

На правах рукописи



Кургузова Дарья Олеговна

**Влияние кинетики высвобождения омепразола из лекарственных форм
на его фармакокинетику, химическую стабильность кларитромицина
и эффективность лечения неэрозивной рефлюксной болезни**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Сереброва Светлана Юрьевна

Официальные оппоненты:

Бакулина Наталья Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, проректор по науке и инновационной деятельности, кафедра внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации, заведующая кафедрой

Дехнич Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения, кафедра факультетской терапии, профессор кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «23» декабря 2025 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время при лечении кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) пищеварительного тракта, в частности язвенной болезни, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ее формы – неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ), – применяются лекарственные препараты нескольких фармакологических групп. Они обладают различными механизмами действия, но за счет фармакодинамических взаимодействий друг с другом оказывают совокупный заживляющий эффект в отношении слизистых оболочек верхних отделов пищеварительного тракта с устранением доказанного патогена, – *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). В связи с большим количеством назначений и в рамках возникающих проблем эффективности лечения основное внимание исследователей привлекают ингибиторы протонной помпы (ИПП) и кларитромицин. Из-за кислотонеустойчивости ИПП (например, омепразола), которые в желудочной среде образуют либо неактивные производные, либо нестабильные активные формы, неспособные достичь секреторных канальцев париетальных клеток для связывания с протонной помпой, эти препараты выпускают в формах с кишечнорастворимым полимерным покрытием. Однако стабильность таких покрытий в различных средах растворения варьируется. Курсовое применение самих ИПП постепенно повышает среднесуточные значения внутрижелудочного $\text{pH} \geq 4$, т.е. создает условия, в которых действующие вещества при преждевременном высвобождении из лекарственных форм в желудке могут деградировать в умеренно кислой среде (El Sayed A. et al., 2007). С другой стороны, кларитромицин, не имеющий кишечнорастворимой оболочки, является кислотонеустойчивым препаратом, назначаемым при эрадикации *H. pylori* совместно с ИПП, повышающими pH среды желудка. Влияние фармакодинамических эффектов последних на биофармацевтические свойства референтного и воспроизведенных препаратов кларитромицина необходимо изучить и сравнить (Manani R. O., 2017).

В связи с вышеизложенным необходимо оценить влияние кинетики высвобождения омепразола из лекарственных форм на его собственную фармакокинетику, эффективность лечения КЗЗ на примере НЭРБ и на химическую стабильность кларитромицина в кислых средах с различными pH . Ввиду широкого применения воспроизведенных лекарственных средств (ВЛС) целесообразно включить в исследования не только оригинальные препараты, но и воспроизведенные разными производителями.

Доказательство биоэквивалентности ВЛС в кишечнорастворимых лекарственных формах подразумевает подтверждение их фармацевтической эквивалентности с оригинальным препаратом. Критерии включают соответствие характеристик активного вещества, состава, лекарственной формы и способа применения при обязательном соблюдении стандартов Good Manufacturing Practice (GMP, Надлежащая производственная практика). При проведении

исследования биоэквивалентности лекарственного препарата (ЛП) или исследования его терапевтической эквивалентности должно быть доказано отсутствие клинически значимых различий фармакокинетики и (или) эффективности и безопасности ЛП для медицинского применения (Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 26.12.2024) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.03.2025); Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 (ред. от 12.04.2024) «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза»). Процесс регистрации воспроизведенного лекарственного препарата по правилам Евразийского экономического союза (ЕАЭС) впервые требует проведения экспертизы качества лекарственных препаратов, включающей Тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР) воспроизведенного и референтного препаратов с использованием 3 сред растворения – буферных растворов с рН 1,2, рН 4,5 и рН 6,8 [3, 4]. Среда со среднекислым значением рН ранее в аналогичных процедурах (исключая «Биовейвер») не использовалась; она моделирует среду желудка в постпрандиальных условиях, не очень применимых в отношении ИПП, так как они (кроме рабепразола) после еды не назначаются. Биоэквивалентность лекарственных препаратов, применяемых при лечении КЗЗ, изучается не в целевых группах пациентов, а с участием здоровых добровольцев, у которых отсутствуют патофизиологические факторы, способные изменять фармакокинетику лекарственных препаратов (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 (ред. от 12.04.2024) «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза»). Таким образом, влияние ряда патофизиологических факторов, присущих больным с КЗЗ, на фармакодинамику лекарственных препаратов, в частности, в кишечнорастворимых оболочках, в исследованиях биоэквивалентности не изучается.

В Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 (ред. от 12.04.2024) «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза», Приложение № 10, в пп. 54–57 предписывают изучать «биофармацевтические свойства, характеристики лекарственных форм лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением в случае если предполагается их применение с препаратами, влияющими на функции желудочно-кишечного тракта», а также применение у пациентов с заболеваниями, сопровождающимися существенными функциональными нарушениями пищеварительного тракта; при этом необходимо исключать риск быстрого непредвиденного высвобождения (сброса дозы). Некоторые из таких факторов были определены и получили научную оценку, представленную в данном диссертационном исследовании.

Степень разработанности темы исследования

Лечение КЗЗ, как уже было упомянуто выше, базируется на применении комбинированной фармакотерапии, ключевую роль в которой играют ИПП и антибактериальные средства, в частности кларитромицин, в рамках эрадикации *H. pylori*. Несмотря на широкую распространенность данной терапевтической стратегии, обеспечение стабильной эффективности как таковой сталкивается с рядом нерешенных фундаментальных и прикладных проблем, потенциальным решением которых является комплексный эмпирико-теоретический сравнительный подход к рассмотрению фармацевтических свойств референтных и воспроизведенных препаратов разных производителей. В контексте проводимой политики импортозамещения требуется особое внимание скрытым дефектам воспроизведенных препаратов, которые не обнаруживаются в ходе стандартных регистрационных исследований.

Цель и задачи исследования

Целью исследования является оптимизация фармакотерапевтической эффективности препаратов омепразола разных производителей при лечении КЗЗ и эрадикации *H. pylori*.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительную модельную ТСКР-оценку влияния патологического дуоденогастрального рефлюкса (ПДГР) на стабильность кишечнорастворимых лекарственных форм (кишечнорастворимых таблеток и капсул) препаратов омепразола разных производителей в среде желудка.
2. Провести сравнительную модельную ТСКР-оценку влияния фармакологической кислотосупрессии на стабильность кишечнорастворимых лекарственных форм (кишечнорастворимых таблеток и капсул) препаратов омепразола разных производителей в среде желудка.
3. Изучить фармакокинетику омепразола разных производителей у пациентов с НЭРБ.
4. Изучить влияние 7-дневного применения стандартных доз препаратов омепразола разных производителей на симптомы и качество жизни пациентов с НЭРБ.
5. Оценить взаимосвязь выявленных различий кинетики высвобождения омепразола из лекарственных форм, его фармакокинетики и клинической эффективности при 7-дневном применении препаратов разных производителей в стандартных суточных дозах у пациентов с НЭРБ.
6. Оценить в ТСКР количественные различия кларитромицина, определяемого в средах, имитирующих среду желудка при эффективной и неэффективной блокаде кислотопродукции.

Научная новизна

Впервые выполнено модельное фармацевтическое и клинико-фармакологическое исследование, оценивающее влияние ПДГР и медикаментозной кислотосупрессии на

высвобождение омепразола из кишечнорастворимых лекарственных форм, его фармакокинетику и качество жизни пациентов с НЭРБ.

Впервые с помощью ТСКР-модели показана возможность высвобождения в желудке омепразола из лекарственных форм ряда воспроизведенных препаратов на фоне высокоамплитудных колебаний внутрижелудочного рН при ПДГР. В нашем исследовании курсовой прием воспроизведенного препарата с такими свойствами по сравнению с референтным в первый и седьмой день сопровождался достижением более низких концентраций омепразола в плазме крови во всех временных точках, статистически достоверно более низкими значениями C_{\max} , AUC, а на седьмой день – менее выраженными купированием симптомов НЭРБ и менее эффективным повышением качества жизни пациентов.

