

Коморбидный пациент с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: особенности выбора ингибитора протонной помпы

Г.Б. Селиванова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2980-9754>, galina.selivanova@rambler.ru

Н.Г. Потешкина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9803-2139>, nat-pa@yandex.ru

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

² Городская клиническая больница №52; 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3

Резюме

Широкая распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), наряду со старением населения, делает актуальной проблему фармакотерапии ГЭРБ у коморбидного пациента с учетом выбора эффективного ингибитора протонной помпы (ИПП), обладающего стабильной и длительной кислотосупрессией, наравне с метаболической нейтральностью и низким риском межлекарственного взаимодействия. Сочетание классических пищеводных проявлений ГЭРБ, таких как изжога и регургитация с внепищеводными проявлениями вследствие высокого гастроэзофагеального рефлюкса, приводящих к появлению симптомов со стороны лор-органов, а также респираторных симптомов, вносит сложности как в вопросы дифференциальной диагностики, так и фармакотерапии. Появление болевого синдрома в груди и нарушений сердечного ритма у пациента с ГЭРБ требует разграничения с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и подбора терапии, влияющей на все патогенетические составляющие в рамках коморбидности. Ингибиторы протонной помпы, как основа фармакологической кислотосупрессии в схемах лечения ГЭРБ, должны назначаться на основной терапевтический курс и в схемах поддерживающей терапии, продолжительность которой индивидуальна и нередко составляет годы применения, что должно учитывать не только эффективность, но и безопасность конкретного препарата. Пантопразол – селективный препарат из группы ИПП для париетальных клеток желудка, в области которых pH достигает наиболее низких значений, обеспечивает продолжительный кислотоснижающий эффект и является метаболически нейтральным при совместном назначении с другими лекарственными препаратами у коморбидных пациентов. Оценка безопасности длительного приема препарата в течение 15 лет по результатам клинических исследований продемонстрировала отсутствие риска развития злокачественных новообразований; умеренная гипергастринемия не сопровождалась клинически значимыми изменениями слизистой оболочки на протяжении всего периода терапии пантопразолом. Таким образом, ежедневная поддерживающая терапия пантопразолом в течение 15 лет приема эффективна, хорошо переносится и не вызывает опасений с точки зрения безопасности.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, пантопразол

Для цитирования: Селиванова ГБ, Потешкина НГ. Коморбидный пациент с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: особенности выбора ингибитора протонной помпы. *Медицинский совет.* 2025;19(8):56–63. <https://doi.org/10.21518/ms2025-238>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comorbid patient with gastroesophageal reflux disease: Features of the choice of proton pump inhibitor

Galina B. Selivanova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2980-9754>, galina.selivanova@rambler.ru

Nataliya G. Poteshkina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9803-2139>, nat-pa@yandex.ru

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

² City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya St., Moscow, 123182, Russia

Abstract

The high prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) and ageing of the population makes the issue of GERD pharmacotherapy a challenge for a comorbid patient, taking into account the choice of an effective proton pump inhibitor (PPI) that has a stable and long-term acid suppression, metabolic neutrality and a low risk of drug interactions. The combination of classic esophageal manifestations of GERD, such as heartburn and regurgitation with extraesophageal manifestations due to high gastroesophageal reflux resulting in the development of ENT and respiratory symptoms, contributes to the complexity of issues of differential diagnosis and pharmacotherapy. The occurrence of chest pain and heart rhythm disturbances in a

patient with GERD requires differentiation from cardiovascular diseases and the choice of therapy affecting all pathogenetic components in the context of comorbidity. Proton pump inhibitors as the mainstay of pharmacological acid suppression in GERD treatment regimens should be prescribed as the primary therapeutic course and part of maintenance therapy regimens, the duration of which is determined on a patient-by-patient basis and often amounts to years of use, which should take into account not only the effectiveness, but also the safety of a particular drug. Pantoprazole is a selective PPI for the gastric parietal cells, in which the pH reaches the lowest values, provides a long-term acid-reducing effect and is metabolically neutral when administered together with other drugs in comorbid patients. Evaluation of the safety of long-term use of the drug for up to 15 years based on the results of clinical studies showed the absence of a risk of malignant neoplasms. Moderate hypergastrinemia was not accompanied by clinically significant changes in the mucous membrane throughout the entire period of pantoprazole therapy. In conclusion, daily maintenance therapy with pantoprazole for up to 15 years is effective, well tolerated and does not raise safety concerns.

