

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*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

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Сереброва Светлана Юрьевна

Москва – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	16
1.1. Предпосылки к формированию секреторных и моторных расстройств при кислотозависимых заболеваниях пищеварительного тракта .....	16
1.1.1. Феномены моторных процессов в верхних отделах желудочно-кишечного тракта в норме и при кислотозависимых заболеваниях: фокус на дуоденогастральный рефлюкс.....	16
1.1.2. Кислотопродуцирующая функция в норме и при кислотозависимых заболеваниях.....	17
1.1.3. Механизм функционирования протонной помпы .....	17
1.2. Кислотозависимые заболевания: фокус на гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь .....	18
1.3. <i>Helicobacter pylori</i> как фактор развития и прогрессирования кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта.....	20
1.4. Фармакологическая кислотосупрессия при лечении кислотозависимых заболеваний фокус на ингибиторы протонной помпы .....	22
1.5. Специфическая терапия <i>Helicobacter pylori</i> -ассоциированных состояний: современные представления об эрадикационной терапии.....	26
1.6. Проблемы неэффективности эрадикационной терапии инфекции <i>Helicobacter pylori</i> .....	28
1.6.1. Исходная коморбидность пациента .....	28
1.6.2. Генетический полиморфизм .....	29
1.6.3. Этническая и расовая принадлежность .....	30
1.6.4. Проблема резистентности <i>Helicobacter pylori</i> и механизмы ее возникновения: фокус на кларитромицин .....	31
1.7. Известные фармацевтические особенности и взаимозаменяемость ингибиторов протонной помпы.....	32
1.8. Основания для предположения о возможной псевдорезистентности <i>Helicobacter pylori</i> к кислотонеустойчивому кларитромицину .....	40
1.9. Предпосылки для моделирования отдельных факторов патогенеза кислотозависимых заболеваний в тесте сравнительной кинетики растворения ингибиторов протонной помпы на примере омепразола.....	41
1.9.1. Действующая нормативная документация по проведению теста сравнительной кинетики растворения ингибиторов протонной помпы.....	41

1.9.2. Основные физиологические, патогенетические и фармакологические явления и феномены, влияющие на кислотно-основные и временные характеристики воздействия среды желудка на находящиеся в нем лекарственные препараты в кишечнорастворимых и незащищенных лекарственных формах.....	42
1.9.3. Избранные для моделирования физиологические, патогенетические и фармакологические явления и феномены .....	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	45
2.1. Методы моделирования в тесте сравнительной кинетики растворения условий среды желудка, изменяющихся под влиянием отдельных патофизиологических факторов, характерных для кислотозависимых заболеваний .....	45
2.2. Тест сравнительной кинетики омепразола и кларитромицина с моделями фармакологической кислотосупрессии и патологического дуоденогастрального рефлюкса.....	47
2.2.1. Объекты исследования .....	47
2.2.2. Оборудование .....	49
2.2.3. Статистический расчет .....	50
2.2.4. Методология проведения теста сравнительной кинетики растворения омепразола со средами растворения с рН 1,2, рН 4,0 и рН 7,0.....	50
2.2.4.1. Количественное определение омепразола методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в анализах .....	51
2.2.5. Методология проведения теста сравнительной кинетики растворения кларитромицина со средами растворения с рН 1,2 и рН 4,0 .....	52
2.2.5.1. Количественное определение кларитромицина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в анализах .....	53
2.3. Методика количественного определения омепразола в плазме крови.....	53
2.4. Клиническая характеристика обследованных лиц и дизайн проведения исследования фармакокинетики и влияния на качество жизни пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью препаратов омепразола разных производителей.....	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	62
3.1. Тест сравнительной кинетики растворения препаратов омепразола разных производителей с модельной оценкой влияния среды желудка при надлежащей и неудовлетворительной курсовой блокаде кислотопродукции ингибиторами протонной помпы и воздействия патологического дуоденогастрального рефлюкса .....	62
3.2. Фармакокинетика и влияние на качество жизни препаратов омепразола разных производителей у больных с неэрозивной рефлюксной болезнью.....	66

3.2.1. Изучение фармакокинетики омепразола у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью на фоне однократного и курсового приема препаратов разных производителей.....	67
3.2.2. Влияние на симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и качество жизни при неэрозивной рефлюксной болезни препаратов омепразола разных производителей.....	94
3.3. Тест сравнительной кинетики растворения препаратов кларитромицина разных производителей с модельной оценкой влияния среды желудка при надлежащей и неудовлетворительной блокаде кислотопродукции ингибиторами протонной помпы.....	100
3.3.1. Проведение теста сравнительной кинетики растворения изучаемых лекарственных препаратов в среде растворения с рН 1,2 .....	109
3.3.2. Сравнительная кинетика высвобождения кларитромицина из изучаемых препаратов в среде растворения с рН $1,2 \pm 0,05$ и рН $4,0 \pm 0,05$ .....	112
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	125
ВЫВОДЫ.....	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	131
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	148
ПРИЛОЖЕНИЕ Б .....	149
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	150

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 гастроэзофагеальной 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 [1].

С другой стороны, кларитромицин, не имеющий кишечнорастворимой оболочки, является кислотонеустойчивым препаратом, назначаемым при эрадикации *H. pylori* совместно с ИПП, повышающими  $\text{pH}$  среды желудка. Влияние фармакодинамических эффектов последних на биофармацевтические свойства референтного и воспроизведенных препаратов кларитромицина необходимо изучить и сравнить [2].

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  $\text{pH}$ . 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 сегодня 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 [3, 4]. 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 «Бiovейвер») 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 [4]. 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) [4]. 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 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 кислотнеустойчивого 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 (например, опиоидами), 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. Если наблюдается более высокая максимальная экспозиция лекарственного препарата с несоответствующим профилем модифицированного высвобождения или предполагается быстрое высвобождение дозы действующего вещества (например, отсутствие концентрации нестабильного действующего вещества в лекарственной форме, устойчивой в кислой среде желудка у некоторых субъектов исследования), необходимо доработать состав и (или) доработать метод производства лекарственного препарата для предотвращения такого биофармацевтического недостатка лекарственной формы» [4].

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 Хельсинской 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. No 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 патологического дуоденогастрального рефлюкса 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 (54 человека), 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.

Данное диссертационное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 06-19 от 15.05.2019 года. Повторная этическая экспертиза в связи с изменением формулировки темы (методы и дизайн исследования не изменились) была проведена 22.05.2025 года, получено одобрение: протокол № 12-25 от 22.05.2025 года.

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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Предпосылки к формированию секреторных и моторных расстройств при кислотозависимых заболеваниях пищеварительного тракта

Понимание особенностей функционирования разных структур желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) играет важную роль в процессе диагностики заболеваний, выбора метода лечения, оценки эффективности и безопасности фармакотерапии, а также последующего наблюдения за пациентами. Основным предметом интереса данной научной работы являются методы повышения эффективности фармакологической коррекции КЗЗ ЖКТ на примере НЭРБ и инфекции *H. pylori*.

#### 1.1.1. Феномены моторных процессов в верхних отделах желудочно-кишечного тракта в норме и при кислотозависимых заболеваниях: фокус на дуоденогастральный рефлюкс

Процесс пищеварения в ЖКТ обеспечивается механическими, физико-химическими и химическими процессами пищеварения. Для каждого отдела ЖКТ характерна определенная среда внутрипросветного содержимого. Важную роль как в физиологических, так и в патологических процессах пищеварительного тракта играет энтеральная нервная система (ЭНС) [5]. Для описания циклической сократительной активности верхних отделов ЖКТ используется термин «мигрирующий моторный комплекс» (ММК). Функциональное значение его фаз заключается в том, что изменяется секреторная и двигательная активность соответствующего отдела ЖКТ [6].

Говоря о моторных процессах, необходимо коснуться такого хорошо известного явления восходящего заброса содержимого в вышележащие отделы пищеварительного тракта как рефлюкс. И если значение гастроэзофагеального рефлюкса в клинической фармакологии как фактора, способного влиять на фармакокинетику лекарственных препаратов, остается недооцененным, то дуоденогастральный рефлюкс вызвал у нас куда больший научный интерес [7]. «Зазубренное» ощелачивание в виде быстро возрастающего рН антрального желудочного отдела до уровня выше 4,0 – характерный диагностический критерий дуоденогастрального рефлюкса. Ощелачивание

при этом не ассоциировано с приемом пищи или поступлением слюны. В фазе обострения язвенной болезни проявления рефлюкса довольно выражены, что интерпретируется в качестве компенсаторно-защитной реакции, направленной на уменьшение агрессивного влияния соляной кислоты желудка на воспаленную слизистую [8]. О ПДГР можно судить по увеличению доли времени, в течение которого в желудке  $\text{pH} \geq 7$  [9].

### **1.1.2. Кислотопродуцирующая функция в норме и при кислотозависимых заболеваниях**

В норме желудочный сок имеет кислую реакцию среды желудка в диапазоне  $\text{pH}$  1,5–1,8 [10]. Следует отметить, что желудочный сок, секретируемый разными участками слизистой желудка, имеет различное соотношение пепсиногена и соляной кислоты [11]. Стимуляция кислотопродукции осуществляется тремя ключевыми агентами: ацетилхолином (блуждающий нерв), гистамином (ECL-клетки) и гастрином (G-клетки антрума). Блокируется секреция кислоты преимущественно соматостатином (D-клетки), который выделяется в ответ на снижение  $\text{pH}$  и подавляет выброс гастрина и гистамина. При этом, преимущественно в антральном отделе, продуцируемая кислота локально нейтрализуется бикарбонатами, секретируемыми поверхностным эпителием для защиты слизистой оболочки. У пациентов с КЗЗ преобладает высокая интенсивность внутрижелудочной кислотопродукции. У пациентов с гастропатией, вызванной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которая так же считается кислотозависимой патологией, интенсивность кислотопродукции может не быть высокой, однако, соляная кислота также является повреждающим фактором на фоне подавления факторов защиты слизистых оболочек (снижение продукции защитных простагландинов приводит к уменьшению образования слизи, бикарбонатов, кровотока и регенерации эпителия) [11, 12].

### **1.1.3. Механизм функционирования протонной помпы**

Протонная помпа ( $\text{H}^+/\text{K}^+$ -АТФаза) – мембранный фермент, состоящий из прочно связанных субъединиц. Его альфа-субъединица формирует канал для ионного транспорта. Активность насоса энергозависима: гидролиз аденозинотрифосфата (АТФ) обеспечивает конформационные изменения фермента. Ключевой этап – связывание протона ( $\text{H}^+$ ) внутри канала,

соединяющего цитоплазму и секреторные каналы. Это инициирует цикл, напоминающий работу шлюза:

1. Конформация E1: канал закрыт со стороны цитоплазмы, протон окклюдирован. Сродство связывающего участка к  $H^+$  высокое, к  $K^+$  – низкое.
2. Переход E1 в E2: снижается сродство к  $H^+$ , повышается к  $K^+$ . Канал открывается внеклеточно, протон высвобождается в секреторный каналец.
3. Конформация E2: ион  $K^+$  связывается и переносится в цитоплазму (против градиента концентрации).

Этот цикл конформационных переходов ( $E1 \leftrightarrow E2$ ) обеспечивает активный транспорт  $H^+$  в просвет секреторного каналца и  $K^+$  – в цитоплазму. Результат – значительное повышение концентрации  $H^+$  (закисление среды) внутри желудочной железы. Однако париетальные клетки секретируют непосредственно соляную кислоту (HCl), а не свободные протоны. Это является результатом деятельности трех транспортных систем (протонный насос, калиевый и хлорный каналы) [15].

## **1.2. Кислотозависимые заболевания: фокус на гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь**

Варианты заболеваний, связанных с повреждающим влиянием HCl желудка, отличаются высокой распространенностью независимо от возраста и пола. Это обуславливает их существенную социальную и экономическую нагрузку на общество. По имеющимся оценкам, различные формы КЗЗ выявляются примерно у 15% населения Земли. На сегодняшний день выделяют: ГЭРБ, Н. pylori-ассоциированный гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, синдром Золлингера-Эллисона и гастропатию, индуцированную приемом НПВП.

Каждое из состояний имеет индивидуальный перечень факторов риска, наиболее общими из которых являются нерациональные пищевые привычки (редкие приемы пищи в течение дня и/или в вечернее время, предпочтения относительно жирной пищи и др.), ожирение, курение и употребление алкогольсодержащей продукции. Учитывая этиологическую многофакторность, отказ от вредных привычек не является панацеей для обеспечения качественного снижения уровня заболеваемости [28, 29].

На текущий момент ГЭРБ считается самым распространенным кислотозависимым заболеванием верхних отделов ЖКТ. ГЭРБ – это хроническое заболевание, носящее

рецидивирующий характер. В его основе лежит нарушение моторно-эвакуаторной функции эзофагогастрального отдела, приводящее к спонтанным и регулярно повторяющимся ретроградным забросам желудочного и/или дуоденального содержимого в пищевод. Вследствие забросов происходит травматизация слизистой дистального отдела пищевода, приводя к классическим признакам данного заболевания – изжоге, отрыжке, регургитации.

Согласно эпидемиологическим данным, распространенность ГЭРБ составляет до 33%, существенно различаясь от региона к региону: наиболее высокие показатели характерны для развитых стран Европы и Северной Америки, наиболее низкие – для развивающихся стран азиатской части мира. Распространенность ГЭРБ на территории Российской Федерации варьирует от 11,3% до 23,6% [28].

Для оценки изменений при ГЭРБ предложено несколько классификаций (Savary–Miller, Лос-Анджелесская, Лос-Анджелесская в модификации Kiesslich и Nakamura, G. Tytgat), но чаще всего используются две из них: классификация, созданная М. Savary и G. Miller (1978), и классификация, разработанная Международной рабочей группой экспертов, предложенная на Всемирном конгрессе по гастроэнтерологии в Лос-Анджелесе в 1994 г.

Согласно классификации М. Savary и G. Miller различают 4 стадии рефлюкс-эзофагита:

1 стадия – диффузная или очаговая гиперемия слизистой оболочки дистального отдела пищевода, отдельные нессливающиеся эрозии с желтоватым основанием и красными краями, линейные афтозные эрозии, распространяющиеся вверх от кардии или пищеводного отверстия диафрагмы;

2 стадия – эрозии сливаются, но не захватывают всю поверхность слизистой оболочки;

3 стадия – воспалительные и эрозивные изменения сливаются и захватывают всю окружность пищевода;

4 стадия – подобна предыдущей стадии, но имеются осложнения: сужение просвета пищевода, вследствие чего затруднено или невозможно проведение эндоскопа в нижележащие отделы, язвы, пищевод Баррета.

Лос-Анджелесская классификация предусматривает четырехстепенную градацию рефлюкс-эзофагита, а осложнения ГЭРБ (стриктуры, язвы, пищевод Баррета), которые могут возникнуть при любой стадии, рассмотрены отдельно:

Степень А: Одно или несколько поражений слизистой оболочки (эрозии) длиной менее 5 мм, ограниченные пределами складки.

Степень В: Одно или несколько поражений слизистой оболочки длиной более 5 мм, ограниченные пределами складки.

Степень С: Эрозивные поражения распространяются на две и более складки, но занимают менее 75% окружности пищевода.

Степень D: Эрозивные поражения занимают 75% и более окружности пищевода.

Фенотипически ГЭРБ принято разделять на эрозивный рефлюкс-эзофагит и НЭРБ. Таким образом, НЭРБ представляет собой одну из форм ГЭРБ, ключевой особенностью которой является присутствие типичных симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, вследствие рефлюкса. При этом стандартное эндоскопическое обследование, проводимое вне приема антисекреторных препаратов, не выявляет эрозий. Диагностическими критериями НЭРБ могут служить: результаты проб с ИПП, патологический рефлюкс при рН-метрии, визуализация характерных признаков эзофагита при проведении высокоточной эндоскопии (например, узкоспектральной эндоскопии) [28]. Именно НЭРБ является самым часто выявляемым фенотипом – 70% всех случаев ГЭРБ [28, 29].

Отдельно выделяют пищевод Баррета.

### **1.3. *Helicobacter pylori* как фактор развития и прогрессирования кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта**

В 2024 году *H. pylori* отметил свой 45-летний юбилей с момента международного признания после того, как в 1979 году патологоанатом Королевского госпиталя г. Перт Р. Уоррен во время рутинного гистологического исследования слизистой желудка пациента с активным хроническим гастритом обратил внимание на изогнутые линии голубоватого оттенка на поверхности слизистой. «Линии» положили начало многолетней «гастрореволюции» во главе с будущими лауреатами Нобелевской премии – Б. Маршаллом и Р. Уорреном. В 1984 году уже не вызывал сомнений факт тесной взаимосвязи *H. pylori* с воспалением слизистой оболочки желудка. Хотя до появления убедительных доказательств ее этиологической роли оставалось несколько лет, Уоррен и Маршалл продолжали клинические исследования, набирая все больше материала о связи *H. pylori* с гастритом и язвенной болезнью желудка, прогнозируя неотъемлемость антибактериальной терапии в лечении данных нозологий. Доказана таковая была в ходе эксперимента, выполненного в лучших традициях ученых-энтузиастов 19 века, – Барри Маршалл, медикаментозно подавив секрецию HCl желудка, принял внутрь взвесь бактериальных клеток, выделенных от больного активным хроническим гастритом. Вскоре у ученого был диагностирован и гистологически подтвержден острый гастрит, а из биоптата слизистой желудка выделена *H. pylori*. Основанный на ранее полученных учеными данных об антибактериальной чувствительности изучаемой культуры курс медикаментозного лечения

привел к полному выздоровлению Маршалла. Успешность первой в мире эрадикационной терапии *H. pylori* была подтверждена эндоскопически, бактериологически и гистологически, положив начало серии экспериментов ученых по всему миру.

Важным этапом стало учреждение в 1987 г. Европейской группы по изучению *H. pylori*. По итогам ее работы в 1996 г. в Маастрихте (Нидерланды) был разработан и утвержден консенсус по ведению хеликобактериоза, известный как «Маастрихтский». Именно этот консенсус положил начало многолетней истории дискуссий о диагностике и лечении КЗЗ, ассоциированных с *H. pylori* [31, 32].

Сегодня хеликобактериоз выявляется у 50% населения земного шара, преобладая в странах с низким качеством жизни [33]. По разным данным, его распространенность в России составляет 44–78% [32]. Выделение бактерии в слюне и зубном налете свидетельствует не только о фекально-оральном пути инфицирования, но и о возможной орально-оральной передаче, при этом один субъект может быть инфицирован сразу несколькими бактериальными штаммами. В отсутствие лечения персистенция хеликобактериоза может сохраняться всю жизнь, провоцируя развитие таких заболеваний как язвенная болезнь, атрофический гастрит, MALT-лимфома, аденокарцинома желудка [33, 34].

Для *H. pylori* характерно быстрое передвижение в слое желудочной слизи, а в неблагоприятных условиях бактерия может дополнительно приобретать устойчивые формы: кокковидную, почковидную и гиперспирализованную. Так, в частности, кокковидная форма способна усиливать бактериальную инвазию за счет неподвижной колонизации слизистой оболочки желудка (СОЖ) [8]. Исходно кислая среда желудка мало пригодна для ассимилирования бактерии, а ее высокая выживаемость опосредована целым рядом факторов колонизации. *H. pylori* является так называемым «нейтралофилом»: размножение активно происходит при pH 6,0–8,0, а «выживание» – при pH 4,0–6,0 [45]. Последнее опосредовано механизмами кислотной акклиматизации, связанной с действием таких ферментов как уреазы и  $\alpha$ -карбоновой ангидраза. Фермент уреазы имеет важное значение для процесса колонизации бактерии, расщепляя мочевины на аммиак и диоксид углерода. Продуцирующийся в ходе реакции аммиак способен нейтрализовать кислую желудочную среду. Именно так создаются благоприятные условия для выживания и колонизации *H. pylori*. Кроме того, «с помощью» уреазы бактерия оказывает влияние на дифференцировку клеток эндотелия, формирует провоспалительные эффекты, активирует липоксигеназу и ведет к оксидативному стрессу. Эти процессы, в свою очередь, потенцируют развитие гастрита и создают предпосылки развития рака желудка. Апоптоз клеток индуцируется связью уреазы хеликобактера с молекулами класса II главного комплекса гистосовместимости и индуцирует апоптоз клеток [34]. Для репликации бактерии необходим контакт с эпителиоцитами желудка, но при повышении концентрации

протонов бактерия путем хемотаксиса погружается в слой слизи на расстояние до 25 мкм от поверхности эпителия и не имеет контакта с клетками хозяина [45].

Адгезивные белки (BabA, SabA, OipA и др.) также оказывают существенное влияние на хеликобактерную инвазию: несут ответственность за адгезию *H. pylori* к эпителию желудка, взаимодействуют с факторами вирулентности, усиливают высвобождение воспалительных факторов [34].

#### **1.4. Фармакологическая кислотосупрессия при лечении кислотозависимых заболеваний фокус на ингибиторы протонной помпы**

Как следует из предыдущих разделов, КЗЗ представляют собой весьма разнородную нозологическую группу. В тоже время их роднит не только патогенетическая роль кислотно-пептического фактора, но и подход к фармакотерапии. Исторически в терапию всех КЗЗ в разной степени вовлечены антисекреторные лекарственные средства, к которым относятся ИПП и блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов. Дополнительно в схемах терапии КЗЗ могут быть использованы антациды и препараты висмута. Оптимальным для заживления слизистых оболочек ЖКТ является внутрижелудочный pH  $\geq 4$ . Первыми в 1992 году это описали Bell N.J. и Hunt R.H.: изучая влияние ИПП на уровень pH в желудке и их эффективность в лечении ГЭРБ, авторы отметили, что для эффективного заживления эрозий необходимо поддерживать уровень pH в желудке выше 4,0 в течение как минимум 16–18 часов в сутки [46]. Таким образом, в гастроэнтерологии появилось «правило Бэлла», а важность поддержания уровня pH выше 4,0 для эффективной фармакотерапии КЗЗ неоднократно подтверждалась учеными и клиницистами [47–49]. Кроме того, уровень pH 4,0 представляет собой своего рода порог кислотности, имеющий фундаментальное значение для различных биохимических и физиологических процессов. В гастроэнтерологических исследованиях основным маркером сравнения ИПП выступает средняя продолжительность времени поддержания внутрижелудочной кислотности выше этого порогового значения. [45]. При назначении ИПП 2 раза в сутки в период эрадикационной терапии последующие таблетки или капсулы самих ИПП или антибиотиков могут попадать в желудок с pH  $\geq 4,0$ ; pKa1 большинства же ИПП близка к 4,0. При pH ниже 4,0 молекулы муцина переходят из золя в гель за счет образования гидрофобных связей. Это значение также определяет предел выживаемости *H. pylori* – без мочевины бактерии полностью теряют подвижность уже через 2 минуты при таком уровне кислотности. [45].

Оптимальными условиями для заживления дуоденальных язв считается  $\text{pH} > 3,0$  в течение 18 часов в сутки; для заживления рефлюкс-эзофагита –  $\text{pH} > 4,0$ ; для эрадикации *H. pylori* –  $\text{pH} > 5,0$  [50].

Все попытки контроля за течением КЗЗ исторически сводились к стремлению оказать влияние на гиперсекрецию HCl в желудке. Одной из первых групп антисекреторных препаратов, внедренных в клинику с этой целью, были М-холинолитики. Однако, будучи антихолинергическими средствами, М-холинолитики «скомпрометировали» в меру успешное подавление базальной и стимулированной секреции HCl наличием довольно выраженных побочных эффектов, таких как сухость во рту, снижение остроты зрения, нарушение мочеиспускания; а также обширных противопоказаний, среди которых аденома предстательной железы и глаукома.

Неудивительно, что ученые по всему миру не приостанавливали исследовательские работы по поиску более универсального антисекреторного препарата. Стараниями группы исследователей во главе с J. Black в 1972 году были открыты возможности таргетной блокады  $\text{H}_2$ -гистаминовых рецепторов обкладочных клеток. Это, в свою очередь, привело мировое сообщество к внедрению в гастроэнтерологическую практику циметидина, а J. Black к Нобелевской премии. В последующем мир получил второе (ранитидин) и третье (фамотидин) поколение блокаторов  $\text{H}_2$ -гистаминовых рецепторов. Представители более поздних представителей этой фармгруппы (низатидин, роксатидин) в Российской Федерации зарегистрированы не были.

После того, как в 1973 году Gunther и Форда сообщили медицинскому сообществу о выявлении  $\text{H}^+\text{K}^+$ -АТФазы в кислотопродуцирующих клетках лягушки, фокус внимания сместился на попытки блокады конечного этапа секреции соляной кислоты. В 1979 году увидел свет первый представитель ИПП – омепразол. Несомненно, существенный прорыв в терапии КЗЗ связан именно с этой группой лекарственных средств, которые способны обеспечивать эффективный контроль за желудочным pH. Известно, что стандартная доза омепразола (20 мг в сутки) при ежедневном приеме способна снижать кислотность на 80% от исходного уровня, в то время как стандартная доза фамотидина – максимально на 70% при высоком уровне (16–18%) рефрактерности у пациентов к этой группе препаратов [15, 51]. Посредством блокады  $\text{H}^+\text{K}^+$ -АТФазы ИПП способны управлять процессом кислотопродукции. Образование прочной связи с  $\text{H}^+\text{K}^+$ -АТФазой приводит к качественному подавлению секреторного процесса.

Окончательное доминирование ИПП на “арене” лечения КЗЗ произошло в момент накопления достаточной базы данных по побочному действию конкурентной антисекреторной группы в лице блокаторов  $\text{H}_2$ -гистаминовых рецепторов. Существенный урон их репутации нанесли такие нежелательные лекарственные реакции, как нарушение функции со стороны печени и почек, гиперпролактинемия, тромбоцитопения и нейтропения, антиандрогенный эффект. К тому же было выявлено, что гиперплазия гастрин-продуцирующих клеток при отмене блокатора ведёт к

так называемому «синдрому рикошета», а чрезмерная экспрессия гистаминовых рецепторов на поверхности париетальных клеток, в свою очередь, приводит к снижению антисекреторного эффекта от приема представителей данной группы на пятый день антисекреторной терапии [52].

Антациды и препараты висмута в терапии КЗЗ принято рассматривать в качестве исключительно вспомогательных лекарственных агентов, не имеющих убедительной эффективности в качестве монотерапии.

На отечественном фармацевтическом рынке представлено шесть ИПП: омепразол, эзомепразол, рабепразол, пантопразол, лансопразол и декслансопразол. Их фармакологическая активность во многом определяется особенностями активации, а не только механизмом действия. В процессе перемещения из просвета желудка к секреторным канальцам париетальных клеток ИПП подвергаются сложной трансформации, зависящей от рН среды и активности микросомальных ферментов в каждом конкретном случае. Результатом может являться появление активных и неактивных метаболитов, неактивных дериватов [15, 53]. Все представители класса проявляют неустойчивость в кислой среде. Хотя в среде желудка возможно образование активных метаболитов (сульфенамид и сульфеновая кислота), для этого требуется постепенное снижение кислотности от значений рКа1 до рКа2 конкретного ИПП. Однако в желудочном соке преимущественно образуются неактивные соединения (димеры, сульфиды и др.), что объясняет необходимость применения кишечнорастворимых оболочек при производстве лекарственных форм. Системный метаболизм ИПП, в свою очередь, осуществляется преимущественно изоферментами CYP2C19 и CYP3A4 цитохрома P450 с образованием неактивных метаболитов. Клинические попытки оптимизации фармакокинетики через моноизомерные формы лекарств не привели к значительному успеху. Фармакологическое действие зависит только от неизменной фракции препарата, достигшей через системный кровоток секреторных канальцев париетальных клеток, где она образует активные соединения (сульфенамид и сульфеновую кислоту). Особое клиническое значение имеет способность ИПП, особенно омепразола и пантопразола, модулировать активность CYP450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4), что обуславливает высокий потенциал лекарственных взаимодействий [53].

Для достижения максимального терапевтического эффекта ИПП следует принимать натощак за 30–60 минут до приема пищи. Подобный режим дозирования обеспечивает оптимальную абсорбцию препарата и позволяет достичь пиковых концентраций в плазме крови именно в тот момент, когда активированные приемом пищи протонные насосы париетальных клеток становятся доступными для взаимодействия с лекарственным средством. Фармакодинамика ИПП основана на необратимом ингибировании  $H^+K^+$ -АТФазы, что требует синтеза новых молекул фермента для восстановления секреторной функции. Продолжительность антисекреторного действия (54 часа – период полуобновления протонных насосов) существенно превышает время циркуляции самого препарата в организме (период полувыведения около 90 минут), что объясняет длительный

клинический эффект при относительно кратковременном присутствии ИПП в системном кровотоке. [54]. Клинические наблюдения свидетельствуют о значительных рисках, связанных с длительным применением высоких доз ингибиторов протонной помпы. Исследования показывают увеличение вероятности развития хронической почечной недостаточности при такой терапии на 92%. Дополнительно отмечается повышенная частота случаев гипомагниемии, переломов на фоне остеопороза и тяжелых кардиоваскулярных осложнений. Особого внимания требуют пациенты после трансплантации почки с дефицитом железа, а также пожилые больные в критических состояниях, демонстрирующие повышенную летальность на фоне приема ИПП. При прочих равных ИПП обладают достаточной степенью безопасности, что и потенцирует широкое использование препаратов этого класса [15, 54, 56, 57].

В недавно опубликованном мета-анализе авторы отмечают, что 65,5% пациентов получают непрерывную терапию ИПП в течение 3 лет, а 27,8% даже свыше этого срока, что фактически означает применение этих препаратов off-label [55]. Так, по данным Ну Х. и соавторов, из 92 541 пациентов, получающих ИПП в КНР, 88% делают это вне утвержденной инструкции по применению [58]. Выбор и назначение ИПП вне рекомендаций отмечают и отечественные авторы [59].

К моменту написания данной диссертационной работы в Российской Федерации был зарегистрирован первый представитель фармакологической группы калий-конкурентных блокаторов секреции соляной кислоты – вонопрозан [60]. Он ингибирует протонную помпу париетальных клеток желудка, блокируя заключительный этап секреции соляной кислоты. В отличие от ИПП, которые реализуют свой кислотосупрессивный эффект за счет ковалентного связывания с цистеиновыми группами  $H^+K^+$ -АТФазы, вонопрозан конкурентно взаимодействует с ионным  $K^+$ -связывающим доменом  $H^+K^+$ -АТФазы [61]. Длительность эффекта препарата сохраняется около суток, что предположительно существенно препятствует ночным «прорывам» кислотности в сравнении с ИПП [62]. В связи с отсутствием нашего собственного опыта назначения вонопрозана в период работы над данным научным трудом, мы воздерживаемся от каких-либо конкретных выводов по перспективам его использования и ожидаем появления результатов крупномасштабных исследований по этому вопросу.

