью алюминия, фосфатом алюминия, гидроокисью магния, трисиликатом магния. В клинической практике нередко используется альгинат натрия в комбинации с антацидами [8].

Наиболее часто встречающимися нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) антацидов являются остеопения, остеомалация, микроцитарная анемия, нейротоксичность, констипация, гипомагниемия, гипофосфатемия, нефротоксичность [9]. Фактором, обуславливающим невозможность применения антацидов в качестве базисных препаратов, является короткая продолжительность их действия – в среднем от 20 до 160 минут и ограничения по рекомендованной длительности применения. В настоящее время антациды используют в качестве препаратов симптоматической и/или адьювантной терапии при различных КЗЗ [10, 11].

Гастропротекторы

Основными представителями гастропротекторов являются висмута трикалия дицитрат (обволакивающее, вяжущее средство) и ребамипид (цитопротективное средство).

Препараты висмута используются в медицине с XVII в. для лечения различных заболеваний ЖКТ. Гастропротективное действие висмута трикалия дицитрата основывается на способности селективно связываться с белками поврежденных мембран эпителия, образуя защитный слой от агрессивного желудочного содержимого. Кроме того, эффективность солей висмута связана с простагландин-опосредованным механизмом – индукция синтеза и секреции цитопротективных простагландинов. Бактерицидные свойства висмута трикалия дицитрата связаны с инактивацией белков и ферментов *H. pylori* [12].

Первые данные о ребамипиде были опубликованы в 1985 г. японскими учеными, описавшими антиульцерогенный эффект хинолинового производного. Молекула ребамипида стимулирует продукцию простагландина E₂, гликопротеинов желудочной слизи, пролиферацию эпителиоцитов, экспрессию эпидермального фактора роста и его рецепторов. Противовоспалительный эффект

ребамипида связан с ослаблением активности нейтрофилов и ингибированием продукции провоспалительных цитокинов на уровне слизистой оболочки ЖКТ [13].

В настоящее время гастропротекторы рассматриваются при КЗЗ в качестве препаратов адъювантной терапии, дополняющей препараты, уменьшающие синтез соляной кислоты.

Препараты, уменьшающие синтез соляной кислоты

Препараты, уменьшающие синтез соляной кислоты, действуют на париетальные клетки слизистой желудка. На базальной (обращенной в глубину слизистой) поверхности париетальных клеток локализуются рецепторы, регулирующие активность протонных помп. Протонная помпа, или H^+/K^+ -АТФаза, создает самый высокий трансмембранный градиент протонов среди известных в тканях млекопитающих. Работа протонных помп обеспечивается энергией молекул аденозинтрифосфата [14, 15].

На рис. 4 представлены основные разновидности рецепторов, регулирующих работу H^+/K^+ -АТФазы. Стимуляция M_3 -холинорецепторов ацетилхолином, H_2 -рецепторов гистамином, CCK_5 -рецепторов гастрином способствует активации протонных помп. Противоположное действие на кислотопродукцию оказывают соматостатин и простагландин, через рецепторные поля на базальной поверхности париетальной клетки [16].

H_2 -гистаминоблокаторы

Первыми широко используемыми препаратами, блокирующими синтез соляной кислоты, стали блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов. За открытие данного класса препаратов J.W. Black получил Нобелевскую премию в 1988 г. [17].

Использование циметидина (исключен из ГРЛС) и препаратов следующих поколений – ранитидина (исключен из ГРЛС) и фамотидина значительно повысило эффективность терапии КЗЗ [18]. Однако у препаратов имеется ряд побочных эффектов, таких как развитие толерантности – уменьшение кислотосупрессии, сопровождающееся клинической неэффективностью, кардиотоксичность и пр. [19].