Keywords: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis, coronary heart disease, atrial fibrillation, pantoprazole

For citation: Selivanova GB, Poteshkina NG. Comorbid patient with gastroesophageal reflux disease: Features of the choice of proton pump inhibitor. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(8):56–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-238>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – распространенное заболевание, затрагивающее миллионы людей во всем мире [1]. Патогенез ГЭРБ включает сложное взаимодействие факторов агрессии соляной кислоты, нарушений моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в ряде случаев в сочетании с психологическими и неврологическими факторами, которые влияют на проявление клинических симптомов, диагностику и лечение данного заболевания [2].

Заподозрить наличие ГЭРБ можно на основании как классических, так и атипичных симптомов. Однако клиническая картина ГЭРБ у коморбидных пациентов имеет ряд особенностей в зависимости от количества сопутствующих заболеваний, а также степени тяжести клинических проявлений коморбидной патологии. Кроме того, наличие коморбидных состояний вносит коррективы в выбор кислотосупрессивной терапии на основе ингибиторов протонной помпы с учетом рисков межлекарственного взаимодействия, длительности антисекреторной терапии, а также продолжительности и стабильности антисекреторного эффекта выбранного ингибитора протонной помпы.

Согласно Монреальской классификации, выделяют ГЭРБ с пищеводными и внепищеводными проявлениями [3]. К пищеводным проявлениям ГЭРБ относят изжогу и регургитацию. Пациентов могут также беспокоить боль в эпигастрии, нарушение сна. Среди основных симптомов ГЭРБ можно выделить отрыжку, встречающуюся у 52% больных, дисфагию и одиофагию, которые выявляются у 19% пациентов [3]. К внепищеводным проявлениям ГЭРБ, согласно Монреальской классификации, относят две группы симптомов, среди которых есть те, что достаточно убедительно связаны с ГЭРБ: хронический кашель, связанный с рефлюксом, хронический ларингит, бронхиальная астма, эрозии твердых тканей зубов, и те симптомы, связь которых с ГЭРБ лишь

предполагается: фарингит, синусит, легочный фиброз, средний отит. Внепищеводные проявления ГЭРБ редко протекают изолированно, без основных жалоб, характерных для ГЭРБ [3].

ВНЕПИЩЕВОДНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЭРБ И ВОПРОСЫ КОМОРБИДНОСТИ

При высоком гастроэзофагеальном рефлюксе наблюдается поражение слизистой оболочки лор-органов с формированием воспаления носоглотки, развитием фарингитов, ларингитов, язв, гранулем, полипов голосовых складок, стенозированием гортани [4]. При этом у пациентов нередко уже имеется патология лор-органов или респираторной системы, и присоединение симптомов гастроэзофагеального рефлюкса может только усугублять выраженность клинических проявлений и вносить сложности в вопросы дифференциальной диагностики и лечения.

Нередким сочетанием у больного с ГЭРБ в рамках коморбидности является наличие респираторных проявлений (хронический кашель, приступы бронхиальной астмы, обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)), которые, с одной стороны, вызваны рефлюксом и относятся к т. н. внепищеводным проявлениям ГЭРБ. С другой стороны, гастроэзофагеальный рефлюкс может сам негативно влиять на течение бронхиальной астмы, ХОБЛ или хронического бронхита у пациента с ГЭРБ. При этом данные по распространенности респираторной патологии у пациентов с ГЭРБ весьма вариабельны, наряду с различными интерпретациями механизмов их развития [5].

По данным исследований, у пациентов с бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести распространенность ГЭРБ составляет 21%, а у пациентов с тяжелой астмой варьирует от 46 до 63% [6]. Патофизиология респираторных изменений у пациентов с бронхиальной астмой может способствовать возникновению ГЭРБ [7].

Дыхательная обструкция при бронхиальной астме может вызывать отрицательное давление в плевральной полости, что увеличивает градиент давления между грудной и брюшной полостями и способствует формированию рефлюкса. С другой стороны, ГЭРБ может провоцировать приступы бронхиальной астмы через рефлекторные механизмы в дыхательных путях, а микроаспирация пищевого содержимого при высоком рефлюксе может инициировать и поддерживать воспаление в бронхиальном дереве [7].

Хроническая микроаспирация кислоты желудочного сока может вызвать бронхоконстрикцию непосредственно через рефлекторный механизм либо опосредованно, вызывая хронические воспалительные изменения, которые в конечном итоге способствуют повышению чувствительности дыхательных путей к рефлюкату. Воздействие на слизистую оболочку бронхов смеси пепсина, кислоты с низким pH и желчных кислот вызывает структурные нарушения, повышенную проницаемость, выработку провоспалительного интерлейкина-33, а также высвобождение воспалительных медиаторов [8].