### 1.5. Специфическая терапия *Helicobacter pylori*-ассоциированных состояний: современные представления об эрадикационной терапии

Первый Маастрихтский консенсус установил обязательность антихеликобактерной терапии при *Helicobacter pylori*-ассоциированных язвенных поражениях. В рекомендованных 7-дневных схемах эрадикации уже тогда подчеркивалась ключевая роль ИПП в сочетании с антибактериальными агентами: кларитромицином, амоксициллином и метронидазолом [63]. Спустя 4 года увидел свет второй Маастрихтский консенсус, доминирующим постулатом которого явилась стратегия «test and treat». Неинвазивными тестами с уровнем доказательности IA в рамках стратегии были обозначены уреазный дыхательный тест и тест на антигены в кале, дополнительно – некоторые высокоточные серологические тесты. «Treat-часть» определила ключевые показания к проведению эрадикационной терапии. Маастрихтский консенсус II (2000 г.) установил двухлинейную стратегию эрадикационной терапии: первичный протокол включал комбинацию ИПП с кларитромицином и амоксициллином либо метронидазолом, вторичный – схему на основе ИПП, препаратов висмута, метронидазола и тетрациклина [42]. Третий консенсус (2005 г.) существенно расширил показания к эрадикации *H. pylori*, акцентируя внимание на таких состояниях, как железодефицитная анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и гастропатии, индуцированные приемом НПВП. Ключевым достижением документа стало подтверждение канцеропротективного эффекта эрадикации, достоверно снижающей риск развития рака желудка [64]. Маастрихт IV (2010 г.) актуализировал проблему нарастающей резистентности *H. pylori* к кларитромицину, впервые обосновав необходимость разработки региональных терапевтических алгоритмов на основе локального мониторинга антибиотикорезистентности [65]. Пятый консенсус, разработанный 43 экспертами в рамках пяти тематических групп, закрепил за *H. pylori*-ассоциированным гастритом статус инфекционной нозологии вне зависимости от клинической манифестации. В перечень потенциальных осложнений инфекции вошли язвенная болезнь, атрофический гастрит, желудочная аденокарцинома и MALT-лимфома. Документ подчеркнул роль успешной эрадикации в предотвращении прогрессирования и рецидивирования указанных патологий [66]. Для молодых пациентов с недифференцированной диспепсией при отсутствии «симптомов тревоги» рекомендована стратегия «test and treat». В популяциях с низкой распространенностью *H. pylori*, а также при наличии тревожных симптомов, приоритетной является тактика «endoscopy and treat», особенно актуальная для пожилых лиц с высоким риском карциномы желудка. В этом случае неинвазивные диагностические методики менее точны и информативны (стратегия «test and treat» не рекомендована). В положениях консенсуса отмечено также нарушение кислотности под влиянием *H. pylori* (гиперацидность при

неатрофическом антральном гастрите и гипоацидность у лиц с атрофическими проявлениями той же области), что потенцирует развитие язвы и предраковых изменений в желудке. Эрадикация *H. pylori*, соответственно, не только устраняет гастрит и приводит к частичной коррекции кислотности желудка, но и профилаксирует грозные последствия таких нарушений. Кроме того, обращает на себя внимание взаимосвязь между степенью секреции HCl, топографией гастрита и степенью колонизации желудка бактериями: колонизация *H. pylori* и воспаление слизистой оболочки преимущественно ограничиваются антральным отделом желудка при адекватной секреции или ее незначительном увеличении. При снижении секреции бактериальная колонизация растет и воспалительный процесс распространяется на тело желудка, что приводит к развитию пангастрита. Эрадикация *H. pylori* может назначаться без ограничений у пациентов с ГЭРБ. В пятом Маастрихтском консенсусе также конкретизируются оптимальные сроки выполнения быстрого уреазного и <sup>13</sup>C-уреазного дыхательного тестов и стул-теста у пациентов, находящихся на терапии ингибиторами протонной помпы, антибиотиками и препаратами висмута, во избежание ложноотрицательных результатов из-за временного снижения уреазной активности *H. pylori*. Для получения точных данных по оценке хеликобактерной активности в случае ИПП должно пройти 14 дней (в отдельных случаях – 7) от завершения лечения, в случае антибактериальных препаратов и висмута – 4 недели. <sup>13</sup>C-уреазный дыхательный тест – метод выбора для стратегии «test and treat», тогда как при необходимости эндоскопии предпочтение отдается быстрому уреазному тесту (БУТ) как высокоточному методу. Для повышения точности рекомендуется биопсия из антрального отдела и тела/дна желудка. БУТ не используется для контроля эрадикации [66].

Современные изменения в диагностике и лечении *H. pylori* связаны со снижением эффективности стандартных схем эрадикации на фоне роста антибиотикорезистентности. Согласно консенсусу Маастрихт VI, выбор терапии должен учитывать региональные данные о резистентности, особенно к кларитромицину. При низкой резистентности (<15%) применяют тройную терапию (ИПП+кларитромицин+амоксциллин) или висмут-содержащую квадротерапию (ИПП+висмут+тетрациклин+метронидазол). Классическая квадротерапия с висмутом и альтернативные схемы без такового предпочтительны при высокой региональной резистентности (>15%) и в отсутствие данных о процентных показателях [39].

Маастрихтский консенсус VI подтвердил ключевое значение региональных данных по антибиотикорезистентности, сохранив ограничение применения тройной терапии исключительно для зон с низким уровнем резистентности к кларитромицину. Особое внимание уделено необходимости 14-дневного курса лечения для всех основных схем первой линии: классической тройной терапии, висмут-содержащей квадротерапии и альтернативных схем без препаратов висмута (одновременной и сопутствующей терапии) [40, 52, 67].

## 1.6. Проблемы неэффективности эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*

В практической медицине, обозревая промежуточные или итоговые достижения проводимой лекарственной терапии, мы, как правило, опираемся на ряд прямых и косвенных показателей, среди которых – изменения в клинической картине курируемой патологии, динамика лабораторно-инструментальных показателей, субъективная оценка своего состояния пациентом и т.д. Наблюдать и анализировать положительные результаты терапии всегда приятно и легко, но недостаточная эффективность или отсутствие таковой способны фрустрировать специалистов, обладающих недостаточным объемом знаний и умений. При благоприятном стечении обстоятельств тактика титрации дозы лекарственного средства (ЛС) в рамках действующих нозологических рекомендаций и инструкции по применению в купе с диалогами, направленными на повышение комплаентности, действительно может быть результативной. Однако значимый пул практических кейсов пациентов с КЗЗ требует более «ювелирного», персонифицированного подхода. Далее нами рассмотрены потенциальные предикторы недостаточной эффективности назначенной терапии при КЗЗ. Группы предикторов нами условно разделены на нефармакологические (расовая принадлежность, генетический полиморфизм, исходная коморбидность) и фармакологические (межлекарственное взаимодействие, лекарственная резистентность). Отдельным блоком рассмотрены такие потенциальные, но редко учитываемые предикторы, как особенности качества лекарственных средств.

### 1.6.1. Исходная коморбидность пациента

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), самыми распространенными неинфекционными заболеваниями в мире являются сахарный диабет (537 млн человек) [68] и ишемическая болезнь сердца (126 млн человек) [69]. Коморбидность может влиять на уровень эффективности фармакотерапии у пациентов с КЗЗ, делая понимание механизмов взаимного отягощения и прогрессирования чрезвычайно актуальным.

Частота гастродуоденальной патологии и хеликобактерной инфекции среди лиц, страдающих сахарным диабетом достоверно выше, чем при его отсутствии (ОШ 2,05;  $p < 0,01$ ) [70]. При этом эффективность фармакотерапии по данным целого ряда исследований существенно ниже. Среди потенциальных факторов неэффективности эрадикационной терапии авторы выделяют

диабетическую ангиопатию слизистой ЖКТ, приводящую к нарушению абсорбции лекарственных средств; апоптоз энтеральных нейронов вследствие длительной гипергликемии, индуцирующий нарушения фармакодинамики; избыточную массу тела, меняющую фармакокинетику препарата за счет, например, патологического изменения клиренса [71].

Распространенность сочетания ишемической болезни сердца и патологии верхних отделов ЖКТ составляет до 60%, при этом 93,4% лиц с острым коронарным синдромом и 80% с верифицированной стабильной стенокардией напряжения имеют активное инфицирование *H. pylori*. Имеющаяся сосудистая патология приводит к нарушениям микроциркуляции в ЖКТ, а активный инфекционный процесс, в свою очередь, влечет локальное и системное воспаление, создавая порочный круг анатомо-физиологических взаимодействий. Литературные данные демонстрируют благоприятное влияние сочетанного междисциплинарного подхода с использованием эрадикационной и кардиопротективной терапии на течение обоих заболеваний [72, 73]. В настоящее время активно обсуждаются вопросы влияния хеликобактерной инфекции на атеросклеротические проявления и развитие инсульта. Описана способность CagA+ бактерии при длительной персистенции нарушать эндотелий сосудов головного мозга, каротидных артерий посредством экзосомного механизма, в том числе у лиц молодого и среднего возраста. Принимая это во внимание на фоне уже укоренившихся представлений о симптоматическом прогрессировании болезней ЖКТ у пациентов (усиление диспепсии, дисфагия, нарушение моторики), перенесших инсульт, «порочный круг» также отчетливо визуализируется, как при ишемической болезни сердца и сахарном диабете [74]. Кроме того, изменения в иннервации отделов ЖКТ приводят к изменениям фармакокинетики пероральных лекарственных средств, что особенно важно в контексте доминирующих лекарственных форм по поводу кислотозависимых заболеваний [75]. Приобретаемые после инсульта мнестические ухудшения, в свою очередь, снижают приверженность лечения [76].

Таким образом, обеспечивая грамотное своевременное лечение кислотозависимых заболеваний, мы говорим и о контроле за сопутствующей патологией. А оценка эффективности терапии должна производиться с учетом всего анамнеза. В контексте представленной научной работы данная информация была учтена при составлении критериев включения/невключения в исследование.

### **1.6.2. Генетический полиморфизм**

Метаболизм большинства ингибиторов протонной помпы реализуется при участии изоферментов цитохрома P450: CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5. Изоферменты, в свою очередь,

кодируются генами, склонными к полиморфизму [77, 78]. Полиморфизм оказывает непосредственное влияние на фармакокинетику, фармакодинамику и, как результат, на эффективность используемого лекарственного препарата. Наибольшее влияние на фармакологический эффект ИПП у лиц с КЗЗ оказывает фермент CYP2C19, у которого, согласно градации Королевской ассоциации клинических фармацевтов, выделяют четыре фенотипа: нормальные (не имеют полиморфных маркеров в генотипе CYP2C19, обозначаются CYP2C19\*1/\*1), промежуточные (гетерозиготы, имеющие один медленный аллельный вариант), быстрые (носители быстрого аллельного варианта CYP2C19\*17, генотипы CYP2C19\*17/\*1, CYP2C19\*17/\*17) и медленные (гомозиготы по медленным аллельным вариантам CYP2C19\*2, CYP2C19\*3) метаболизаторы [77]. Мета-анализ Tang et al. (2019) выявил повышенную эффективность стандартной тройной терапии (омепразол/лансопразол) у носителей аллелей CYP2C19\*2 и \*3 [79]. Эти данные подтверждаются исследованиями Zhao и соавт. [78] и Zhong и соавт. [90], демонстрирующими влияние полиморфизмов CYP2C19 на успешность эрадикации. Следует отметить, что именно Азиатско-Тихоокеанский регион в силу расовых особенностей имеет повышенное число медленных метаболизаторов в сравнении, например, с Ближним Востоком, Европой и Северной Америкой. Встречаемость медленных метаболизаторов среди европеоидов/кавказоидов, африканцев/афроамериканцев существенно ниже. Имеющиеся же данные по генетическому полиморфизму изоферментов системы цитохрома P450 и транспортных белков (в частности, семейства ABC-транспортёров) среди европеоидов с КЗЗ скудны, но наблюдается тенденция по изучению данного вопроса отечественными авторами с акцентом на необходимости дальнейших исследований в целях рассмотрения фенотипов при прогнозировании эффективности антисекреторной терапии при патологии верхних отделов ЖКТ [78–80].

### **1.6.3. Этническая и расовая принадлежность**

Научные данные о географическом разнообразии фенотипов, с точки зрения сферы наших интересов, логично дополнить имеющимися данными по влиянию этноса/расы на течение КЗЗ, выраженность симптоматики, инициальную предрасположенность. В работах выявлены этнические закономерности течения и прогрессирования CagA+ H. pylori-ассоциированного гастрита в Тыве, более частая предрасположенность коренного населения Якутии к атрофическим изменениям слизистой оболочки желудка, её мета- и гиперплазии в сравнении с

некоренным населением края: 37,93% и 30,77%, 15,52% и 11,54%, 10,34% и 7,69%, соответственно [81, 82].

В масштабной работе Huerta-Franco MR и соавт. (2018) проанализировали клинические случаи КЗЗ среди представителей различных рас и этносов: по полученным данным, жители Африканского континента и стран Тихоокеанского бассейна в наибольшей степени подвержены атрофическим изменениям слизистой желудка и формированию язвенных дефектов [83].

#### **1.6.4. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* и механизмы ее возникновения: фокус на кларитромицин**

Рекомендованный порог эффективности эрадикационной терапии в регионе должен быть не менее 90%. Однако его достижение затрудняет резистентность к применяемым антибактериальным препаратам. Поэтому современные рекомендации по лечению *H. pylori* подчеркивают необходимость учета региональных особенностей антибиотикорезистентности. Как уже упоминалось ранее, назначение стандартной тройной терапии на основе этого макролида и висмут-содержащих схем допустимо в случаях низкой региональной резистентности (<15%) бактерии к кларитромицину. Высокая резистентность (>15%) в случаях предшествующего приема макролидов или недоступность/отсутствие достоверных данных эпидемиологических исследований о применении кларитромицин-содержащих схем все же декларируют воздержание от приема кларитромицина [39].

Повышение эффективности лечения достигается за счет продления курса до 14 дней (при отсутствии локальных доказательств эффективности более коротких схем), увеличения дозы ИПП и добавления висмут-содержащих препаратов, что подтверждается результатами клинических исследований [84].

Вопросы резистентности настолько актуальны в мировом масштабе, что с 2013 г. по инициативе Европейской группы по изучению *H. pylori* и микробиоты проводится проспективное многоцентровое наблюдательное исследование, в ходе которого формируется Европейский регистр ведения инфекции *H. pylori* («Hp-EuReg»), в России сбор данных уже ведется более чем в 20 центрах. Согласно данным «Hp-EuReg», эффективность эрадикации *H. pylori* существенно зависит от длительности терапии. Десятидневный курс лечения с включением препаратов висмута демонстрирует эффективность на уровне 79% (95% ДИ: 76-83%), тогда как при увеличении продолжительности до 14 дней этот показатель возрастает до 92% (95% ДИ: 90-95%). Анализ российских данных за период 2013-2018 годов, включающий 2906 пациентов, выявил

преобладание стандартной тройной схемы (ИПП+кларитромицин+амоксциллин), которая назначалась в 62,8-68,9% случаев. Наиболее распространенным оказался 10-дневный курс (60,8% назначений), в то время как 7- и 14-дневные схемы применялись значительно реже – в 10,2% и 29% случаев, соответственно. При этом клиническая эффективность составила 75% для 7-дневного курса, 79% – для 10-дневного и 85% – для 14-дневного. Заметим, что во всех случаях отсутствует достижение рекомендованного уровня в 90% [44].

Резистентность *H. pylori* формируется под влиянием генетических особенностей как микроорганизма, так и макроорганизма. Со стороны бактерии ключевую роль играют точечные мутации (в 90% случаев наличием нуклеотидных замен в области связывания макролидных антибиотиков в молекуле 23S рРНК A2142G, A2143G и A2142C, а также точечных мутаций A2115G, G2212A, G2141A, A2144T и T2289C и кластера генов HP0605-HP0607, связанного с системой эффлюксных насосов), тогда как у человека важное значение имеет полиморфизм гена CYP2C19, регулирующего метаболизм ИПП. Наибольшая эффективность лечения наблюдается у пациентов с аллелями CYP2C19\*2 и 3, в то время как ультрабыстрые метаболизаторы (17/\*17) требуют увеличения дозы ИПП на 50-100% для достижения терапевтического эффекта. Эффективность антибактериальной терапии напрямую зависит от физиологического состояния *H. pylori*, поскольку максимальная пролиферация бактерий происходит при pH желудочного содержимого выше 4,0. Это подчеркивает критическую важность адекватной кислотосупрессии в ходе лечения. Среди ятрогенных факторов развития резистентности особое значение имеют нерациональное назначение антибиотиков, недостаточная продолжительность терапии, низкая приверженность пациентов лечению и игнорирование данных о региональной резистентности. Эпидемиологические исследования выявляют существенные географические различия: в развивающихся странах отмечается относительно низкий уровень резистентности к кларитромицину из-за его ограниченной доступности, тогда как в Японии за последние десятилетия этот показатель увеличился в четыре раза. Примечательно, что в Нидерландах, несмотря на активное использование кларитромицина, сохраняется низкий уровень резистентности благодаря строгой политике рационального применения антибиотиков [8].

### **1.7. Известные фармацевтические особенности и взаимозаменяемость ингибиторов протонной помпы**

Рынок воспроизведенных лекарственных препаратов на сегодняшний день характеризуется повсеместным мировым распространением. Они составляют до 70%

европейского рынка и до 88% – российского [85, 86]. Неудивительно, что имеет место озабоченность медицинского научного сообщества вопросом соответствия интенсивности клинического эффекта ВЛС [87]. Основными причинами такого интереса являются:

1. Случаи отсутствия клинико-лабораторной динамики в состоянии пациента после назначения воспроизведенных лекарственных препаратов [87].
2. Ухудшение течения основного заболевания после назначения воспроизведенных лекарственных препаратов [89].
3. Обострение сопутствующих заболеваний или появление новых клинических состояний на фоне лечения основного заболевания воспроизведенных лекарственных препаратов [87].

По истечении срока действия патента на омепразол (первый ИПП, произведенный шведской фармацевтической компанией «AstraAB», ныне «AstraZeneca»), и появления на рынке других представителей класса ИПП вопросы взаимозаменяемости и биоэквивалентности стали актуальными и для этой группы лекарственных препаратов [90–96].

В 1996 г. Davidson и соавт. в своей работе изучили на предмет стабильности 34 препарата омепразола с действующим сроком годности из 13 стран мира. По истечении полугодового периода хранения только 6 образцов соответствовали требованиям GCP по качеству [97]. Столь разный ответ одного и того же ЛС на стандартные условия хранения неизбежно поставил под вопрос эффективность воспроизведенных лекарственных препаратов ИПП.

Нужно отметить, что параметр эффективности этой группы лекарственных средств зависит от своевременного высвобождения действующего вещества в зоне абсорбции. Этот процесс связан с двумя явлениями: растворением слоя кишечного полимера и диффузией ЛС через растворяющийся слой.

Для лекарственных средств группы ИПП не характерна устойчивость при кислых значениях рН, в связи с чем их абсорбция после прохождения через желудок в незащищенном виде критически снижается. В целях защиты действующего вещества оболочку ИПП делают кислотоустойчивой путем использования анионных полиметакрилатов, целлюлозных или поливиниловых производных. Наиболее распространено использование сополимеров акриловой и метакриловых кислот – Эудрагита L-100 и Эудрагита S-100, а также гипромеллозы фталата и гипромеллозы ацетат сукцината [98–101] Сравнительно реже используются ацетат целлюлозы фталат и шеллак [102]. Карбоксильные группы в составе полимеров определяют их устойчивость в кислой среде: ионизация карбоксильных групп в составе данных полимеров происходит только при высоких уровнях рН, что приводит к их растворению с высвобождением действующего вещества [100].

Нормально- и обращенно-фазовый методы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) использовали в своей работе А. Riedel и соавт. для оценки степени влияния на деградацию омепразола растворов органических полимеров и водных полимерных дисперсий. Авторами было доказано, что деградация омепразола более выражена в водных растворах полимеров, нежели в органических, а соотношение кислотных и карбоксильных групп определяет рН начала деградации ЛС. Среди всех исследованных полимеров наименьшее влияние на стабильность омепразола продемонстрировал полимер на основе шеллака. Сравнение условий деградации омепразола с разным полимерным покрытием при форсированном хранения при помощи ВЭЖХ, инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье и дифференциально-сканирующей калориметрии определило довольно среднее влияние на деградацию полимера на основе шеллака, в то время как препарат в оболочке на основе Эудрагит L-100, напротив, отличался стабильностью [102]. Закономерно, что отсутствие полного единообразия получаемых данных по влиянию полимеров заставляет ученых дополнять концепция влияния типа оболочки новыми вводными данными. Так Fang Liu и соавт. наравне со значимостью типа полимера в основе кислотоустойчивой оболочки поднимает вопрос скорости динамической диффузии ЛС через полимерный слой в процессе растворения. Широкий диапазон размеров частиц в микрогранулах оригинальных и воспроизведенных ИПП (250–2500 нм) обуславливает различия в скорости их деградации в моделируемых условиях ЖКТ [104]. Схожую картину наблюдали при исследовании пантопразола и 6 дженериков H.F. Mostafa и соавт., зафиксировавшие не только отличия по весу действующего вещества в диапазоне от 84 до 211 мг, но и различную толщину полимерного слоя – 3,01–3,59 мм. Кроме того, воспроизведенный пантопрозол с наибольшими параметрами веса и толщины полимерного слоя имел дефекты покрытия, приводящие к еще более стремительной деградации в кислой среде [105]. Неудивительно, что ряд научных работ посвящен попыткам усовершенствовать базовый защитный слой ингибиторов протонной помпы.

Система множества пеллет (*multiple-unit pellets system*), используемая при изготовлении ИПП дает этому классу лекарственных препаратов такие преимущества как частичное высвобождение действующего вещества, равномерное достижение пиковой концентрации за счет постепенной абсорбции, зависимость скорости высвобождения от скорости эрозии таблетки, более быстрое перемещение микрочастиц из желудка в двенадцатиперстную кишку [106].

ТСКР служит ключевым инструментом оценки качества воспроизведенных лекарственных средств, занимая важное место в исследованиях *in vitro* [107]. В отличие от стандартного фармакопейного теста «Растворение», ТСКР специально разработан для демонстрации эквивалентности кинетических профилей растворения между воспроизведенным препаратом и оригинальным в условиях, максимально приближенных к физиологической среде желудочно-кишечного тракта. К данным условиям, не воспроизводимым в стандартном тесте, но к моделируемым в ряде экспериментальных тестов, относятся состав, объем, уровень рН

жидкостей ЖКТ, характер желудочного содержимого (наравне с наличием или отсутствием пищи), особенности перистальтики различных отделов ЖКТ, активность желудочно-кишечных ферментов, присутствие солей желчных кислот [107]. Большинство исследований, направленных на поиск возможных отличий в профилях растворения ИПП выполнены с использованием фармакопейных буферных сред, имитирующих *in vitro* уровень желудка и тонкой кишки.

В 2011 году, маневрируя буферными средами, S.Houshe и соавт. выявили отличия у воспроизведенных омепразола, лансопразола, эзомепразола в сравнении с оригинальными препаратами [108]. Проблемы дженериков рабепразола аналогичным путем определили Shibata и соавт. [109]. Попытка модифицировать существующий тест с учетом физиологических реалий ЖКТ предпринята Fung Liu и Shokrolahi (2015 г.): для моделирования условий тонкой кишки выбраны фосфатный буфер с pH 6,8 и буфер на основе модифицированного раствора Хэнкса с аналогичным pH, а для моделирования кислой среды желудка показательно выбран фосфатный буфер с более высоким pH 4,5. В ходе эксперимента выявлена существенная разница ( $p < 0,005$ ) между профилями растворения исследуемых оригинальных омепразола, эзомепразола, лансопразола и их дженериков при pH 6,8 в условиях фосфатного буфера и модифицированного раствора Хэнкса. Кроме того, только оригинальный препарат омепразола демонстрировал отсутствие задержки в высвобождении (более 80%) после 45-минутной экспозиции в растворе с pH 6,8; это соответствовало требованиям Британской фармакопеи [104]. Три воспроизведенных препарата омепразола сравнивались с оригинальным в работе Navarro. Экспозиция ЛС в растворах с уровнями pH 4,8, pH 5,0, pH 5,2 и pH 5,4 с последующим использованием NaCl в концентрации 75 и 225 мМ демонстрировала различный профиль высвобождения исследуемых препаратов: один из ВЛС полностью деградировал в слабо-кислой среде, в то время как деградация оригинального омепразола происходила при перемещении в pH 6,8 [110]. Различия в профиле растворения при добавлении этапа экспозиции в растворе с pH 4,0 демонстрировали воспроизведенные препараты омепразола в сравнении с оригинальным в исследовании El-Sayed и соавт [1].

Отличия *in vitro* подтверждались и результатами клиническими. Ежедневный прием 10 мг оригинального омепразола, плацебо или одного из трех воспроизведенных препаратов омепразола в течение 7 дней с регулярной pH-метрией демонстрировал различия во временном интервале, сохраняющем желудочный  $\text{pH} \geq 4$  после приема лекарственного препарата, его воспроизведенного аналога или плацебо. В случае с оригинального омепразола показатель составлял 26% днем и 16% в период ночного кислотного прорыва, ВЛС «Овуланз» несколько превосходил по оцениваемым периодам показатели оригинального омепразола – 29 и 28%, соответственно, ВЛС «Омерап» имел схожие свойства – 23 и 12%, тогда как ВЛС «Омепразол Това» был менее эквивалентным – 16 и 8%. Отличия во влиянии ВЛС на суточный pH отмечена и на примере 8 здоровых добровольцев, принимавших 15 мг лансопразола в исследовании

Shimatani [93]. Работа Elkoshi выполнена в два этапа: *in vitro* с использованием ТСКР и при участии 40 здоровых добровольцев, принимавших оригинальный омепразол и воспроизведенный препарат. Коэффициент соответствия ВЛС/оригинальный омепразол, оцененный по значению площади под фармакокинетической кривой в 1 и 5 дни приема, составил 0,85 и 0,71. Это подтвердило первоначальную гипотезу о прогрессировании различий при курсовом приеме и полностью коррелировало с результатами, полученными авторами на лабораторном этапе [111].

Резюмируя, можно выделить три основных направления, в траектории которых на сегодняшний день проводится поиск ответа на вопрос «Что потенциально влияет на интенсивность клинического эффекта взаимозаменяемых лекарственных средств?»:

1. Различный полимерный состав оболочки.
2. Различные физико-химические условия производства.
3. «Неуниверсальность» утвержденных фармакопейных буферных сред при моделировании условий ЖКТ.

Основным документом в Российской Федерации, регламентирующим оценку взаимозаменяемости лекарственных препаратов, является Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ [3] с актуализируемыми изменениями и дополнениями. Согласно Закону, «взаимозаменяемость лекарственных препаратов для медицинского применения определяется на основе заключения комиссии экспертов экспертного учреждения. Комиссия экспертов экспертного учреждения дает заключение о взаимозаменяемости лекарственного препарата для медицинского применения либо о том, что лекарственный препарат для медицинского применения не является взаимозаменяемым, на основании следующих критериев (характеристик):

1. Эквивалентность (для биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов) – сопоставимость) качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций или сопоставимость антигенного состава вакцин. Использование различных солей, эфиров, комплексов, изомеров, кристаллических форм и других производных одного и того же действующего вещества не является препятствием для определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов, если при проведении исследования биоэквивалентности лекарственного препарата или исследования терапевтической эквивалентности лекарственного препарата доказано отсутствие клинически значимых различий фармакокинетики и (или) эффективности и безопасности лекарственного препарата для медицинского применения.

2. Эквивалентность лекарственной формы. Под эквивалентными лекарственными формами понимаются разные лекарственные формы, имеющие одинаковые способ введения и способ применения, обладающие сопоставимыми фармакокинетическими характеристиками и

фармакологическим действием и обеспечивающие также достижение необходимого клинического эффекта. Различия лекарственных форм не являются препятствием для определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов, если при проведении исследования биоэквивалентности лекарственного препарата или исследования терапевтической эквивалентности лекарственного препарата доказано отсутствие клинически значимых различий фармакокинетики и (или) эффективности и безопасности лекарственного препарата для медицинского применения.

3. Эквивалентность или сопоставимость состава вспомогательных веществ лекарственного препарата для медицинского применения. Различия состава вспомогательных веществ лекарственного препарата не являются препятствием для определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов, если при проведении исследования биоэквивалентности лекарственного препарата или исследования терапевтической эквивалентности лекарственного препарата доказано отсутствие клинически значимых различий фармакокинетики и (или) эффективности и безопасности лекарственного препарата для медицинского применения. При наличии клинически значимых различий фармакокинетики и (или) эффективности и безопасности лекарственного препарата для медицинского применения взаимозаменяемость определяется с указанием на исключение отдельных групп пациентов.

4. Идентичность способа введения и способа применения.

5. Соответствие производителя ЛС требованиям правил надлежащей производственной практики.

Биоэквивалентность лекарственных препаратов – достижение сопоставимых показателей скорости всасывания, степени поступления к месту действия и скорости выведения одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ при применении лекарственных препаратов для медицинского применения, имеющих одно международное непатентованное (или химическое, или группировочное) наименование, в эквивалентных дозировках и при одинаковом способе введения» [3].

Российская Федерация является членом ЕАЭС с момента его создания в 2015 году, и в отношении воспроизведенных лекарственных препаратов для медицинского применения проводятся исследования биоэквивалентности и (или) терапевтической эквивалентности в порядке, установленном актами, составляющими право Союза (в ред. Федерального закона от 30.01.2024 № 1-ФЗ). Регламентирующим документом здесь является Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 85 (ред. от 12.04.2024) «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» [4]. Согласно нему, «изучение биоэквивалентности может осуществляться как в условиях *in vivo* (фармакокинетические, фармакодинамические,

клинические исследования), так и *in vitro* (например, исследования теста сравнительной кинетики растворения). «Тест сравнительной кинетики растворения *in vitro*» (*in vitro equivalence dissolution test*, ТСКР) – испытание, включающее в себя сравнение профилей растворения исследуемого лекарственного препарата и референтного лекарственного препарата, как правило, в 3 средах – буферных растворах с рН 1,2, рН 4,5 и рН 6,8» [4]. Таким образом, в данном документе для регламентных исследований по оценке биоэквивалентности вводится упоминание буферного раствора с рН 4,5. Он моделирует среду желудка в постпрандиальных условиях.

Кроме того, согласно тому же документу, «ТСКР может преследовать различные цели:

а) при экспертизе качества лекарственного препарата:

– для получения характеристик серии, использованной в исследованиях биодоступности (биоэквивалентности) и опорных клинических исследованиях, чтобы обосновать спецификации (нормативный документ по контролю качества);

– как инструмент контроля качества серий лекарственных средств в целях подтверждения постоянства производства;

– для получения характеристик референтного лекарственного препарата, использованного в исследованиях биодоступности (биоэквивалентности) и опорных клинических исследованиях;

б) как замена исследований биоэквивалентности» [4].

В рассматриваемом Решении уточнено понятие отсроченного высвобождения (варианта модифицированного высвобождения), применимого к лекарственным формам ингибиторов протонной помпы. «Лекарственная форма с отсроченным высвобождением» (*delayed release dosage form, delayed release formulation*) – лекарственная форма, высвобождение действующего вещества которой является отложенным на определенный отрезок времени после применения дозы. Последующее высвобождение аналогично высвобождению из лекарственной формы с обычным высвобождением. 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, сказано:

«54. Если лекарственный препарат с модифицированным высвобождением для приема внутрь предполагается применять совместно с другими лекарственными препаратами, влияющими на функции желудочно-кишечного тракта (например, опиоидами), 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. Если наблюдается более высокая максимальная экспозиция лекарственного препарата с несоответствующим профилем модифицированного высвобождения или предполагается быстрое высвобождение дозы действующего вещества (например, отсутствие концентрации нестабильного действующего вещества в лекарственной форме, устойчивой в кислой среде желудка у некоторых субъектов исследования), необходимо доработать состав и (или) доработать метод производства лекарственного препарата для предотвращения такого биофармацевтического недостатка лекарственной формы» [4].