Ингибиторы протонной помпы

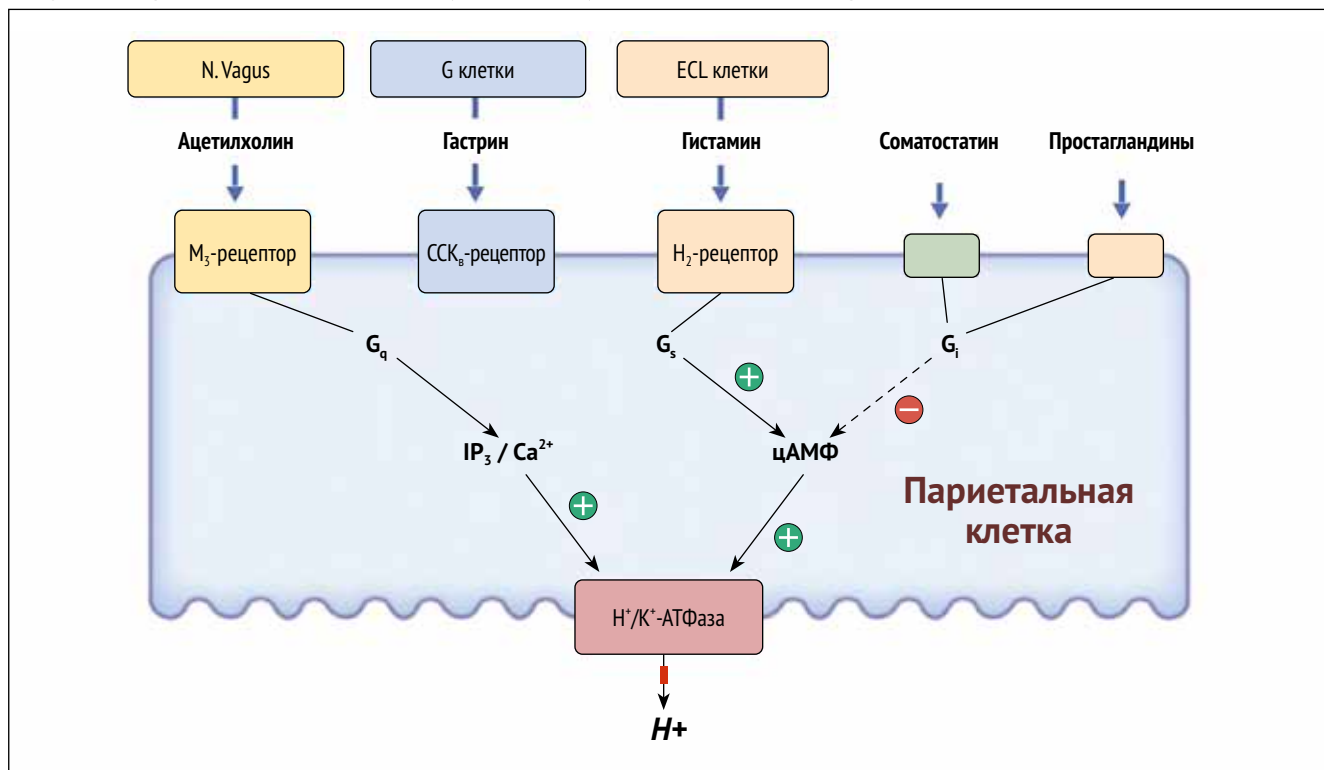
Создание класса ингибиторов протонной помпы (ИПП) началось вскоре после открытия H^+/K^+ -АТФазы А. Ganser и J. Forte в 1973 г. [20]. Первым синтезированным представителем препаратов данной группы в 1975 г. стал тимопразол, а через 4 года зарегистрировали его производное – омепразол [21]. В 1988 г. омепразол был одобрен для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а в 1989 г. – ГЭРБ и синдрома Золлингера–Эллисона [22].

Более высокая эффективность, меньшее число побочных явлений в сравнении с H_2 -гистаминоблокаторами, включая отсутствие эффекта толерантности, способствовали тому, что ИПП являются препаратами выбора консервативной терапии КЗЗ [22].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 6 ИПП, омепразол является самым популярным представителем класса [23].