В условиях повышенной проницаемости слизистой оболочки бронхиального дерева вследствие воздействия рефлюката при ГЭРБ создаются благоприятные условия для агрессивного воздействия аллергенов и патогенных микроорганизмов на подслизистый слой дыхательных путей, повышая вероятность воспаления и обострений. Кроме того, важное значение имеет высокая частота тревожных расстройств у пациентов с бронхиальной астмой, усугубляющих тяжесть клинических проявлений [9]. Применение бронходилататоров при бронхиальной астме может способствовать снижению тонуса нижнего пищевода, образованию кислотного рефлюкса, создавая тем самым порочный круг [10]. Наличие ГЭРБ связано с неэффективным лечением симптомов бронхиальной астмы и является фактором риска ее тяжелых обострений [6]. Стратегия Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой указывает на то, что гастроэзофагеальный рефлюкс, нередко имеющийся у данных пациентов, следует лечить¹.

ГЭРБ является одной из наиболее распространенных причин хронического кашля и потенциальным фактором риска обострения ХОБЛ. Распространенность ГЭРБ у пациентов с ХОБЛ изучалась в ряде исследований, в т. ч. с использованием опросников и данных объективных исследований. Согласно результатам опросов и анкетирования, распространенность ГЭРБ у пациентов с ХОБЛ варьирует от 17 до 54% [11, 12]. Согласно результатам крупного анализа Национальной базы данных медицинского страхования в Корее, распространенность ГЭРБ у пациентов с ХОБЛ достигает 28%. Наличие ГЭРБ у пациента с ХОБЛ было тесно связано с обострением, повышенным риском госпитализации и частыми вызовами неотложной помощи [13].

Возможные механизмы, которые могут способствовать развитию ГЭРБ при ХОБЛ, связаны с дисфункцией

ЖКТ, в т. ч. с изменением давления в нижнем пищеводном сфинктере и в моторике пищевода вследствие изменения в механике дыхания, при которых повышенная гипервентиляция легких нарушает антирефлюксный барьер. У пациентов с ХОБЛ распространенность проксимального и дистального рефлюкса в пять раз выше, чем у пациентов без ХОБЛ [14]. Наличие бессимптомного рефлюкса (в 20–74% случаев) при ХОБЛ подчеркивает важность объективного подтверждения ГЭРБ у ряда пациентов [15]. Другие возможные причины аспирации в легкие, связанные с ГЭРБ, обусловлены нарушением глотания при ХОБЛ в форме нарушения координации между глотанием и дыханием, а глотательный рефлекс является важной защитой от инфекций дыхательных путей и аспирации [16]. По сравнению со здоровыми людьми глотательный рефлекс может быть нарушен при ХОБЛ из-за недостаточной координации мускулатуры глотки и нарушения координации между дыханием и глотанием [17]. Подтверждением роли ГЭРБ в патогенезе респираторной патологии является выявление микроаспирации желудочного содержимого в легкие с помощью различных методов, в частности выявления пепсина в мокроте и в конденсате выдыхаемого воздуха у пациентов с ХОБЛ [18, 19].

Кроме того, одним из возможных объяснений частого сочетания ГЭРБ и ХОБЛ является влияние курения, в частности никотина, на тонус нижнего пищеводного сфинктера. Курение связано со снижением тонуса нижнего пищеводного сфинктера вследствие вызванного никотином расслабления круговой мышцы нижнего пищеводного сфинктера и выражается в повышенном воздействии кислоты на слизистую пищевода в вертикальном положении и повышенной частоте эпизодов рефлюкса продолжительностью более 5 мин [20]. Курение является фактором риска ГЭРБ в общей популяции [21]. Дополнительным фактором, способствующим развитию ГЭРБ у больных с ХОБЛ, может быть повышенная частота тревожных расстройств². Поскольку ГЭРБ может ухудшать клиническое состояние при ХОБЛ, а изменения механики дыхания, связанные с ХОБЛ, могут усугублять ГЭРБ, важно понимать взаимосвязь и возможные последствия сочетания этих заболеваний у одного пациента [22].

Другие сопутствующие заболевания респираторной системы, в т. ч. обструктивное апноэ во сне, также связаны с повышенным риском ГЭРБ. Распространенность ГЭРБ у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС) значительно выше, чем в общей популяции [23]. У пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне неэффективный вдох при перекрытых верхних дыхательных путях во время обструктивных респираторных эпизодов вызывает колебания внутригрудного давления [24]. В свою очередь, повышенное внутригрудное давление во время эпизодов апноэ сопровождается повышением трансдиафрагмального

¹ Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2021). Available at: <https://ginasthma.org/>.

² Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease [homepage on the Internet]. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; 2014. Available at: <http://www.goldcopd.org>.