По сути, эти последние положения впервые в нормативном акте очертили круг проблем, когда патофизиологические особенности пациента могут влиять на биофармацевтические свойства лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением и наоборот. В данной диссертационной работе было запланировано конкретизировать факторы, относящиеся к указанному кругу проблем, а также выявить фармацевтические факторы, влияющие на интенсивность лекарственных взаимодействий совместно применяемых в гастроэнтерологии препаратов на примере эрадикационных схем.

Так, несмотря на довольно четкий регламент, регулирующие документы имеют ряд несовершенств в контексте взаимозаменяемости ИПП:

1. Современные фармакопейные требования не предусматривают оценку растворимости кишечнорастворимых полимеров в средах со значениями рН комплементарными для верхних отделов ЖКТ не только здоровых людей, но и пациентов, принимающих блокаторы кислотопродукции [112].

2. Заявляемая производителями высокомолекулярных соединений способность кишечнорастворимых полимеров растворяться в среде с рН 5,5 вовсе не говорит об их стабильности в диапазоне 1,2-5,5 [113].

3. В исследованиях биоэквивалентности среди здоровых добровольцев не представляется возможным оценка взаимозаменяемости в реальной клинической практике: с

учетом патофизиологических особенностей желудка пациентов с КЗЗ, когда среднесуточные значения внутрижелудочного рН должны повышаться [114].

### **1.8. Основания для предположения о возможной псевдорезистентности *Helicobacter pylori* к кислотонеустойчивому кларитромицину**

Отрицать факт наличия резистентности к кларитромицину не приходится: данные метаанализа, включившего в себя работы за 2011–2020 гг. показали, что в Российской Федерации резистентность *H. pylori* к кларитромицину меньше, чем к метронидазолу, левофлоксацину, и встречается менее чем у 15% пациентов, получающих эрадикационную терапию [45]. При этом существует риск низкой фармакодинамической активности ИПП в составе эрадикационных схем, от которого зависит антибактериальный эффект кларитромицина. Как упоминалось ранее, общепринятым суррогатным маркером при сравнительной оценке ингибиторов протонной помпы является средняя доля (в %) времени удержания внутрижелудочного рН > 4,0. Этот же параметр является предикторным маркером эффективности эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. Так, показано, что на фоне применения единственного антибиотика амоксициллина по 750 мг 2 раза в сутки и омепразола по 20 мг 2 раза в сутки успешная эрадикация ассоциировалась с наличием периодов повышения внутрижелудочного рН > 4,0 продолжительностью более 84,2% суточного времени, а также с наличием более 156-минутных периодов с рН > 6,0. Также установлено, что при тройной терапии эрадикация достигается, если средняя доля времени с внутрижелудочным рН < 4,0 составляет менее 10% за сутки. Для обеспечения всасывания ИПП их лекарственные формы защищают кишечнорастворимыми полимерными оболочками. Применение скомпрометированных по качеству кишечнорастворимых оболочек ИПП совместно с кларитромицином может быть неадекватным с точки зрения возможности развития антибактериального эффекта последнего, т. к. он является кислотонеустойчивым препаратом, образующим в кислой среде декладинозил кларитромицина и кларитромицина 9,12-гемикеталь. Поэтому достижение значимых концентраций кларитромицина в просвете желудка и высокий уровень абсорбции требуют не только декларируемой, но и надежной фармакологической кислотосупрессии, которая может быть достигнута только через несколько дней применения ИПП в двойных суточных дозах [45]. Изложенные выше доводы свидетельствуют о необходимости продолжения исследований, направленных на выявление факторов, снижающих эффективность лекарственных препаратов, применяемых при КЗЗ, и на разработку методов определения этих факторов при оценке взаимозаменяемости ВЛС.

## **1.9. Предпосылки для моделирования отдельных факторов патогенеза кислотозависимых заболеваний в тесте сравнительной кинетики растворения ингибиторов протонной помпы на примере омепразола**

По состоянию на 21 ноября 2024 года в Российской Федерации зарегистрировано 39 (20 российских и 19 зарубежных) препаратов омепразола. В условиях современных политических и экономических вызовов особую важность приобретают вопросы обеспечения качества отечественных лекарственных препаратов в свете общенациональной проблемы импортозамещения. Одна часть «ответов» на них кроется в уже имеющихся литературных источниках, другая часть – в результатах научных работ, проводимых сейчас, включая данную. В последующих подразделах представлен подробный анализ уже имеющихся литературных источников, взятых нами за основу моделирования отдельных факторов патогенеза кислотозависимых заболеваний пищеварительного тракта в тестах сравнительной кинетики растворения ингибиторов протонной помпы на примере омепразола.

### **1.9.1. Действующая нормативная документация по проведению теста сравнительной кинетики растворения ингибиторов протонной помпы**

Оценка фармацевтической эквивалентности ИПП проводится на основании теста «Растворение», заключающегося в последовательных этапах: двухчасовой экспозиции лекарственных форм в растворе с сильнокислым значением рН 1,2 с последующим их перемещением в среду растворения с рН в диапазоне 6,8–7,8 (точные значения рекомендуются для конкретных препаратов) и определением концентрации действующего вещества в аликвоте, отобранной через определенное время. На основании количества высвободившегося в раствор действующего вещества из сравниваемых (тестового и референтного) препаратов делают расчеты и выводы об их фармацевтической эквивалентности [112, 131, 132].

ТСКР позволяет оценить не только факт высвобождения, но и изучить динамические показатели высвобождения действующих веществ из сравниваемых препаратов, а также провести оценку влияния на них моделей патогенетических явлений, характерных для КЗЗ.

Британская фармакопея впервые изменила требования к условиям тестирования капсул омепразола: вместо среды растворения с рН 1,2 для экспозиции рекомендована среда с рН 4,5 [115].

Эта же среда используется в процедуре «Биовейвер» [182]. Происхождение рекомендаций относительно среды с рН 4,5 в нормативной документации не обосновывается. Однако известно, что эта среда наилучшим образом моделирует среду желудка в постпрандиальных условиях, что доказано исследованиями Jantratid E. с соавт. (2008 г.) [152]. В Федеральном законе от 12.04.2010 № 61-ФЗ (в актуальная ред. от 01.03.2025) «Об обращении лекарственных средств» такая среда не используется для стандартных тестов подтверждения взаимозаменяемости лекарственных препаратов в кишечнорастворимых лекарственных формах [3]; применение в ряде случаев ТСКР со средой с рН 4,5 регламентировано Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85. Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза [4].

### **1.9.2. Основные физиологические, патогенетические и фармакологические явления и феномены, влияющие на кислотно-основные и временные характеристики воздействия среды желудка на находящиеся в нем лекарственные препараты в кишечнорастворимых и незащищенных лекарственных формах**

В научных публикациях сегодня рассматривается влияние следующих физиологических, патогенетических и фармакологических явлений и феноменов на кислотно-основные и временные характеристики воздействия среды желудка на находящиеся в нем ЛП в кишечнорастворимых и незащищенных лекарственных формах:

1. Кислотно-основные характеристики внутрижелудочной кислотопродукции в норме и патологии. Диапазоны рН в желудке, тонкой и толстой кишке [153–160].
2. Характеристики фармакологической кислотосупрессии при применении ИПП [46].
3. Мигрирующий моторный комплекс [161–163].
4. Скорость транзита через желудок кишечнорастворимых лекарственных форм (таблеток и пеллет) [123].
5. Дуоденогастральный рефлюкс, ПДГР [9, 164].

При КЗЗ наблюдается высокая интенсивность внутрижелудочной кислотопродукции, связанные с ней и с патологическим дуоденогастральным рефлюксом высокоамплитудные колебания рН среды. Максимальные значения рН в желудке при ПДГР соответствуют рН в дистальных отделах тонкой и в толстой кишках. При этом создаются условия для высвобождения ИПП из кишечнорастворимых оболочек с последующей возможной их деградацией при

восстановлении сильнокислых значений рН среды. Вследствие неизученности особенностей функционирования ММК при КЗЗ и скорости транзита при них разных лекарственных форм через желудок, определять кислотно-щелочные и временные характеристики воздействия сред с теми или иными значениями рН возможно только на основании косвенных данных.

Таким образом, именно фармакологическая кислотосупрессия и патологический дуоденогастральный рефлюкс не воспроизводятся в тестах биоэквивалентности с участием здоровых добровольцев, что повышает значимость фармацевтических тестов в оценке взаимозаменяемости лекарственных препаратов.

### **1.9.3. Избранные для моделирования физиологические, патогенетические и фармакологические явления и феномены**

Нами изучены литературные данные по следующим аспектам:

1. Использование среды растворения с рН 4,0 в ТСКР ИПП [165–175].
2. Модельные характеристики ПДГР в ТСКР (действие патента прекращено до начала диссертационных исследований) [128].
3. Заявляемые производителями характеристики растворимости кишечнорастворимых полимеров [176–181].

На их основании сделано предположение, что моделирование в ТСКР фармакологической кислотосупрессии может быть основано на «правиле Белла» и заключается в использовании в ТСКР среды растворения с рН 4,0. Кроме значения, характеризующего нижнюю границу оптимального для эпителизации эрозий в пищеводе диапазона внутрижелудочного рН, оно же является пороговым для диагностики дуоденогастрального рефлюкса, используется при сравнительной оценке времени действия ИПП в клинических исследованиях, определяет точку золь-гель перехода муцина, важного для проникновения в его слой *H. pylori*, инициацию образования из соединений висмута трехмерных полимерных преципитатов оксихлорида и цитрата, формирующих защитную пленку из гликопротеин-висмутовых комплексов на поверхности эрозий и язв. Кроме того, рН 4,0 – самое низкое значение рН, при котором при отсутствии мочевины выживает *H. pylori*, а его подвижность утрачивается в течение 2 минут.

Наш выбор среди сред растворения с рН 4,0 и 4,5 будет определен приведенными здесь доводами и с учетом, что среда с рН 4,0 определяет более жесткие условия тестирования кишечнорастворимых оболочек; ее применение, на наш взгляд, более патофизиологически

обосновано, тем более что омепразол после еды не применяется, а производители соответствующих этому препарату кишечнорастворимых полимеров декларируют их растворение при рН 5,5. Временные и кислотно-основные характеристики воздействия среды с рН 7,0 при ПДГР на кишечнорастворимые лекарственные формы – это некоторые выбранные, на основании имеющихся публикаций, реперные точки, поскольку и значения рН могут быть более высокими, и продвижение к сегменту растворения и всасывания в тонкой кишке может быть более или менее длительным, а также быть подверженным значительным межиндивидуальным различиям у пациентов. Наша задача будет заключаться в демонстрации значения данных явлений с некоторыми их обобщенными характеристиками в качестве явлений, способных вызвать высвобождение кислотонеустойчивых ИПП в желудках пациентов с КЗЗ.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### **2.1. Методы моделирования в тесте сравнительной кинетики растворения условий среды желудка, изменяющихся под влиянием отдельных патофизиологических факторов, характерных для кислотозависимых заболеваний**

Примененные в ТСКР среды растворения с  $\text{pH } 1,2 \pm 0,05$  и с  $\text{pH } 4,0 \pm 0,05$  имитирует среду желудка, соответственно, в базальных условиях и при курсовом применении ИПП [112, 115–117]. В настоящее время в различных фармацевтических исследованиях (Тест «Растворение», ТСКР, «Биовейвер») стали использоваться среды растворения с  $\text{pH } 4,5$  [4, 115, 118, 119].

Среды с  $\text{pH } 4,5$  имитируют среду желудка в постпрандиальных условиях. Первые наши исследования ТСКР со средой растворения с  $\text{pH } 4,0$  проведены раньше начала массового использования сред с  $\text{pH } 4,5$  и наши условия проведения исследования после выполненного информационно-аналитического поиска кажутся нам более применимыми с патофизиологической точки зрения.

Среда с  $\text{pH } 7,0 \pm 0,05$  имитирует среду тонкой кишки, в которой должны высвободиться ИПП, и дуоденальный рефлюксат при ПДГР. Для ТСКР рекомендован раствор с  $\text{pH } 6,8$ ; но могут использоваться среды с более высокими значениями  $\text{pH}$ , не превышающими 8,0 [9, 14, 117, 120].

Для моделирования в ТСКР влияния ПДГР на стабильность препаратов в защищенных кишечнорастворимыми оболочками лекарственных формах необходимы количественные характеристики высокоамплитудных подъемов  $\text{pH}$ , вызванных поступлением дуоденального содержимого в желудок пациента. Мы нашли их в работе Fuchs К.Н. с соавт. (1991 г.) [9].

Если допустить, что при ПДГР среда с  $\text{pH} \geq 7,0$  действует на датчик  $\text{pH}$ -метра в течение 12,1% времени его нахождения в желудке, то и на иные инородные тела, находящиеся в желудке, например, кишечнорастворимые таблетки или пеллеты, она может действовать столько же. Необходимо представлять себе время нахождения таблеток или пеллет в желудке. Но из доступной литературы известно лишь, что время полуопорожнения желудка (half gastric emptying time) от твердого содержимого колеблется от 41 до 168 минут [121, 122]. Есть также экспериментальная работа, демонстрирующая различия скорости опорожнения желудка от твердых предметов в зависимости от их массы под влиянием различных фаз мигрирующего моторного комплекса [123].

Если известно, через какое время после приема ИПП обнаруживается какая-либо его концентрация в крови, то за этот временной интервал кишечнорастворимая лекарственная форма определенно покидает желудок и дезинтегрируется. ИПП всасываются в проксимальных отделах тонкой кишки [124].

В дистальных отделах тонкой кишки активность Р-гликопротеина ограничивает абсорбцию его субстратов, в том числе, ИПП [125,126].

Свидетельством быстрой абсорбции в верхних отделах тонкой кишки ИПП является короткое время (30 мин) появления в крови омепразола, при том, что его кишечнорастворимые таблетки некоторое время проводят в желудке в неизменном виде [127].

Поэтому ИПП, видимо, проводят в желудке большую часть интервала времени до появления их определяемых концентраций в крови.

По данным фармакокинетического исследования с достаточно частыми временными точками измерения концентраций омепразола в плазме крови, время появления его определяемых концентраций (согласно справочным данным) для оригинального препарата, составляет 30 минут.

Время воздействия ПДГР на таблетки или таблетки омепразола и других ИПП мы рассчитывали по формуле

$$T_r = T_a \times 0,121 + t \quad (1)$$

$T_r$  – время воздействия патологического дуоденогастрального рефлюкса на недезинтегрирующуюся в кислой среде желудка лекарственную форму;

$T_a$  – время появления определяемой концентрации препарата в плазме крови;

0,121 – доля времени (12,1%), в течение которого на находящийся в желудке предмет (датчик рН-метра или таблетку / таблетки) действует среда с  $pH \geq 7,0$  при ПДГР [9];

$t$  – время, которое, по мнению исследователя, и с учетом растворимости препарата, необходимо для его высвобождения из кишечнорастворимой лекарственной формы и появления в растворе в определяемых концентрациях в условиях, имитирующих патологический дуоденогастральный рефлюкс. Мы выбрали  $t = 1$  мин.

Мы понимаем, что расчетное время  $T_r$  незначительно превышает таковое, если было бы известно точное время пребывания таблеток или таблеток в желудке. Но вклад в расчет времени их пребывания в проксимальных отделах тонкой кишки невелик, и из этого времени мы учитываем только 12,1%, что позволяет сформировать резерв для вероятно переменного времени воздействия ПДГР на препараты в желудках реальных больных. Для омепразола  $T_r = 30 \text{ мин} \times 0,121 + 1 \text{ мин} = 4 \text{ мин}$ .

Методика расчета времени воздействия патологического дуоденогастрального рефлюкса на кишечнорастворимые лекарственные формы представлена в патенте на изобретение RU 2629397 С [128–130].

Основания для использования запатентованной методики: патент не поддерживался на момент проведения диссертационных исследований; Договор о сотрудничестве № 25 от 21.06.2021 г. между правообладателем, – ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ и ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет).

## **2.2. Тест сравнительной кинетики омепразола и кларитромицина с моделями фармакологической кислотосупрессии и патологического дуоденогастрального рефлюкса**

С целью исследования влияния среды желудка в состоянии фармакологической блокады кислотопродукции (курсовое применение ИПП) и базальной кислотопродукции (при отсутствии фармакодинамического эффекта ИПП с некачественными кишечнорастворимыми оболочками) мы исследовали в ТСКР процесс высвобождения кларитромицина из препаратов разных производителей. Исследование влияния тех же сред с дополнительной модельной оценкой влияния ПДГР на процесс высвобождения ЛП из кишечнорастворимых лекарственных форм проведено в отношении препаратов омепразола разных производителей. Идентифицирующая информация об этих препаратах также не раскрывается.

### **2.2.1. Объекты исследования**

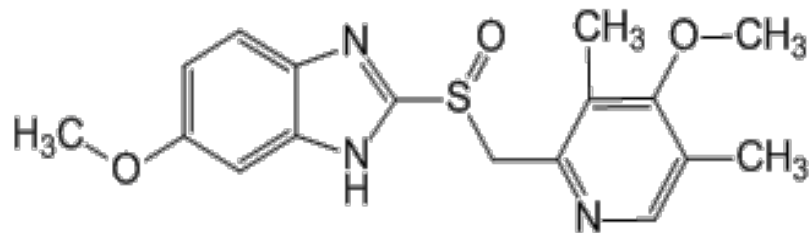
В ходе исследования были использованы следующие лекарственные средства:

1. Омепразол: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, или капсулы кишечнорастворимые в дозе 20 мг. Всего при непосредственном участии автора данной диссертационной работы исследовано 10 различных препаратов омепразола разных производителей, которые зарегистрированы для медицинского применения в Российской Федерации [129]. Приобретение осуществлялось в московской городской аптечной сети. По

результатам ТСКР выбраны 2 воспроизведенных препарата (один, из которого омепразол высвобождается в модели патологического дуоденогастрального рефлюкса, и один, из которого омепразол высвобождается в модели фармакологической кислотосупрессии) для дальнейшего использования в исследовании фармакокинетики и влияния на качество жизни пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Избранным воспроизведенным препаратам присвоены коды оВЛС1, оВЛС2; референтный препарат (оРП) – Лосек® МАПС (AstraZeneca AB, Швеция).

2. Кларитромицин: таблетки, покрытые пленочной оболочкой в дозировке 500 мг. Исследовано 4 различных препарата кларитромицина разных производителей (ВЛС1, ВЛС2, ВЛС3 и ВЛС4; референтный препарат (РП) – Клацид® (Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия), которые зарегистрированы для медицинского использования в Российской Федерации. Приобретение осуществлялось в московской городской аптечной сети.

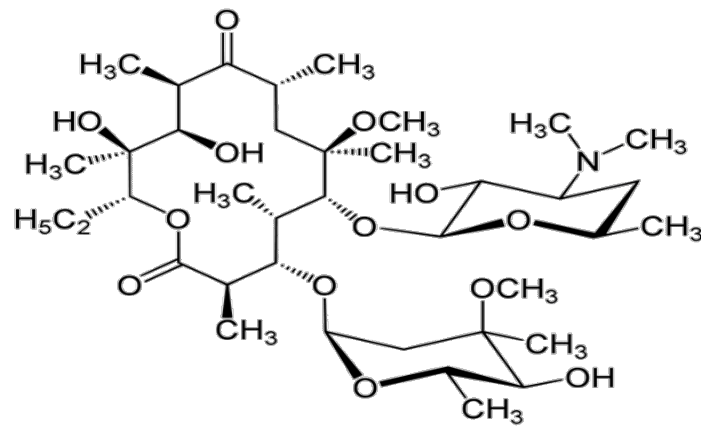
Химические формулы омепразола и кларитромицина представлены на рисунках 1 и 2.



6-Метокси-2-[[[(4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)метил]сульфинил]-1H-бензимидазол.  
Рисунок 1 – Химическая формула омепразола

Субстанция омепразола CRS – European Pharmacopeia Reference Standard, чистота 99,9%, серия O0150000.

Физико-химические свойства: белый или не совсем белый кристаллический порошок, хорошо растворим в этаноле и метаноле, слабо — в ацетоне и изопропаноле, очень мало – в воде. Является слабым основанием, устойчивость зависит от кислотности среды: подвергается быстрой деградации в кислой среде, относительно стабилен в щелочной.



6-О-Метилэритромицин, молекулярная масса 747,9.

Рисунок 2 – Химическая формула кларитромицина

Физико-химические свойства: белый кристаллический порошок, растворим в ацетоне, мало растворим в метаноле, этаноле, ацетонитриле и практически нерастворим в воде. Субстанция кларитромицина: USP-NF, серия R07810.

### 2.2.2. Оборудование

Изучение оценки сравнительной кинетики высвобождения исследуемых ЛП в условиях *in vitro* выполнялось на приборе ERWEKADT 600 (Германия) с применением аппарата «Лопастная мешалка» (число оборотов – 100 об/мин.; температура среды растворения –  $+ 37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ).

Для количественного определения омепразола и кларитромицина в анализах использовали жидкостной хроматограф Agilent 1200 (США), включающий в себя бинарный насос, автосамплер, термостат колонок, спектрофотометрический детектор Agilent с переменной длиной волны в диапазоне 190–600 нм и детектор масс-спектрометрический Agilent 6140. Обработку данных проводили при помощи программного обеспечения «ChemStation» (Agilent, США) [113, 198–200].

Вспомогательное оборудование: весы электронные «VIBRA» HTR-220CE; pH METER 744 Metrohm; лабораторный шейкер типа вортексV-3 (Elmi, Латвия); установка для получения очищенной воды Smplicity (Millipore®, США); дозатор 1-канальный переменного объема «Ленпипет Колор» 1–5 мл; дозатор 1-канальный переменного объема «Ленпипет Колор» 100–1000 мкл; дозатор 1-канальный переменного объема «Ленпипет Колор» 20–200 мкл.

Реактивы: ацетонитрил LiChrosolv® Reag. Ph Eur (марки gradient grade for liquid chromatography); этиловый спирт, метиловый спирт LiChrosolv® Reag. Ph Eur (марки gradient

grade for liquid chromatography); кислота соляная; калий фосфорнокислый двузамещенный (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия); калий фосфорнокислый однозамещенный (CarlRothGmbH+Co.KG, Германия); гидроксид натрия (Merck, Германия); деионизованная вода (электросопротивление – 18,2 МОм\*см).

### 2.2.3. Статистический расчет

Статистическую обработку результатов эксперимента осуществляли с использованием пакета Microsoft Office Excel 2017 путем расчета среднего значения количества растворившейся субстанции, стандартного отклонения (SD) и относительного стандартного отклонения (RSD, %). Результаты исследования считаются достоверными, в соответствии с требованиями Руководства по экспертизе лекарственных средств [131, 132].

Величина относительного стандартного отклонения (RSD, %) не должна превышать 10 % для всех временных точек, за исключением первой.

Для подтверждения сходства профилей растворимости использовали фактор сходимости ( $f_2$ ), который рассчитывали по формулам:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \right) \sum_{i=1}^{i=n} (Rt - Tt)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\} (2)$$

где  $n$  – число временных интервалов отбора проб;  $Rt$  и  $Tt$  – процентное содержание определяемого вещества (среднее значение), высвободившегося в среду растворения, в каждый момент времени ( $t$ ) из препарата сравнения (R) и испытуемого препарата (T) [133].

Профили растворения принято считать подобными, если значение фактора различия  $f_1$  находится в пределах диапазона от 0 до 15, а значение фактора сходимости  $f_2$  – в диапазоне от 50 до 100 [113, 198–200].

### 2.2.4. Методология проведения теста сравнительной кинетики растворения омепразола со средами растворения с pH 1,2, pH 4,0 и pH 7,0

Применен двухэтапный тест кинетики растворения. На 1 этапе в каждый из 6 сосудов для растворения с 500 мл хлористоводородной кислоты с pH  $1,2 \pm 0,05$  помещали по 1 капсуле (таблетке) исследуемого ЛС на 2 часа. Отбирали аликвоту и анализировали на

ВЭЖХ. Далее из кислой среды содержимое капсул или таблеток переносили в фосфатно-буферный раствор объемом 900 мл с  $\text{pH } 7,0 \pm 0,05$  и через 4, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 минут проводили последовательный отбор проб с помощью дозатора переменного объема «Ленпипет Колор», восполняя отобранный объем среды. Полученные пробы охлаждали при комнатной температуре, затем фильтровали через бумажные фильтры с синей лентой, отбрасывая первые порции фильтрата. Во все профильтрованные пробы добавляли 0,25 М раствор NaOH (из расчета 400 мкл на 2 мл пробы) и определяли количество действующего вещества, перешедшего в раствор, методом ВЭЖХ [113, 198–200].

На 2 этапе капсулы (таблетки) помещали в 500 мл фосфатного буфера с  $\text{pH } 4,0 \pm 0,05$  на 2 часа с последующим отбором проб для ВЭЖХ-анализа. [129]. После этого содержимое капсул или таблеток переносили в фосфатный буфер объемом 900 мл с  $\text{pH } 7,0 \pm 0,05$  и через 4, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 минут проводили последовательный отбор проб с помощью дозатора переменного объема «Ленпипет Колор», восполняя отобранный объем среды. Полученные пробы охлаждали при комнатной температуре, затем фильтровали через бумажные фильтры с синей лентой, отбрасывая первые порции фильтрата. Во все профильтрованные пробы добавляли 0,25М раствор NaOH (из расчета 400 мкл на 2 мл раствора стандарта) и определяли количество действующего вещества, перешедшего в раствор, методом ВЭЖХ [113, 198–200].

#### **2.2.4.1. Количественное определение омепразола методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в анализах**

Приготовление стандартного раствора: навеску 20 мг омепразола растворяли в этиловом спирте в мерной колбе вместимостью 100 мл; 5 мл приготовленного раствора переносили в мерную колбу объемом 50 мл и доводили до метки соответствующей средой растворения (фосфатный буфер с  $\text{pH } 7,0 \pm 0,05$  или с  $\text{pH } 4,0 \pm 0,05$ ). Конечная концентрация составила 0,02 мг/мл. Из данного стандартного раствора готовили растворы с концентрацией 0,01 и 0,005 мг/мл. Во все приготовленные растворы добавляли 0,25М раствор NaOH (из расчета 400 мкл на 2 мл раствора стандарта) [113, 198–200].

Хроматографическое разделение омепразола: его проводили по модифицированной методике [134] на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1200 (США) со спектрофотометрическим детектированием при длине волны  $\lambda = 300$  нм. В качестве

подвижной фазы использовали смесь воды с ацетонитрилом (в соотношении 40:60 v/v) со скоростью потока 0,8 мл/мин. Разделение проводили на колонке ODS Hypersil 150×4,6 мм (5 мкм). Элюирование осуществлялось в изократическом режиме. Время удерживания омепразола в данных условиях составило  $t_{уд} = 3,5 \pm 0,2$  мин [113]. Количественное определение: проводили методом абсолютной калибровки. Валидацию методики проводили в соответствии с требованиями Руководства по экспертизе лекарственных средств [112, 131]. Проводилась оценка по следующим характеристикам: селективность (специфичность), линейность, прецизионность, точность, стабильность образцов [113, 198–200].

### **2.2.5. Методология проведения теста сравнительной кинетики растворения кларитромицина со средами растворения с рН 1,2 и рН 4,0**

На первом этапе в каждый сосуд для растворения с 900 мл хлористоводородной кислоты с рН  $1,2 \pm 0,05$  помещали по 1 таблетке (капсуле) исследуемого лекарственного средства. Через дискретные промежутки времени (10, 15, 20, 30, 45 и 60 минут) проводили последовательный отбор проб с помощью дозатора переменного объема «Ленпипет Колор», восполняя отобранный объем среды.

Полученные пробы охлаждали при комнатной температуре, затем фильтровали, отбрасывая первые порции фильтрата. Для стабильности кларитромицина в изучаемой среде растворения во все профильтрованные пробы добавляли 0,25М раствор NaOH (из расчета 400 мкл на 2 мл пробы) и определяли количество действующего вещества, перешедшего в раствор, методом ВЭЖХ.

На втором этапе таблетки помещали в каждый из сосудов для растворения с 900 мл фосфатного буфера с рН  $4,0 \pm 0,05$  помещали по 1 таблетке исследуемого лекарственного средства. Через дискретные промежутки времени (10, 15, 20, 30, 45 и 60 минут) проводили последовательный отбор проб с помощью дозатора переменного объема «Ленпипет Колор», восполняя отобранный объем среды.

Полученные пробы охлаждали при комнатной температуре, затем фильтровали, отбрасывая первые порции фильтрата и определяли количество действующего вещества, перешедшего в раствор, методом ВЭЖХ [113, 198–200].

### **2.2.5.1. Количественное определение кларитромицина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в анализах**

Приготовление стандартного раствора: навеску 56 мг кларитромицина растворяли в 5 мл этилового спирта и 5 мл ацетонитрила, получая раствор с концентрацией 5,6 мг/мл. Затем 1 мл полученного раствора разбавляли 9 мл ацетонитрила или соответствующей среды растворения, доводя концентрацию до 0,56 мг/мл. Во все полученные растворы добавляли 0,25М раствор NaOH из расчета 400 мкл на 2,0 мл раствора стандарта. Хроматографическое разделение кларитромицина проводили по модифицированной методике на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1200 (США) со спектрофотометрическим детектированием при длине волны  $\lambda = 210$  нм [113, 135, 198–200]. Подвижная фаза представляла собой смесь фосфатного буфера с рН = 6,8 и ацетонитрила в соотношении 60:40 v/v; скорость потока 1,0 мл/мин. Разделение проводили на колонке ODS Hypersil 150×4,6 мм (5 мкм) при температуре 50°C. Элюирование осуществлялось в изократическом режиме. Время удерживания кларитромицина в данных условиях составило  $t_{уд} = 10,4 \pm 0,2$  мин. [113, 198–200]. Количественное определение проводили методом абсолютной калибровки. Валидацию методики проводили в соответствии с требованиями Руководства по экспертизе лекарственных средств [131, 136].

### **2.3. Методика количественного определения омепразола в плазме крови**

Определение омепразола в плазме крови проводили по модифицированной методике на жидкостном хроматографе Agilent 1200 с масс-спектрометрическим детектированием Agilent MS 6140 (США) с химической ионизацией при атмосферном давлении в электроспрее (ММ+ES+APCI) [113, 198–200].

Для хроматографического разделения использовали хроматографическую колонку Agilent Eclipse XDB C 18 длиной 150×4,6 мм с размером частиц 5 мкм. Подвижная фаза состояла из смеси 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% муравьиной кислоты в воде в соотношении 50/50. Элюирование осуществлялось в изократическом элюировании со скоростью подвижной фазы 0,8 мл/мин. Объем пробы, вводимой в аналитическую систему составил 10 мкл;

температура термостата колонки – 20°C. В этих условиях время удерживания омепразола составило  $2,81 \pm 0,1$  мин [113, 198–200].