Омепразол селективно накапливается и активируется в условиях низкого рН в секреторных канальцах париетальных клеток. Являясь слабым основанием и пролекарством, препарат присоединяет к себе ионы водорода исключительно в кислой среде. После протонирования и ряда структурных преобразований молекула

● **Рисунок 4.** Регуляция работы протонной помпы (H^+/K^+ -АТФазы) на уровне париетальной клетки желудка
 ● **Figure 4.** Regulation of the proton pump (H^+/K^+ -ATPase) work at the level of the gastric parietal cell



пролекарства превращается в сульфенамид, или сульфеновую кислоту, активные формы омепразола, теряя при этом возможность проходить через биомембраны (катионная ловушка). Оба соединения необратимо связываются с цистеиновыми остатками активной H^+/K^+ -АТФазы, блокируя протонный канал, вследствие чего снижается стимулированная и базальная секреция соляной кислоты [24].

По мере синтеза новых протонных помп в секреторных канальцах париетальных клеток кислотообразование постепенно восстанавливается до прежнего уровня, причем скорость обновления определяет продолжительность антисекреторного эффекта [20]. Благодаря длительному периоду полужизни H^+/K^+ -АТФазы (около 54 ч), свидетельствующей о невысокой скорости обновления протонных помп, применение омепразола, необратимо выводящего протонный насос из рабочего состояния, стойко снижает кислотопродукцию, несмотря на короткий период полувыведения препарата (1,5–3 ч) [25].

Дополнительно к основному эффекту подавления кислотопродукции ИПП проявляют плейотропные эффекты, в том числе обладают антиоксидантной активностью [26].

При пероральном приеме омепразол проходит в неизменном виде через желудок за счет использования кислотоустойчивых лекарственных форм, абсорбируется из просвета тонкой кишки. Пик максимальной концентрации в плазме крови достигается через 0,5–1,5 ч. Все молекулы ИПП плохо растворяются в воде и демонстрируют относительно небольшую биодоступность, порядка 30–40%. Около 90–95% молекул омепразола связываются с альбумином и кислым α 1-гликопротеином в плазме крови. Метаболизм препарата практически полностью происходит в печени с образованием 6 фармакологически неактивных метаболитов, выведение которых преимущественно происходит через почки (до 80%), а также с желчью. Период полувыведения увеличивается при печеночной недостаточности [24].

Калий-конкурентные блокаторы секреции соляной кислоты

В 2006 г. в Южной Корее было одобрено применение первого калий-конкурентного блокатора секреции соляной кислоты ревапразана [27]. Калий-конкурентные блокаторы секреции соляной кислоты взаимодействуют с калий-связывающим доменом H^+/K^+ -АТФазы. В отличие от ИПП, они являются не пролекарствами, а активными молекулами, создающими концентрации в кислых компартментах париетальных клеток в тысячи раз более высокие, чем в плазме крови [26].

Калий-конкурентные блокаторы секреции соляной кислоты пока не продемонстрировали значимых клинических преимуществ перед ИПП. В сравнительном исследовании эффективность терапии лансоприазолом и воноприазолом у пациентов с эрозивным эзофагитом статистически значимо не различалась [27].

Таким образом, ИПП, имеющие наиболее благоприятный профиль эффективности и безопасности, остаются базисными препаратами для лечения широкого спектра КЗЗ.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПМПЫ

ИПП – основные препараты для лечения ГЭРБ, пищевода Барретта, эозинофильного эзофагита, функциональной диспепсии, хронического гастрита, для профилактики и лечения гастропатий, ассоциированных с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [28]. Наиболее продолжительные курсы терапии используют для лечения заболеваний пищевода – ГЭРБ, пищевода Барретта, эозинофильный эзофагит [29, 30].

НОВЫЕ ФОРМЫ ДОСТАВКИ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПМПЫ

Особое внимание в настоящее время уделяется новым модифицированным лекарственным формам препаратов, повышающим биодоступность и эффективность терапии.