давления, что способствует перемещению содержимого желудка вверх по пищеводу [25]. Показано, что лечение синдрома обструктивного апноэ во сне улучшает симптомы ГЭРБ [23].

ГЭРБ В РАМКАХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ КОМОРБИДНОСТИ

Среди атипичных проявлений ГЭРБ выделяют боли в груди, которые возможны из-за развития эзофагоспазма, однако у пациентов старшей возрастной группы нередко трактуются как проявления ишемической болезни сердца (ИБС). Тем не менее на практике нередко имеет место сочетание у одного и того же пациента симптомов ГЭРБ и кардиальной патологии, которое вносит сложности в вопросы дифференциальной диагностики и фармакотерапии.

Популяционное когортное исследование, проведенное на Тайване, показало, что вероятность развития ИБС у пациентов с ГЭРБ была увеличена в 1,49 раза [26]. Наиболее тесные взаимосвязи выявлены между ГЭРБ и ИБС, особенно в форме вазоспастической стенокардии [27]. Так, у 20% пациентов с вазоспастической стенокардией в анамнезе была ГЭРБ, что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики болевого синдрома в груди для верификации прежде всего ИБС [27]. Сочетание ГЭРБ и ИБС может быть объяснено особенностями иннервации пищевода и сердца, что клинически проявляется схожим болевым синдромом в груди по типу спазма [28].

Рефлекторный механизм является основным в возникновении ишемии миокарда при раздражении пищевода кислотным рефлюктом, а также вследствие спазма пищевода [29]. Стимуляция пищевода кислотой может вызывать приступы стенокардии и значительно снижать коронарный кровоток у пациентов с ИБС. Отсутствие такого эффекта у реципиентов трансплантированного сердца с полной денервацией сердца указывает на участие именно рефлекторного механизма [30]. Важное значение также придается дисфункции эндотелия сосудов пищевода [31]. Недавнее исследование показало, что гипоксия слизистой оболочки пищевода, вызванная дисфункцией эндотелия сосудов, является важным фактором развития ГЭРБ, поскольку она влияет на состояние нижнего пищеводного сфинктера [32]. Блокаторы кальциевых каналов и нитраты, применяемые в схемах лечения ИБС, являются факторами риска развития ГЭРБ. Эти препараты снижают давление нижнего пищеводного сфинктера и ухудшают перистальтику пищевода [33].

Большое количество исследований посвящено более частому развитию нарушений ритма сердца у пациентов с ГЭРБ, в т. ч. и более частому развитию фибрилляции предсердий (ФП) [30]. В более ранних исследованиях выявлена связь между ФП и заболеваниями желудочно-кишечного тракта [34]. У пациентов с ГЭРБ регистрировались эпизоды ФП, вызванные дефекацией, метеоризмом, употреблением алкоголя, холодной воды и жирной пищи (т. н. постпрандиальная или спровоцированная ФП) [34].

Понимание патогенетической взаимосвязи между ГЭРБ и ФП может быть важным в определении глобальной стратегии лечения пациентов с данными патологиями. Среди обсуждаемых потенциальных аритмогенных механизмов, связанных с ГЭРБ, рассматривают нарушение вегетативной регуляции, механическое раздражение из-за анатомической близости левого предсердия и пищевода и локальное воспаление в стенке пищевода [30].

Кислотный рефлюкс вызывает локальный воспалительный процесс в стенке пищевода, который может напрямую влиять на вегетативную иннервацию слизистой оболочки пищевода, стимулировать прилегающие блуждающие нервы, а повреждение дистального отдела пищевода может дополнительно повысить чувствительность афферентных путей [30]. Повышенная вагусная активность, характерная для пациентов с ГЭРБ, создает аритмогенный субстрат, формируя электрическую нестабильность миокарда, и, таким образом, приводит к развитию ФП [30]. Кроме того, в патофизиологии ФП важную роль играют циркулирующие воспалительные цитокины, образующиеся при воспалении слизистой оболочки пищевода и влияющие, в свою очередь, на местные рецепторы, запуская рефлекторные механизмы аритмии [30]. Наблюдательные исследования показывают, что не симптомы ГЭРБ в целом, а именно эндоскопически подтвержденный эзофагит связан с повышенным риском ФП и может провоцировать аритмию [30].