Впервые с помощью ТСКР-модели продемонстрирована возможность самоиндукции внутрижелудочного высвобождения действующего вещества из лекарственных форм у ряда воспроизведенных препаратов омепразола с кишечнорастворимыми оболочками, разрушающимися в средах с умеренно кислыми значениями рН. В нашем исследовании, несмотря на достоверную клиническую эффективность, курсовой прием воспроизведенного препарата с такими свойствами по сравнению с референтным при отсутствии различий фармакокинетических параметров в первый день исследования на седьмые сутки приема сопровождался достижением более низких концентраций омепразола в плазме крови во всех временных точках, статистически достоверно более низкими значениями C_{\max} , AUC, менее выраженными купированием симптомов заболевания и менее эффективным повышением качества жизни пациентов.

Впервые обоснована возможность развития псевдорезистентности *H. pylori* к кларитромицину фактом вероятного применения макролида совместно с ИПП с разрушающимися в умеренно кислой среде кишечнорастворимыми оболочками, высвобождающими кислонеустойчивый ИПП в желудке с утратой антисекреторного эффекта, необходимого для реализации фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия кислонеустойчивого кларитромицина и ИПП в составе схем эрадикации *H. pylori*. Таким образом, описан механизм каскадной утраты фармакодинамических эффектов взаимодействующих компонентов тройной схемы эрадикационной терапии при несоблюдении должных фармацевтических свойств кишечнорастворимых лекарственных форм ИПП.

Теоретическая и практическая значимость работы

Примененные в диссертационном исследовании методики и полученные результаты могут формировать методический подход и примеры его практического применения для ряда рекомендаций, обозначенных в Приложении № 10 к Правилам проведения исследований

биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 85, а именно:

«54. Если лекарственный препарат с модифицированным высвобождением для приема внутрь предполагается применять совместно с другими лекарственными препаратами, влияющими на функции желудочно-кишечного тракта... необходимо исследовать функциональные характеристики лекарственной формы с модифицированным высвобождением для приема внутрь в условиях совместного применения с другими лекарственными препаратами.

55. Если лекарственный препарат с модифицированным высвобождением для приема внутрь предназначен для применения у пациентов с заболеваниями, сопровождающимися выраженными нарушениями функции желудочно-кишечного тракта, то биофармацевтические свойства такого лекарственного препарата должны быть дополнительно изучены у этой группы пациентов.

56. Быстрое непредвиденное высвобождение всего количества или значительной части действующего вещества, содержащегося в лекарственной форме с модифицированным высвобождением, называют быстрым высвобождением дозы (сбросом дозы). В зависимости от показания к применению и терапевтического диапазона действующего вещества лекарственного препарата быстрое высвобождение дозы может создавать существенный риск для пациентов ввиду снижения безопасности и (или) уменьшения эффективности такого лекарственного препарата.

57. Необходимо исключить риск возникновения непредвиденного высвобождения, приводящего к непредусмотренной экспозиции лекарственных форм с модифицированным высвобождением... необходимо доработать состав и (или) доработать метод производства лекарственного препарата для предотвращения такого биофармацевтического недостатка лекарственной формы» [Решение Евразийского экономического союза].

Данные комбинированного модельного фармацевтического и клинико-фармакологического исследования факторов влияния ПДГР и фармакологической кислотосупрессии на высвобождение омепразола из кишечнорастворимых лекарственных форм, его фармакокинетику и качество жизни пациентов с НЭРБ могут представлять практическую значимость в сфере принятия управленческих решений в экспертных организациях и на фармацевтических производствах, а также могут использоваться в образовательном процессе по медицинским специальностям. Практическая значимость диссертационной работы состоит также в описании рисков назначения кларитромицина для эрадикации *H. pylori*, не связанных с резистентностью патогена к этому макролиду, что должно учитываться при выборе схем лечения.

Методология и методы исследования

Данная диссертационная работа выполнена согласно правилам и принципам доказательной медицины. В доклинической части работы (ТСКР препаратов омепразола и кларитромицина)

проводилось количественное определение омепразола в 762 пробах и кларитромицина в 420 пробах. При проведении фармакокинетического исследования было собрано 756 образцов крови, в плазме которой проводилось количественное определение омепразола. Все этапы ТСКР и фармакокинетического исследования (кроме сбора биологических образцов) выполнены специалистами отдела фармакокинетики Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, ведущим аналитиком, к.б.н. Г.Ф. Василенко и начальником отдела, к.б.н. Л.М. Красных при непосредственном участии автора диссертационной работы. В клинической части работы приняли участие 54 пациента с НЭРБ в возрасте от 18 лет мужского и женского пола, которым был предложен прием препаратов омепразола разных производителей в течение 7 дней, на фоне которого проводились общеклинические исследования, двукратно проводилось фармакокинетическое исследование, а также заполнялись опросники RSI, GERD-Q, GERD-HRQL, визуально-аналоговая шкала (ВАШ) интенсивности изжоги.

Клиническая часть диссертационной работы была проведена в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Личный вклад автора

Автор организовывала и лично принимала участие в реализации всех этапов проведения диссертационного исследования: формулировала актуальность, формировала концепцию, цель, задачи и дизайн исследования, участвовала в выборе и предоставлении лекарственных препаратов для фармацевтических, фармакокинетического и клинического исследований, самостоятельно и в полном объеме проводила клиническое исследование и сбор образцов крови для фармакокинетического исследования. Д.О. Кургузова участвовала в информационно-аналитическом поиске патофизиологических факторов, характерных для кислотозависимых заболеваний пищеварительного тракта и способных влиять на высвобождение лекарственных препаратов из лекарственных форм и на лекарственные взаимодействия. Автор сама обработала полученные результаты, опубликовала их и внедрила в лекционно-практические материалы подготовки обучающихся клинической фармакологии и фармакотерапии

Положения, выносимые на защиту

1. В ТСКР с моделями ПДГР и фармакологической кислотосупрессии выявляются лекарственные препараты омепразола, действующее вещество которых преждевременно высвобождается из кишечнорастворимых лекарственных форм в моделируемых условиях.
2. Различия в кинетике высвобождения лекарственных препаратов омепразола оказывают прямое воздействие на его фармакокинетику.

3. Различия в кинетике высвобождения лекарственных препаратов омепразола и следующие за ними фармакокинетические изменения влияют на клиническую эффективность назначения омепразола у пациентов с НЭРБ: более низкие концентрации омепразола в крови ведут к менее активному купированию симптомов НЭРБ и менее интенсивному улучшению качества жизни пациентов.

4. Способность к самоиндуцированию при курсовом применении воспроизведенными препаратами омепразола условий для собственного высвобождения в желудке со снижением достигаемых концентраций данного ИПП в крови и его антисекреторного эффекта формирует вероятность развития псевдорезистентности *H. pylori* к кислотонеустойчивому кларитромицину (за счет критического снижения концентраций в среде, имитирующей среду желудка) при применении соответствующих схем эрадикации.

5. Наличие различий кинетики высвобождения лекарственных препаратов омепразола необходимо принимать во внимание в качестве фактора, способного оказать потенциальное влияние на интенсивность результатов лечения КЗЗ и инфекции *H. pylori*.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки): п. 2. Разработка и фармакологическая валидация экспериментальных моделей патологических состояний; п. 6. Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека; п. 8. Исследование фармакодинамики лекарственных средств в клинике, включая оценку чувствительности возбудителей, вызывающих различные заболевания у человека, к химиопрепаратам; п. 11. Исследование биоэквивалентности лекарственных средств у здоровых добровольцев и пациентов; п. 13. Изучение клинической эффективности лекарственных средств у пациентов с различными заболеваниями в открытых, двойных слепых, рандомизированных, сравнительных и/или плацебо-контролируемых исследованиях; п. 17. Изучение влияния лекарственных средств на качество жизни пациентов и здоровых добровольцев. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности.