Использование новых вспомогательных веществ может повышать биодоступность лекарственного препарата. Биодоступность – это доля (в %) от вводимой дозы лекарственного препарата, которая попадает в системный кровоток в неизменном виде. Терапевтический эффект лекарственного препарата определяется, в том числе, его биодоступностью. На биодоступность препарата влияет ряд факторов:

- эндогенные факторы (особенности организма, анатомо-физиологическое состояние ЖКТ, печени, функциональная активность метаболических и транспортных ферментных систем, особенности системного кровотока и др.);
- фармацевтические характеристики лекарственного препарата (физико-химические свойства действующего вещества, вспомогательные вещества и их особенности, технология производства, лекарственная форма);
- внешние факторы, не связанные ни с физиологическими особенностями пациента, ни с лекарственным средством (прием пищи, одновременный прием нескольких лекарственных препаратов) [31].

Лекарственная форма определяет скорость высвобождения и растворения действующего вещества, которое в дальнейшем подвергается абсорбции. Около 40% используемых в медицине лекарственных веществ имеют низкую биодоступность, обусловленную физико-химическими характеристиками молекул. В фармакологической промышленности существуют физические, химические, физико-химические и технологические методы, позволяющие повысить растворимость и увеличить проходимость действующего вещества через биологические мембраны. Одним из вариантов повышения биодоступности является применение вспомогательных веществ [32].

Ингибиторы протонной помпы – липофильные (гидрофобными) слабые основания. Низкая растворимость молекул ИПП в водной среде в просвете кишечника снижает их биодоступность. Для увеличения скорости и полноты растворения, а следовательно, и биодоступности плохо растворимых молекул в современной фармацевтической промышленности используют в качестве вспомогательных веществ различные дезинтегранты. Дезинтегранты

способствуют быстрому проникновению воды внутрь таблетки или пеллет и тем самым ускоряют процесс растворения действующих веществ, однако дезинтегранты прежних поколений часто вызывали образование гелевой прослойки, которая вторично затрудняет движение растворителя. Такого эффекта не наблюдается у супердезинтегранта карбоксиметилкрахмала натрия [33, 34]. Механизм его действия заключается в быстром и обширном набухании с минимальным гелеобразованием. По сравнению с высушенным крахмалом, который набухает в воде до 10–20%, модифицированный увеличивается в объеме до 200–300%.

Лекарственные формы омепразола имеют переменные показатели биодоступности. У новейшей формы Оmez® с технологией «Миникапс» биодоступность после однократного приема внутрь составляет приблизительно 40% и увеличивается до 60% после постоянного приема 1 раз в сутки, тогда как у других форм не превышает 30–40%¹. Включение в лекарственную форму карбоксиметилкрахмала натрия позволило уменьшить массу наполнителя вдвое (за счет уменьшения содержания маннита и лаурилсульфата натрия), что позволило использовать капсулы меньшего размера. В Оmez® 20 мг в новой форме исключены сахара и лактозы, добавлены сахарные сферы и гидроксид магния².


Новационная лекарственная форма омепразола – Оmez® «Миникапс» не только повышает скорость

растворения и всасывания омепразола, от чего зависит терапевтический эффект, но и позволяет практически в 2 раза уменьшить размер капсулы при той же дозовой нагрузке. Это обеспечивает комфортность приема, что связано с повышением приверженности пациента к исполнению назначений врача и тем самым значительно снижает риск отказа пациента от приема лекарства при длительном применении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день ИПП являются наиболее эффективным и безопасным классом лекарственных препаратов для лечения широкого спектра КЗЗ.

Одним из наиболее популярных ИПП в Российской Федерации является омепразол. Как и другие ИПП, омепразол имеет липофильную структуру, ввиду чего его растворение и всасывание из ЖКТ затруднены и зависят от используемой лекарственной формы. Биодоступность различных торговых наименований омепразола варьируется в широких пределах.

Обновленная форма Оmez® с новейшей технологией «Миникапс» имеет ряд фармакологических преимуществ. За счет избавления от ряда балластных вспомогательных веществ (лактоза, сахара) размер обновленного Оmez® 20 мг уменьшился практически вдвое, что повысило комфорт применения препарата, облегчило проглатывание капсулы. Добавление в новую лекарственную форму Оmez® с технологией «Миникапс» супердезинтегранта натрия карбоксиметилкрахмала способствует ускоренному и более полному поступлению препарата в системный кровоток, т. е. повышает биодоступность омепразола. 