В масс-спектре омепразола, полученном при химической ионизации в электроспрее на приборе с одним квадрупольным анализатором, наблюдался интенсивный пик с  $m/z$  346,2. Параметры работы детектора подбирались для достижения максимального выхода иона: фрагментор 70, напряжение капилляра 2000, температура газа 250°C, скорость газа 12,0 л/мин, давление небулайзера 35 psig.

Количественное определение омепразола проводили методом абсолютной калибровки. С целью оценки линейности методики осуществляли построение калибровочного графика. Для построения калибровочной кривой и расчета процента извлечения омепразола из плазмы крови готовили его концентрированный (маточный) раствор в этаноле с концентрацией 1 мг/мл. Последовательным разведением получали калибровочные растворы с концентрациями 25–2000 нг/мл. Калибровочные модельные смеси готовили внесением в интактную плазму крови соответствующих стандартных растворов омепразола. Диапазон концентраций выбирали на основании интервала концентраций, ожидаемого в данном исследовании. Маточный раствор омепразола (1 мг/мл) хранили при температуре 4°C и использовали в течение 1 месяца после приготовления. Пробоподготовку биопроб осуществляли методом осаждения белков. Во все образцы плазмы крови объемом 0,2 мл добавляли по 600 мкл ацетонитрила, энергично встряхивали на вибровстряхивателе Vortex, после чего подвергали образцы десятиминутному центрифугированию на 10 000 оборотах. Органический слой переносили в другие пробирки и еще раз помещали в центрифугу на 10 мин. Аликвоту верхнего слоя супернатанта анализировали методом ВЭЖХ/МС. Валидацию используемой методики проводили в соответствии с требованиями Руководства по экспертизе лекарственных средств, том 1 [131].

Статистическую обработку рассчитанных параметров проводили с использованием программы «Statistica V.6.0. Рассчитывались следующие фармакокинетические параметры: максимальная концентрация препарата в крови ( $C_{max}$ ), время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ); площадь под фармакокинетической кривой (AUC), период полувыведения ( $T_{1/2}$ ), константа адсорбции ( $K_a$ ) и среднее время удерживания омепразола в неизмененном виде в организме (MRT). Для каждого фармакокинетического показателя рассчитывали значения: среднее арифметическое (Mean), среднее геометрической (Gmean), стандартное отклонение (SD), медиана (Median), коэффициент вариации (CV).

#### **2.4. Клиническая характеристика обследованных лиц и дизайн проведения исследования фармакокинетики и влияния на качество жизни пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью препаратов омепразола разных производителей**

Клиническое исследование эффективности сравниваемых (референтного и двух воспроизведенных) препаратов омепразола 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).

У пациентов с кислотозависимым заболеванием проводилось изучение фармакокинетики и потенциальных различий в клинической эффективности референтного (в данном случае оригинального) и двух воспроизведенных препаратов омепразола, продемонстрировавших наибольшие отличия параметров растворения от таковых референтного препарата в тесте сравнительной кинетики растворения.

Клиническое исследование фармакокинетики и фармакодинамики препаратов омепразола разных производителей у пациентов с НЭРБ, – клинической формой ГЭРБ. Выбор такой категории пациентов был обоснован следующими доводами:

1. Заболевание имеет широкую распространенность среди населения и характерный симптомокомплекс, влияющий на качество жизни даже при отсутствии эндоскопических признаков заболевания.
2. При этом заболевании ИППП назначаются в качестве терапии первой линии.
3. Имеется прямая связь между интенсивностью симптомов и эффективностью фармакотерапии.
4. В соответствии с дизайном исследования одновременное проведение двукратного фармакокинетического исследования предполагало ежедневный прием омепразола по 20 мг в сутки в течение 7 Дней; согласно Клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни за 2020 г. [28], наличие даже единичных эрозий пищевода (степень А рефлюкс-эзофагита по Лос-Анджелесской классификации) требует назначения омепразола по 20 мг 2 раза в сутки в течение 4 недель.
5. Следовало учитывать возможность назначения омепразола в рамках проводимого исследования коротким курсом без необходимости замены исследуемого препарата на препарат другого производителя в случае неэффективности первого без значительного искажения дизайна исследования при 4-х недельном курсе лечения.

6. Следовало минимизировать риск рефрактерного течения заболевания, которое не позволило бы дифференцировать отсутствие фармакодинамического эффекта какого-либо из сравниваемых препаратов, не давало бы четких оснований для замены на препарат иного производителя и предполагало бы назначение внутрипищеводной суточной рН-метрии или рН-импедансометрии.

7. Обеспечение клинической однородности групп без необходимости масштабирования дизайна исследования с учетом рекомендаций с разными суточными дозами и разной продолжительностью фармакотерапии.

**Критерии включения:**

- Мужчины и женщины в возрасте от 18 лет до 50 лет;
- ИМТ 18,5–29,9 кг/м<sup>2</sup>;
- Установленный на основании жалоб и результатов эндоскопического исследования диагноз НЭРБ;
- Эффективность купирования изжоги антисекреторными препаратами или антацидами (анамнестически);
- Количество баллов по опроснику GERD-Q  $\geq 8$ ;
- 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 H<sub>2</sub>-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.

На этапе скрининга все пациенты имели достаточно времени для изучения информационного листка с формой информированного согласия на участие, задали все

интересующие вопросы и получили исчерпывающие ответы. Возможные риски и польза были детально разъяснены врачом. Все участники исследования собственноручно подписали форму информированного согласия на участие в двух экземплярах. Один экземпляр выдан на руки участнику исследования, второй хранится у врача. На скрининговом этапе произведены сбор анамнеза, включая лекарственный и аллергический, оценка жалоб, физикальный осмотр. Включенные в исследование пациенты были рандомизированы (метод закрытых конвертов) в группу 1 (получали референтный препарат (оРП) – Лосек МАПС), в группу 2 (получали воспроизведенное лекарственное средство оВЛС1) или в группу 3 (получали воспроизведенное лекарственное средство оВЛС2). План проводимых мероприятий и исследований представлен в таблице 1.

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

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 <sup>1</sup>	V		
Заполнение опросника GERD-Q <sup>2</sup>	V	V	V
Оценка соответствия критериям включения и невключения	V	V	V
Рекомендации не применять лекарственные препараты, снижающие внутрижелудочную кислотопroduкцию, 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 <sup>3</sup>	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

## Продолжение Таблицы 1

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
Примечание: <sup>1</sup> См. Приложение А <sup>2</sup> См. Приложение Б <sup>3</sup> См. Приложение В			

При заполнении опросников GERD-Q и GERD-HRQL учитывались субъективные ощущения пациентов за прошедшую неделю. Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) интенсивности изжоги заполнялась для дней I–IV (рисунок 3).

**Просим Вас до утреннего приема выданного Вам препарата отметить интенсивность изжоги по Вашим ощущениям за время, прошедшее с момента приема предыдущей капсулы или таблетки (вчера)**

**Изжоги нет** | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | **Нестерпимая изжога**

**Дата:**                      **Время:**

Рисунок 3 – Визуально-аналоговая шкала оценки интенсивности изжоги

При планировании настоящего исследования мы отдавали себе отчет в желательности одновременного проведения суточной рН-метрии или рН-импедансометрии, однако влияние установленного в желудке измерительного зонда на моторные (например, на рефлюксные) процессы в пищеварительном тракте, на транзит по желудку кишечнорастворимых лекарственных препаратов не изучено и представлялось нам нежелательным. Наши доводы против упомянутых диагностических процедур при фармакокинетическом исследовании подкреплялись следующими аргументами:

– твердые тела в просвете желудка, воздействуя на механорецепторы (окончания дендритов собственных нейронов энтеральной нервной системы (клеток Догеля 2-го типа) и др.) через местные и центральные рефлекторные дуги могут изменять моторные процессы в желудке [137].

– зонд рН-метра провоцирует рефлюкс, снижает активность пациента, вносит изменения в привычки питания и, более того, снижает частоту симптомов ГЭРБ, вызывает расстройства сна,

нарушает глотание твердой и жидкой пищи, слюноотделение и вызывает дискомфорт в грудной клетке [138–140].

Таким образом, суточная рН-метрия и рН-импедансометрия не применялись во избежание искажений результатов фармакокинетического исследования. К тому же прямая зависимость продолжительности антисекреторного эффекта от концентраций омепразола и других ИПП в крови была показана ранее другими авторами [141–143].

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 (после предварительного ночного 12-часового голодания) 1 таблетку или капсулу исследуемого лекарственного препарата или ВЛС в дозе 20 мг. Таблетки или капсулы были подготовлены для каждого участника персонально и помещены в индивидуальные боксы с маркировкой. Прием лекарственного препарата осуществлялся в условиях стационара под наблюдением исследователя. Все участники проглатывали таблетку или капсулу полностью, не разжевывали и запивали 200 мл негазированной бутилированной воды. После приема препарата проводился контроль ротовой полости и рук участника во избежание снижения комплаентности. Далее прием препарата производился ежедневно на протяжении 7 дней. Допустимый объем потребления жидкости составил 1500–1800 мл в сутки (из них 200 мл при приеме лекарственного препарата) на протяжении всего исследования.

Длительность периода отбора проб крови обусловлена фармакокинетическими характеристиками лекарственного препарата омепразол, представленными в официальных источниках информации (<https://grls.rosminzdrav.ru/>). Время достижения максимальной концентрации омепразола в плазме крови ( $T_{max}$ ) составляет примерно 0,5–3,5 ч (в среднем 2 ч). В День 1 и День 7 отобрано по 7 проб по 5 мл крови каждая для фармакокинетического анализа. Всем участникам устанавливался катетер в локтевую вену на 8 часов. Отбор проб крови проводился 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. Максимально допустимыми отклонениями от планируемого времени отбора образцов крови считались:  $\pm 1$  минута в течение первых пяти фармакокинетических точек и  $\pm 3$  минуты в последующие. Отбор проб крови осуществлялся в специальные вакуумные пробирки с литий-гепарином, с обязательной маркировкой каждого биообразца. Время между забором пробы крови и ее обработкой не превышал 20 минут. Плазма крови отделялась посредством 10-минутного центрифугирования на 3000 оборотах в минуту при температуре  $+4^{\circ}\text{C}$ . Затем полученная плазма распределялась в 2 равные аликвоты в объеме не менее 1 мл в каждую и хранилась при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  до передачи в фармакокинетическую лабораторию. Для исключения риска субъективного

отношения сотрудников фармакокинетической лаборатории к интерпретации полученных результатов на пробирках указывался порядковый номер участника, день исследования (1 или 7), временная точка отбора крови, таким образом, определение, какой препарат принимал тот или иной участник, не представлялось возможным. Транспортировка аликвот в фармакокинетическую лабораторию осуществлялась в замороженном виде в криоконтейнерах, заполненных «сухим льдом». Эпизодов размораживания/повторного замораживания в ходе проведения исследования не было.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Тест сравнительной кинетики растворения препаратов омепразола разных производителей с модельной оценкой влияния среды желудка при надлежащей и неудовлетворительной курсовой блокаде кислотопродукции ингибиторами протонной помпы и воздействия патологического дуоденогастрального рефлюкса

Использование ТСКР позволило провести сравнительную оценку фармацевтической эквивалентности в заданных условиях изучаемых воспроизведенных лекарственных препаратов референтному. Для изучаемых, в том числе, избранных для дальнейшего использования в фармакокинетическом и клиническом исследовании (оВЛС1 и оВЛС2) воспроизведенных лекарственных препаратов было проведено попарное сравнение с препаратом сравнения оРП. Сравнение параметров и усредненных профилей растворения оРП, оВЛС1 и оВЛС2 представлено в таблицах 2, 3 и на рисунках 4 и 5.

Таблица 2 – Высвобождение действующего вещества разных препаратов омепразола (%) и значение величин стандартного отклонения (RSD, %) при pH  $7,0 \pm 0,05$  после 2 ч экспозиции при pH  $1,2 \pm 0,05$

	Высвобождение омепразола, % (RSD, %)						
	4 мин	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	45 мин	60 мин
оРП	4,7 ± 0,7 (14,4)	41,4 ± 3,0 (7,2)	62,8 ± 4,0 (6,4)	79,5±2,9 (3,7)	83,5 ± 2,4 (2,9)	81,6 ± 3,3 (4,0)	80,6 ± 3,3 (5,3)
оВЛС1	82,5 ± 1,7 (2,0)	84,7 ± 0,8 (0,9)	84,2 ± 1,2 (1,4)	82,9±0,9 (1,1)	82,9 ± 0,9 (1,1)	82,9 ± 0,9 (1,1)	82,8 ± 1,1 (1,3)
оВЛС2	5,1 ± 1,6 (21,0)	82,9 ± 2,5 (3,0)	84,7 ± 0,9 (1,1)	84,0±1,1 (1,4)	83,7 ± 0,8 (0,9)	83,7 ± 0,8 (0,9)	83,6 ± 0,8 (0,9)

Согласно требованиям Методических Указаний и Руководству по экспертизе лекарственных средств [131, 182, 183], величина относительного стандартного отклонения (RSD, %) не превышала 10 % для всех временных точек, за исключением первой временной точки (значение RSD не более 20 %).

Таблица 3 – Значения факторов сходимости в среде растворения с рН  $7,0 \pm 0,05$  после экспозиции при рН  $1,2 \pm 0,05$

Препараты	Фактор сходимости ( $f_2$ )	Норма
oPI – oBLC1	31,4	50–100
oPI – oBLC2	41,1	

При проведении первого этапа изучения кинетики высвобождения омепразола из исследуемых ЛП в среде растворения с рН  $7,0 \pm 0,05$  (предварительная экспозиция в рН  $1,2 \pm 0,05$ ) было установлено, что имеются существенные различия в динамике высвобождения омепразола из препаратов oBLC1 и oBLC2, по сравнению с препаратом oPI. Из препарата oBLC1 уже на 4-й минуте в среду растворения переходит более 80% омепразола, из препарата oBLC2 – на 10-й минуте, а из oPI – на 30-й минуте. Препараты oBLC1, oBLC2 признаны не эквивалентными референтному в заданных условиях, т.к. фактор сходимости составил меньше 50. Ранее, через 4 минуты после начала экспозиции, высвобождение большей части омепразола из oBLC1 говорит о неустойчивости этих воспроизведенных лекарственных препаратов в модели ПДГР [129, 113].

На втором этапе исследования мы определяли концентрации омепразола в среде растворения  $7,0$  после перенесения oBLC2 из раствора с рН  $4,0$  после двухчасового выдерживания. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Высвобождение действующего вещества разных препаратов омепразола (%) и значение величин стандартного отклонения (RSD, %) при рН  $7,0 \pm 0,05$  после 2 ч экспозиции при рН  $4,0 \pm 0,05$

	Высвобождение омепразола, % (RSD, %)						
	4 мин	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	45 мин	60 мин
oPI	$4,4 \pm 0,6$ (12,9)	$40,5 \pm 3,0$ (7,4)	$62,8 \pm 2,0$ (3,1)	$80,0 \pm 3,1$ (3,8)	$85,4 \pm 2,9$ (3,4)	$82,8 \pm 3,4$ (4,1)	$80,9 \pm 3,6$ (4,3)
oBLC1	$86,5 \pm 1,7$ (0,6)	$85,6 \pm 0,5$ (0,6)	$84,7 \pm 0,9$ (1,1)	$82,7 \pm 0,9$ (3,7)	$84,4 \pm 0,3$ (0,3)	$84,4 \pm 0,3$ (0,3)	$84,3 \pm 0,4$ (0,5)
oBLC2	0 (–)	0 (–)	0 (–)	0 (–)	0 (–)	0 (–)	0 (–)

Проведенный статистический анализ показал, что величина относительного стандартного отклонения (RSD, %) не превышала 10% для всех временных точек, за исключением первой временной точки, значение которой не должно быть более 20%. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Значения факторов сходимости в среде растворения с рН  $7,0 \pm 0,05$  после экспозиции в растворе с рН  $4,0 \pm 0,05$

Препараты	Фактор сходимости ( $f_2$ )	Норма
оРП – оВЛС1	25,2	50–100
оРП – оВЛС2	0	

Препараты оВЛС1, оВЛС2 признаны не эквивалентными в заданных условиях, т.к. фактор сходимости составил меньше 50. Полное высвобождение омепразола в среде растворения с рН  $4,0 \pm 0,05$  и, соответственно, отсутствие каких-либо его концентраций в среде с рН  $7,0 \pm 0,05$  говорит о неустойчивости кишечнорастворимых оболочек в модели фармакологической кислотосупрессии, которая может обеспечиваться курсовым применением самого омепразола. Таким образом, препараты омепразола с некачественными (разрушающимися в средах с умеренно кислыми значениями рН) кишечнорастворимыми оболочками способны к самоиндукции внутрижелудочного высвобождения из лекарственных форм, так как условия для такого высвобождения создаются при курсовом применении самого омепразола, согласно правилу Белла.

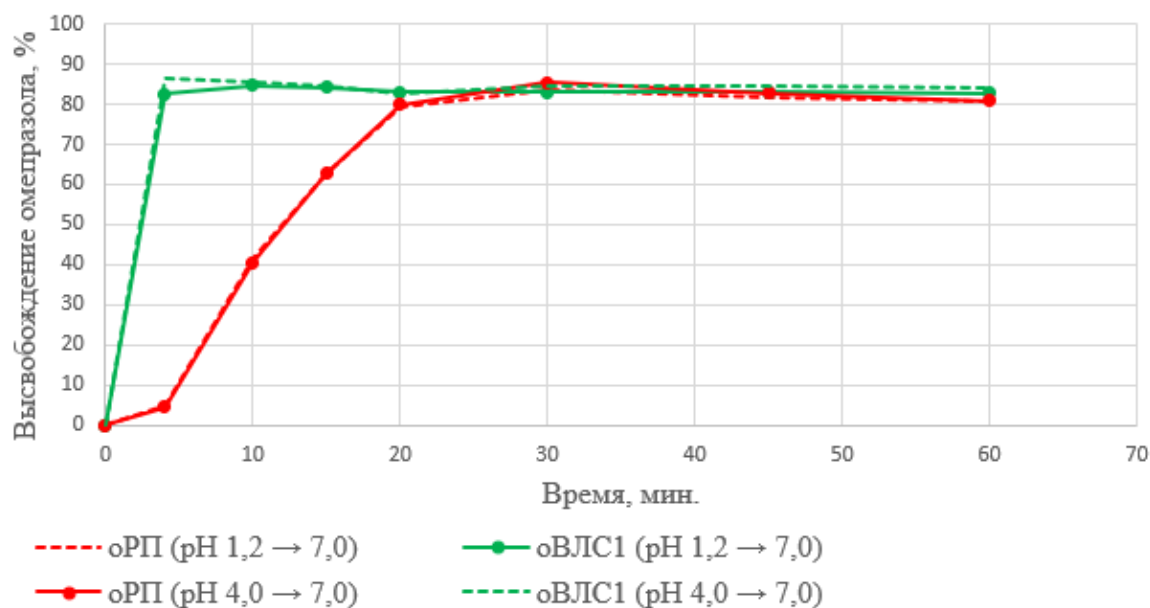


Рисунок 4 – Усредненные профили растворения препаратов оРП и оВЛС1 в среде растворения с рН =  $7,0 \pm 0,05$  после двухчасового выдерживания в сильно кислой среде с рН  $1,2 \pm 0,05$  и умеренно кислой среде с рН  $4,0 \pm 0,05$

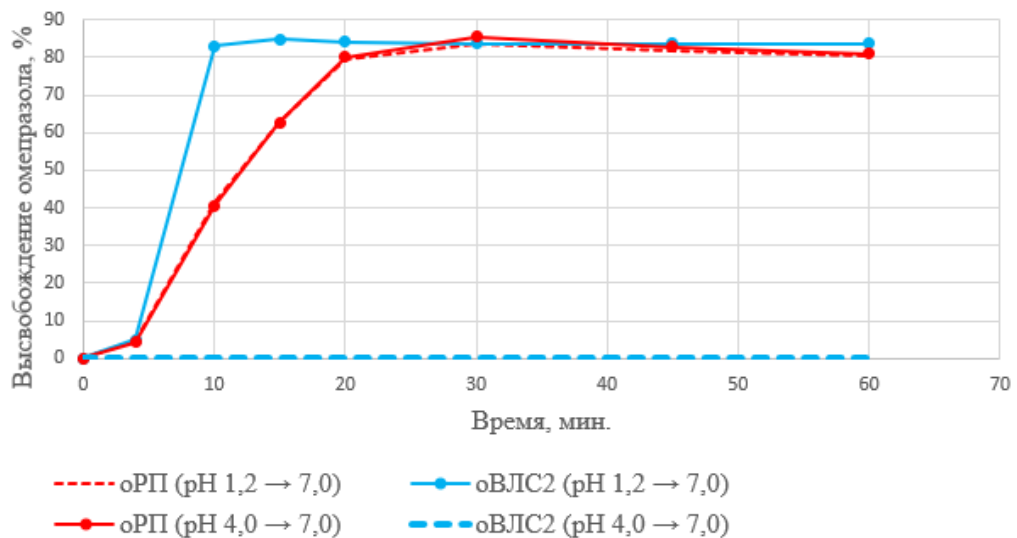


Рисунок 5 – Усредненные профили растворения препаратов оРП и оВЛС2 в среде растворения с рН  $7,0 \pm 0,05$  после двухчасового выдерживания в сильно кислой среде с рН  $1,2 \pm 0,05$  и умеренно кислой среде с рН  $4,0 \pm 0,05$

Таким образом, среди воспроизведенных препаратов омепразола (капсулы кишечнорастворимые по 20 мг), доступных к продаже в г. Москва, есть препараты с некачественными кишечнорастворимыми оболочками, разрушающимися в ТСКР в среде растворения с рН  $4,0 \pm 0,05$  и высвобождающими в этих условиях кислотонеустойчивый омепразол в умеренно кислый раствор. Модельная оценка отдельных патофизиологических процессов, характерных для КЗЗ пищеварительного тракта свидетельствовала о неустойчивости кишечнорастворимых пеллет омепразола ряда производителей в моделях «Патологический дуоденогастральный рефлюкс» и «Фармакологическая кислотосупрессия». Разрушение кишечнорастворимых гранул в первой модели демонстрирует вероятность деградации кислотонеустойчивого омепразола при следующем за рефлюксом падении рН в условиях желудка. Разрушение гранул во второй модели, как сказано выше, демонстрирует условия, при которых незащищенный кишечнорастворимыми оболочками омепразол вероятнее всего деградирует, так как фармакологическая кислотосупрессия в желудке обеспечивается курсовым приемом самого омепразола.

По результатам ТСКР выбраны 2 препарата (оВЛС1 и оВЛС2) для сравнительного (с оРП) исследования фармакокинетики и влияния на качество жизни больных с НЭРБ омепразола, 20 мг при однократном и курсовом приеме.

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

Для включения в фармакокинетическое и клиническое исследование были скринированы 83 больных, включены в исследование 54 пациента, которые были рандомизированы методом закрытых конвертов в 3 группы в соответствии с назначаемым препаратом: оРП (референтный препарат: Лосек® МАПС (AstraZeneca AB, Швеция)), воспроизведенные лекарственные средства оВЛС1 и оВЛС2. Названия воспроизведенных лекарственных препаратов как и в других подобных сравнительных исследованиях приведены не будут во избежание претензий со стороны производителей.

Клинико-демографические и антропометрические данные принимавших в клиническом исследовании пациентов представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Клинико-демографическая характеристика пациентов, принимавших участие в фармакокинетическом и клиническом исследовании

	оРП	оВЛС1	оВЛС2
Пол	12 женщин, 6 мужчин	10 женщин, 8 мужчин	11 женщин, 7 мужчин
Возраст, лет	44,2 ± 4,9	42,9 ± 4,6; p > 0,05	44,5 ± 5,1; p > 0,05
Индекс массы тела (ИМТ)	25,0 ± 2,3	25,0 ± 2,2; p > 0,05	25,5 ± 2,6; p > 0,05
Сопутствующие заболевания	Количество пациентов		
Бронхиальная астма	3	1	2
Хронический бронхит	-	1	-
Хроническая обструктивная болезнь легких		1	1
Артериальная гипертензия	6	3	5
Ишемическая болезнь сердца	1	-	1
Сахарный диабет 2 типа	1	1	1
Узловой зоб	1	-	1
Гипотиреоз	1	-	-
Дискинезия желчевыводящих путей	-	1	-
Желчнокаменная болезнь	3	3	1
Хронический панкреатит	1	2	2
Мочекаменная болезнь	-	1	-
Хронический пиелонефрит	1	-	1

При проведении клинического и фармакокинетического исследования получены следующие результаты.

### **3.2.1. Изучение фармакокинетики омепразола у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью на фоне однократного и курсового приема препаратов разных производителей**

Валидация методики обеспечила хорошую точность и воспроизводимость результатов. Коэффициент эффекта матрицы составил менее 5% [184] и никаких мешающих пиков не наблюдалось. С целью оценки линейности методики осуществляли построение калибровочного графика, для построения которого готовили модельные смеси путем внесения в интактную массу крови соответствующие стандартные растворы омепразола. При регрессионном анализе выявлена линейная зависимость между концентрацией омепразола в интервале концентраций 25-2000 нг/мл и отношением площадей хроматографических пиков определяемого вещества. Калибровочная зависимость описывалась уравнением  $y = 2,6916x + 295,6$ . Коэффициент корреляции составил  $R^2=0,998$  [113, 198–200]. Правильность и точность с учетом критериев приемлемости достигалась во всем интервале концентраций. Значения точности между днями варьировались от 2,2 до 7,5 % (RSD), а точность определений варьировалась от 7,9 до 8,3%. Средняя степень извлечения омепразола из плазмы крови составила 85,2%. Стабильность образцов во время проведения анализа обеспечивалась использованием термостатированного автоинжектора при температуре 10°C. Аналит в трех концентрациях был стабилен в плазме в течение 3 циклов замораживания (-35°C) и оттаивания (при комнатной температуре). Площадь пика при повторных анализах не менялась более чем на 10%.

Разработанную методику применили для изучения сравнительной фармакокинетики препаратов, содержащих омепразол. В таблицах 7–9 и на рисунках 6–8 представлена динамика концентраций омепразола в плазме крови пациентов, после однократного и в течение 6 дней приема препаратов оПП, оВЛС1 и оВЛС2 в дозе 20 мг.

Таблица 7 – Индивидуальные и усредненные концентрации (нг/мл) омепразола после однократного (20 мг) и курсового (20 мг/сут.) приема препарата оРП пациентами с НЭРБ

оРП – однократный прием (1-й день)									
	Время, ч								
	0	0,5	1	1,5	2	3	4	6	8
1	-	321	543	620	794	225	172	97	41
2	-	418	724	892	605	261	234	125	65
3	-	308	437	612	413	145	107	92	52
4	-	216	569	473	385	163	112	54	47
5	-	195	544	739	564	210	151	90	58
6	-	204	298	472	682	259	185	107	89
7	-	351	527	773	540	195	159	32	29
8	-	346	863	671	475	140	117	51	40
9	-	268	476	354	358	156	121	84	78
10	-	324	792	690	519	259	178	97	82
11	-	398	451	808	452	172	142	58	46
12	-	484	572	485	341	138	110	76	65
13	-	296	463	556	607	316	195	95	78
14	-	473	574	655	475	185	174	52	43
15	-	388	689	726	568	219	181	79	71
16	-	295	437	595	434	136	112	80	73
17	-	361	558	771	484	137	90	66	60
18	-	267	649	802	645	192	113	84	82
Mean		<b>328,5</b>	<b>564,8</b>	<b>649,7</b>	<b>518,9</b>	<b>194,9</b>	<b>147,4</b>	<b>78,8</b>	<b>61,1</b>
GMean		318,1	548,7	663,5	506,4	188,5	142,5	75,2	58,5
SD		83,8	138,5	142,4	119,2	52,9	39,4	23,1	17,5
CV		25	24	22	23	27	27	29	29
Median		322,5	551,0	663,0	501,5	188,5	146,5	82,0	62,5
оРП – курсовой прием (7-й день)									
1	9	445	794	825	579	215	154	123	59
2	15	527	882	984	785	395	277	136	57
3	19	412	604	672	431	217	188	117	62
4	10	390	685	515	389	129	93	75	59
5	13	327	721	593	505	276	149	124	78

Продолжение Таблицы 7

6	9	259	597	445	728	344	278	145	91
7	12	541	684	854	663	387	243	61	42
8	10	587	846	619	524	290	191	77	27
9	11	674	989	721	480	198	125	98	73
10	25	567	1280	901	731	402	314	111	85
11	15	757	847	620	535	315	207	79	58
12	22	789	1030	791	587	248	226	88	72
13	12	591	632	661	492	273	195	109	84
14	17	557	711	766	613	342	236	81	55
15	25	618	797	645	521	253	169	92	80
16	21	586	610	493	433	197	152	115	74
17	24	597	765	844	630	307	228	86	63
18	14	705	1071	723	558	186	130	95	82
Mean	<b>15,7</b>	<b>554,1</b>	<b>808,1</b>	<b>704,0</b>	<b>565,8</b>	<b>276,3</b>	<b>197,5</b>	<b>102,6</b>	<b>67,8</b>
GMean	14,8	535,7	789,7	689,1	555,8	265,1	188,7	99,9	66,4
SD	5,6	137,9	186,0	146,8	110,2	78,4	59,3	24,0	13,9
CV	36	25	23	21	19	28	30	23	21
Median	14,5	576,5	779,5	696,5	546,5	274,5	193,0	103,5	67,5

Следует отметить, что после приема исследуемого препарата оРП имела место межиндивидуальная вариация во всех точках отбора крови. Коэффициент вариации колебался от 22% до 29% после 1-ого дня приема и от 19 до 30% на 7-й день приема.

На рисунке 6 представлена усредненная динамика концентраций омепразола в плазме крови больных НЭРБ после однократного и в течение последующих 6 дней приема оРП, где анализируемое вещество определялось в течение 8 ч.

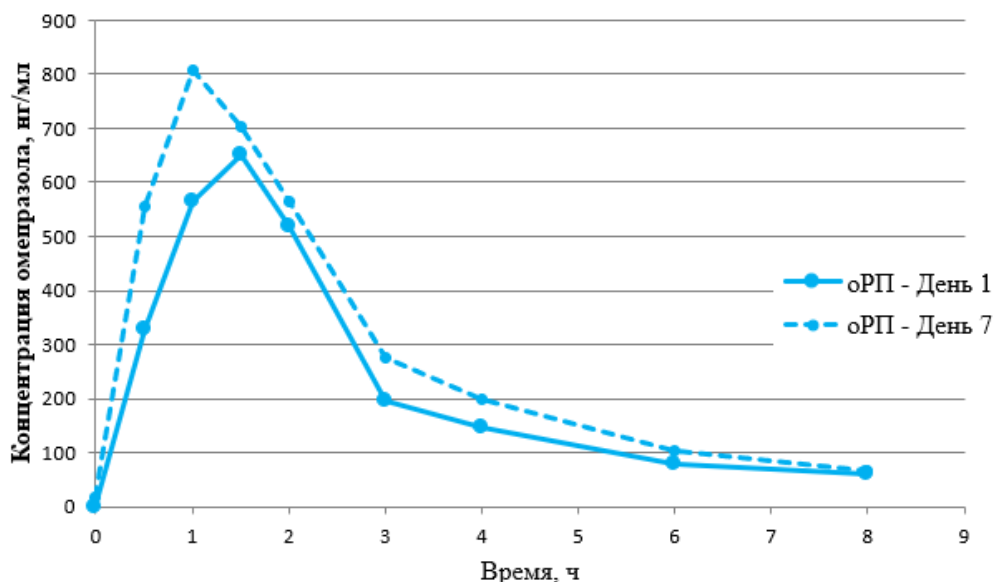


Рисунок 6 – Усредненная динамика концентрации омепразола в плазме крови пациентов с НЭРБ после однократного (20 мг) и курсового (20 мг/сут.) приема препарата оРП

Анализ усредненных фармакокинетических кривых показал, что после приема препарата оРП внутрь омепразол достаточно быстро всасывался в системный кровоток из желудочно-кишечного тракта. 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. Далее наблюдается снижение концентрации омепразола, и к 8 часу эксперимента действующее вещество в плазме крови определяется в незначительных количествах.