Степень достоверности и апробация результатов

Необходимая степень достоверности результатов диссертационной работы достигнута в связи с достаточным для фармакокинетического и фармакодинамического исследований количеством пациентов, включенных в исследование, достаточным объемом современных инструментальных и лабораторных исследований. Применялись современные и широко

используемые в гастроэнтерологической практике опросники. ТСКР и определение омепразола в крови проводилось в лабораторных условиях на современном оборудовании и в полном соответствии с требованиями соответствующей нормативной документации. Обработка полученных результатов исследования произведена в соответствии с рекомендуемыми методами статистического анализа медико-биологических исследований. Используемые методы научного анализа отвечают поставленным цели и задачам. Практические рекомендации и выводы соответствуют цели и задачам диссертационного исследования и полученным результатам лабораторных исследований и клинического наблюдения.

Апробация работы состоялась на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 03.07.2025 г.

Связь диссертации с основными научными темами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно-исследовательской программой кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Утверждение темы диссертации первично осуществлено на заседании Ученого совета Института фармации и трансляционной медицины Мультидисциплинарного центра клинических и медицинских исследований Международной школы «Медицина будущего» Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (протокол №1 от 25.09.2017). Изменение темы диссертации (без изменения метода и дизайна исследования) осуществлено на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (протокол №8 от 06.05.2025).

Внедрение результатов в практику

Основные положения диссертационной работы нашли практическое применение в учебном процессе и научной деятельности кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского Сеченовского Университета.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе: 4 статьи в журналах, включенных в международную базу Scopus; 3 статьи в журналах, включенных в базу RSCI; 1 иная публикация.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав («Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение собственных результатов»), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений («Приложение А», «Приложение Б», «Приложение В»). Работа проиллюстрирована 31 таблицей (29 таблиц в тексте и 2 таблицы в Приложениях) и 23 рисунками (22 рисунка в тексте и 1 в Приложении). Библиографический указатель включает 202 работы, из них на русском языке – 95 источников, 107 работ на английском языке.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Тест сравнительной кинетики омепразола и кларитромицина с моделями фармакологической кислотосупрессии и патологического дуоденогастрального рефлюкса проведен с применением сред растворения, имитирующих среду желудка при фармакологической блокаде (курсовое применение ИПП) и базальном уровне (отсутствие фармакодинамического эффекта ИПП) кислотопродукции. Также в отношении препаратов омепразола применялась ТСКР-модель ПДГР для оценки его влияния на стабильность кишечнорастворимых лекарственных форм; модель основана на данных Fuchs K.H. et al. (1991) и справочных сведений о фармакокинетике омепразола. Использована методика, описанная в прекращенном патенте на изобретение RU 2629397 С; ТСКР проводился совместно с сотрудниками ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ (бывший правообладатель) в рамках Договора о сотрудничестве № 25 от 21.06.2021 г.

Исследуемые лекарственные препараты (приобретены в аптечной сети г. Москвы):

Омепразол – 10 препаратов разных производителей (20 мг, кишечнорастворимые таблетки/капсулы), зарегистрированных в РФ. По результатам ТСКР для дальнейших исследований (клинический этап) отобраны два препарата, демонстрирующие различное высвобождение в моделях ПДГР и фармакологической кислотосупрессии (оВЛС1, оВЛС2). Референтный препарат (оРП) – Лосек® МАПС (AstraZeneca AB, Швеция).

Кларитромицин – 4 препарата разных производителей (500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой) (ВЛС1-ВЛС4). Референтный препарат (РП) – Клацид® (Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия).

Идентифицирующая информация о производителях ВЛС не раскрывается.

В отношении сравниваемых препаратов проведены двухэтапные ТСКР. Препараты омепразола на 1 этапе помещали в хлористоводородную кислоту с $\text{pH } 1,2 \pm 0,05$ на 2 часа, затем переносили в фосфатно-буферный раствор с $\text{pH } 7,0 \pm 0,05$ и проводили отбор проб через 4, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 минут; на 2 этапе – помещали в фосфатный буфер с $\text{pH } 4,0 \pm 0,05$ на 2 часа с последующим переносом в фосфатный буфер с $\text{pH } 7,0 \pm 0,05$ и отбором проб в те же временные точки. Препараты кларитромицина на 1 этапе помещали в хлористоводородную кислоту с $\text{pH } 1,2 \pm 0,05$ и проводили отбор проб через 10, 15, 20, 30, 45 и 60 минут; на 2 этапе – помещали в фосфатный буфер с $\text{pH } 4,0 \pm 0,05$ и проводили отбор проб в те же временные точки.

Оборудование и обработка данных: изучение сравнительной кинетики высвобождения проводили с использованием прибора ERWEKA DT 600 (Германия). Для количественного определения омепразола и кларитромицина в анализах использовали жидкостной хроматограф Agilent 1200 (США). Количество действующих веществ в пробах определяли методом ВЭЖХ. Статистическую обработку проводили с применением пакета Microsoft Office Excel 2017. Для подтверждения сходства профилей растворимости использовали фактор сходимости (f_2): профили растворения считали подобными, если значение фактора сходимости f_2 находилось в диапазоне от 50 до 100.

Клиническое исследование фармакокинетики и сравнительной эффективности референтного и двух воспроизведенных препаратов омепразола, продемонстрировавших наибольшие отличия параметров растворения в ТСКР, проводилось на учебно-клинических базах кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 50 лет; ИМТ 18,5–29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$; установленный на основании жалоб и результатов эндоскопического исследования диагноз НЭРБ; эффективность купирования изжоги антисекреторными препаратами или антацидами (анамнестически); количество баллов по опроснику GERD-Q ≥ 8 ; понимание пациентом сути исследования и готовность следовать рекомендациям; предоставление письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие осложнений ГЭРБ (стриктур, язв, пищевода Баррета); наличие атипичных форм и внепищеводных проявлений ГЭРБ (боль в грудной клетке, не связанная с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, хронический кашель, бронхиальная астма, хронический фарингит, ларингит, выраженная отрыжка); сумма баллов по опроснику «Индекс симптомов рефлюкса» (Reflux symptom index (RSI)): больше 9; хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте (за исключением аппендэктомии); острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до начала исследования; наличие желудочно-

кишечных кровотечений на момент скрининга и в анамнезе; антисекреторная терапия с использованием ИПП и/или блокатора H₂-гистаминовых рецепторов менее чем за 30 дней до скрининга; наличие противопоказаний к назначению ИПП; анамнестические данные о непереносимости ИПП и/или рефрактерности при приеме; тяжелые заболевания печени и почек, сердечная недостаточность; прием более чем 10 ед. алкоголя в неделю (где каждая единица равна 50 мл крепких алкогольных напитков или 500 мл пива) или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами; курение более 10 сигарет в день; необходимость приема лекарственных средств, метаболизирующихся с участием изоформ 2C19 и 3A4 цитохрома P450, в период участия в исследовании; прием нестероидных противовоспалительных средств на регулярной основе; наличие фонового онкологического заболевания; дегидратация вследствие диареи, рвоты или другой причины в течение последних 24 ч до первого приема референтного или исследуемого препарата; невозможность установки венозного катетера для забора образцов крови (например, вследствие заболеваний кожи в местах венепункции); беременность или лактация; психические, физические и прочие причины, не позволяющие адекватно оценивать свое поведение и правильно выполнять условия протокола исследования; любая причина, которая, по мнению врача-исследователя, будет препятствовать участию добровольца в исследовании.

Критерии исключения: включение пациента в исследование с нарушением критериев включения/невключения; развитие НЯ/СНЯ, в результате которых дальнейшее участие пациента в исследовании нежелательно или невозможно (по мнению врача-исследователя); рвота или диарея в течение 8 часов после приема референтного или исследуемого препарата; пропуск отбора двух и более образцов крови для фармакокинетического анализа в течение всего периода исследования; возникновение системного заболевания (не связанного с исследуемым лекарственным препаратом, но диагностированного во время исследования), для лечения которого необходимо назначение других лекарственных препаратов, метаболизирующихся с участием изоформ 2C19 и 3A4 цитохрома P450; беременность; несоблюдение пациентом установленных требований исследования, правил пребывания на клинической базе; отказ пациента от участия в исследовании.