Поступила / Received 07.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 22.03.2023

Принята в печать / Accepted 24.03.2023

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Оmez® капсулы 20, мг РУ: ЛП-006953. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a6a44cb6-80cf-4b2f-b5df-2d344b4dce24; инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата омепразол капсулы 20 мг ООО «Производство Медикаментов». Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ec878016-1db3-40db-b5c3-d8e3b14b7ea.

² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Оmez® капсулы 20. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ec878016-1db3-40db-b5c3-d8e3b14b7ea; инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Омепразол «Д-р Реддис» капсулы 20 мг РУ: П N015479/01. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d71b-6da5-9e62-47a0-bec9-af4d9609cce9.

Список литературы / References

- Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., Solaymani-Dodaran M., Bazzoli F., Ford A.C. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430–440. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589>.
- Tack J., Talley N.J., Camilleri M., Holtmann G., Hu P., Malagelada J.R., Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1466–1479. Available at: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(06\)00508-7/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(06)00508-7/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F).
- Бордин Д.С., Плавник Р.Г., Невмерзичский В.И., Буторова Л.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р. и др. Распространенность *Helicobacter pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):40–49. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49>.
- Bordin D.S., Plavnik R.G., Nevmerzitskiy V.I., Butorova L.I., Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* among medical workers in Moscow and Kazan according to ¹³C-urease breath test. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):40–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49>.
- Hall J.E., Hall M.E. *Medical Physiology*. Elsevier; 2020. 1150 p. Available at: <https://www.elsevierhealth.com.au/guynon-and-hall-textbook-of-medical-physiology-e-book-9780323640039.html>.
- Sun D.C., Shay H. Basal gastric secretion in duodenal ulcer patients: its consideration in evaluation of gastric secretory inhibitors or stimulants. *J Appl Physiol*. 1957;11(2):148–154. <https://doi.org/10.1152/jap.1957.11.2.148>.
- Кукес В.Г., Стародубцев А.К. *Клиническая фармакология и фармакотерапия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 832 с. Режим доступа: <https://bmfk-birsk.ru/about/book/clinfarm.pdf>.
- Kukes V.G., Starodubtsev A.K. *Clinical pharmacology and pharmacotherapy*. Moscow: GEHOTAR-Media; 2012. 832 p. (In Russ.) Available at: <https://bmfk-birsk.ru/about/book/clinfarm.pdf>.
- Zaterka S., Marion S.B., Roveda F., Perrotti M.A., Chinzon D. Historical perspective of gastroesophageal reflux disease clinical treatment. *Arq Gastroenterol*. 2019;56(2):202–208. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201900000-41>.
- Иванова О.И., Минушкин О.Н. Антациды в современной терапии кислотозависимых заболеваний. *Медицинский совет*. 2015;(13):30–37. (In Russ.) Available at: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/332?locale=ru_RU.
- Ivanova O.I., Minushkin O.N. Antacids in the modern treatment of acid-base disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(13):30–37. (In Russ.) Available at: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/332?locale=ru_RU.
- Salisbury B.H., Terrell J.M. *Antacids*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252305/>.
- Meyer W. Antacids--an historical overview. *Pharm Unserer Zeit*. 2007;36(1):10–20. <https://doi.org/10.1002/pauz.200600200>.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2020;30(4):70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.

12. Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Тихонов С.В. Препараты висмута трикалия дидцетрата: от фармацевтических характеристик к клинической эффективности. *Медицинский алфавит*. 2019;1(6):23–28. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-6\(381\)-23-28](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-6(381)-23-28).
- Simanenkov V.I., Bakulina N.V., Tikhonov S.V. Bismuth tripotassium dicitrat: from pharmaceutical characteristics to clinical efficacy. *Medical Alphabet*. 2019;1(6):23–28. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-6\(381\)-23-28](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-6(381)-23-28).
13. Симаненков В.И., Тихонов С.В. Ребамипид – новые возможности гастроэнтеропротекции. *Терапевтический архив*. 2015;1(2):134–137. <https://doi.org/10.17116/terarkh20158712134-137>.
- Simanenkov V.I., Tikhonov S.V. Rebamipide: New opportunities of gastroenteroprotection. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2015;1(2):134–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh20158712134-137>.
14. Kimura T., Yoshida A., Tabuchi Y., Ikari A., Takeguchi N., Asano S. Stable expression of gastric proton pump activity at the cell surface. *J Biochem*. 2002;131(6):923–932. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a003183>.
15. Abe K., Irie K., Nakanishi H., Suzuki H., Fujiyoshi Y. Crystal structures of the gastric proton pump. *Nature*. 2018;556(7700):214–218. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0003-8>.
16. Engevik A.C., Kaji I., Goldenring J.R. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiol Rev*. 2020;100(2):573–602. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2019>.
17. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *LiverTox. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD); 2012. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852>.
18. Stein J., Rösch W. H2 blockers and antacids in gastrointestinal diseases. *Pharm Unserer Zeit*. 2007;36(1):38–43. <https://doi.org/10.1002/pauz.200600203>.
19. Singh Bansal D., Louis-Auguste J. Oesophagus, stomach and duodenum. In: Bennett P.N., Brown M.J., Sharma P. (eds.). *Clinical Pharmacology*. 11th ed. Churchill Livingstone; 2012, chapter 32. pp. 528–535. <https://doi.org/10.1016/b978-0-7020-4084-9.00071-9>.
20. Бордин Д.С., Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Лечение кислотозависимых заболеваний: история вопроса и актуальные проблемы. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):38–44. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/93873>.
- Bordin D.S., Plotnikova E.Y., Sukhikh A.S. Treatment of acid-dependent diseases: background and topical issues. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):38–44. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/93873>.
21. Бельмер С.В. Медикаментозная коррекция кислотозависимых состояний. *Доктор.Ру*. 2004;(6):6–9. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/1881>.
- Belmer S.V. Acid-dependent conditions: pharmacological approach to treatment. *Doktor.Ru*. 2004;(6):6–9. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/1881>.
22. Zhang Y.S., Li Q., He B.S., Liu R., Li Z.J. Proton pump inhibitors therapy vs H2 receptor antagonists' therapy for upper gastrointestinal bleeding after endoscopy: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(20):6341–6351. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i20.6341>.
23. Мазова Н.В., Марченко А.Л., Марченко Н.В. Анализ фармацевтического рынка на примере лекарственных препаратов группы ингибиторов протонной помпы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(2):272–277. Режим доступа: <https://www.pharmjournal.ru/jour/article/view/441/436>.
- Mazova N.V., Marchenko A.L., Marchenko N.V. The analysis of the pharmaceutical market on the example of medicines of group of inhibitors of the proton. *Drug Development and Registration*. 2017;(2):272–277. (In Russ.) Available at: <https://www.pharmjournal.ru/jour/article/view/441/436>.
24. Oosterhuis B., Jonkman J.H. Omeprazole: pharmacology, pharmacokinetics and interactions. *Digestion*. 1989;44(Suppl):19–17. <https://doi.org/10.1159/000200098>.
25. Карева Е.Н. Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп. *PMЖ*. 2021;29(4):68–73. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/farmakogeneticheskoe-upravlenie-effektivnostyu-i-bezopasnostyu-ingibitorov-protonnykh-pomp/>.
- Kareva E.N. Pharmacogenetic management concerning efficacy and safety of proton-pump inhibitors. *RMJ*. 2021;29(4):68–73. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/farmakogeneticheskoe-upravlenie-effektivnostyu-i-bezopasnostyu-ingibitorov-protonnykh-pomp/>.
26. Abed M.N., Alassaf F.A., Jasim M.H.M., Alfahad M., Qazzaz M.E. Comparison of Antioxidant Effects of the Proton Pump-Inhibiting Drugs Omeprazole, Esomeprazole, Lansoprazole, Pantoprazole, and Rabeprazole. *Pharmacology*. 2020;105(11–12):645–651. <https://doi.org/10.1159/000506232>.
27. Inatomi N., Matsukawa J., Sakurai Y., Otake K. Potassium-competitive acid blockers: Advanced therapeutic option for acid-related diseases. *Pharmacol Ther*. 2016;168:12–22. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27514776/>.
28. Leowattana W., Leowattana T. Potassium-competitive acid blockers and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2022;28(28):3608–3619. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i28.3608>.
29. Shaheen NJ., Falk G.W., Iyer P.G., Souza R.F., Yadlapati R.H., Sauer B.G., Wani S. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(4):559–587. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001680>.
30. Hirano I., Chan E.S., Rank M.A., Sharaf R.N., Stollman N.H., Stukus D.R. et al. AGA Institute Clinical Guidelines Committee; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(5):416–423. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2020.03.020>.
31. Kilcoyne A., O'Connor D., Ambery P. *Bioavailability and bioequivalence*. Pharmaceutical Medicine, Oxford Specialist Handbooks. Oxford; 2013. <https://doi.org/10.1093/med/9780199609147.003.0052>.
32. Алексеев К.В., Тихонова Н.В., Блынская Е.В., Карбушева Е.Ю., Турчинская К.Г., Михеева А.С. и др. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012;19(4):43–47. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18267132>.
- Alekseev K.V., Tikhonova N.V., Blinskaya Ye.V., Karbusheva Ye.U., Turchinskaya K.G., Mikheeva A.S. et al. Technology of raising the availability of biologic and pharmaceutical drugs. *Journal of New Medical Technologies*. 2012;19(4):43–47. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18267132>.
33. Смехова И.Е., Вайнштейн В.А., Ладутко Ю.М., Дружининская О.В., Турецкова Н.Н. Дезинтегранты и их влияние на растворение субстанций разных классов по биофармацевтической классификационной системе. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;(4):62–72. Режим доступа: <https://www.pharmjournal.ru/jour/article/view/634>.
- Smekhova I.E., Vainshtein V.A., Ladutko Y.M., Druzhininskaya O.V., Tureckova N.N. Disintegrants and their influence on the dissolution of substances of biopharmaceutical classification system classes. *Drug Development and Registration*. 2018;(4):62–72. (In Russ.) Available at: <https://www.pharmjournal.ru/jour/article/view/634>.
34. Pooresmaeil M., Namazi H. Developments on carboxymethyl starch-based smart systems as promising drug carriers: A review. *Carbohydr Polym*. 2021;258:117654. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.117654>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Тихонов Сергей Викторович, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>; sergeyvt2702@gmail.com