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ В ЛЕЧЕНИИ ГЭРБ

Ингибиторы протонной помпы показаны при широком спектре заболеваний, связанных с повышенной кислотностью, таких как ГЭРБ, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также в составе схем эрадикации инфекции хеликобактер пилори (*H. pylori*). Все ИПП имеют одинаковый механизм действия, но при этом и свои фармакокинетические особенности [35]. Ингибиторы протонной помпы блокируют секрецию соляной кислоты, подавляя работу протонного насоса, находящегося в париетальных клетках желудка. Хотя механизм их действия схож, все ИПП имеют несколько разные участки связывания с Н-К-АТФазой [36]. Было установлено, что более длительное поддержание среднего внутрижелудочного pH более 3 или 4 имеет решающее значение для лечения кислотозависимых заболеваний и эрадикации инфекции *H. pylori* [37].

ИПП отличаются между собой особенностями трансформации неактивной молекулы в активную при разных значениях pH, что отражается на их селективности и, вероятно, безопасности [35]. Кроме того, все ИПП имеют разные периоды полувыведения: 24 ч – у омепразола и 46 ч – после приема пантопразола, что сказывается на стабильности блокады выработки соляной кислоты, а следовательно, и на антисекреторном эффекте [36]. Пантопразол – широко назначаемый ингибитор протонной помпы, достигает максимальной

концентрация в плазме крови через 2–4 ч, а его биодоступность составляет около 77% [38]. Пантопразол в дозе 40 мг демонстрировал значительно более высокий дневной и 24-часовой уровень внутрижелудочного pH в сравнении с омепразолом [36]. Применение ИПП является наиболее эффективным методом лечения как симптомов ГЭРБ, так и эрозивного эзофагита. Поддерживающую терапию на основе ИПП следует назначать пациентам с персистирующими симптомами ГЭРБ после завершения их курсового приема [39]. При приеме пантопразола в суточной дозе 40 мг показаны хорошие показатели заживления эрозий пищевода у пациентов с ГЭРБ [36].

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИПП

Хорошо известно, что семейство ферментов цитохрома P450 (CYP450) играет важную роль в метаболизме примерно 70–80% используемых в настоящее время лекарственных препаратов [40]. Было установлено, что генетический полиморфизм этих ферментов может оказывать значительное влияние на метаболизм некоторых из лекарственных препаратов, что приводит не только к различной выраженности фармакологического эффекта конкретного препарата, но и к различным межлекарственным взаимодействиям и даже различным побочным эффектам у пациентов [41].

Несмотря на то что ИПП метаболизируются обеими изоформами фермента CYP450 (CYP2C19 и CYP3A4), большинство исследований посвящены только изоформе CYP2C19, поскольку это основной фермент, участвующий в метаболизме препаратов этого класса [42]. CYP2C19 является основным ферментом в метаболизме ИПП, включая пантопразол. Этот фермент также участвует в метаболизме других классов лекарственных средств, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, бензодиазепины, антитромбоцитарные препараты (например, клопидогрел), противогрибковые препараты и др. [42]. Исследования показали, что одновременное применение клопидогрела и омепразола снижает антитромбоцитарный эффект клопидогрела, поскольку омепразол ингибирует фермент CYP450 2C19, который также превращает клопидогрел в его активный метаболит [43]. Наименьшее влияние на фермент CYP2C19 оказывает пантопразол, что минимизирует риски межлекарственного взаимодействия при совместном назначении с другими лекарственными препаратами [44]. Преобладающее число исследований подтверждают, что лица, принимающие ИПП, с большей вероятностью будут лучше реагировать на терапию пантопразолом как с позиции клинической эффективности, так и безопасности [44].

На сегодняшний день вопросы безопасности терапии ИПП, особенно у коморбидных пациентов, являются актуальной проблемой, особенно при длительном применении. Основные оценки безопасности при длительном применении ИПП были проведены в исследованиях

продолжительностью до 10 лет [45, 46]. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании сообщалось, что в течение 5–12 лет непрерывной терапии ИПП не возникало серьезных проблем с безопасностью, в т. ч. со стороны сердечно-сосудистой системы [46]. В рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием 17 598 человек со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваниями периферических артерий, которые получали антиагреганты и антикоагулянты, были случайным образом распределены в группы, которые получали пантопразол (40 мг в день, n = 8 791), с целью профилактики эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны или плацебо (n = 8 807) [47]. Оценивалась безопасность терапии пантопразолом при длительном приеме. Участники также были случайным образом распределены в группы, которые получали ривароксабан (2,5 мг два раза в день) с аспирином (100 мг один раз в день), ривароксабан (5 мг два раза в день) или только аспирин (100 мг). Собирали данные о развитии пневмонии, кишечных инфекциях, переломах, атрофии слизистой оболочки желудка, хронической болезни почек, сахарном диабете, хронической обструктивной болезни легких, деменции, сердечно-сосудистых заболеваниях, раке, госпитализациях и смертности от всех причин каждые 6 мес. Наблюдение за пациентами продолжалось в среднем 3,01 года [47]. В результате не было выявлено статистически значимых различий между группами пациентов, принимавших пантопразол и плацебо, в отношении побочных эффектов [47].