Рандомизация методом закрытых конвертов осуществлялась в три группы: 1 - референтный препарат (оРП) – Лосек МАПС, в группу 2 - оВЛС1, или в группу 3 - оВЛС2. План проводимых мероприятий и исследований представлен на рисунке 1.

В День 1 и День 7 исследования после выполнения указанных в Таблице 1 процедур и заполнения опросников утром натощак за 15 минут до приема оРП, оВЛС1 или оВЛС2 производился отбор пробы крови. Далее каждый участник исследования принимал натощак 1

таблетку или капсулу исследуемого лекарственного препарата или ВЛС в дозе 20 мг. Далее прием препарата производился ежедневно на протяжении 7 дней.

Процедуры	Скрининг (-7 дней до Дня 1)	День 1	День 7
Ознакомление с Информацией для пациента, подписание Информированного согласия	V		
Опрос, осмотр пациента, изучение медицинской документации	V	V	V
Заполнение опросника RSI	V		
Заполнение опросника GERD-Q	V	V	V
Оценка соответствия критериям включения и невключения	V	V	V
Рекомендации не применять лекарственные препараты, снижающие внутрижелудочную кислотопродукцию, на протяжении всего исследования и воздерживаться от приема пищи после 20:00 в день, предшествующий Дню 1 и Дню 7	V		
Оценка наличия критериев исключения		V	V
Заполнение опросника GERD-HRQL	V	V	V
Рекомендации по заполнению визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) интенсивности изжоги в Дни 1-6 (заполняется в конце периодов между приемами соответственно I и II, II и III, III и IV, IV и V, V и VI, VI и VII доз омепразола)		V	
Рандомизация; включение пациента в группы 1, 2 или 3		V	
Прием натошак 20 мг омепразола (РП, ВЛС1 или ВЛС2)		V	V
Взятие образцов крови для фармакокинетического исследования до и после приема 20 мг омепразола		V	V
Прием в исследовательском центре стандартного завтрака через 2 часа после приема 20 мг омепразола, обед и ужин		V	V
Выдача соответствующего группе препарата омепразола для самостоятельного приема по 20 мг/сут.		V	V

Рисунок 1 – Дизайн исследования фармакокинетики и фармакодинамики омепразола у пациентов с НЭРБ, получающих оРП, оВЛС1, оВЛС2

Отбор проб крови для фармакокинетического исследования проводился в дни 1 и 7 в следующих временных точках: за 15 минут до приема препарата, спустя 30 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа, 6 часов, 8 часов после приема препарата. Определение омепразола в плазме крови проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1200 с масс-спектрометрическим детектированием Agilent MS 6140 (США). Пробоподготовку биопроб осуществляли методом осаждения белков. Количественное определение омепразола проводили методом абсолютной калибровки.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ТСКР препаратов омепразола разных производителей с модельной оценкой влияния среды желудка при надлежащей и неудовлетворительной курсовой блокаде кислотопродукции ингибиторами протонной помпы и воздействия ПДГР

При изучении кинетики высвобождения омепразола из исследуемых препаратов в среде растворения с рН $7,0 \pm 0,05$ (предварительная экспозиция с рН $1,2 \pm 0,05$) было установлено, что имеются существенные различия в динамике высвобождения омепразола из препаратов оВЛС1 и оВЛС2 по сравнению с препаратом оРП. Из препарата оВЛС1 уже на 4-й минуте в среду растворения переходит более 80% омепразола, из препарата оВЛС2 – на 10-й минуте, а из оРП –

на 30-й минуте. Препараты оВЛС1, оВЛС2 признаны не эквивалентными референтному в заданных условиях ($f_2 < 50$). Ранее, через 4 минуты после начала экспозиции, высвобождение большей части омепразола из оВЛС1 говорит о неустойчивости его лекарственной формы в модели ПДГР. Далее определялись концентрации омепразола в среде растворения с pH 7,0 после 2-х часовой экспозиции исследуемых препаратов в растворе с pH 4,0. Препараты оВЛС1, оВЛС2 признаны неэквивалентными оРП в заданных условиях ($f_2 < 50$). Полное высвобождение омепразола оВЛС2 в среде растворения с pH $4,0 \pm 0,05$ и, соответственно, отсутствие каких-либо его концентраций в среде с pH $7,0 \pm 0,05$ говорило о неустойчивости его кишечнорастворимой лекарственной формы в модели фармакологической кислотосупрессии. Сравнение параметров и усредненных профилей растворения оРП, оВЛС1 и оВЛС2 представлено на рисунке 2.

Таким образом, модельная оценка отдельных патофизиологических процессов, характерных для КЗЗ, свидетельствовала о неустойчивости кишечнорастворимых пеллет омепразола ряда производителей в моделях «Патологический дуоденогастральный рефлюкс» и «Фармакологическая кислотосупрессия».

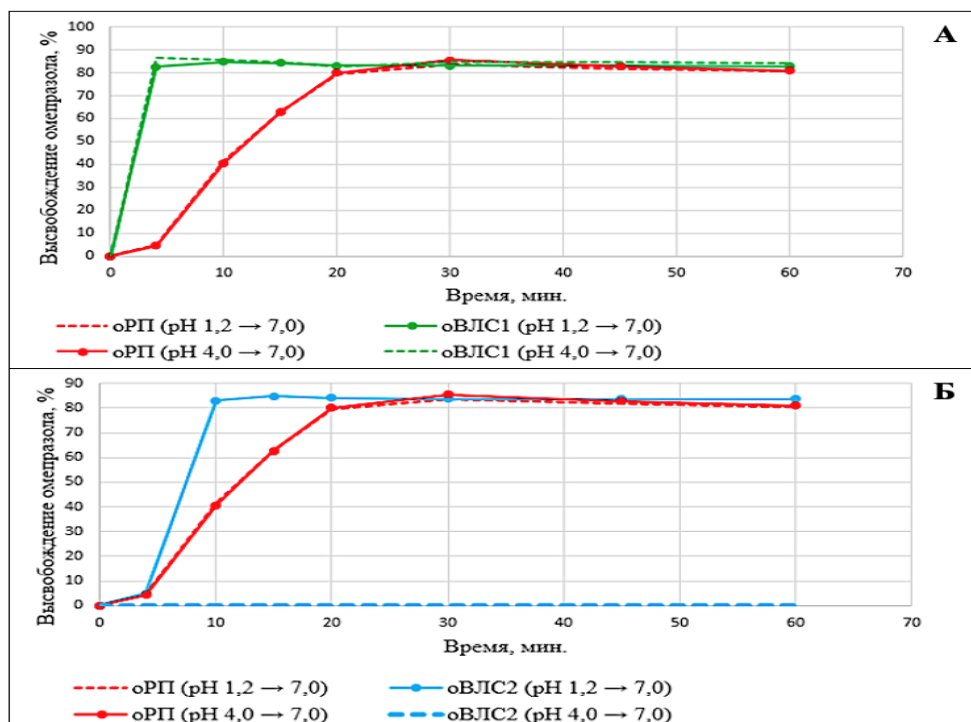


Рисунок 2 – Усредненные профили растворения препаратов оРП, оВЛС1 (А); оРП, оВЛС2 (Б) в среде растворения с pH = $7,0 \pm 0,05$ после двухчасового выдерживания в сильно кислой среде с pH $1,2 \pm 0,05$ и умеренно кислой среде с pH $4,0 \pm 0,05$

Фармакокинетика и влияние на качество жизни препаратов омепразола разных производителей у больных с неэрозивной рефлюксной болезнью

Были скринированы 83 больных, 54 пациента методом закрытых конвертов рандомизированы в 3 группы, в которых они получали оРП (референтный препарат: Лосек®

МАПС (AstraZeneca AB, Швеция)) или одно из ВЛС: оВЛС1 или оВЛС2. Названия ВЛС, как и в других подобных сравнительных исследованиях, приведены не будут во избежание претензий со стороны производителей. Средний возраст пациентов в группах оРП (12 женщин и 6 мужчин), оВЛС1 (10 женщин и 8 мужчин) и оВЛС2 (11 женщин и 7 мужчин) составлял $44,2 \pm 4,9$; $42,9 \pm 4,6$ ($p > 0,05$) и $44,5 \pm 5,1$ ($p > 0,05$) года соответственно, а индекс массы тела – $25,0 \pm 2,3$; $25,0 \pm 2,2$ ($p > 0,05$) и $25,5 \pm 2,6$ ($p > 0,05$).