Таблица 8 – Индивидуальные и усредненные концентрации (нг/мл) омепразола после однократного (20 мг) и курсового (20 мг/сут.) приема препарата оВЛС1 пациентами с НЭРБ

оВЛС1 – однократный прием (1-й день)									
	Время, ч								
	0	0,5	1	1,5	2	3	4	6	8
1	-	320	569	772	582	161	77	53	43
2	-	265	376	485	347	133	81	65	56
3	-	318	402	392	303	139	88	54	35
4	-	247	365	436	374	124	97	71	67
5	-	226	439	538	390	117	81	60	58
6	-	541	746	577	451	146	110	56	50
7	-	217	395	559	487	125	103	62	59
8	-	195	349	187	162	150	95	69	63

Продолжение Таблицы 8

9	-	253	305	349	424	131	140	78	42
10	-	170	297	292	375	169	109	75	71
11	-	257	288	435	293	128	99	66	65
12	-	284	539	468	353	114	124	82	62
13	-	216	455	369	265	138	100	52	49
14	-	281	389	415	312	160	136	93	77
15	-	163	284	291	484	125	89	55	48
16	-	324	346	486	298	117	106	67	63
17	-	180	213	321	294	179	86	53	50
18	-	132	265	432	348	121	72	45	38
Mean		<b>254,9</b>	<b>390,1</b>	<b>433,6</b>	<b>363,4</b>	<b>137,6</b>	<b>99,6</b>	<b>64,2</b>	<b>55,2</b>
GMean		242,2	373,0	414,3	350,5	136,4	97,9	63,2	54,1
SD		90,8	127,6	131,8	97,4	19,3	19,1	12,3	11,4
CV		36	33	30	27	14	19	19	21
Median		250,0	370,5	433,5	350,5	132	98	63	57
оВЛС1 – курсовой прием (7-й день)									
1	12	922	1074	630	376	183	99	61	53
2	14	347	481	528	293	145	131	82	71
3	18	411	675	304	228	157	90	79	57
4	16	720	894	513	197	171	129	85	62
5	7	483	503	522	232	144	98	59	53
6	12	756	974	612	325	156	111	62	37
7	9	351	462	510	246	137	87	55	41
8	15	625	853	468	227	175	125	63	45
9	11	257	284	286	387	136	96	67	53
10	10	242	352	380	445	176	113	75	64
11	13	326	439	472	257	139	102	59	39
12	8	614	995	653	286	140	108	71	47
13	9	487	822	417	205	141	120	98	52
14	8	358	405	462	271	198	104	58	34
15	16	283	423	451	512	150	118	64	59
16	12	390	464	510	287	138	122	73	53
17	10	270	306	387	152	135	97	53	31

Продолжение Таблицы 8

18	9	447	965	456	227	148	128	95	55
Mean	<b>11,6</b>	<b>460,9</b>	<b>631,7</b>	<b>475,6</b>	<b>286,3</b>	<b>153,9</b>	<b>109,9</b>	<b>69,9</b>	<b>50,3</b>
GMean	12,1	427,2	577,3	465,1	273,7	152,9	109,0	68,8	49,2
SD	3,2	193,4	270,6	99,9	92,2	18,8	14,0	13,4	10,8
CV	27	42	43	21	32	12	13	19	21
Median	11,5	400,5	492,0	470,0	246,0	146,5	109,5	65,5	53,0

Для индивидуальных значений концентраций омепразола характерен значительный разброс данных внутри группы как в 1-й так и на 7-й день приема препарата оВЛС1, который можно объяснить индивидуальной вариабельностью.

На рисунке 7 представлена усредненная динамика концентраций омепразола в плазме крови больных НЭРБ после однократного и в течение 6 последующих дней приема оВЛС1 (в сравнении с оРП), где анализируемое вещество определялось в течение 8 ч.

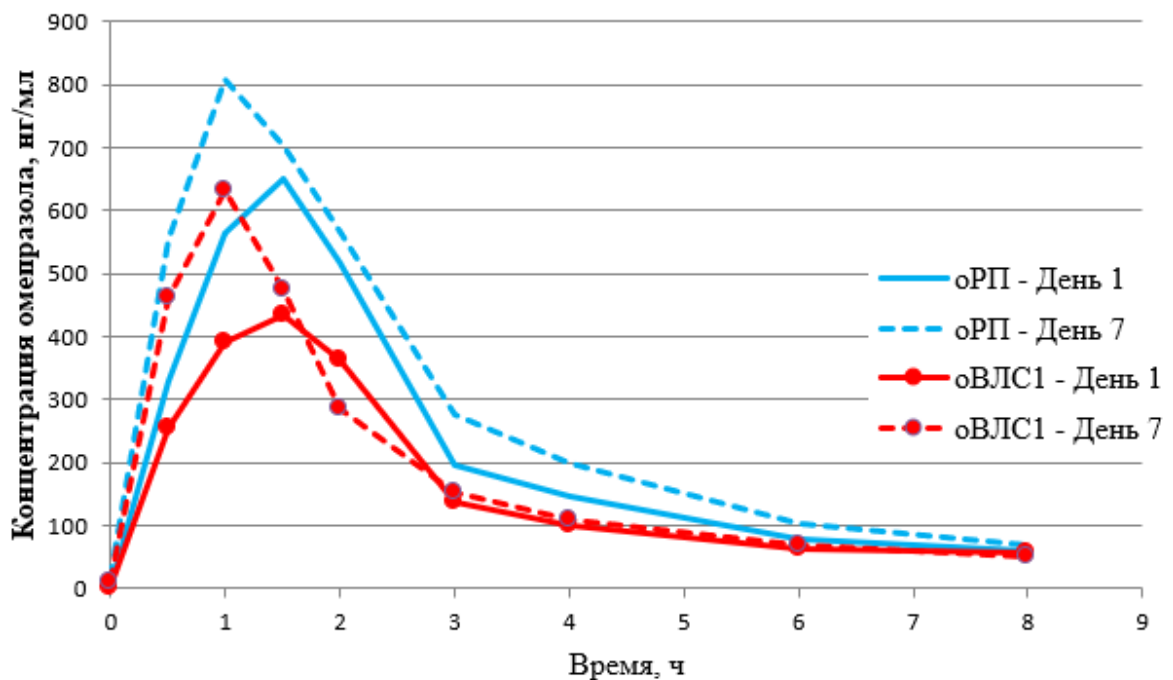


Рисунок 7 – Усредненная динамика концентрации омепразола в плазме крови пациентов с НЭРБ после однократного (20 мг) и курсового (20 мг/сут.) приема препаратов оВЛС1 и оРП

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.

Таблица 9 – Индивидуальные и усредненные концентрации (нг/мл) омепразола после однократного (20 мг) и курсового (20 мг/сут.) приема препарата оВЛС2 пациентами с НЭРБ

оВЛС2 – однократный прием (1-й день)									
	Время, ч								
	0	0,5	1	1,5	2	3	4	6	8
1	-	263	432	738	674	169	135	83	58
2	-	318	413	535	467	174	129	72	51
3	-	286	488	411	398	185	131	108	75
4	-	364	469	620	542	180	115	94	62
5	-	515	754	645	496	225	154	86	45
6	-	390	498	532	681	206	107	85	60
7	-	478	695	559	475	241	128	101	66
8	-	229	459	682	838	203	124	84	47
9	-	185	351	397	537	215	133	90	52
10	-	568	652	868	619	263	171	93	59
11	-	226	416	553	335	190	134	89	72
12	-	525	944	749	623	214	141	82	74
13	-	304	527	681	571	239	182	87	76
14	-	349	645	530	385	173	137	93	53
15	-	425	538	797	562	198	144	100	61
16	-	268	520	484	403	201	135	97	72
17	-	395	422	543	438	224	151	105	69
18	-	248	485	624	551	261	164	95	72
Mean		<b>352,0</b>	<b>539,3</b>	<b>608,2</b>	<b>533,1</b>	<b>208,9</b>	<b>139,7</b>	<b>91,3</b>	<b>62,4</b>
GMean		335,0	522,9	595,5	519,6	207,1	138,6	90,9	61,7
SD		113,8	147,3	127,9	125,4	28,9	18,9	8,9	10,9
CV		32	27	21	24	14	14	10	16
Median		335,5	493,0	589,5	539,5	204,5	135,0	91,5	61,5
ВЛС2 – курсовой прием (7-й день)									
1	10	193	438	612	405	255	156	76	55
2	13	285	573	391	283	186	177	66	48
3	14	246	494	338	226	128	95	90	49

Продолжение Таблицы 9

4	9	297	352	542	321	102	89	79	60
5	19	410	621	464	345	181	123	82	38
6	15	267	419	573	332	196	119	87	58
7	21	378	724	522	294	154	125	81	66
8	9	152	395	454	518	277	171	98	47
9	19	120	378	421	325	123	82	70	54
10	8	432	751	567	337	192	90	78	62
11	8	138	364	514	367	171	105	95	69
12	9	542	813	559	391	215	153	75	63
13	16	179	496	585	382	221	141	103	71
14	9	241	675	442	309	195	135	72	45
15	13	375	471	617	440	167	122	69	62
16	8	193	482	325	234	184	86	77	58
17	11	179	345	458	322	195	134	92	67
18	11	182	590	346	280	153	115	85	63
Mean	<b>12,3</b>	<b>267,5</b>	<b>521,2</b>	<b>485,0</b>	<b>339,5</b>	<b>183,1</b>	<b>123,1</b>	<b>81,9</b>	<b>57,5</b>
GMean	11,7	245,0	502,8	475,7	332,7	177,9	120,1	81,3	56,8
SD	4,2	117,9	146,3	94,7	71,2	43,6	28,9	10,5	9,1
CV	34	44	28	19	21	24	24	13	16
Median	11,0	243,5	488,0	489,0	328,5	185,0	122,5	80,0	59,0

Для индивидуальных значений концентраций омепразола характерен значительный разброс данных внутри группы (13–44%) на 7-й день приема препарата оВЛС2, который можно объяснить индивидуальной вариабельностью.

На рисунке 8 представлена усредненная динамика концентраций омепразола в плазме крови больных НЭРБ после однократного и в течение последующих 7 дней приема препарата оВЛС2 (в сравнении с оРП), где анализируемое вещество определялось в течение 8 ч.

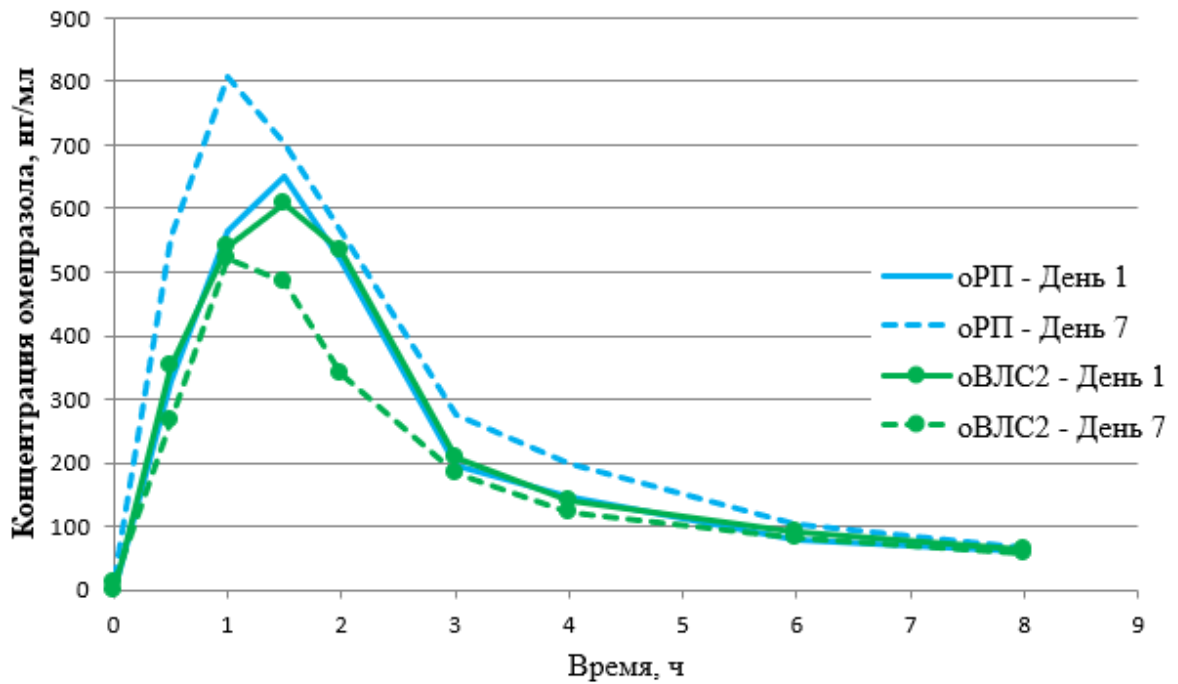


Рисунок 8 – Усредненная динамика концентрации омепразола в плазме крови пациентов с НЭРБ после однократного (20 мг) и курсового (20 мг/сут.) приема препаратов оВЛС2 и оРП

Анализ усредненных фармакокинетических кривых показал, что после приема внутрь (перорально) омепразол достаточно быстро всасывается в системный кровоток из ЖКТ. После однократного приема препарата 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.

Таким образом, анализ усредненных фармакокинетических кривых показал, что после приема внутрь (перорально) препаратов оРП, оВЛС1 и оВЛС2 омепразол достаточно быстро всасывались в системный кровоток из желудочно-кишечного тракта. Между исследуемыми препаратами выявлены статистически достоверные различия в процессе всасывания как по полноте, так и по скорости данного процесса.

Полученные экспериментальные данные концентрации омепразола исследуемых препаратов были обработаны с использованием методов математического моделирования, что позволило количественно оценить фармакокинетические процессы и рассчитать параметры фармакокинетики. Значения усредненных фармакокинетических параметров омепразола после однократного приема внутрь больными НЭРБ в дозе по 20 мг представлены в таблицах 10–12. Статистическая достоверность различий полученных фармакокинетических параметров представлена в таблицах 13–14.

Таблица 10 – Фармакокинетические параметры омепразола на фоне однократного (20 мг) и курсового (20 мг/сут.) приема препарата оРП пациентами с НЭРБ

	AUC <sub>t</sub> нг×ч/ мл	AUC <sub>∞</sub> нг×ч/ мл	K <sub>abc</sub> 1/ч	T <sub>1/2</sub> ч	C <sub>max</sub> нг/мл	T <sub>max</sub> ч	MRT ч	Cl/F л/ч	V <sub>d</sub> /F л	C <sub>max</sub> /AUC <sub>t</sub> ч <sup>-1</sup>
оРП (1-й день приема)										
1	1917	2262	2,71	2,46	794	2	2,99	8,8	26,4	0,41
2	2207	2554	1,73	1,92	892	1,5	2,56	7,83	20,0	0,40
3	1385	1660	2,52	2,07	612	1,5	2,90	12,1	34,9	0,44
4	1302	1450	1,88	1,88	569	1	2,25	13,9	31,0	0,44
5	1688	2036	1,74	2,68	739	1,5	2,98	9,8	29,3	0,44
6	1642	2009	1,31	2,38	682	2	3,0	10,0	29,8	0,42
7	1696	1747	1,52	1,10	773	1,5	1,55	11,4	17,8	0,46
8	1662	1809	1,77	1,36	863	1	2,33	11,0	25,8	0,52
9	1239	1492	2,11	2,08	476	1	2,93	13,4	39,3	0,38
10	1915	2215	2,00	2,14	792	1	2,62	9,0	23,7	0,41
11	1611	1766	1,95	1,85	808	1,5	2,40	11,3	27,2	0,50
12	1405	1791	2,22	2,03	572	1	3,61	11,2	40,3	0,41
13	1816	2057	1,43	1,76	607	2	2,40	9,7	23,3	0,33
14	1705	1821	2,94	1,54	655	1,5	2,12	10,9	23,3	0,38
15	1897	2122	2,70	1,98	726	1,5	2,48	9,4	23,4	0,38
16	1373	1828	2,09	1,85	595	1,5	2,55	12,6	32,1	0,43
17	1547	1844	1,48	1,55	771	1,5	2,65	10,8	28,7	0,50
18	1788	1967	2,48	1,47	802	1,5	3,01	10,2	22,7	0,45
Mean	<b>1655</b>	<b>1913</b>	<b>2,03</b>	<b>1,89</b>	<b>707</b>	<b>1,44</b>	<b>2,63</b>	<b>10,7</b>	<b>27,7</b>	<b>0,43</b>
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)										
1	2025	2385	2,42	1,97	825	1,5	3,97	8,4	22,5	0,41
2	2732	3054	1,87	1,64	984	1,5	2,36	6,6	15,4	0,36

Продолжение Таблицы 10

3	1783	2173	2,91	2,31	672	1,5	3,63	9,2	29,4	0,38
4	1430	1633	2,48	1,58	685	1	3,97	12,5	31,3	0,48
5	1845	2205	1,90	2,01	721	1	2,80	9,1	25,4	0,39
6	2102	2597	1,86	2,36	728	2	3,32	7,7	25,6	0,35
7	2349	2447	1,47	1,11	854	1,5	1,71	8,2	13,9	0,36
8	2072	2246	2,60	1,56	846	1	2,17	8,9	19,3	0,41
9	2035	2299	2,11	1,87	989	1	2,2	8,7	19,1	0,48
10	2906	3149	1,49	1,51	1280	1	1,96	6,4	12,4	0,44
11	2218	2385	2,94	1,46	847	1	2,13	8,4	17,9	0,38
12	2580	2793	2,23	2,05	1030	1	2,51	7,2	18,0	0,40
13	2178	2532	1,44	2,91	661	1,5	3,25	7,9	25,7	0,30
14	2389	2533	2,52	1,81	766	1,5	2,51	7,8	19,8	0,32
15	2191	2536	2,69	2,31	797	1	3,41	7,9	26,9	0,36
16	1898	2185	2,56	2,69	610	1	3,43	9,1	31,4	0,32
17	2459	2648	2,55	2,07	844	1,5	2,80	7,5	21,1	0,34
18	2321	2619	2,48	2,53	1071	1	2,92	7,6	22,3	0,46
Mean	<b>2195</b>	<b>2468</b>	<b>2,25</b>	<b>1,99</b>	<b>845</b>	<b>1,25</b>	<b>2,84</b>	<b>8,3</b>	<b>22,1</b>	<b>0,39</b>
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

Сравнительный анализ фармакокинетических параметров омепразола на фоне приема ОРП показал, что на седьмой день приема по сравнению с первым днем статистически достоверно увеличились значения  $C_{max}$  (+19,52%;  $p < 0,0001$ ) и площади под фармакокинетической кривой  $AUC_t$  (+32,63%;  $p < 0,0001$ ),  $AUC_{\infty}$  (+29,01%;  $p < 0,0001$ ); уменьшились значения  $T_{max}$  (-13,9%;  $p = 0,0156$ ),  $Cl/F$  (-22,43%;  $p < 0,0001$ ),  $V_d/F$  (-20,22%;  $p = 0,0003$ ) и  $C_{max}/AUC_t$  (-9,30%;  $p = 0,0129$ ) уменьшились.

Таблица 11 – Фармакокинетические параметры омепразола на фоне однократного (20 мг) и курсового (20 мг/сут.) приема препарата оВЛС1 пациентами с НЭРБ

	AUC <sub>t</sub> нг×ч/ мл	AUC <sub>∞</sub> нг×ч/ мл	K <sub>abc</sub> 1/ч	T <sub>1/2</sub> ч	C <sub>max</sub> нг/мл	T <sub>max</sub> ч	MRT ч	Cl/F л/ч	V <sub>d</sub> /F л	C <sub>max</sub> /AUC <sub>t</sub> ч <sup>-1</sup>
<b>оВЛС1 (1-й день приема)</b>										
1	1596	1750	2,01	1,23	772	1,5	2,43	11,4	27,8	0,48
2	1142	1309	2,21	1,78	485	1,5	2,48	15,3	37,9	0,42
3	1108	1239	2,82	1,68	402	1	2,39	16,1	38,6	0,36
4	1145	1336	3,24	1,87	436	1,5	2,82	14,9	42,2	0,38
5	1192	1334	1,69	1,64	538	1,5	2,14	15,0	32,1	0,45
6	1637	1754	3,71	1,44	746	1	2,01	11,4	22,9	0,46
7	1292	1554	4,28	2,93	559	1,5	3,34	12,9	42,9	0,43
8	849	1151	3,74	3,04	349	1	4,23	17,4	43,6	0,41
9	1190	1601	1,04	2,65	424	2	3,69	12,5	46,1	0,36
10	1068	1358	1,93	2,68	375	2	3,49	14,7	51,4	0,35
11	1052	1354	2,59	2,02	435	1,5	3,43	16,1	46,3	0,41
12	1292	1558	2,59	2,25	539	1	3,03	12,8	38,8	0,42
13	1058	1192	1,84	1,77	455	1	2,33	16,8	36,6	0,43
14	1234	1568	2,82	2,5	415	1,5	3,54	12,7	45,1	0,34
15	1045	1250	2,58	2,58	484	2	3,10	16,0	49,6	0,46
16	1143	1345	4,49	2,08	486	1,5	2,95	14,8	43,9	0,42
17	938	1077	1,48	1,81	321	1,5	2,48	18,5	46,0	0,34
18	948	1090	1,86	2,19	432	1,5	2,56	18,3	46,9	0,46
Mean	<b>1163</b>	<b>1379</b>	<b>2,61</b>	<b>2,12</b>	<b>481</b>	<b>1,44</b>	<b>2,91</b>	<b>14,9</b>	<b>41,0</b>	<b>0,41</b>
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
<b>оВЛС1 (7-й день приема)</b>										
1	2102	2271	2,32	2,22	1074	1	2,21	8,8	19,5	0,51
2	1474	1804	1,52	3,22	528	1,5	3,84	11,1	42,6	0,36
3	1373	1635	2,77	3,19	675	1	3,75	12,2	45,9	0,49
4	1807	2119	2,88	3,48	894	1	3,5	9,4	33,0	0,49

Продолжение Таблицы 11

5	1390	1607	1,42	2,84	522	1,5	2,96	12,4	36,8	0,38
6	1898	2007	2,22	2,04	974	1	2,03	9,9	20,2	0,51
7	1265	1408	1,63	2,43	510	1,5	2,52	14,2	35,8	0,40
8	1677	1837	2,45	2,47	853	1	2,59	10,9	28,2	0,51
9	1171	1352	2,51	2,37	387	2	3,51	14,8	51,9	0,33
10	1380	1709	1,22	3,57	445	2	4,62	11,7	54,0	0,32
11	1260	1391	9,9	2,32	472	1,5	3,19	14,4	45,8	0,37
12	1836	2008	2,48	2,53	995	1	2,52	10,0	25,1	0,54
13	1585	1838	2,84	3,37	822	1	3,53	10,8	38,4	0,52
14	1310	1369	3,00	1,73	462	1,5	2,43	14,6	35,5	0,35
15	1476	1776	1,02	3,52	512	2	3,36	11,3	37,8	0,35
16	1417	1623	1,38	2,69	510	1,5	2,99	12,3	36,8	0,36
17	1013	1119	1,30	2,36	387	1,5	3,29	17,9	58,8	0,38
18	1689	1944	2,78	3,21	965	1	3,39	10,3	34,9	0,57
Mean	<b>1507</b>	<b>1712</b>	<b>2,15</b>	<b>2,75</b>	<b>665</b>	<b>1,36</b>	<b>3,12</b>	<b>12,1</b>	<b>37,8</b>	<b>0,43</b>
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

Сравнительный анализ фармакокинетических параметров омепразола на фоне приема оВЛС1 показал, что на седьмой день приема по сравнению с первым днем статистически достоверно увеличились значения  $C_{max}$  (+38,25%;  $p = 0,0007$ ) и площади под фармакокинетической кривой  $AUC_t$  (+29,58%;  $p < 0,0001$ ),  $AUC_{\infty}$  (+24,15%;  $p = 0,0005$ ); уменьшилось значение  $Cl/F$  (-18,79%;  $p = 0,0007$ ).

Таблица 12 – Фармакокинетические параметры омепразола на фоне однократного (20 мг) и курсового (20 мг/сут.) приема препарата оВЛС2 пациентами с НЭРБ

	$AUC_t$ нг×ч/ мл	$AUC_{\infty}$ 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 <sup>-1</sup>
ВЛС2 (1-й день приема)										
1	1676	2025	4,09	2,91	738	1,5	3,32	9,8	32,8	0,44
2	1423	1589	1,78	1,60	535	1,5	2,27	12,6	28,5	0,38

Продолжение Таблицы 12

3	1381	1739	2,13	2,30	488	1	3,30	9,8	50,1	0,35
4	1579	1814	2,20	1,73	620	1,5	3,55	11,0	27,8	0,39
5	1871	2078	2,69	1,67	754	1	2,32	9,6	22,3	0,40
6	1672	1987	0,84	2,57	681	2	2,13	10,1	21,4	0,41
7	1756	2032	2,89	1,84	695	1	2,06	9,9	25,8	0,39
8	1786	2087	2,16	2,48	838	2	2,79	9,6	26,7	0,47
9	1375	1700	1,56	2,51	537	2	3,14	11,8	36,9	0,39
10	2120	2327	2,23	1,54	868	1,5	2,18	8,6	18,7	0,41
11	1329	1608	1,64	2,18	553	1,5	2,90	12,4	36,1	0,42
12	2084	2257	2,16	1,47	944	1	2,34	8,9	17,4	0,45
13	1783	2038	1,84	2,03	681	1,5	2,55	9,8	25,0	0,38
14	1522	1807	2,79	2,12	645	1	2,89	11,1	31,9	0,42
15	1815	2069	2,50	1,76	797	1,5	2,52	9,7	24,3	0,44
16	1439	1725	1,71	2,05	520	1	2,81	11,5	32,5	0,36
17	1564	1873	2,31	2,04	543	1,5	2,95	10,7	31,5	0,35
18	1692	1917	1,35	1,64	624	1,5	2,29	10,4	23,8	0,37
Mean	<b>1659</b>	<b>1926</b>	<b>2,16</b>	<b>2,02</b>	<b>670</b>	<b>1,42</b>	<b>2,68</b>	<b>10,4</b>	<b>28,5</b>	<b>0,40</b>
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
oBЛC2 (7-й день приема)										
1	1621	1801	1,32	2,27	612	1,5	2,80	11,1	31,1	0,38
2	1468	1624	2,42	2,26	573	1	3,05	12,3	37,5	0,39
3	1069	1384	2,86	2,43	494	1	3,55	14,4	51,3	0,46
4	1150	1415	2,33	2,32	542	1,5	3,29	14,1	46,5	0,47
5	1454	1692	2,57	2,02	621	1	2,82	11,8	33,3	0,43
6	1340	1682	3,43	2,72	573	1,5	3,53	11,9	41,9	0,43
7	1455	1725	2,79	2,31	724	1	3,06	11,6	35,5	0,49
8	1520	1812	1,36	2,06	518	2	2,80	11,0	30,9	0,34
9	1019	1218	1,10	1,98	421	1,5	2,43	16,4	39,8	0,41
10	1532	1824	2,51	2,59	751	1	2,80	10,9	30,7	0,49
11	1206	1505	2,30	2,18	514	1,5	3,28	13,3	43,6	0,43

Продолжение Таблицы 12

12	1769	1957	2,04	1,73	813	1	2,39	10,2	24,4	0,46
13	1452	1777	1,15	2,18	585	1,5	2,73	11,3	30,8	0,40
14	1380	1581	1,68	1,93	675	1	2,43	12,6	30,7	0,49
15	1481	1716	1,27	2,36	617	1,5	2,31	11,7	26,9	0,42
16	1065	1327	1,99	2,36	482	1	3,17	15,1	47,8	0,45
17	1220	1523	1,95	2,28	458	1,5	3,29	13,1	43,2	0,37
18	1179	1483	1,71	2,48	590	1	3,18	13,5	42,8	0,50
Mean	<b>1354</b>	<b>1614</b>	<b>2,04</b>	<b>2,25</b>	<b>589</b>	<b>1,28</b>	<b>2,94</b>	<b>12,6</b>	<b>37,1</b>	<b>0,43</b>
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

Сравнительный анализ фармакокинетических параметров омепразола на фоне приема оВЛС2 показал, что на седьмой день приема по сравнению с первым днем статистически достоверно снизились значения  $C_{max}$  (-12,09%;  $p = 0,0004$ ) и площади под фармакокинетической кривой  $AUC_t$  (-18,38%;  $p < 0,0001$ ),  $AUC_{\infty}$  (-16,20%;  $p < 0,0001$ ); увеличились значения  $Cl/F$  (+21,15%;  $p < 0,0001$ ),  $V_d/F$  (+30,18%;  $p < 0,0001$ ) и  $C_{max}/AUC_t$  (+7,50%;  $p = 0,0208$ ).

Наши данные по фармакокинетике оВЛС2 с учетом фактора кислотнеустойчивости омепразола и данных ТСКР оВЛС2 утвердили нас в предположении о предрасположенности оВЛС2 к самоиндукции внутрижелудочного высвобождения действующего вещества из лекарственных форм.

Сравнение фармакокинетических показателей омепразола на фоне применения трех сравниваемых препаратов показало, что при однократном приеме для оРП были характерны статистически значимо более высокие значения  $C_{max}$ , по сравнению с оВЛС1 ( $p < 0,0001$ ),  $AUC_t$  ( $p < 0,0001$ ),  $AUC_{\infty}$  ( $p < 0,0001$ ) и более низкие  $Cl/F$  и  $V_d/F$  ( $p < 0,0001$ ). Эти же параметры были такими же статистически достоверно более высокими/низкими у оВЛС2 по сравнению с оВЛС1 ( $p < 0,0001$ ; для  $C_{max}$   $p = 0,0001$ ; для  $V_d/F$   $p = 0,0002$ ). Статистически значимых различий между оРП и оВЛС2 не было. На 7-й день исследования статистически достоверное увеличение  $C_{max}$ ,  $AUC_t$  и  $AUC_{\infty}$  у оРП и оВЛС1 и достоверное снижение этих же параметров у оВЛС2 привело к их (статистически достоверных различий) сохранению при сравнении оРП и оВЛС1 ( $p < 0,0001$ ; для  $C_{max}$   $p = 0,0328$ ), появлению при сравнении оРП и оВЛС2 ( $p < 0,0001$ ) и исчезновению между

ОВЛС1 и ОВЛС2. Фармакокинетические параметры в этом исследовании сопоставимы с данными, полученными в других исследованиях [185, 186].