Как показано в рамках одноцентрового комбинированного исследования, ежедневная поддерживающая терапия пантопразолом в течение 15 лет приема при тяжелых кислотно-пептических заболеваниях была высокоэффективной и хорошо переносилась, при этом не было выявлено проблем с безопасностью терапии [45]. Оценка безопасности проводилась с использованием эндоскопических методов, клинического обследования, клинических лабораторных исследований, определения уровня гастрина в сыворотке крови, гистологического исследования слизистой оболочки желудка и количественного определения эндокринных клеток слизистой оболочки у 142 пациентов, получавших поддерживающее лечение пантопразолом в суточной дозе 40–160 мг [45]. Умеренная гипергастринемия не сопровождалась клинически значимыми изменениями слизистой оболочки желудка на протяжении всего периода терапии пантопразолом. Длительный прием пантопразола не повышает риск развития злокачественных новообразований. Таким образом, исследование показало, что ежедневная поддерживающая терапия пантопразолом в течение 15 лет эффективна, хорошо переносится и не вызывает опасений с точки зрения безопасности [45].

В Российской Федерации одним из лекарственных средств на основе пантопразола является препарат под торговым наименованием «Панум»; регистрационное удостоверение принадлежит индийской компании ЮНИК.

Согласно официальной инструкции на препарат, показаниями к применению являются: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивный гастрит; ГЭРБ; рефлюкс-эзофагит, синдром Золлингера – Эллисона, стрессовые язвы ЖКТ. При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни суточная доза составляет 40 мг однократно, возможно увеличение дозы до 80 мг/сут. В схеме поддерживающей терапии ГЭРБ суточная доза препарата Панум®, как правило, составляет 20 мг однократно. При комбинированной эрадикационной антихеликобактерной терапии у больных с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки препарат назначается по 40 мг 2 р/сут в комбинации с антибактериальными препаратами³. Эффективность и безопасность препарата Панум® у пациентов с ГЭРБ и другой гастроэнтерологической патологией

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ИПП занимают лидирующие позиции в лечении кислотозависимых заболеваний, и ГЭРБ в частности. Учитывая различные клинические формы ГЭРБ, возраст пациента и наличие сопутствующей патологии, в приоритете остаются представители ИПП, обладающие стабильным и длительным кислотоподавляющим эффектом, а также с отсутствием риска межлекарственного взаимодействия и нежелательных эффектов при длительном приеме.



Поступила / Received 28.04.2025

Поступила после рецензирования / Revised 12.05.2025

Принята в печать / Accepted 14.05.2025

³ https://www.vidal.ru/drugs/panum__17985?ysclid=mbc9bcwqqy938017773.