Анализ усредненных фармакокинетических кривых показал, что после приема препарата оРП внутри максимальная концентрация омепразола в первый день приема составила $649,7 \pm 142,4$ нг/мл и была достигнута через 1,5 часа. На седьмой день приема исследуемого препарата максимальная концентрация имела значение $808,1 \pm 186,0$ нг/мл, а время ее достижения составило 1 час. После однократного приема препарата оВЛС1 максимальная концентрация омепразола в плазме крови составила $433,6 \pm 131,8$ нг/мл, а время ее достижения – 1,5 часа. На 7-й день приема препарата значение максимальной концентрации увеличилось и составило $631,7 \pm 270,6$ нг/мл, а время ее достижения уменьшилось до 1 часа. После однократного приема оВЛС2 максимальная концентрация омепразола в плазме крови составила $608,2 \pm 127,9$ нг/мл, а время ее достижения – 1,5 часа. На 7-й день приема препарата наблюдается снижение максимальной концентрации ($521,2 \pm 146,3$ нг/мл), а время ее достижения уменьшилось до 1 часа. Для индивидуальных значений концентраций омепразола был характерен значительный разброс данных внутри групп как в 1-й, так и на 7-й день приема препаратов, который можно объяснить индивидуальной вариабельностью. Усредненная динамика концентрации омепразола различных производителей у пациентов с НЭРБ представлена на рисунке 3.

Полученные экспериментальные данные концентрации омепразола исследуемых препаратов были обработаны с использованием методов математического моделирования, что позволило количественно оценить фармакокинетические процессы и рассчитать параметры фармакокинетики. Фармакокинетические параметры и статистическая достоверность их различий представлена в таблицах 1–2. При оценке динамики клинических данных получены следующие результаты. Пациенты групп оРП и оВЛС2 практически не жаловались на изжогу с момента приема первой дозы омепразола, но в группе оВЛС2 жалобы возобновлялись с третьего дня курсового применения препарата. В группе оВЛС1 интенсивность изжоги уменьшалась примерно к третьему дню приема омепразола. Динамика сумм баллов по шкале ВАШ интенсивности изжоги в трех группах не была статистически достоверной, так как изжога не была ежедневной. До приема омепразола достоверных различий между группами по количеству баллов заполненного на скрининге и в День 1 опросника GERD-Q не было. В группах оРП, оВЛС1, оВЛС2 в День 2 было достоверное снижение количества баллов, характеризующих симптомы ГЭРБ (в данном случае НЭРБ).

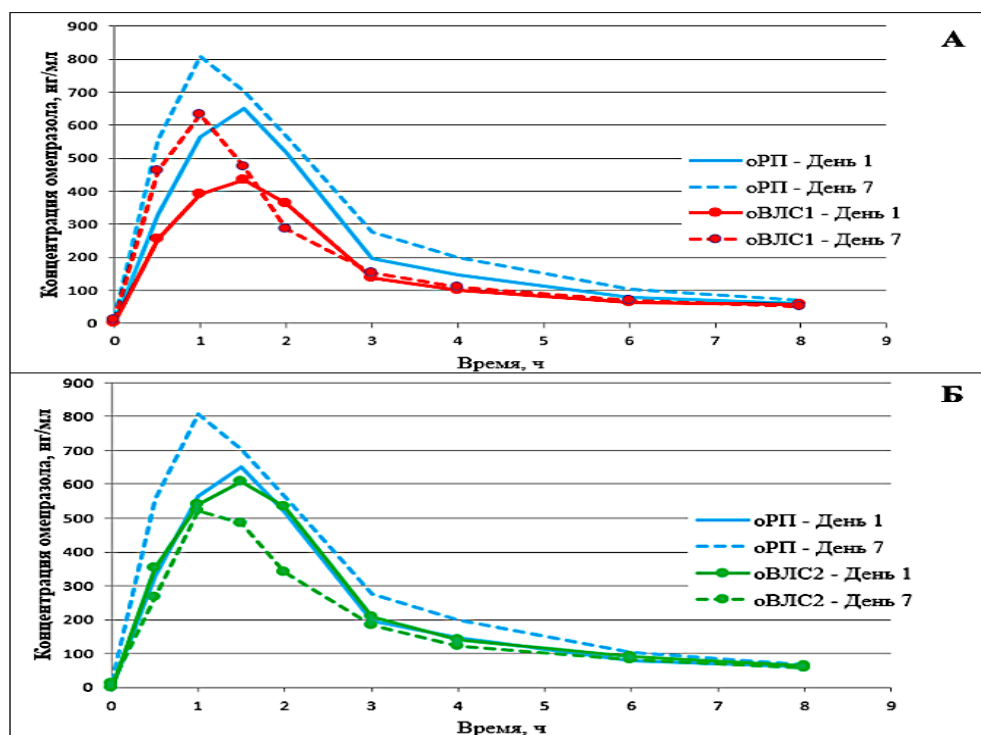


Рисунок 3 – Усредненная динамика концентрации омепразола в плазме крови пациентов с НЭРБ после однократного (20 мг) и курсового (20 мг/сут.) приема препаратов оВЛС1 и оРП (А); оВЛС2 и оРП (Б)

При оценке динамики клинических данных получены следующие результаты. Пациенты групп оРП и оВЛС2 практически не жаловались на изжогу с момента приема первой дозы омепразола, но в группе оВЛС2 жалобы возобновлялись с третьего дня курсового применения препарата. В группе оВЛС1 интенсивность изжоги уменьшалась примерно к третьему дню приема омепразола. Динамика сумм баллов по шкале ВАШ интенсивности изжоги в трех группах не была статистически достоверной, так как изжога не была ежедневной. До приема омепразола достоверных различий между группами по количеству баллов заполненного на скрининге и в День 1 опросника GERD-Q не было. В группах оРП, оВЛС1, оВЛС2 в День 2 по сравнению с Днем 1 было достоверное снижение количества баллов, характеризующих симптомы ГЭРБ (в данном случае НЭРБ). До приема омепразола также не было достоверных различий между группами по количеству баллов заполненного на скрининге и в День 1 опросника GERD-HRQL. В группах оРП, оВЛС1, оВЛС2 в День 2 по сравнению с Днем 1 было достоверное снижение количества баллов, характеризующих качество жизни больных ГЭРБ (в данном случае НЭРБ). Динамика баллов опросников GERD-Q и GERD-HRQL представлена на рисунке 4.

При сравнительном анализе медианных значений, IQR и относительных изменений ($\Delta\%$) динамики баллов опросника GERD-Q на фоне применения омепразола разных производителей по 20 мг/сут в группах оРП, оВЛС1, оВЛС2 выявлено, что в группе оРП относительное изменение балла ($\Delta\%$) у пациентов варьировало от -11,1% до -41,7%, в группе дженерика оВЛС1 – от -36,4% до +12,5%, а в группе оВЛС2 – от -33,3% до +12,5%.