Карева Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; профессор кафедры молекулярной фармакологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>; elenakareva@mail.ru

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник Научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубевская, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>; svetaserebrova@mail.ru

Василенко Галина Федоровна, к.м.н., ведущий аналитик Научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7940-1664>; vaselek1945@list.ru

Васильева Мария Кирилловна, студент, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; <https://orcid.org/0009-0007-3902-042X>; marijavass@mail.ru

Махортова Светлана Александровна, студент, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; <https://orcid.org/0000-0001-7812-2655>; mahortova.sweta@yandex.ru

Павлова Надежда Викторовна, к.м.н., сотрудник медицинского отдела, ООО «Др. Редди'с Лабораторис»; 115035, Россия, Москва, Овчинниковская набережная, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8909-8707>; Nadezhda.Pavlova@drreddys.com

Information about the authors:

Sergey V. Tikhonov, Cand. Sci. (Med.), Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>; sergeyvt2702@gmail.com

Elena N. Kareva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair for Pharmacology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Professor, Chair for Molecular Pharmacology and Radiobiology named after Academician P.V. Sergeev, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>; elenakareva@mail.ru

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>; svetaserebrova@mail.ru

Galina F. Vasilenko, Lead Analyst, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7940-1664>; vaselek1945@list.ru

Maria K. Vasilyeva, Student, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-3902-042X>; marijavass@mail.ru

Svetlana A. Makhortova, Student, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7812-2655>; mahortova.sweta@yandex.ru

Nadezhda V. Pavlova, Cand. Sci. (Med.), Employee of the Medical Department, Dr. Reddy's Laboratories; 20, Bldg. 1, Ovchinnikovskaya Emb., Moscow, 115035, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8909-8707>; Nadezhda.Pavlova@drreddys.com