Список литературы / References

- Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med*. 2018;115(3):214–218. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30228725/>.
- Sharma P, Yadlapati R. Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: looking beyond acid. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1486(1):3–14. <https://doi.org/10.1111/nyas.14501>.
- Ивашкин ВТ, Трухманов АС, Маев ИВ, Драпкина ОМ, Ливзан МА, Мартынов АИ и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(5):111–135. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135>.
- Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Maev IV, Drapkina OM, Livzan MA, Martynov AI et al. Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, Scientific Community for Human Microbiome Research). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(5):111–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135>.
- Маев ИВ, Юренев ГЛ, Бурков СГ, Сергеева ТА. Бронхолегочные и орופарингеальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum*. 2006;(2):22–27. Режим доступа: <https://gastroscan.ru/literature/authors/1697>.
- Maev IV, Yurenev GL, Burkov SG, Sergeeva TA. Bronchopulmonary and oropharyngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum*. 2006;(2):22–27. (In Russ.) Available at: <https://gastroscan.ru/literature/authors/1697>.
- Абдулманапова ДН, Чамсутдинов НУ. Бронхолегочные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: особенности патогенеза, клиники и диагностики. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;(2):17. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=8611>.
- Abdulmanapova DN, Chamsutdinov NU. Bronchopulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease: pathogenesis, clinical and diagnostic. *Modern Problems of Science and Education*. 2013;(2):17. (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=8611>.
- Rogliani P, Sforza M, Calzetta L. The impact of comorbidities on severe asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(1):47–55. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000640>.
- Cazzola M, Rogliani P, Ora J, Calzetta L, Matera MG. Asthma and comorbidities: recent advances. *Pol Arch Intern Med*. 2022;132(4):16250. <https://doi.org/10.20452/pamw.16250>.
- Perotin JM, Whewey G, Tariq K, Azim A, Ridley Robert A, Ward JA et al. Vulnerability to acid reflux of the airway epithelium in severe asthma. *Eur Respir J*. 2022;60(2):2101634. Published 2022 Aug 4. <https://doi.org/10.1183/13993003.01634-2021>.
- Brew BK, Almquist C, Lundholm C, Andreasson A, Lehto K, Talley NJ, Gong T. Comorbidity of atopic diseases and gastro-oesophageal reflux: evidence of a shared cause. *Clin Exp Allergy*. 2022;52(7):868–877. <https://doi.org/10.1111/cea.14106>.
- Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Bronchodilators in subjects with asthma-related comorbidities. *Respir Med*. 2019;151:43–48. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.04.001>.
- Takada K, Matsumoto S, Kojima E, Iwata S, Okachi S, Ninomiya K et al. Prospective evaluation of the relationship between acute exacerbations of COPD and gastroesophageal reflux disease diagnosed by questionnaire. *Respir Med*. 2011;105(10):1531–1536. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.03.009>.
- Shimizu Y, Dobashi K, Kusano M, Mori M. Different gastroesophageal reflux symptoms of middle-aged to elderly asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *J Clin Biochem Nutr*. 2012;50(2):169–175. <https://doi.org/10.3164/jcbn.11-75>.
- Kim J, Lee JH, Kim Y, Kim K, Oh YM, Yoo KH et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study. *BMC Pulm Med*. 2013;13:51. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-51>.
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871–880. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269>.
- Kamble NL, Khan NA, Kumar N, Nayak HK, Daga MK. Study of gastro-oesophageal reflux disease in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease in India. *Respirology*. 2013;18(3):463–467. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02285.x>.
- Terada K, Muro S, Ohara T, Kudo M, Ogawa E, Hoshino Y et al. Abnormal swallowing reflex and COPD exacerbations. *Chest*. 2010;137(2):326–332. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0482>.
- Gross RD, Atwood CW Jr, Ross SB, Olszewski JW, Eichhorn KA. The coordination of breathing and swallowing in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(7):559–565. <https://doi.org/10.1164/rccm.200807-1139OC>.
- Ward C, Forrest IA, Brownlee IA, Johnson GE, Murphy DM, Pearson JP et al. Pepsin like activity in bronchoalveolar lavage fluid is suggestive of gastric aspiration in lung allografts. *Thorax*. 2005;60(10):872–874. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.036426>.
- Timms C, Thomas PS, Yates DH. Detection of gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in patients with obstructive lung disease using exhaled breath profiling. *J Breath Res*. 2012;6(1):016003. <https://doi.org/10.1088/1752-7155/6/1/016003>.
- Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Smoking and gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(8):837–842. <https://doi.org/10.1097/00042737-200012080-00002>.