Таблица 1 – Фармакокинетические параметры омепразола на фоне однократного (20 мг) и курсового (20 мг/сут.) приема препарата оРП пациентами с НЭРБ

	AUC _t нг×ч/ мл	AUC _∞ нг×ч/ мл	K _{abc} 1/ч	T _{1/2} ч	C _{max} нг/мл	T _{max} ч	MRT ч	Cl/F л/ч	V _d /F л	C _{max} / AUC _t ч ⁻¹
оРП (1-й день приема)										
Mean	1655	1913	2,03	1,89	707	1,44	2,63	10,7	27,7	0,43
Gmean	1637	1895	1,98	1,85	698	1,41	2,59	10,6	27,1	0,43
SD	251	273	0,48	0,40	116	0,34	0,45	1,6	6,2	0,05
CV	15	14	24	21	16	23	17	15	22	11
Median	1675	1836	1,98	1,90	732	1,50	2,59	10,8	26,8	0,43
оРП (7-й день приема)										
Mean	2195	2468	2,25	1,99	845	1,25	2,84	8,3	22,1	0,39
Gmean	2167	2444	2,20	1,93	830	1,22	2,76	8,2	21,4	0,38
SD	354	345	0,48	0,47	171	0,31	0,69	1,3	5,7	0,05
CV	16	14	21	24	20	25	24	16	26	13,9
Median	2184	2489	2,45	1,99	834	1,00	2,80	8,1	21,7	0,38
оВЛС1 (1-й день приема)										
Mean	1163	1379	2,61	2,12	481	1,44	2,91	14,9	41,0	0,41
Gmean	1147	1364	2,44	2,06	468	1,41	2,85	17,7	40,3	0,41
SD	203	208	0,97	0,52	119	0,34	0,61	2,2	7,5	0,04
CV	17	15	37	24	25	23	21	15	18	11
Median	1142	1340	2,59	2,05	445	1,50	2,89	14,9	43,2	0,42
оВЛС1 (7-й день приема)										
Mean	1507	1712	2,15	2,75	665	1,36	3,12	12,1	37,8	0,43
Gmean	1482	1685	2,03	2,70	627	1,31	3,06	11,9	36,3	0,42
SD	281	304	0,69	0,56	238	0,38	0,66	2,3	10,8	0,08
CV	19	18	32	20	36	28	21	19	29	19
Median	1445	1742	2,39	2,61	525	1,50	3,24	11,5	36,8	0,39
оВЛС2 (1-й день приема)										
Mean	1659	1926	2,16	2,02	670	1,42	2,68	10,4	28,5	0,40
Gmean	1644	1915	2,05	1,99	658	1,37	2,65	10,3	27,6	0,40
SD	231	209	0,71	0,41	132	0,35	0,45	1,13	7,75	0,03
CV	14	11	33	20	20	25	17	11	2,71	9
Median	1674	1952	2,16	2,04	663	1,50	2,67	10,0	27,3	0,40
оВЛС2 (7-й день приема)										
Mean	1354	1614	2,04	2,25	589	1,28	2,94	12,6	37,1	0,43
Gmean	1338	1602	1,94	2,24	578	1,24	2,91	12,5	36,4	0,43
SD	210	198	0,66	0,24	104	0,31	0,39	1,64	7,8	0,05
CV	15	12	32	11	18	24	13	13	21	11
Median	1416	1653	2,02	2,28	579	1,25	2,94	12,1	36,5	0,43

Таблица 2 – Достоверность различий фармакокинетических параметров омепразола при однократном и курсовом применении препаратов разных производителей по 20 мг/сут. в группах оРП, оВЛС1, оВЛС2

Зависимые / независимые выборки		Статистические параметры									
Группа / группы	День / дни	AUC _t нг×ч/мл	AUC _∞ нг×ч/мл	K _{abc} 1/ч	T _{1/2} ч	C _{max} нг/мл	T _{max} ч	MRT ч	Cl/F л/ч	V _d /F л	C _{max} /AUC _t ч ⁻¹
оРП – оРП	1, 7	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,0654	p = 0,7337	p < 0,0001	p = 0,0156	p = 0,2837	p < 0,0001	p = 0,0003	p = 0,0129
оВЛС1 – оВЛС1	1, 7	p < 0,0001	p = 0,0005	p = 0,3038	p = 0,0034	p = 0,0007	p = 0,2500	p = 0,2837	p = 0,0007	p = 0,1187	p = 0,3247
оВЛС2 – оВЛС2	1, 7	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,6397	p = 0,0714	p = 0,0004	p = 0,0625	p = 0,0898	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,0208
оРП – оВЛС1	1	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,0714	p = 0,2614	p < 0,0001	p = 0,9872	p = 0,2354	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,4379
оРП – оВЛС2	1	p = 0,9622	p = 0,8371	p = 0,5373	p = 0,4572	p = 0,3190	p = 0,8223	p = 0,9118	p = 0,5165	p = 0,8002	p = 0,0844
оВЛС1 – оВЛС2	1	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,1639	p = 0,4864	p = 0,0001	p = 0,8223	p = 0,2173	p < 0,0001	p = 0,0002	p = 0,4665
оРП – оВЛС1	7	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,7397	p = 0,0003	p = 0,0328	p = 0,4320	p = 0,2001	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,1454
оРП – оВЛС2	7	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,2293	p = 0,0556	p < 0,0001	p = 0,7969	p = 0,6238	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,0086
оВЛС1 – оВЛС2	7	p = 0,1546	p = 0,2715	p = 0,5064	p = 0,0029	p = 0,8247	p = 0,5852	p = 0,2964	p = 0,2750	p = 0,8247	p = 0,8124

Примечание:
¹Т-критерий Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test);
²U-критерий Манна - Уитни (Mann-Whitney U test)

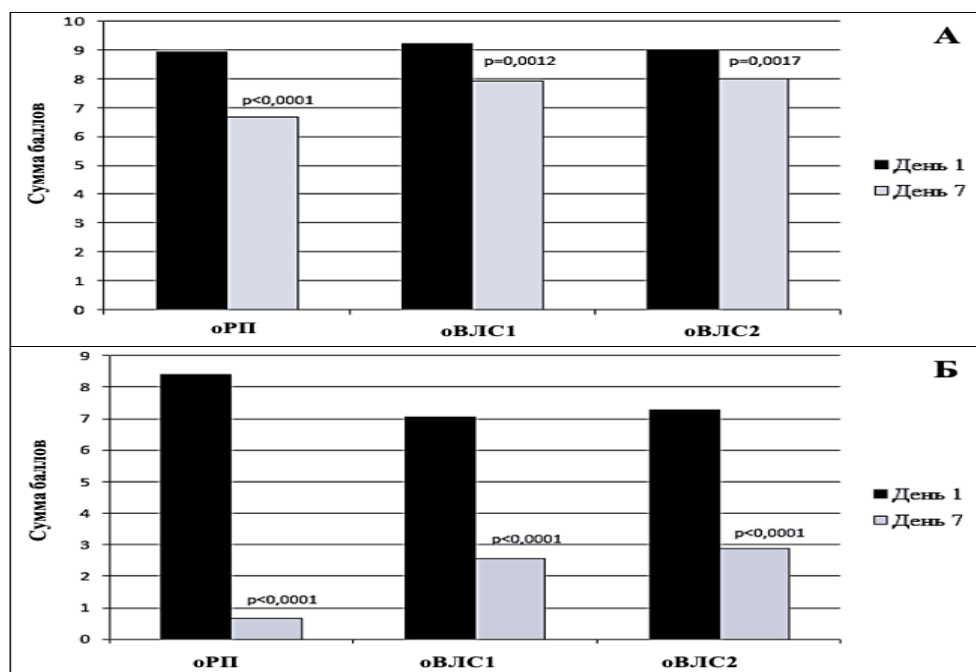


Рисунок 4 – Динамика баллов опросника GERD-Q (А) и GERD-HRQL (Б) на фоне применения омепразола разных производителей по 20 мг/сут. в группах оПИ, оВЛС1, оВЛС2

При сравнительном анализе GERD-HRQL в группе оПИ относительное изменение балла ($\Delta\%$) у пациентов варьировало от -75,0% до -100,0%, в группе оВЛС1 — от -28,6% до -100,0%, а в группе оВЛС2 — от -25,0% до -80,0%. Несмотря на разброс индивидуальных значений, статистический анализ подтвердил высокую значимость медианных изменений. Наибольшее и наиболее стабильное снижение баллов наблюдалось в группе оПИ (GERD-Q: $M = -25\%$, $IQR = -25\% - -12,5\%$; GERD-HRQL: $M = -90,9\%$, $IQR = -100\% - -87,5\%$). Группа оВЛС1 показала умеренный эффект с большей вариабельностью (GERD-Q: $M = -12,5\%$, $IQR = -22,2\%$; GERD-HRQL: $M = -64,3\%$, $IQR = -75,0\% - -57,1\%$), а группа оВЛС2 - наименьшее медианное улучшение (GERD-Q: $M = -10\%$, $IQR = -12,5\%$; GERD-HRQL: $M = -58,3\%$, $IQR = -75,0\% - -54,5\%$).