Сопоставление значений  $AUC_t$  с общим  $AUC_{\infty}$  (их соотношение более 80%), свидетельствовало о том, что длительность наблюдения являлась достаточной. Мы не проводили исследований динамики внутрижелудочного рН по вышеуказанным причинам, однако, прямая зависимость продолжительности антисекреторного эффекта от концентраций омепразола и других ИПП в крови была показана ранее другими авторами [141–143].

В проведенном сравнительном анализе медианных значений, IQR и относительных изменений ( $\Delta\%$ ) на фоне однократного (20 мг) и курсового (20 мг/сут) приема препаратов ОРП, ОВЛС1, ОВЛС 2 пациентами с НЭРБ в группе ОРП показано достоверное увеличение  $AUC_{\infty}$  на 29,3% (IQR: 19,5–40,1%;  $p < 0,001$ ) по сравнению с исходными значениями. Аналогичная тенденция наблюдалась для ОВЛС1 ( $\uparrow 25,8\%$ ; IQR: 3,9–42,1%;  $p = 0,002$ ), однако с большей вариабельностью. В группе ОВЛС2 зафиксировано снижение  $AUC_{\infty}$  на 15,3% (IQR: -20,4 – -12,8%;  $p = 0,021$ ), что, наиболее вероятно, свидетельствует о снижении биодоступности. Статистически значимое увеличение  $St_{max}$  отмечено для группы ОРП ( $\uparrow 9,8\%$ ; IQR: 4,8–20,4%;  $p = 0,003$ ) и ОВЛС1 ( $\uparrow 20,6\%$ ; IQR: 5,8–80,7%;  $p = 0,008$ ). В группе ОВЛС2 наблюдалось снижение  $St_{max}$  на 13,9% (IQR: -17,6 – -7,1%;  $p < 0,001$ ), что коррелирует с уменьшенной  $AUC_{\infty}$ . Для ОВЛС1 и ОВЛС2 выявлено увеличение  $T_{1/2}$  на 33,2% ( $p = 0,021$ ) и 15,1% ( $p = 0,043$ ) соответственно, что может указывать на замедленную элиминацию. В группе ОРП значимых изменений не зарегистрировано ( $p = 0,874$ ).

Препараты ОРП и ОВЛС1 показали снижение  $Cl/F$  на 24,0% ( $p < 0,001$ ) и 20,4% ( $p < 0,001$ ) соответственно, что коррелирует с повышенной  $AUC_{\infty}$ . В группе ОВЛС2 отмечено увеличение  $Cl/F$  на 17,8% ( $p < 0,001$ ), что может объяснять сниженную экспозицию препарата. Аналогичная динамика наблюдалась для  $Vd/F$ : ОРП и ОВЛС1 продемонстрировали снижение (-15,4%,  $p < 0,001$  и -16,2%,  $p = 0,003$ ), тогда как ОВЛС2 – увеличение на 31,6% ( $p < 0,001$ ). Коэффициент всасывания ( $K_{abs}$ ): для ОВЛС1 зафиксировано умеренное снижение (-12,2%;  $p = 0,038$ ), тогда как в других группах изменения были статистически незначимы.

Таблица 13 – 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 <sub>t</sub> нг×ч/мл	AUC <sub>∞</sub> нг×ч/мл	K <sub>abc</sub> 1/ч	T <sub>1/2</sub> ч	C <sub>max</sub> нг/мл	T <sub>max</sub> ч	MRT ч	Cl/F л/ч	V <sub>d</sub> /F л	C <sub>max</sub> /AUC <sub>t</sub> ч <sup>-1</sup>
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:  
<sup>1</sup>Т-критерий Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test);  
<sup>2</sup>U-критерий Манна - Уитни (Mann-Whitney U test)

Таблица 14 – Сравнительный анализ медианных значений, IQR и относительных изменений ( $\Delta\%$ ) на фоне однократного (20 мг) и курсового (20 мг/сут) приема препаратов оРП, ОВЛС1, ОВЛС 2 пациентами с НЭРБ

AUC <sub>t</sub>														
№	оРП, $\Delta\%$	М, %	IQR, %	p- value	№	оВЛС1, $\Delta\%$	М, %	IQR, %	p- value	№ пациента	оВЛС2, $\Delta\%$	М, %	IQR, %	p- value
1	5,6	29,25	17,7 – 45,9	<0,001	1	31,7	26,6	12,0 – 46,0	0,002	1	-3,3	-19,25	-26,0 – -12,1	0,021
2	23,8				2	29,1				2	3,2			
3	28,7				3	23,9				3	-22,6			
4	9,8				4	57,8				4	-27,2			
5	9,3				5	16,6				5	-22,3			
6	28,0				6	15,9				6	-19,9			
7	38,5				7	-2,1				7	-17,1			
8	24,7				8	97,5				8	-14,9			
9	64,2				9	-1,6				9	-25,9			
10	51,7				10	29,2				10	-27,7			
11	37,7				11	19,8				11	-9,3			
12	83,6				12	42,1				12	-15,1			
13	19,9				13	49,8				13	-18,6			
14	40,1				14	6,2				14	-9,3			
15	15,5				15	41,2				15	-18,4			
16	38,2				16	24,0				16	-26,0			
17	59,0				17	8,0				17	-22,0			
18	29,8				18	78,2				18	-30,3			

Продолжение Таблицы 14

AUC $\infty$														
№ пациента	оРП, $\Delta\%$	М, %	IQR, %	p-value	№ пациента	оВЛС1, $\Delta\%$	М, %	IQR, %	p-value	№ пациента	оВЛС2, $\Delta\%$	М, %	IQR, %	p-value
1	5,4	29,3	19,5 – 40,1	<0,001	1	29,8	25,8	3,9 – 42,1	0,002	1	-11,1	-15,3	-20,4 – -12,8	0,021
2	19,6				2	37,8				2	2,2			
3	30,9				3	32,0				3	-20,4%			
4	12,6				4	58,6				4	-22,0%			
5	8,3				5	20,5				5	-18,6%			
6	29,3				6	14,4				6	-15,3%			
7	40,1				7	-9,4				7	-15,1%			
8	24,2				8	59,6				8	-13,2%			
9	54,1				9	-15,6				9	-28,4%			
10	42,2				10	25,8				10	-21,6%			
11	35,1				11	2,7				11	-6,4%			
12	55,9				12	28,9				12	-13,3%			
13	23,1				13	54,2				13	-12,8%			
14	39,1				14	-12,7				14	-12,5%			
15	19,5				15	42,1				15	-17,1%			
16	19,5				16	20,7				16	-23,1%			
17	43,6				17	3,9				17	-18,7%			
18	33,1				18	78,3				18	-22,6%			

Продолжение Таблицы 14

K <sub>abc</sub>														
№ пациента	oПП, Δ%	M, %	IQR, %	p-value	№ пациента	oВЛС1, Δ%	M, %	IQR, %	p-value	№ пациента	oВЛС2, Δ%	M, %	IQR, %	p-value
1	-0,7	0,35	-7,3 – 22,5	0,415	1	15,4	-12,2	-40,2 – 15,4	0,038	1	-67,7%	-5,56	-37,5 – 16,37	0,127
2	8,1				2	-31,2				2	36,0%			
3	15,5				3	-1,8				3	34,3%			
4	31,9				4	-11,1				4	5,9%			
5	9,2				5	-16,0				5	-4,5%			
6	42,0				6	-40,2				6	308,3%			
7	-3,3				7	-61,9				7	-3,5%			
8	46,9				8	-34,5				8	-37,0%			
9	0				9	141,3				9	-29,5%			
10	-25,5				10	-36,8				10	12,6%			
11	50,8				11	282,2				11	40,2%			
12	0,5				12	-4,2				12	-5,6%			
13	0,7				13	54,3				13	-37,5%			
14	-14,3				14	6,4				14	-39,8%			
15	-0,4				15	-60,5				15	-49,2%			
16	22,5				16	-69,3				16	16,4%			
17	72,3				17	-12,2				17	-15,6%			
18	0				18	49,5				18	26,7%			

Продолжение Таблицы 14

T1/2														
№ пациента	oPP, Δ%	M, %	IQR, %	p-value	№ пациента	oBLC1, Δ%	M, %	IQR, %	p-value	№ пациента	oBLC2, Δ%	M, %	IQR, %	p-value
1	-19,9	-0,8	-19,9 – 16,7	0,874	1	80,5	33,2	-10,6 – 80,5	0,021	1	-22,0%	15,1	-9,0 – 34,1	0,043
2	-14,6				2	80,9				2	41,3%			
3	11,6				3	89,9				3	5,7%			
4	-16,0				4	86,1				4	34,1%			
5	-25,0				5	73,2				5	21,0%			
6	-0,8				6	41,7				6	5,8%			
7	0,9				7	-17,1				7	25,5%			
8	14,7				8	-18,8				8	-16,9%			
9	-10,1				9	-10,6				9	-21,1%			
10	-29,4				10	33,2				10	68,2%			
11	-21,1				11	14,9				11	0,0%			
12	1,0				12	12,4				12	17,7%			
13	65,3				13	90,4				13	7,4%			
14	17,5				14	-30,8				14	-9,0%			
15	16,7				15	36,4				15	34,1%			
16	45,4				16	29,3				16	15,1%			
17	33,5				17	30,4				17	11,8%			
18	72,1				18	46,6				18	51,2%			

Продолжение Таблицы 14

Сmax														
№ пациента	oPI, Δ%	M, %	IQR, %	p-value	№ пациента	oBLC1, Δ%	M, %	IQR, %	p-value	№ пациента	oBLC2, Δ%	M, %	IQR, %	p-value
1	3,9	9,8	4,8 – 20,4	0,003	1	39,1	20,6	5,8 – 80,7	0,008	1	-17,1	-13,9	-17,6 – -7,1	<0,001
2	10,3				2	8,9				2	7,1			
3	9,8				3	67,9				3	1,2			
4	20,4				4	105,0				4	-12,6			
5	-2,4				5	-3,0				5	-17,6			
6	6,7				6	30,6				6	-15,9			
7	10,5				7	-8,8				7	4,2			
8	-2,0				8	144,4				8	-38,2			
9	107,8				9	-8,7				9	-21,6			
10	61,6				10	18,7				10	-13,5			
11	4,8				11	8,5				11	-7,1			
12	80,1				12	84,6				12	-13,9			
13	8,9				13	80,7				13	-14,1			
14	16,9				14	11,3				14	4,7			
15	9,8				15	5,8				15	-22,6			
16	2,5				16	4,9				16	-7,3			
17	9,5				17	20,6				17	-15,7			
18	33,5				18	123,4				18	-5,4			

Продолжение Таблицы 14

Tmax														
№ пациента	oPI, Δ%	M, %	IQR, %	p-value	№ пациента	oBLC1, Δ%	M, %	IQR, %	p-value	№ пациента	oBLC2, Δ%	M, %	IQR, %	p-value
1	-25,0	0,0	-33,3 – 0,0	0,317	1	-33,3	0,0	0,0 – 0,0	1,000	1	0,0	0,0	-33,3 – 0,0	0,157
2	0				2	0,0				2	-33,3			
3	0,0				3	0,0				3	0,0			
4	0,0				4	-33,3				4	0,0			
5	-33,3				5	0,0				5	0,0			
6	0,0				6	0,0				6	-25,0			
7	0,0				7	0,0				7	0,0			
8	0,0				8	0,0				8	0,0			
9	0,0				9	0,0				9	-25,0			
10	0,0				10	0,0				10	-33,3			
11	-33,3				11	0,0				11	0,0			
12	0,0				12	0,0				12	0,0			
13	-25,0				13	0,0				13	0,0			
14	0,0				14	0,0				14	0,0			
15	-33,3				15	0,0				15	0,0			
16	-33,3				16	0,0				16	0,0			
17	0,0				17	0,0				17	0,0			
18	-33,3				18	-33,3				18	-33,3			

Продолжение Таблицы 14

MRT														
№ пациента	oPI, Δ%	M, %	IQR, %	p-value	№ пациента	oBLC1, Δ%	M, %	IQR, %	p-value	№ пациента	oBLC2, Δ%	M, %	IQR, %	p-value
1	32,8	5,7	-7,8 – 32,8	0,042	1	-9,1	1,2	-9,1 – 32,7	0,186	1	-15,7	7,6	-7,3 – 21,6	0,025
2	-7,8				2	54,8				2	34,4			
3	25,2				3	56,9				3	7,6			
4	76,4				4	24,1				4	-7,3			
5	-6,0				5	38,3				5	21,6			
6	10,7				6	1,0				6	65,7			
7	10,3				7	-24,6				7	48,5			
8	-6,9				8	-38,8				8	0,4			
9	-24,9				9	-4,9				9	-22,6			
10	-25,2				10	32,4				10	28,4			
11	-11,3				11	-7,0				11	13,1			
12	-30,5				12	-16,8				12	2,1			
13	35,4				13	51,5				13	7,1			
14	18,4				14	-31,4				14	-15,9			
15	37,5				15	8,4				15	-8,3			
16	34,5				16	1,4				16	12,8			
17	5,7				17	32,7				17	11,5			
18	-3,0				18	32,4				18	38,9			

Продолжение Таблицы 14

CI/F														
№ пациента	oPI, Δ%	M, %	IQR, %	p-value	№ пациента	oBLC1, Δ%	M, %	IQR, %	p-value	№ пациента	oBLC2, Δ%	M, %	IQR, %	p-value
1	-4,5	-24,0	-28,9 – -19,1	<0,001	1	-22,8	-20,4	-29,4 – -10,6	<0,001	1	13,3	17,8	13,5 – 26,7	<0,001
2	-15,7				2	-27,5				2	-2,4			
3	-24,0				3	-24,2				3	46,9			
4	-10,1				4	-36,9				4	28,2			
5	-7,1				5	-17,3				5	22,9			
6	-23,0				6	-13,2				6	17,8			
7	-28,1				7	10,1				7	17,2			
8	-19,1				8	-37,4				8	14,6			
9	-35,1				9	18,4				9	39,0			
10	-28,9				10	-20,4				10	26,7			
11	-25,7				11	-10,6				11	7,3			
12	-35,7				12	-21,9				12	14,6			
13	-18,6				13	-35,7				13	15,3			
14	-28,4				14	15,0				14	13,5			
15	-16,0				15	-29,4				15	20,6			
16	-27,8				16	-16,9				16	31,3			
17	-30,6				17	-3,2				17	22,4			
18	-25,5				18	-43,7				18	29,8			

Продолжение Таблицы 14

V <sub>d</sub> /F														
№ пациента	oPI, Δ%	M, %	IQR, %	p-value	№ пациента	oBLC1, Δ%	M, %	IQR, %	p-value	№ пациента	oBLC2, Δ%	M, %	IQR, %	p-value
1	-14,8	-15,4	-25,2 – -13,3	<0,001	1	-29,9	-16,2	-29,9 – -5,1	0,003	1	-5,2	31,6	7,9 – 47,1	<0,001
2	-23,0				2	12,4				2	31,6			
3	-15,8				3	18,9				3	2,4			
4	1,0				4	-21,8				4	67,3			
5	-13,3				5	14,6				5	49,3			
6	-14,1				6	-11,8				6	95,8			
7	-21,9				7	-16,6				7	37,6			
8	-25,2				8	-35,3				8	15,7			
9	-51,4				9	12,6				9	7,9			
10	-47,7				10	5,1				10	64,2			
11	-34,2				11	-1,1				11	20,8			
12	-55,3				12	-35,3				12	40,2			
13	10,3				13	4,9				13	23,2			
14	-15,0				14	-21,3				14	-3,8			
15	15,0				15	-23,8				15	10,7			
16	-2,2				16	-16,2				16	47,1			
17	-26,5				17	27,8				17	37,1%			
18	-1,8				18	-25,6				18	79,8			

Продолжение Таблицы 14

C <sub>max</sub> / AUC <sub>t</sub>														
№ пациента	oPP, Δ%	M, %	IQR, %	p-value	№ пациента	oBLC1, Δ%	M, %	IQR, %	p-value	№ пациента	oBLC2, Δ%	M, %	IQR, %	p-value
1	0	-9,1	-16,7 – -2,4	0,002	1	6,3	2,9	-14,3 – 20,9	0,415	1	-13,6	5,7	2,2 – 20,5	0,028
2	-10,0				2	-14,3				2	2,6			
3	-13,6				3	36,1				3	31,4			
4	9,1				4	28,9				4	20,5			
5	-11,4				5	-15,6				5	7,5			
6	-16,7				6	10,9				6	4,9			
7	-21,7				7	-7,0				7	25,6			
8	-21,2				8	24,4				8	-27,7			
9	26,3				9	-8,3				9	5,1			
10	7,3				10	-8,6				10	19,5			
11	-24,0				11	-9,8				11	2,4			
12	-2,4				12	28,6				12	2,2			
13	-9,1				13	20,9				13	5,3			
14	-15,8				14	2,9				14	16,7			
15	-5,3				15	-23,9				15	-4,5			
16	-25,6				16	-14,3				16	25,0			
17	-32,0				17	11,8				17	5,7			
18	2,2				18	23,9				18	35,1			

### 3.2.2. Влияние на симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и качество жизни при неэрозивной рефлюксной болезни препаратов омепразола разных производителей

На фоне 7-дневного применения препаратов омепразола разных производителей динамика изжоги и параметров качества жизни имела некоторые различия в трех исследуемых группах. Так, 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 продемонстрирована на рисунке 9, но поскольку соответствующие жалобы не были ежедневными, провести статистический анализ данных по данному фрагменту сведений не представлялось возможным.

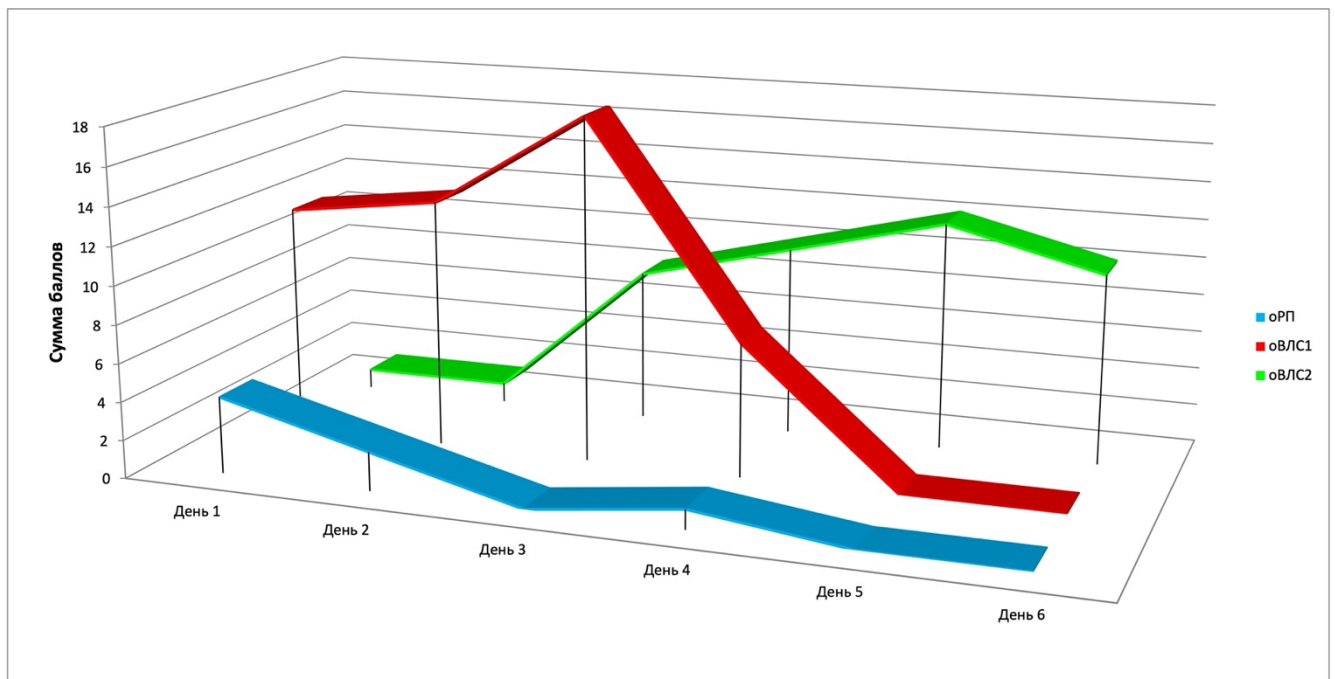


Рисунок 9 – Динамика интенсивности изжоги на фоне применения омепразола разных производителей по 20 мг/сут. в группах оРП, оВЛС1, оВЛС2

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), что продемонстрировано на рисунке 10 и в таблице 15. При достоверности динамики симптомов во всех трех группах она была более выраженной на фоне применения оРП, что дополнительно демонстрируют сравнительный анализ

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 в таблице 16.

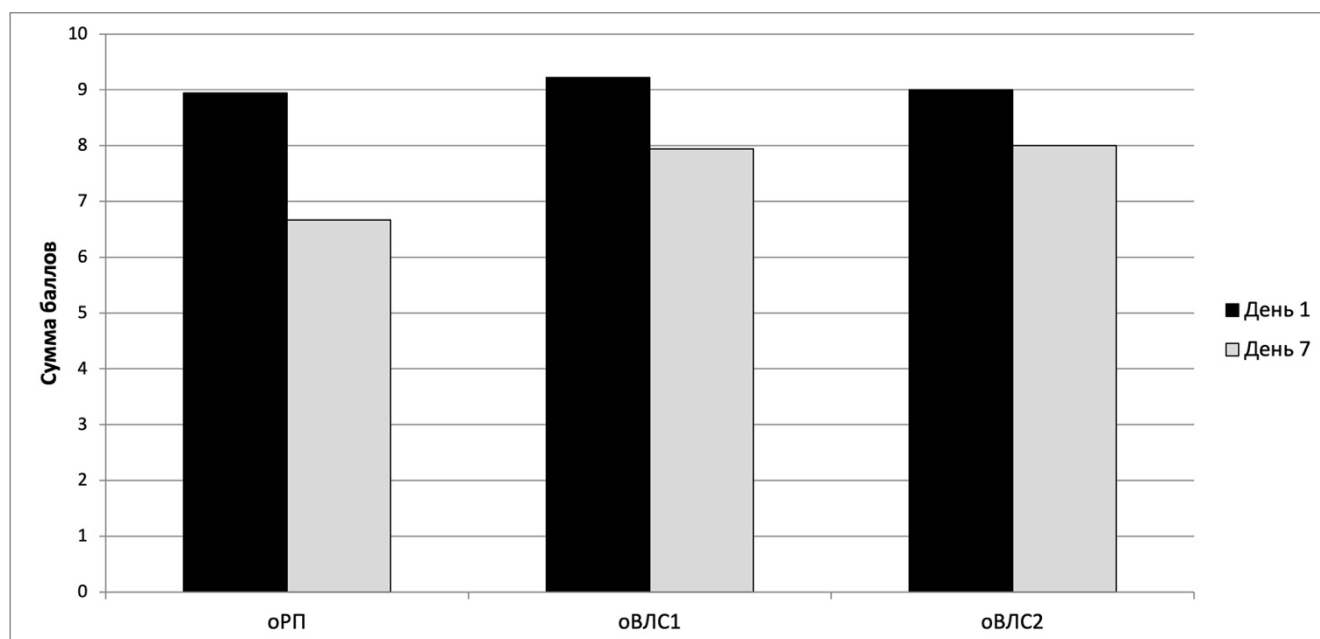


Рисунок 10 – Динамика баллов опросника GERD-Q на фоне применения омепразола разных производителей по 20 мг/сут. в группах оРП, оВЛС1, оВЛС2

Таблица 15 – Параметры статистической оценки динамики баллов опросника GERD-Q на фоне применения омепразола разных производителей по 20 мг/сут. в группах оРП, оВЛС1, оВЛС2

Группа	Параметр	День1	День 7	Сравнение данных за День 1 / День 7 <sup>1</sup>	Сравнение данных между оРП / оВЛС1; оРП / оВЛС2 за День 7 <sup>2</sup>
oPP	M	8,94	6,67	p < 0,0001	–
	SD	1,43	0,77		
	SE	0,34	0,18		
oVLS1	M	9,22	7,94	p = 0,0012	p = 0,0005
	SD	1,31	0,94		
	SE	0,31	0,22		
oVLS2	M	9,00	8,00	p = 0,0017	p = 0,0015
	SD	1,03	1,19		
	SE	0,24	0,28		

Примечание:

<sup>1</sup>Т-критерий Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test);

<sup>2</sup>U-критерий Манна - Уитни (Mann-Whitney U test)

Таблица 16 – Сравнительный анализ 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

оРП	$\Delta\%$	M, %	IQR, %	p-value	оВЛС1	$\Delta\%$	M, %	IQR, %	p-value	оВЛС2	$\Delta\%$	M, %	IQR, %	p-value
1	-12,5	-25	-25 -12,5	p < 0,001	1	12,5	-12,5	-22,2 0	p = 0,003	1	-12,5	-10	-12,5 0	p = 0,021
2	-25				2	-12,5				2	-20			
3	-33,3				3	0				3	-11,1			
4	-22,2				4	-33,3				4	-33,3			
5	-25				5	-18,2				5	-10			
6	-20				6	-20				6	0			
7	-25				7	-25				7	12,5			
8	-25				8	0				8	-10			
9	-41,7				9	0				9	-10			
10	-12,5				10	0				10	-12,5			
11	-11,1				11	-12,5				11	-25			
12	-40				12	-22,2				12	-25			
13	-36,4				13	-10				13	0			
14	-12,5				14	-27,3				14	0			
15	-25				15	-11,1				15	-27,3			
16	-25				16	0				16	-10			
17	-25				17	-36,4				17	0			
18	-25				18	-12,5				18	0			

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), что продемонстрировано на рисунке 11 и в таблице 17. При достоверности динамики симптомов во всех трех группах она была более выраженной на фоне применения оРП, что дополнительно демонстрируют сравнительный анализ медианных значений, IQR и относительных изменений ( $\Delta\%$ ) динамики баллов опросника GERD-HRQL на фоне применения омепразола разных производителей по 20 мг/сут в группах оРП, оВЛС1, оВЛС2 в таблице 18.

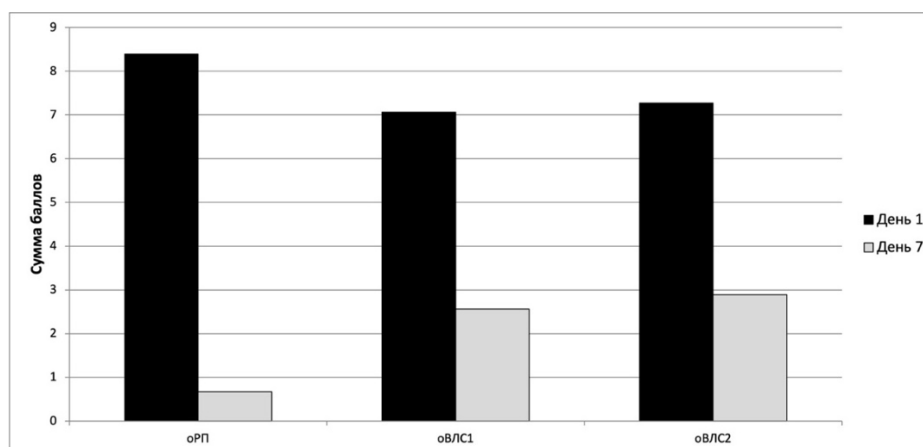


Рисунок 11 – Динамика баллов опросника GERD-HRQL на фоне применения омепразола разных производителей по 20 мг/сут. в группах оРП, оВЛС1, оВЛС2

Таблица 17 – Параметры статистической оценки динамики баллов опросника GERD-HRQL на фоне применения омепразола разных производителей по 20 мг/сут. в группах оРП, оВЛС1, оВЛС2

Группа	Параметр	День1	День 7	Сравнение данных за День 1 / День 7 <sup>1</sup>	Сравнение данных между оРП / оВЛС1; оРП / оВЛС2 за День 7 <sup>2</sup>
oRP	M	8,39	0,67	p < 0,0001	–
	SD	2,03	0,69		
	SE	0,48	0,16		
oVLS1	M	7,06	2,56	p < 0,0001	p = 0,0007
	SD	2,84	1,72		
	SE	0,67	0,41		
oVLS2	M	7,27	2,89	p < 0,0001	p < 0,0001
	SD	3,14	1,37		
	SE	0,74	0,32		

Примечание:

<sup>1</sup>Т-критерий Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test);

<sup>2</sup>U-критерий Манна - Уитни (Mann-Whitney U test)

Таким образом, при приеме омепразола 20 мг в сутки разных производителей более интенсивное уменьшение интенсивности изжоги и совокупности факторов, снижающих качество жизни больных ГЭРБ, наблюдалось в группе ОРП по сравнению с оВЛС1 и оВЛС2.

Таблица 18 – Сравнительный анализ медианных значений, IQR и относительных изменений ( $\Delta\%$ ) динамики баллов опросника GERD-HRQL на фоне применения омега-3 разных производителей по 20 мг/сут. в группах оРП, оВЛС1, оВЛС2

оРП	$\Delta\%$	M, %	IQR, %	p-value	оВЛС1	$\Delta\%$	M, %	IQR, %	p-value	оВЛС2	$\Delta\%$	M, %	IQR, %	p-value
1	-100,0	-90,9	-100 – -87,5	< 0,001	1	-100,0	-64,3	-75,0 – -55,6	0,002	1	-33,3	-58,3	-75,0 – -50,0	p < 0,0001
2	-100,0				2	-100,0				2	-80,0			
3	-91,7				3	-28,6				3	-55,6			
4	-85,7				4	-64,3				4	-62,5			
5	-100,0				5	-37,5				5	-25,0			
6	-100,0				6	-55,6				6	-75,0			
7	-87,5				7	-83,3				7	-55,6			
8	-100,0				8	-71,4				8	-50,0			
9	-90,9				9	-50,0				9	-55,6			
10	-100,0				10	-75,0				10	-54,5			
11	-80,0				11	-57,1				11	-75,0			
12	-75,0				12	-57,1				12	-50,0			
13	-90,0				13	-75,0				13	-66,7			
14	-88,9				14	-54,5				14	-80,0			
15	-100,0				15	-62,5				15	-58,3			
16	-81,8				16	-80,0				16	-69,2			
17	-100,0				17	-80,0				17	-25,0			
18	-88,9				18	-75,0				18	-80,0			

### **3.3. Тест сравнительной кинетики растворения препаратов кларитромицина разных производителей с модельной оценкой влияния среды желудка при надлежащей и неудовлетворительной блокаде кислотопродукции ингибиторами протонной помпы**

В основу исследований по данному разделу легло предположение, что выявляемая в клинических условиях резистентность *H. pylori* к эрадикационной схеме первой линии, включающей кларитромицин, в ряде случаев может быть псевдорезистентностью, связанной с применением ИПП с некачественными кишечнорастворимыми оболочками, соответственно, с невозможностью адекватной фармакологической кислотосупрессии в желудке и с образованием в сильноокислой среде фармакологически неактивных дериватов кларитромицина – декладинозила кларитромицина и кларитромицина 9,12-гемикетала [2].