21. El-Serag H, Hill C, Jones R. Systematic review: the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in primary care, using the UK General Practice Research Database. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(5):470–480. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03901.x>.
22. Lee AL, Goldstein RS. Gastroesophageal reflux disease in COPD: links and risks. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1935–1949. <https://doi.org/10.2147/COPD.S77562>.
23. Jung HK, Choong RS, Talley NJ. Gastroesophageal reflux disease and sleep disorders: evidence for a causal link and therapeutic implications. *J Neurogastroenterol Motil.* 2010;16(1):22–29. <https://doi.org/10.5056/jnm.2010.16.1.22>.
24. Linz D, Hohl M, Nickel A, Mahfoud F, Wagner M, Ewen S et al. Effect of renal denervation on neurohumoral activation triggering atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Hypertension.* 2013;62(4):767–774. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01728>.
25. Demeter P, Pap A. The relationship between gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea. *J Gastroenterol.* 2004;39(9):815–820. <https://doi.org/10.1007/s00535-004-1416-8>.
26. Chen CH, Lin CL, Kao CH. Association between gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease: A nationwide population-based analysis. *Medicine.* 2016;95(27):e4089. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004089>.
27. Teragawa H, Oshita C, Ueda T. History of gastroesophageal reflux disease in patients with suspected coronary artery disease. *Heart Vessels.* 2019;34(10):1631–1638. <https://doi.org/10.1007/s00380-019-01413-1>.
28. Castell DO. Chest pain of undetermined origin: overview of pathophysiology. *Am J Med.* 1992;92(5A):2S–4S. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)80049-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)80049-6).
29. Oparin A, Vnukova A. The Role of Endothelial Dysfunction in the Mechanism of Gastroesophageal Reflux Disease Development in Patients with Ischemic Heart Disease. *Acta Clin Croat.* 2017;56(4):635–639. <https://doi.org/10.20471/acc.2017.56.04.08>.
30. Linz D, Hohl M, Vollmar J, Ukena C, Mahfoud F, Böhm M. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: the cardiogastric interaction. *Europace.* 2017;19(1):16–20. <https://doi.org/10.1093/europace/euw092>.
31. Schäfer A, Bauersachs J. Endothelial dysfunction, impaired endogenous platelet inhibition and platelet activation in diabetes and atherosclerosis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2008;6(1):52–60. <https://doi.org/10.2174/15701610878331295>.
32. Khomenko L, Vnukova A, Dvoishkina Y. Features of endothelial dysfunction in elderly persons with coronary heart disease and concomitant gastroesophageal reflux disease. *Georgian Med News.* 2019;(287):78–82. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30958293/>.
33. Mungan Z, Pinarbaşı Şimşek B. Which drugs are risk factors for the development of gastroesophageal reflux disease?. *Türk J Gastroenterol.* 2017;28(Suppl 1):S38–S43. <https://doi.org/10.5152/tjg.2017.11>.
34. Gillinov AM, Rice TW. Prandial atrial fibrillation: off-pump pulmonary vein isolation with hiatal hernia repair. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(5):1836–1838. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)01434-6](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)01434-6).
35. Бордин ДС. Как выбрать ингибитор протонной помпы больному ГЭРБ? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;(2):53–58. Режим доступа: <https://gastroscan.ru/literature/authors/4602>.
- Bordin DS. How to select a proton pump inhibitor to a patient with GERD? *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2010;(2):53–58. (In Russ.) Available at: <https://gastroscan.ru/literature/authors/4602>.
36. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10(6):528–534. <https://doi.org/10.1007/s11894-008-0098-4>.
37. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Kodaira C, Nishino M, Ikuma M et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy. *Helicobacter.* 2007;12(4):317–323. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2007.00508.x>.
38. El Roubi N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(4):447–460. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1461835>.
39. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(3):308–329. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444>.
40. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013;138(1):103–141. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>.
41. Preissner SC, Hoffmann MF, Preissner R, Dunkel M, Gewiess A, Preissner S. Polymorphic cytochrome P450 enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy. *PLoS ONE.* 2013;8(12):e82562. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082562>.
42. Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev.* 2009;41(2):89–295. <https://doi.org/10.1080/03602530902843483>.
43. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLOpidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(3):256–260. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.06.064>.
44. Jonaitis P, Jonaitis L, Kupcinskas J. Role of Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 2C19 in Pantoprazole Metabolism and Pantoprazole-based *Helicobacter pylori* Eradication Regimens. *Curr Drug Metab.* 2020;21(11):830–837. <https://doi.org/10.2174/1389200221666200514081442>.
45. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05106.x>.
46. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, Fiocca R, Hatlebakk JG, Hasselgren B et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(11):1162–1174. <https://doi.org/10.1111/apt.13194>.
47. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovskaya O et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology.* 2019;157(3):682–691.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.056>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.Б. Селиванова, Н.Г. Потешкина

Написание текста – Г.Б. Селиванова

Сбор и обработка материала – Г.Б. Селиванова

Обзор литературы – Г.Б. Селиванова

Анализ материала – Г.Б. Селиванова, Н.Г. Потешкина

Редактирование – Г.Б. Селиванова

Утверждение окончательного варианта статьи – Г.Б. Селиванова, Н.Г. Потешкина

Contribution of authors:

Concept of the article – Galina B. Selivanova, Nataliya G. Poteschkina

Study concept and design – Galina B. Selivanova

Text development – Galina B. Selivanova

Collection and processing of material – Galina B. Selivanova

Literature review – Galina B. Selivanova

Material analysis – Galina B. Selivanova, Nataliya G. Poteschkina

Editing – Galina B. Selivanova

Approval of the final version of the article – Galina B. Selivanova, Nataliya G. Poteschkina

Информация об авторах:

Селиванова Галина Борисовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры общей терапии Института непрерывного образования и профессионального развития, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; galina.selivanova@rambler.ru

Потешкина Наталия Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей терапии Института непрерывного образования и профессионального развития, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; директор Университетской клиники общей терапии, Городская клиническая больница №52; 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3; nat-pa@yandex.ru

Information about the authors:

Galina B. Selivanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of General Therapy at the Institute of Continuing Education and Professional Development, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; galina.selivanova@rambler.ru

Nataliya G. Poteshkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Therapy at the Institute of Continuing Education and Professional Development, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Director of the University General Therapy Clinic, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya St., Moscow, 123182, Russia; nat-pa@yandex.ru