Проведение ТСКР препаратов кларитромицина разных производителей в среде растворения с pH 4,0

С помощью ТСКР изучалась кинетика растворения оригинального (РП) и 4 воспроизведенных (ВЛС1 – ВЛС4) препаратов кларитромицина разных производителей в среде растворения с $pH\ 4,0 \pm 0,05$. Скорость и количество высвободившегося в раствор действующего вещества из изучаемых препаратов различны. В среднем максимальное высвобождение кларитромицина из лекарственных препаратов РП, ВЛС2 и ВЛС2 происходит через 20 минут, а из препаратов ВЛС3 и ВЛС4 – через 45 минут. Несмотря на схожесть профилей кинетики растворения препарата РП с воспроизведенными препаратами ВЛС1 и ВЛС2, фактор сходимости f_2 был ниже нормы и составил 41,3 и 44,8 соответственно. Препараты признаны не эквивалентными. Существенные различия в кинетике растворения наблюдались у препаратов

ВЛС3 и ВЛС4 по сравнению с РП; $f_2 = 26,6$ для ВЛС3 и $f_2 30,2$ для ВЛС4; препараты также признаны не эквивалентными.

Проведение ТСКР изучаемых лекарственных препаратов кларитромицина в среде растворения с рН 1,2

Кинетика растворения оригинального (РП) и 4 воспроизведенных (ВЛС1 – ВЛС4) препаратов кларитромицина разных производителей изучалась при рН $1,2 \pm 0,05$. Через десять минут в раствор переходило $9,7 \pm 1,2\%$ кларитромицина РП, к 60 мин – $3,2 \pm 0,2\%$. Значение RSD колебалось от 6 до 12,3%. Через 10 минут в среду растворения переходило $4,8 \pm 0,5\%$ действующего вещества ВЛС1, через 15 мин – $6,7 \pm 0,4\%$, а к 60 минутам определялись следовые количества кларитромицина. RSD колебался от 1,3 до 11,2%. Через 10 минут в среду растворения высвобождалось $4,0 \pm 0,6\%$ кларитромицина ВЛС2, через 20 минут – $8,5 \pm 0,8\%$, к 60 минутам определялись следовые количества вещества. Через 10 минут в среду растворения высвобождалось $33,3 \pm 2,5\%$ действующего вещества ВЛС3, далее происходило снижение концентрации кларитромицина до следовых значений. Через 10 минут в среду растворения высвобождалось $28,8 \pm 3,2\%$ действующего вещества ВЛС4, далее происходило снижение концентрации кларитромицина до следовых значений, через 60 минут препарат в пробах не определялся. Усредненные профили кинетики растворения лекарственных препаратов (ЛП), содержащих кларитромицин, в среде растворения с рН $4,0 \pm 0,05$ и рН $1,2 \pm 0,05$ представлены на рисунке 5.

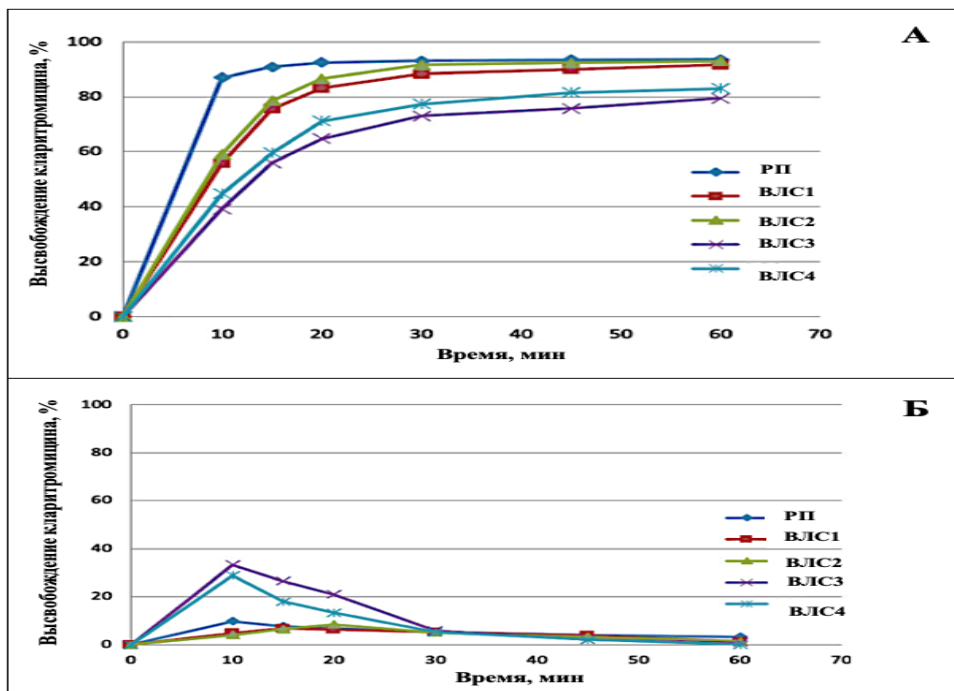


Рисунок 5 – Усредненные профили растворения ЛП, содержащих кларитромицин в среде растворения с рН $4,0 \pm 0,05$ (А) и с рН $1,2 \pm 0,05$ (Б)

ВЫВОДЫ

1. В ТСКР-модели патологического дуоденогастрального рефлюкса наблюдался «сброс дозы» омепразола из оВЛС1: высвобождение $82,5 \pm 1,7$ % действующего вещества из оВЛС1 по сравнению с $4,7 \pm 0,7$ % из оРП и $5,1 \pm 1,6$ % из оВЛС2 в 4-минутной расчетной точке воздействия данного патофизиологического фактора. Профили растворения при pH 7,0 не были сходными: фактор сходимости (f_2) в парах оРП–оВЛС1 и оРП–оВЛС2 составил 31,4 и 41,1 (норма: 50–100).

2. В ТСКР-модели фармакологической кислотосупрессии наблюдалась деструкция пеллет, высвобождение кислотонеустойчивого омепразола из оВЛС2 в раствор с pH 4,0, что указывало на потенциал самоиндукции внутрижелудочного высвобождения действующего вещества при курсовом применении ИПП. В данной модели омепразол не высвобождался из оРП и оВЛС1; для них условия 2-часового выдерживания (при pH 1,2 или pH 4,0) не влияли на показатели высвобождения действующего вещества в среду растворения с pH 7,0. Профили растворения не были сходными: фактор сходимости (f_2) в парах оРП–оВЛС1 и оРП–оВЛС2 составил 25,2 и 0 (норма: 50–100).

3. При однократном приеме пациентами с НЭРБ препаратов омепразола разных производителей (20 мг) по сравнению с оРП и оВЛС2 у оВЛС1 наблюдались более низкие значения параметров абсорбции ($p \leq 0,0001$ для C_{max} ; $p < 0,0001$ для AUC_t и AUC_∞). На седьмые сутки курсового применения сравниваемых препаратов по 20 мг/сут. при увеличении абсорбции омепразола из оРП и оВЛС1 и ее снижении из оВЛС2 более высокими значениями параметров абсорбции характеризовался оРП по сравнению с оВЛС1 ($p = 0,0328$ для C_{max} ; $p < 0,0001$ для AUC_t и AUC_∞) и оВЛС2 ($p < 0,0001$ для C_{max} , AUC_t и AUC_∞).