Кислотоустойчивость кларитромицина в ЛП разных производителей мы исследовали в ТСКР с применением сред растворения, соответствующих среде желудка при адекватной (рН = 4,0) и неуспешной (рН = 1,2) блокаде кислотопродукции.

На рисунках 12 и 13 представлены хроматограммы стандартных растворов кларитромицина в средах растворения с рН 1,2 и 4,0. На рисунках 14 и 15 представлены хроматограммы проб в средах растворения рН 1,2 и 4,0. Методика отвечает всем критериям приемлемости.

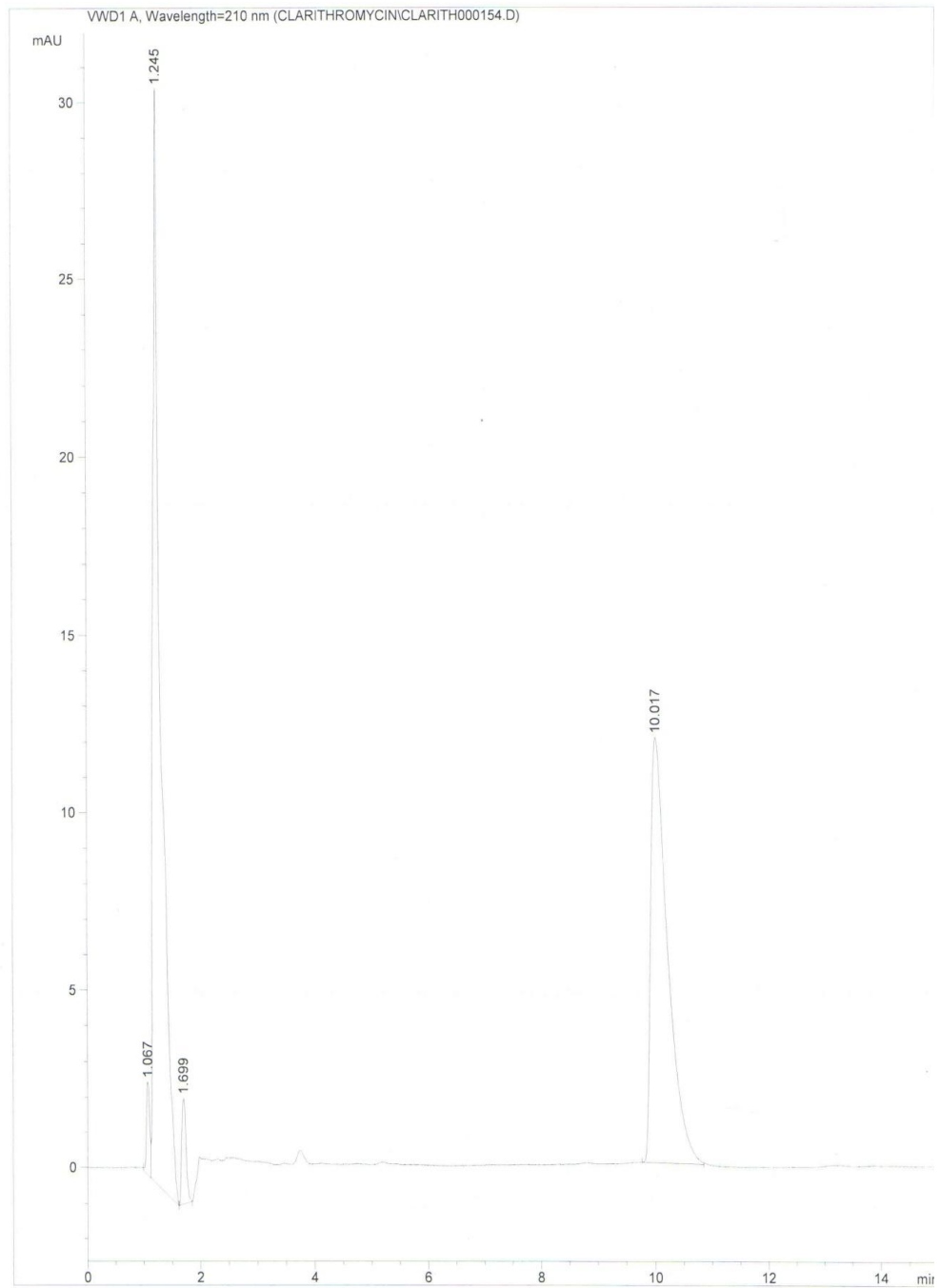


Рисунок 12 – Хроматограмма стандартного раствора кларитромицина в среде раствора с рН =  $1,2 \pm 0,05$

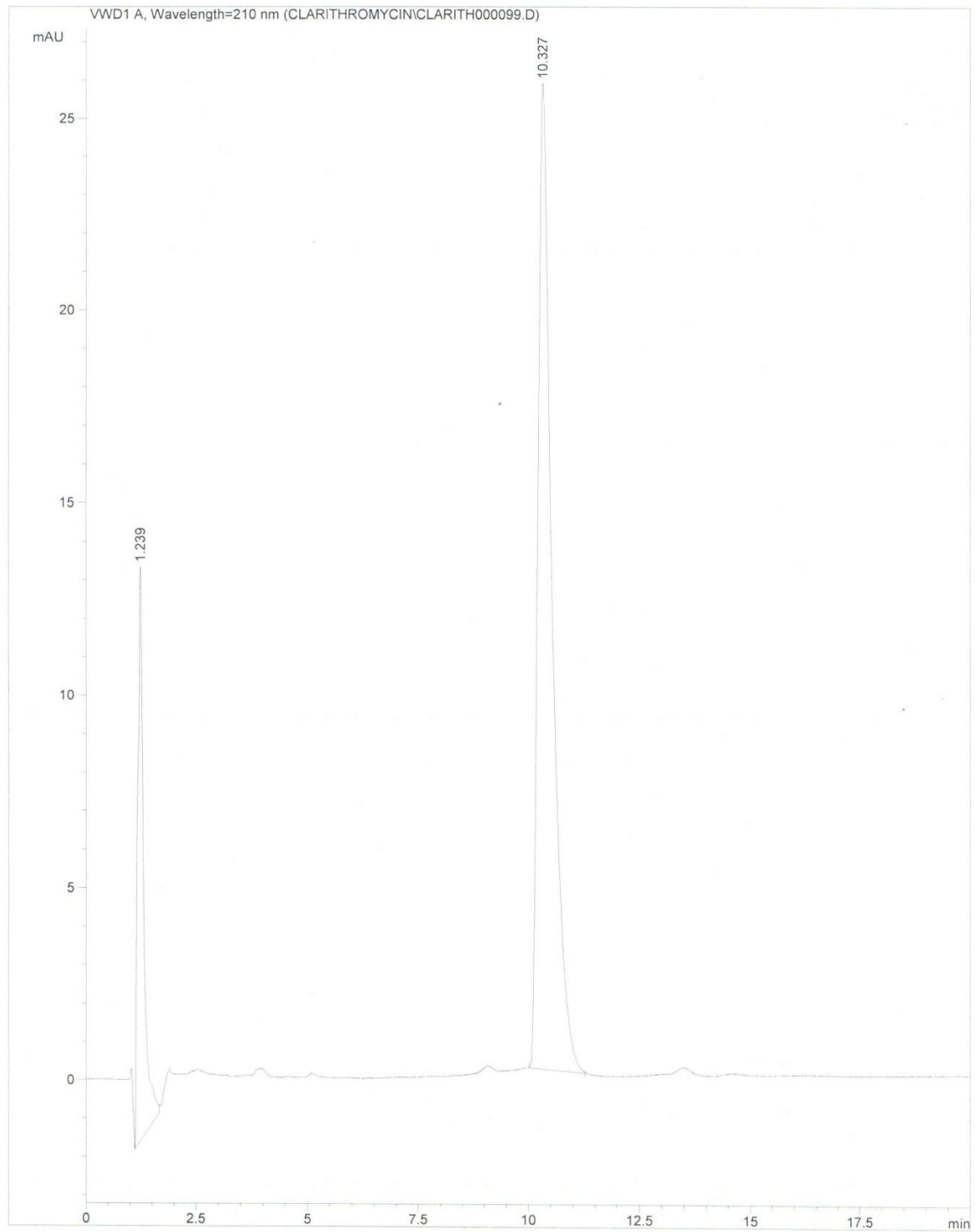


Рисунок 13 – Хроматограмма стандартного раствора кларитромицина в среде растворения с  $\text{pH} = 4,0 \pm 0,05$

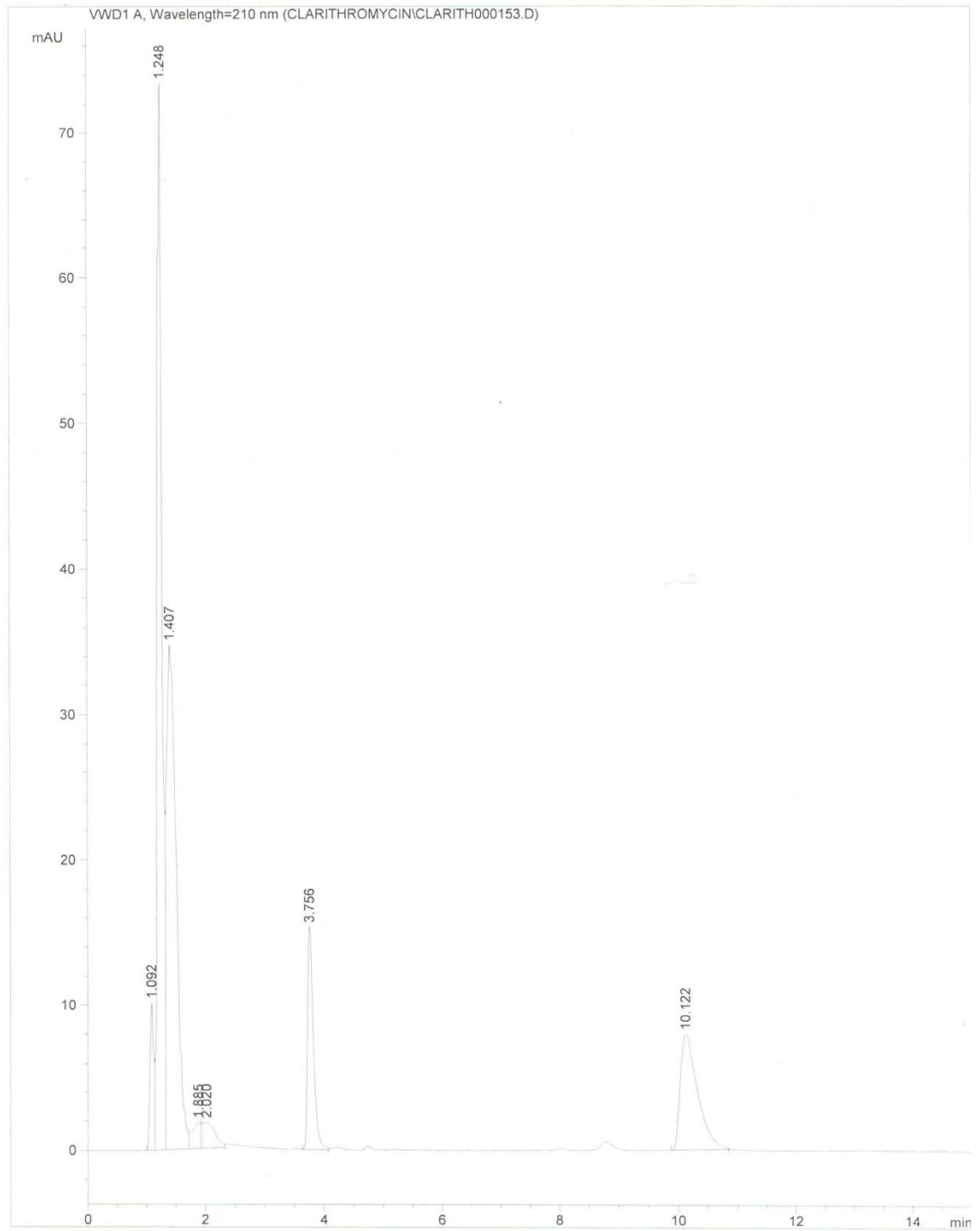


Рисунок 14 – Хроматограмма пробы в среде раствора с  $\text{pH} = 1,2 \pm 0,05$

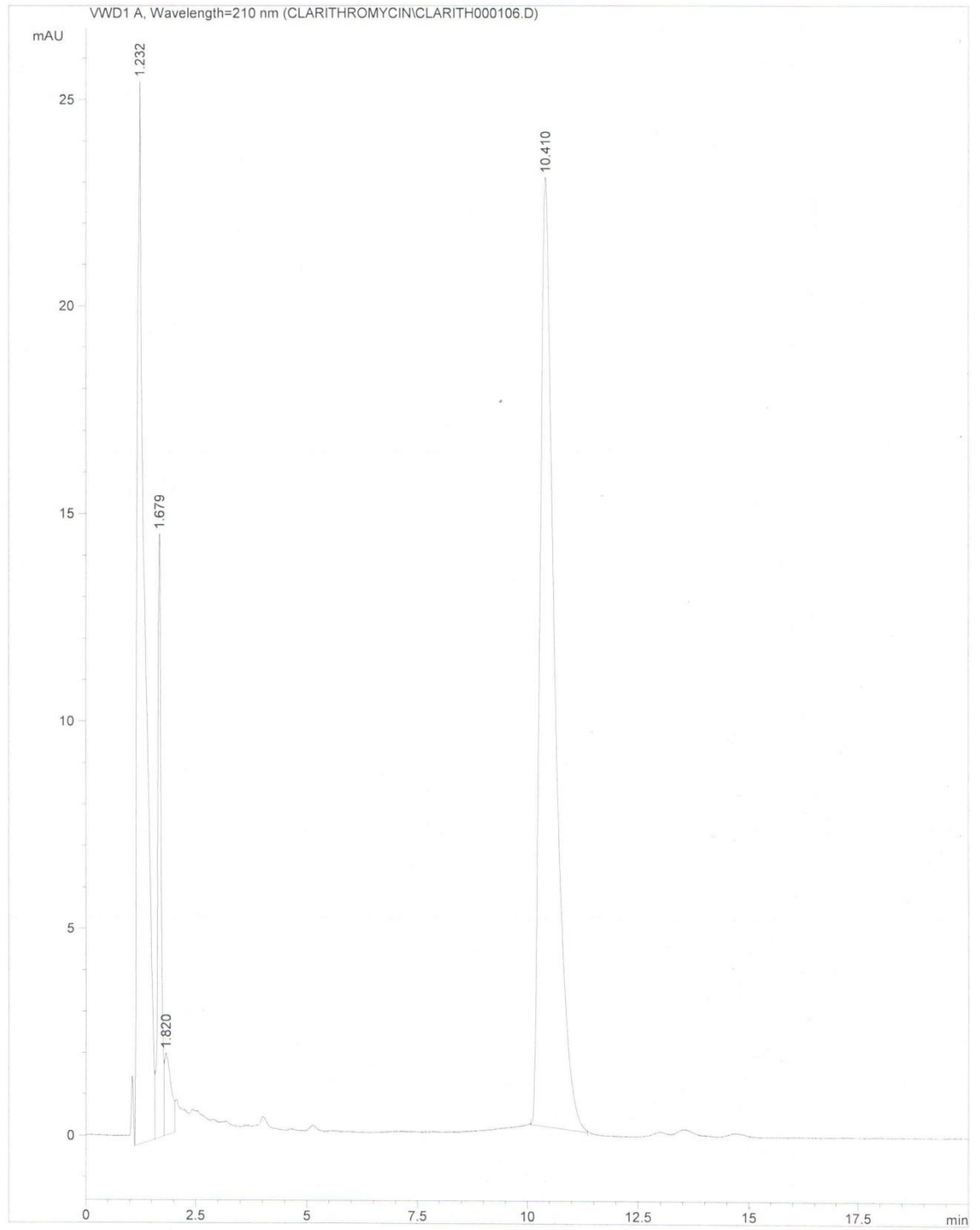


Рисунок 15 – Хроматограмма пробы в среде раствора с рН = 4,0 ± 0,05

С помощью теста сравнительной кинетики растворения изучалась кинетика растворения оригинального (РП) и четырех воспроизведенных (ВЛС1 – ВЛС4) препаратов кларитромицина разных производителей в среде растворения с рН  $4,0 \pm 0,05$ . Индивидуальные и усредненные значения кларитромицина (%), высвободившегося в раствор с рН  $4,0 \pm 0,05$  из изучаемых лекарственных препаратов представлены в таблицах 19–24.

Таблица 19 – Индивидуальные и усредненные значения кларитромицина (%), высвободившегося в раствор (рН  $4,0 \pm 0,05$ ) из лекарственного препарата РП (500 мг)

Высвобождение кларитромицина, %						
№ пробы	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1	85,2	89,7	91,1	91,4	91,9	91,9
2	88,4	93,3	95,3	95,8	96,0	95,6
3	86,7	90,2	90,8	91,9	92,3	92,4
4	89,0	90,7	92,4	93,3	94,1	93,9
5	84,2	89,9	92,1	93,4	93,0	92,9
6	87,4	91,3	92,9	92,6	93,4	92,6
Среднее	87,0	90,8	92,4	93,0	93,4	93,5
SD	1,9	1,3	1,6	1,6	1,5	1,3
RSD, %	2,1	1,5	1,7	1,7	1,6	1,4

Как видно из представленных данных через 10 мин в раствор переходило  $87,0 \pm 1,9\%$  действующего вещества.

Согласно требованиям Руководства по экспертизе лекарственных средств, величина относительного стандартного отклонения (RSD, %) не превышала 10% для всех временных точек [131,132].

Таблица 20 – Индивидуальные и усредненные значения кларитромицина (%), высвободившегося в раствор (рН  $4,0 \pm 0,05$ ) из лекарственного препарата ВЛС1 (500 мг)

Высвобождение кларитромицина, %						
№ пробы	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1	53,4	74,3	81,4	87,8	91,6	92,4
2	58,5	76,0	84,9	88,7	92,3	91,3
3	54,6	76,5	83,6	88,6	85,8	91,1
4	56,4	75,5	84,1	89,0	89,9	92,1
5	55,5	76,0	82,2	88,2	90,8	93,1

## Продолжение Таблицы 20

6	57,2	76,2	83,0	88,4	89,5	89,7
Среднее	55,8	75,6	83,2	88,4	89,9	91,6
SD	1,8	0,8	1,3	1,3	2,3	1,2
RSD, %	3,3	1,0	1,5	1,5	2,6	1,3

Через 10 минут в раствор переходило в среднем  $55,8 \pm 0,8\%$  действующего вещества, а через 30 минут –  $88,4 \pm 1,3\%$ .

Величина относительного стандартного отклонения (RSD, %) не превышала 10 % для всех временных точек.

Таблица 21 – Индивидуальные и усредненные значения кларитромицина (%), высвободившегося в раствор ( $\text{pH } 4,0 \pm 0,05$ ) из лекарственного препарата ВЛС2 (500 мг)

Высвобождение кларитромицина, %						
№ пробы	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1	55,5	72,5	83,7	91,5	91,6	92,4
2	63,4	81,2	89,4	91,6	93,7	87,8
3	63,0	81,8	87,2	91,8	92,1	92,9
4	61,3	77,0	84,0	91,4	92,4	92,8
5	62,2	78,2	88,0	91,3	92,3	92,3
6	49,7	81,2	87,2	92,0	92,4	93,1
Среднее	59,1	78,6	86,6	91,6	92,3	92,9
SD	5,5	3,6	2,3	0,3	0,7	2,0
RSD, %	9,2	4,5	2,6	0,3	0,8	2,2

Как видно из представленных данных, через 10 минут в раствор переходило  $59,1 \pm 5,5\%$  действующего вещества. Кларитромицин через 30 минут полностью высвобождался в раствор ( $91,6 \pm 0,7\%$ ). Проведенный статистический расчет показал, что величина относительного стандартного отклонения (RSD, %) не превышала 10 % для всех временных точек.

Таблица 22 – Индивидуальные и усредненные значения кларитромицина (%), высвободившегося в раствор ( $\text{pH } 4,0 \pm 0,05$ ) из лекарственного препарата ВЛС3 (500 мг)

Высвобождение кларитромицина, %						
№ пробы	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1	42,6	58,2	65,2	74,1	75,8	78,3

Продолжение Таблицы 22

2	37,0	54,3	64,3	72,5	74,2	78,7
3	41,6	57,8	62,1	71,3	75,5	81,3
4	39,5	55,6	65,8	73,6	75,0	78,4
5	37,4	56,0	66,3	73,7	76,3	79,5
6	36,5	53,5	64,5	72,8	77,4	80,3
Среднее	39,1	55,9	64,7	73,0	75,7	79,4
SD	2,6	1,9	1,5	1,0	1,1	1,2
RSD, %	6,5	3,3	2,3	1,4	1,5	1,5

Через 10 минут в раствор переходило в среднем  $39,1 \pm 2,6\%$  кларитромицина, а через 60 минут –  $79,4 \pm 1,2\%$ .

Проведенный статистический расчет показал, что величина относительного стандартного отклонения (RSD, %) не превышала 10 % для всех временных точек.

Таблица 23 – Индивидуальные и усредненные значения кларитромицина (%), высвободившегося в раствор ( $\text{pH } 4,0 \pm 0,05$ ) из лекарственного препарата ВЛС4 (500 мг)

Высвобождения кларитромицина, %						
№ пробы	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1	47,1	61,7	72,2	78,4	82,7	84,2
2	43,8	58,2	73,5	77,0	82,4	83,3
3	42,5	58,1	69,4	76,5	81,8	82,9
4	45,8	60,5	72,9	77,9	81,6	82,5
5	46,1	61,3	69,2	77,6	79,8	82,7
6	43,0	57,4	70,0	76,4	80,7	82,5
Среднее	44,7	59,5	71,2	77,3	81,5	83,0
SD	1,9	1,8	1,9	0,8	1,1	0,6
RSD, %	4,2	3,1	2,7	1,0	1,3	0,8

Через 10 минут в раствор высвобождалось  $44,7 \pm 4,2\%$  кларитромицина, через 60 минут –  $83,0 \pm 0,6\%$ .

Величина относительного стандартного отклонения (RSD, %) не превышала 10 % для всех временных точек.

Усредненные профили кинетики растворения лекарственных препаратов, содержащих кларитромицин в среде растворения с  $\text{pH } 4,0 \pm 0,05$  представлены на рисунке 16.

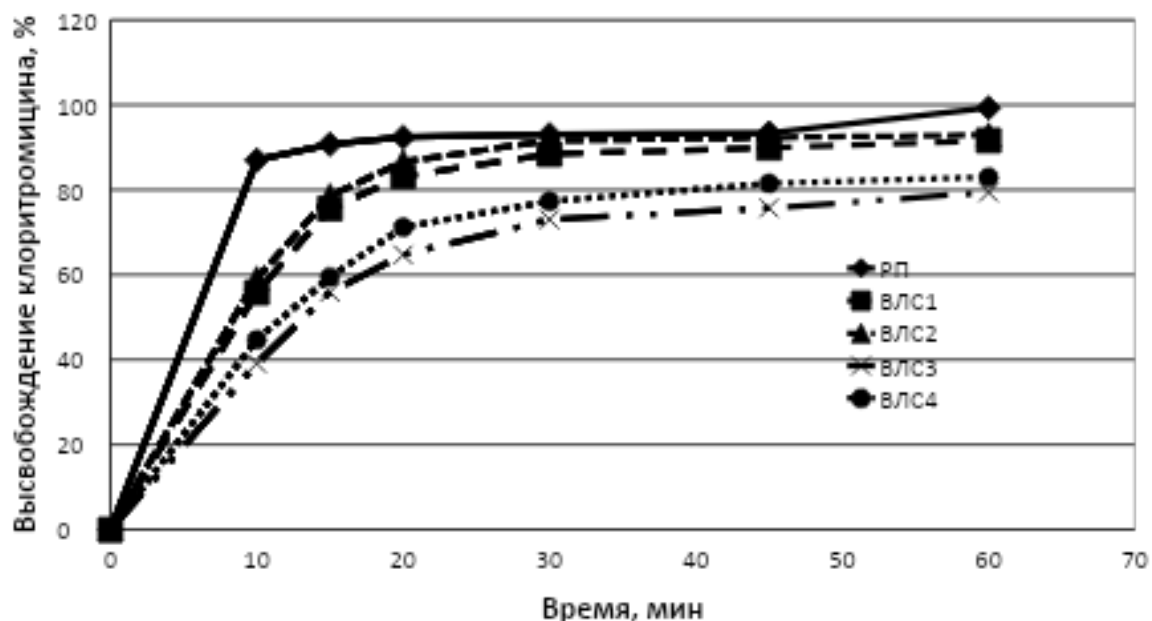


Рисунок 16 – Усредненные профили растворения ЛП, содержащих кларитромицин в среде растворения с pH  $4,0 \pm 0,05$

При изучении кинетики высвобождения кларитромицина из исследуемых ЛП в среде растворения с pH  $4,0 \pm 0,05$  было установлено, что скорость и количество высвободившегося в раствор действующего вещества из изучаемых препаратов различны (рисунок 16). 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.

Для подтверждения сходства профилей растворимости использовали значение фактора сходимости ( $f_2$ ), представленный в таблице 24.

Таблица 24 – Значения факторов сходимости в среде растворения с pH  $4,0 \pm 0,05$

	Препараты	Фактор сходимости ( $f_2$ )	Норма
1.	РП – ВЛС1	41,3	50 – 100
2.	РП – ВЛС2	44,8	
3.	РП – ВЛС3	26,6	
4.	РП – ВЛС4	30,2	

Несмотря на схожесть профилей кинетики растворения препарата РП с воспроизведенными препаратами ВЛС1 и ВЛС2, фактор сходимости  $f_2$  был ниже нормы (50) 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 препаратом сравнения (РП) фактор сходимости был меньше нормы ( $f_2 = 26,6$  – для ВЛС3 и  $f_2 = 30,2$  – для ВЛС4). Препараты также признаны не эквивалентными [129].

Таким образом, полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют, что тестируемые препараты отличаются от препарата сравнения в условиях *in vitro*. На основании оценки фактора сходимости  $f_2$  можно сделать вывод, что кинетика перехода активного вещества в раствор из изучаемых воспроизведенных лекарственных препаратов не эквивалентна кинетике растворения активного вещества из РП.

### 3.3.1. Проведение теста сравнительной кинетики растворения изучаемых лекарственных препаратов в среде растворения с рН 1,2

Кинетика растворения оригинального и 4 воспроизведенных (ВЛС1 – ВЛС4) препаратов кларитромицина разных производителей изучалась с помощью ТСКР при рН  $1,2 \pm 0,05$ . Процентные значения кларитромицина представлены в таблицах 25–29.

Таблица 25 – Индивидуальные и усредненные значения кларитромицина (%), высвободившегося в раствор (рН  $1,2 \pm 0,05$ ) из лекарственного препарата РП (500 мг)

Высвобождение кларитромицина, %						
№ пробы	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1	10,3	7,4	6,2	5,5	4,1	3,3
2	11,8	8,5	7,4	4,9	3,8	3,1
3	9,6	8,3	6,5	4,8	4,0	3,5
4	8,9	7,1	6,9	5,3	4,2	3,0
5	9,2	7,7	7,6	5,7	4,2	3,2
6	8,5	6,9	6,7	5,0	3,6	2,9
Среднее	9,7	7,7	6,9	5,2	3,9	3,2
SD	1,2	0,6	0,5	0,4	0,2	0,2
RSD, %	12,3	8,4	7,8	6,7	6,0	6,8

Через десять минут в раствор переходило  $9,7 \pm 1,2\%$  кларитромицина, к 60 м –  $3,2 \pm 0,2\%$ . Значение RSD колебалось от 6 до 12,3%.

Таблица 26 – Индивидуальные и усредненные значения кларитромицина (%), высвободившегося в раствор (рН 1,2 ± 0,05) из лекарственного препарата ВЛС1 (500 мг)

Высвобождение кларитромицина, %						
№ пробы	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1	4,7	6,5	6	5,5	3,2	1,2
2	4,3	6,4	5,9	5,1	4,3	1,5
3	5,2	7,0	6,5	5,7	3,5	1,2
4	5,5	6,7	5,7	5,0	4,2	1,3
5	4,1	7,2	6,8	5,2	3,8	1,5
6	5,0	6,3	6,2	4,9	3,6	1,4
Среднее	4,8	6,7	6,2	5,2	3,7	1,2
SD	0,5	0,4	0,4	0,3	1,1	0,2
RSD, %	11,2	5,3	6,6	5,9	1,3	9,2

Через 10 минут в среду растворения переходило  $4,8 \pm 0,5$  % действующего вещества, через 15 мин –  $6,7 \pm 0,4$ %, а к 60 минутам определялись следовые количества кларитромицина. RSD колебался от 1,3 до 11,2%.

Таблица 27 – Индивидуальные и усредненные значения кларитромицина (%), высвободившегося в раствор (рН 1,2 ± 0,05) из лекарственного препарата ВЛС2 (500 мг)

Высвобождение кларитромицина, %						
№ пробы	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1	3,7	6,9	8,7	4,6	3,1	1,0
2	4,5	7,3	9,4	5,5	3,4	1,4
3	3,2	6,5	7,5	5,1	2,8	1,1
4	4,9	6,1	9,3	5,7	3,7	0,9
5	3,8	5,9	7,9	4,3	2,9	1,2
6	4,1	6,5	8,4	4,8	3,3	1,3
Среднее	4,0	6,5	8,5	5,0	3,2	1,3
SD	0,6	0,5	0,8	0,5	0,3	0,1
RSD, %	15,0	7,8	8,9	9,1	9,0	8,4

Через 10 минут в среду растворения высвобождалось  $4,0 \pm 0,6$ % кларитромицина, через 20 минут –  $8,5 \pm 0,8$ %, к 60 минутам определялись следовые количества вещества.

Таблица 28 – Индивидуальные и усредненные значения кларитромицина (%), высвободившегося в раствор (рН 1,2 ± 0,05) из лекарственного препарата ВЛС3 (500 мг)

Высвобождение кларитромицина, %						
№ пробы	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1	30,5	27,4	21,4	6,3	2,2	1,0
2	29,8	25,2	19,0	5,5	1,9	0,9
3	35,7	30,8	25,2	7,3	2,3	1,0
4	34,0	23,4	22,4	5,2	2,1	1,1
5	35,2	25,2	21,6	6,5	1,9	0,9
6	34,6	27,1	18,4	6,7	2,0	1,0
Среднее	33,3	26,5	21,0	5,8	2,1	0,9
SD	2,5	2,9	1,9	0,4	0,2	0,1
RSD, %	7,6	9,6	9,1	6,9	7,9	7,7

Через 10 минут в среду растворения высвобождалось 33,3±2,5% действующего вещества, далее происходило снижение концентрации кларитромицина до следовых значений.