4. Сравнительный анализ динамики баллов опросников GERD-Q и GERD-HRQL выявил градацию в динамике улучшения состояния пациентов с НЭРБ на фоне терапии омепразолом 20 мг/сут разных производителей. Наибольшее и наиболее стабильное снижение баллов наблюдалось в группе оРП (GERD-Q: $M = -25\%$, $IQR = -25\% - -12,5\%$; GERD-HRQL: $M = -90,9\%$, $IQR = -100\% - -87,5\%$). Группа оВЛС1 показала умеренный эффект с большей вариабельностью (GERD-Q: $M = -12,5\%$, $IQR = -22,2\%$; GERD-HRQL: $M = -64,3\%$, $IQR = -75,0\% - -57,1\%$), а группа оВЛС2 - наименьшее медианное улучшение (GERD-Q: $M = -10\%$, $IQR = -12,5\%$; GERD-HRQL: $M = -58,3\%$, $IQR = -75,0\% - -54,5\%$).

5. Выявлению у оВЛС1 эффекта «сброса дозы» в ТСКР-модели патологического дуоденогастрального рефлюкса сопутствовали статистически достоверно более низкие по сравнению с референтным препаратом оРП параметры абсорбции омепразола в 1-е и 7-е сутки курсового применения по 20 мг/сут., а к концу исследования – менее интенсивное влияние на симптомы ГЭРБ и качество жизни пациентов. Выявлению у оВЛС2 эффекта высвобождения действующего вещества в кислую среду в ТСКР-модели фармакологической кислотосупрессии

также сопутствовало статистически достоверно меньшее по сравнению с референтным препаратом оРП влияние на симптомы ГЭРБ и качество жизни пациентов к моменту окончания 7-дневного курсового применения по 20 мг/сут. при отсутствии достоверных фармакокинетических различий между сравниваемыми препаратами в первый день исследования.

6. ТСКР референтного РП и воспроизведенных препаратов ВЛС1, ВЛС2, ВЛС3, ВЛС4 кларитромицина показал, что в среде растворения с рН=1,2, моделирующей нереализованную фармакологическую кислотосупрессию в желудке, по сравнению со средой с рН = 4,0, моделирующей среду желудка при эффективной блокаде кислотопродукции, наблюдается снижение максимальных детектируемых концентраций макролида в 2,4–13,7 раз.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Формируя клинические ожидания от применения препаратов омепразола при КЗЗ, следует учитывать возможность вариабельности их фармакокинетики и фармакодинамики, связанной с влиянием ряда патофизиологических секреторных и моторных процессов на стабильность кишечнорастворимых лекарственных форм в желудке.

2. Среди факторов неэффективности тройной терапии инфекции *H. pylori* следует рассматривать возможную псевдорезистентность возбудителя к кларитромицину, связанную, с одной стороны, с химической нестабильностью этого макролида в сильнокислой среде желудка, и, с другой стороны, с невозможностью надлежащей блокады внутрижелудочной кислотопродукции ИПП с кишечнорастворимыми оболочками, разрушающимися под влиянием ПДГР и фармакологической кислотосупрессии.

3. Материалы данного исследования можно рекомендовать как аргумент при инициации внесения изменений в нормативную документацию препаратов омепразола.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сереброва С.Ю., Прокофьев А.Б., Красных Л.М., Василенко Г.Ф., Смолярчук Е.А., Карева Е.Н., Смирнов В.В., Журавлева М.В., Еременко Н.Н., Лазарева Н.Б., Стародубцев А.К., **Кургузова Д.О.**, Барков А.О., Абросимов А.Г., Кониев Т.И., Сивков А.С., Темирбулатов И.И. Дискуссионные проблемы оценки качества воспроизведенных препаратов эзомепразола // **Химико-фармацевтический журнал.** – 2019. – № 1. – С. 3-7.

2. Сереброва С.Ю., Прокофьев А.Б., Дроздов В.Н., Лазарева Н.Б., **Кургузова Д.О.**, Журавлева М.В., Красных Л.М., Василенко Г.Ф., Добровольский О.В., Стародубцев А.К., Карева Е.Н. Организационные риски современной антихеликобактерной терапии // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2019. – № 6. – С. 29-36. [Scopus]

3. Serebrova S., **Kurguzova D.**, Krasnykh L., Vasilenko G., Drozdov V., Lazareva N., Shikh E., Zhuravleva M., Rykova S., Eremenko N., Kareva E., Mirzaev K., Sychev D., Prokofiev A. Potential factors of Helicobacter pylori resistance to clarithromycin // **Drug Metabolism and Personalized Therapy**. – 2022. – Vol. 37, No. 4. – P. 383-391. [Scopus]

4. Сереброва С.Ю., Карева Е.Н., **Кургузова Д.О.**, Демченкова Е.Ю., Еременко Н.Н., Мазеркина И.А., Красных Л.М., Василенко Г.Ф., Прокофьев А.Б. Место кларитромицина в современных схемах эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori // **Медицинский совет**. – 2023. – № 8. – С. 68-76.

5. Сереброва С.Ю., **Кургузова Д.О.**, Красных Л.М., Василенко Г.Ф., Демченкова Е.Ю., Ленкова Н.И., Еременко Н.Н., Карева Е.Н., Прокофьев А.Б. Кинетика высвобождения омепразола из кишечнорастворимых лекарственных форм разных производителей // **Химико-фармацевтический журнал**. – 2023. – Т. 57, № 10. – С. 37-45.

6. Сереброва С.Ю., **Кургузова Д.О.**, Красных Л.М., Колячкина А.В., Емченкова Е.Ю., Журавлева М.В., Карева Е.Н., Башмакова Е.Б., Лазарева Н.Б., Прокофьев А.Б. Кинетика высвобождения рабепразола из лекарственных форм разных производителей // **Химико-фармацевтический журнал**. – 2024. – Т. 58, № 12. – С. 56-66.

7. Serebrova S.Y., **Kurguzova D.O.**, Krasnykh L.M., Vasilenko G.F., Demchenkova E.Yu., Eremenko N.N., Kareva E.N., Prokofiev A.B. Kinetics of Omeprazole Release from Enteric Dosage Forms of Different Manufacturers // **Pharmaceutical Chemistry Journal**. – 2024. – Vol. 57, No. 10. – P. 1647-1654. [Scopus]

8. Serebrova S.Y., **Kurguzova D.O.**, Krasnykh L.M., Kolyachkina A.V., Demchenkova E.Yu., Zhuravleva M.V., Kareva E.N., Bashmakova E.B., Lazareva N.B., Prokofiev A.B. Release Kinetics of Rabeprazole from Dosage Forms of Different Manufacturers // **Pharmaceutical Chemistry Journal**. – 2025. – Vol. 58, № 12. – P. 1895-1905. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЛС	–	воспроизведенное лекарственное средство
ВЭЖХ	–	высокоэффективная жидкостная хроматография
ГЭРБ	–	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ИМТ	–	индекс массы тела
ИПП	–	ингибиторы протонной помпы
КЗЗ	–	кислотозависимые заболевания
НЭРБ	–	неэрозивная рефлюксная болезнь
ПДГР	–	патологический дуоденогастральный рефлюкс
ЛП	–	лекарственный препарат
РП	–	референтный лекарственный препарат
ЕАЭС	–	Евразийский экономический союз
ТСКР	–	тест сравнительной кинетики растворения
AUC	–	площадь под фармакокинетической кривой
C_{\max}	–	максимальная концентрация
Cl/F	–	кажущийся общий плазменный клиренс
GERD-HRQL	–	опросник для оценки качества жизни у больных с ГЭРБ
GERD-Q	–	опросник для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
RSI	–	опросник «Индекс симптомов рефлюкса» (Reflux symptom index)
K_a , K_{abc}	–	константа адсорбции
MRT	–	среднее время удерживания омепразола
RSD	–	относительное стандартное отклонение
SD	–	стандартное отклонение
T_{\max}	–	время достижения максимальной концентрации
$T_{1/2}$	–	период полувыведения
Vd/F	–	зависимый от абсорбции кажущийся объем распределения