Таблица 29 – Индивидуальные и усредненные значения кларитромицина (%), высвободившегося в раствор (рН 1,2 ± 0,05) из лекарственного препарата ВЛС4 (500 мг)

Высвобождение кларитромицина, %						
№ пробы	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1	30,7	16,2	14,5	5,0	2,0	н/о
2	28,8	16,5	11,4	4,9	2,1	н/о
3	34,7	17,1	16,9	4,8	2,2	н/о
4	30,3	20,7	13,6	5,2	2,0	н/о
5	25,2	19,0	10,5	5,6	2,0	н/о
6	32,9	18,5	11,8	5,8	2,1	н/о
Среднее	28,8	18,0	13,3	5,2	2,1	-
SD	3,2	17,2	1,1	0,4	1,7	-
RSD, %	11,3	9,6	8,4	7,8	9,6	-

Примечание: \*н/о – не обнаружено

Через 10 минут в среду растворения высвобождалось 28,8±3,2% действующего вещества, 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  $1,2 \pm 0,05$  представлены на рисунке 17.

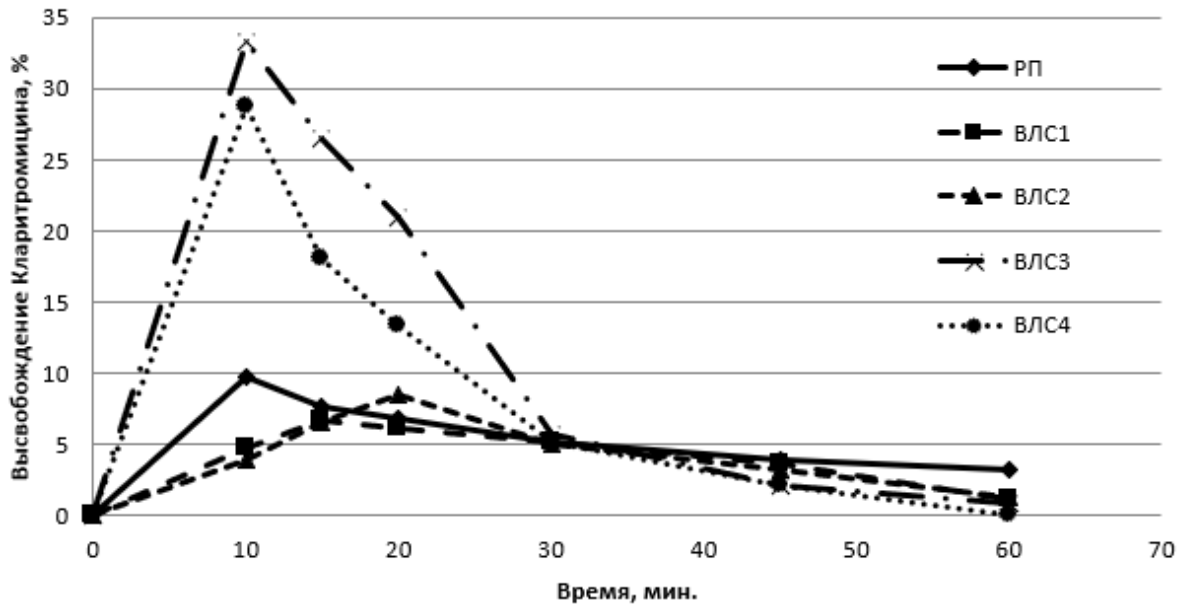


Рисунок 17 – Усредненные профили растворения ЛП, содержащих кларитромицин в среде растворения с рН  $1,2 \pm 0,05$

Как видно из представленных данных, скорость и количество высвободившегося в раствор (рН  $1,2 \pm 0,05$ ) действующего вещества из изучаемых препаратов различны.

### 3.3.2. Сравнительная кинетика высвобождения кларитромицина из изучаемых препаратов в среде растворения с рН $1,2 \pm 0,05$ и рН $4,0 \pm 0,05$

Сравнительная кинетика высвобождения кларитромицина из изучаемых препаратов в среде растворения с рН  $1,2 \pm 0,05$  и рН  $4,0 \pm 0,05$  представлена на рисунках 18–22.

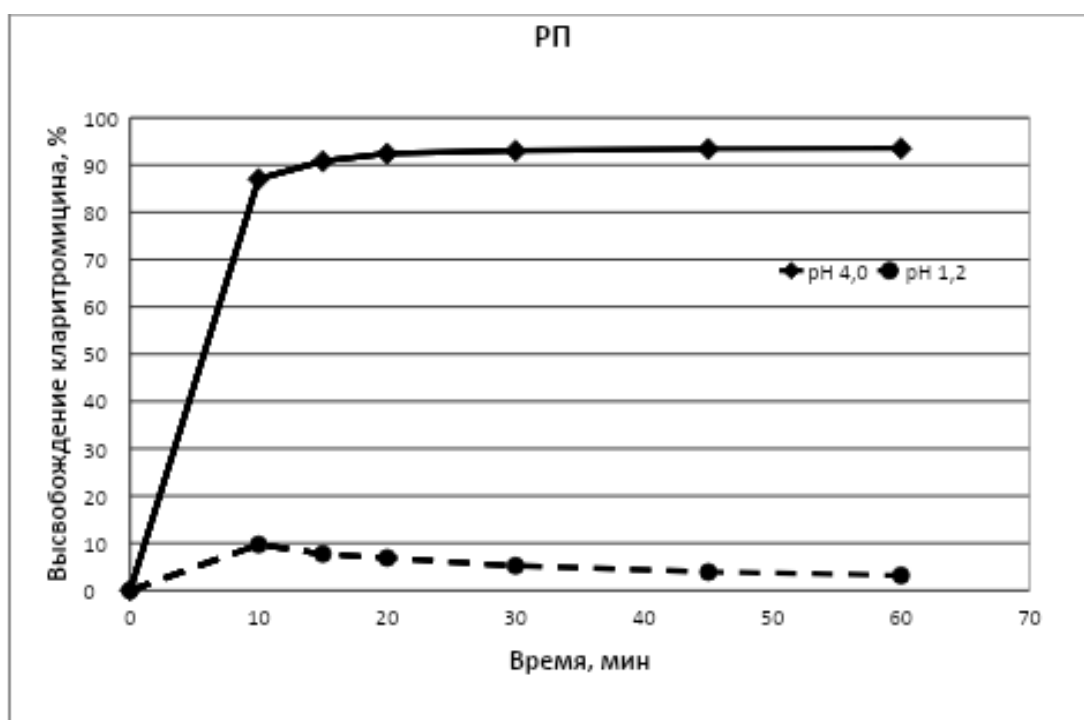


Рисунок 18 – Сравнительная кинетика высвобождения кларитромицина из препарата РП в среде растворения с pH  $1,2 \pm 0,05$  и pH  $4,0 \pm 0,05$

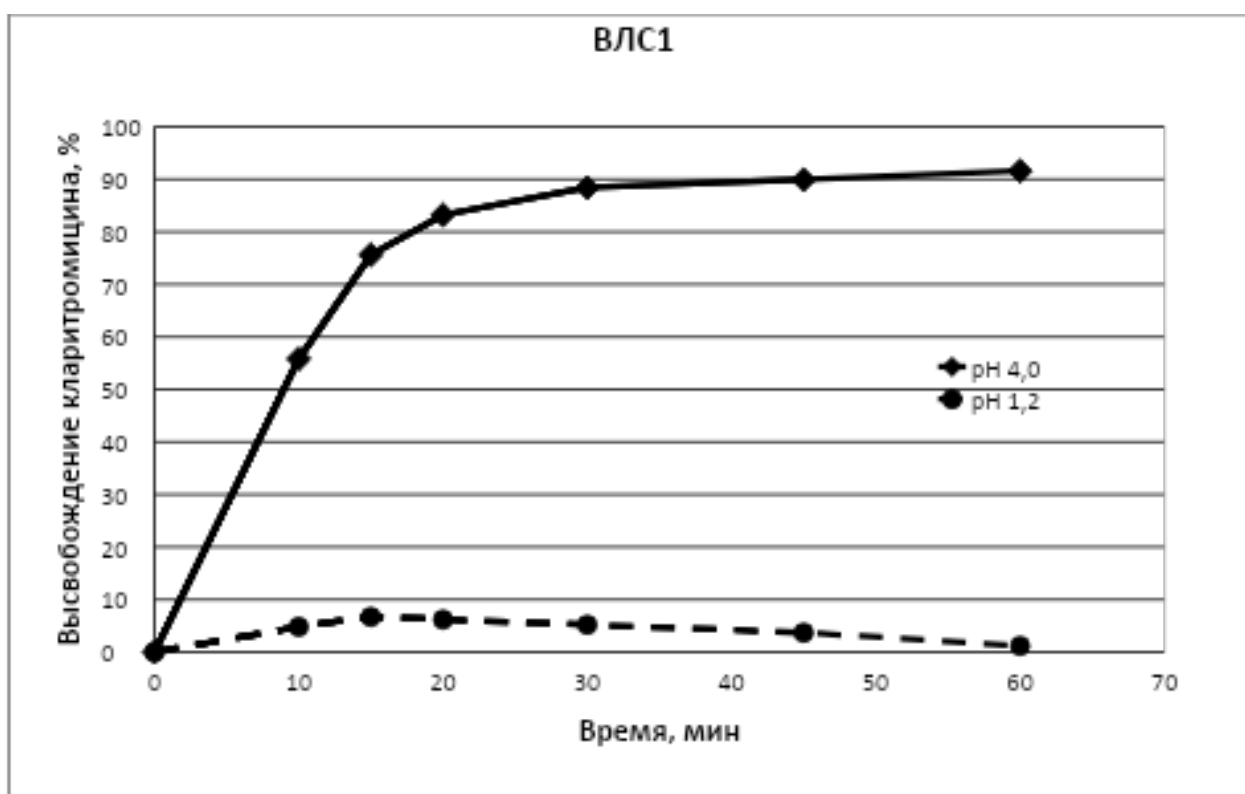


Рисунок 19 – Сравнительная кинетика высвобождения кларитромицина из препарата ВЛС1 в среде растворения с pH  $1,2 \pm 0,05$  и pH  $4,0 \pm 0,05$

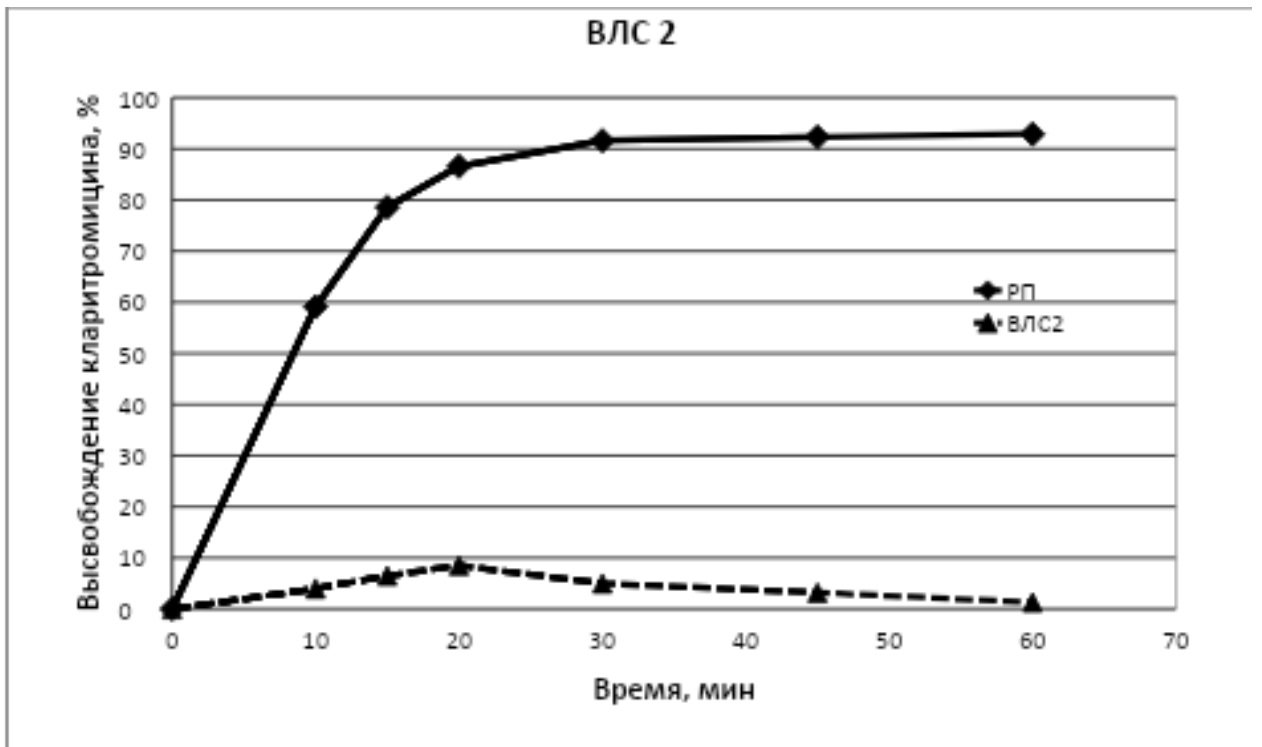


Рисунок 20 – Сравнительная кинетика высвобождения кларитромицина из препарата ВЛС2 в среде растворения с рН  $1,2 \pm 0,05$  и рН  $4,0 \pm 0,05$

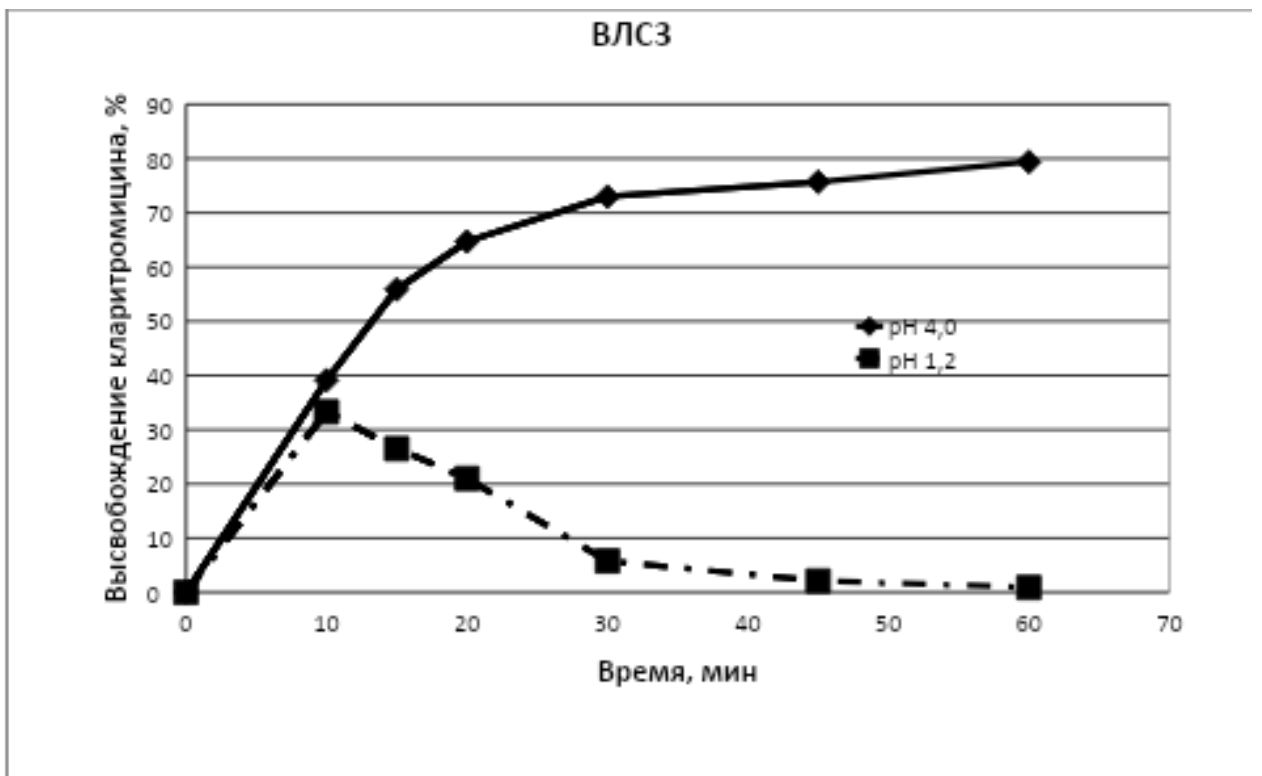


Рисунок 21 – Сравнительная кинетика высвобождения кларитромицина из препарата ВЛС3 в среде растворения с рН  $1,2 \pm 0,05$  и рН  $4,0 \pm 0,05$

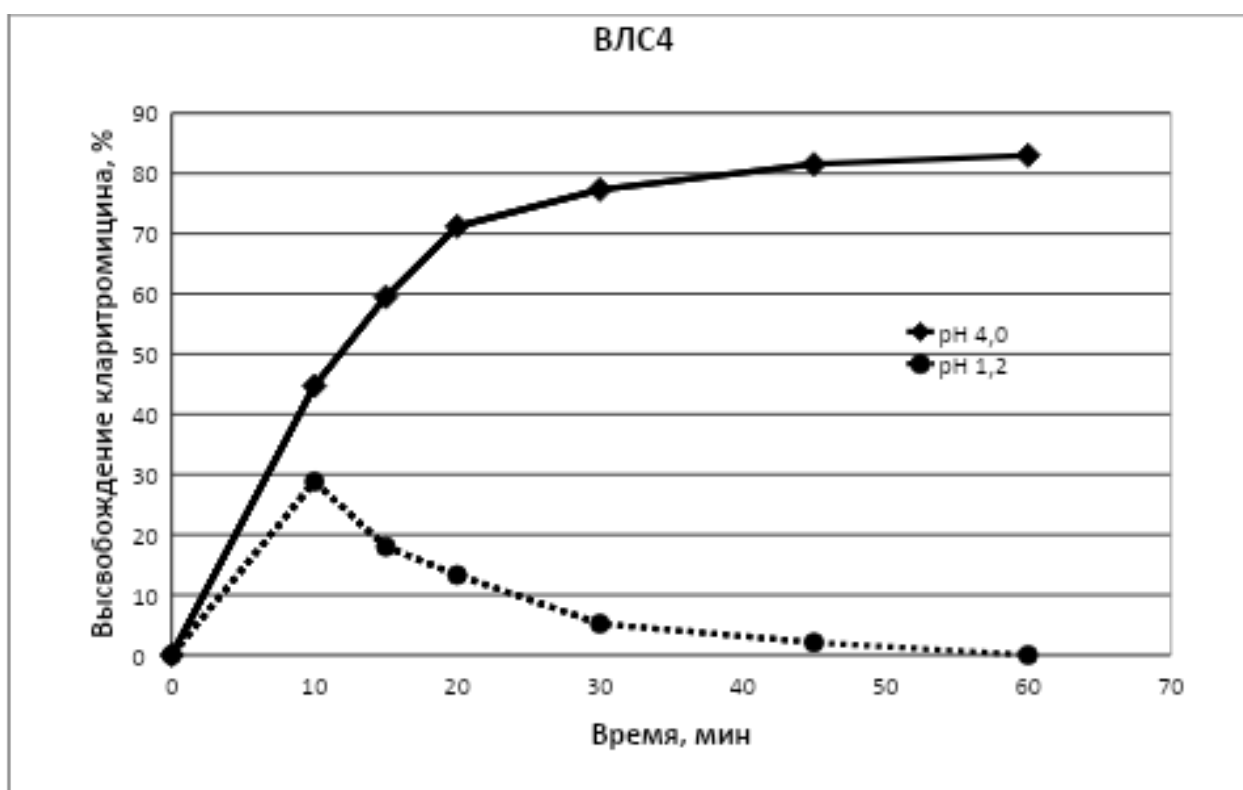


Рисунок 22 – Сравнительная кинетика высвобождения кларитромицина из препарата ВЛС4 в среде растворения с рН  $1,2 \pm 0,05$  и рН  $4,0 \pm 0,05$

Скорость и количество высвободившегося в среду растворения с рН 4,0 и рН 1,2 кларитромицина различна. По литературным данным, кларитромицин в среде растворения с рН  $1,2 \pm 0,05$  образует дериваты декладинозил кларитромицина и кларитромицин 9,12-гемикеталь [2].

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Актуальность совершенствования методов лечения КЗЗ на сегодняшний день несколько померкла в связи с более злободневными задачами системы здравоохранения, транслируемыми на сферу научных исследований и разработок. Однако перед фармацевтической отраслью Российской Федерации возникли новые вызовы, связанные с необходимостью импортозамещения, в частности обеспечения недорогими, но качественными отечественными препаратами в лекарственных формах с модифицированным высвобождением. Сегодня рынок ИПП насыщен: на лекарственные препараты, включающие омепразол (или эзомепразол), имеется 96 регистрационных удостоверений, на пантопризол – 26, на лансопризол – 7, на рабепразол – 18. У каждого МНН есть свой референтный препарат, остальные являются воспроизведенными [187].

Экспертиза лекарственных средств и оценка взаимозаменяемости проводятся в соответствии с имеющимися законодательными актами, основными из которых являются Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ [3] и 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» [4].

Поскольку Российская Федерация входит в состав Евразийского экономического союза с момента его основания, п. 4 Статьи 3. Закона об обращении лекарственных средств 61-ФЗ устанавливает приоритет законодательных и нормативных актов данного международного объединения: «Если международным договором Российской Федерации, международными договорами и актами, составляющими право Евразийского экономического союза (далее – акты, составляющие право Союза), установлены иные правила, чем те, которые предусмотрены настоящим Федеральным законом, применяются правила международного договора, правила, содержащиеся в актах, составляющих право Союза».

Согласно названным документам, «взаимозаменяемость подтверждается наличием эквивалентности качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций, лекарственных форм, эквивалентность или сопоставимость состава вспомогательных веществ, если при проведении исследования биоэквивалентности лекарственного препарата или исследования терапевтической эквивалентности лекарственного препарата доказано отсутствие клинически значимых различий фармакокинетики и (или) эффективности и безопасности лекарственного препарата для медицинского применения». «Идентичность способа введения,

способа применения и соответствие производителя лекарственного средства требованиям правил надлежащей производственной практики» нуждается в подтверждении согласно закону [3].

Фармацевтическим исследованием при оценке биоэквивалентности лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением является ТСКР с применением сред растворения с рН 1,2; 4,5 и 6,8. Данные среды широко используются в фармацевтических исследованиях, например, при проведении процедуры «Биовейвер», однако вызывает вопросы универсальность их применения при тестировании всех препаратов. Так, широко распространенной практикой, например, является индивидуальный выбор последней среды растворения со значениями рН, близкими к нейтральным или слабощелочными (обычно  $\text{pH} \leq 8,0$ ). При тестировании рабепразола используется среда с рН 8,0 и в отдельных случаях даже 9,0 [188–190].

Выбор среды растворения с рН более высоким, чем 6,8; полностью обоснован при испытании препаратов месалазина, действующее вещество которого должно высвобождаться в толстой кишке, и это обеспечивается иным, чем у всасывающихся в тонкой кишке препаратов полимерным составом кишечнорастворимых оболочек (вместо гипромеллозы фталата или сополимеров метакриловой кислоты и этилакрилата используются сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата) [191, 192].

Даже принимая во внимание предиктивные требования Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 85 (ред. от 12.04.2024) «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза», обращает на себя внимание Приложение 10 к данному документу, 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 (например, опиоидами), 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. Если наблюдается более высокая максимальная экспозиция лекарственного препарата с несоответствующим профилем модифицированного высвобождения или предполагается быстрое высвобождение дозы действующего вещества (например, отсутствие концентрации нестабильного действующего вещества в лекарственной форме, устойчивой в кислой среде желудка у некоторых субъектов исследования), необходимо доработать состав и (или) доработать метод производства лекарственного препарата для предотвращения такого биофармацевтического недостатка лекарственной формы» [4].

Нами представлены для дискуссии профессиональному сообществу инструменты для реализации возможностей исполнения этих пунктов Решения. Нами как клиническими фармакологами руководило намерение выработать консенсусный подход к определению патофизиологических факторов, которые могут влиять на основной фармакодинамический эффект и фармакокинетику ИПП, но не учитываются либо гастроэнтерологами, либо специалистами фармацевтической отрасли, и на основании этих факторов разработать патофизиологически-обоснованные модели, которые могут использоваться при тестировании воспроизведенных лекарственных препаратов в фармацевтических исследованиях.

Информационно-аналитический поиск показал нам патофизиологические факторы, не учитываемые в фармацевтических испытаниях и не визуализирующиеся в исследованиях с участием здоровых добровольцев. Это патологический дуоденогастральный рефлюкс и фармакологическая кислотосупрессия, требования к которой на фоне применения антисекреторных препаратов устанавливаются правилом Белла.

Итак, препараты омепразола, согласно Решения 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», должны тестироваться в ТСКР со средой растворения 4,5, которая моделирует условия среды желудка в постпрандиальных условиях. Однако, ИПП (кроме рабепразола) после еды не назначаются, а более адекватной с гастроэнтерологической точки зрения было бы использование среды растворения с pH 4,0, так как это пограничное значение выполненного правила Белла (нижняя граница оптимального для эпителизации эрозий в пищевом диапазоне внутрижелудочного pH), пороговое значение для диагностики

дуоденогастрального рефлюкса, значение, используемое при сравнительной оценке времени действия ингибиторов протонной помпы в клинических исследованиях, значение рН, определяющее точку золь-гель перехода муцина, важного для проникновения в его слой *H. pylori*, инициацию образования из соединений висмута трехмерных полимерных преципитатов оксихлорида и цитрата, формирующих защитную пленку из гликопротеин-висмутовых комплексов на поверхности эрозий и язв. Кроме того, рН 4,0 – самое низкое значение рН, при котором при отсутствии мочевины выживает *H. pylori*, а его подвижность утрачивается в течение 2 минут [9, 46, 164–175].

Наш выбор среди сред растворения с рН 4,0 и 4,5 был определен также тем, что среда с рН 4,0 определяет более жесткие условия тестирования кишечнорастворимых оболочек.

За признак возникновения патологического дуоденогастрального рефлюкса, характерного для пациентов с КЗЗ мы в соответствии с работой Fuchs T. R. DeMeester R. A. С соавт. (1991 г.) считали повышение внутрижелудочного рН  $\geq 7,0$  [9].

Патологический дуоденогастральный рефлюкс, во время эпизодов которого внутрижелудочные значения рН повышаются  $\geq 7,0$  – по-видимому, является фактором, обеспечивающим «сброс дозы», охарактеризованный в п. 56 Приложения 10 упомянутого Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 85. В соответствии с параметрами ПДГР, представленными в данной публикации, была выведена формула расчета в ТСКР времени патологического дуоденогастрального рефлюкса [128, 130].

Данная формула использовалась в нашем исследовании, так как патент не поддерживался к моменту начала диссертационных исследований.

Перечисленные доводы и разработки применены нами в ТСКР референтного и 10 воспроизведенных препаратов омепразола в поиске их представителей, действующее вещество которых высвобождается в моделях ПДГР и фармакологической кислотосупрессии, для дальнейшего исследования их фармакокинетики, влияния на симптомы ГЭРБ и качество жизни пациентов с НЭРБ. Названия лекарственных препаратов и их производители не приводятся во избежание юридических претензий, что является широко распространенной практикой при проведении сравнительных исследований воспроизведенных лекарственных препаратов с референтными. Следует сказать, что повод для таких формальных претензий появляется достаточно часто, так как препараты с отсроченным высвобождением, кишечнорастворимые оболочки которых кишечнорастворимыми фактически не являются, выявляются достаточно часто [1, 193, 194].

Выбранным для фармакокинетического и фармакодинамического исследования препаратам были присвоены коды оВЛС1 и оВЛС2. Референтный препарат в исследовательской документации и в готовой диссертационной работе обозначен как оРП.

Препарат оВЛС1 продемонстрировал раннее («сброс дозы») высвобождение в ТСКР-модели патологического дуоденогастрального рефлюкса, т.к. после выдерживания в растворе с  $\text{pH} = 1,2$  и перенесения в среду растворения с  $\text{pH} = 7,0$   $82,5 \pm 1,7\%$  омепразола перешло в раствор из оВЛС1 через 4 минуты; из оРП – больше 80% через 30 минут, из препарата оВЛС2 – больше 80% через 10 минут. В заданных экспериментом условиях оВЛС1 и оВЛС2 оказались фармацевтически неэквивалентными оРП. Фактор сходимости ( $f_2$ ), соответственно, составил 31,4 и 41,1 (при норме 50–100).

Препарат оВЛС2 продемонстрировал вероятную предрасположенность к самоиндукции внутрижелудочного высвобождения действующего вещества в ТСКР-модели фармакологической кислотосупрессии: после двухчасового выдерживания в растворе с  $\text{pH} 4,0$  кишечнорастворимые пеллеты имели видимые признаки повреждения и разрушения, после их перенесения в среду растворения с  $\text{pH} 7,0$  омепразол не обнаруживался в ней ни в одной временной точке. Это свидетельствовало о высвобождении кислотонеустойчивого омепразола в умеренно кислой среде с  $\text{pH} 4,0$ . Здесь следует напомнить, что достижение  $\text{pH} 4,0$  на протяжении большей части времени суток в желудке, согласно правилу Бэлла, является признаком адекватной блокады кислотопродукции омепразолом и другими ИПП. Таким образом, в условиях, имитирующих среду желудка при курсовом применении омепразола, происходит высвобождение действующего вещества из оВЛС2. Высвобождение омепразола в кислой (сильнокислой, умеренно кислой) среде делает развитие его основного фармакодинамического эффекта невозможным, так как приводит к образованию неактивных дериватов (омепразола димер, омепразола сульфид, 5-метокси-2-бензимидазол-2-тиол и др.) и не проникающих в секреторные каналцы париетальных клеток из просвета желудка нестабильных активных соединений [195–197].

В аналогичных условиях деструкции пеллет и высвобождения омепразола при  $\text{pH} 4,0$  из оРП и оВЛС1 не наблюдалось, в среде растворения с  $\text{pH} 7,0$  из оРП выделялось  $80,0 \pm 3,1\%$  омепразола через 20 минут, а из оВЛС1 –  $86,5 \pm 1,7\%$  через 5 минут. В заданных экспериментом условиях оВЛС1 и оВЛС2 оказались фармацевтически неэквивалентными оРП. Фактор сходимости ( $f_2$ ), соответственно, составил 25,2 и 0 (при норме 50–100).

Для референтного препарата омепразола оРП и двух воспроизведенных оВЛС1 и оВЛС2 с дискредитированными фармацевтическими свойствами проведено двукратное фармакокинетическое исследование (в 1 и 7 дни приема) и влияние курсового применения в суточных дозах 20 мг на симптомы ГЭРБ и качество жизни больных с НЭРБ. В группах пациентов, принимавших оРП, оВЛС1 и оВЛС2 было по 18 пациентов.

Рандомизированное исследование фармакокинетики, влияния на симптомы ГЭРБ и на качество жизни омепразола проводилось в группах пациентов с НЭРБ, получавших оРП, оВЛС1

или оВЛС2 по 20 мг/сут. Фармакокинетическое исследование проводилось на фоне приема первой дозы и на 7 день курсового применения.

Сравнительный анализ фармакокинетических параметров омепразола на фоне приема 20 мг/сут. оРП показал, что на седьмой день по сравнению с первым статистически достоверно увеличились значения  $C_{max}$  (+19,52% (845 vs 707 нг/мл);  $p < 0,0001$ ) и площади под фармакокинетической кривой  $AUC_t$  (+32,63% (2195 vs 1655 нг×ч/мл);  $p < 0,0001$ ),  $AUC_{\infty}$  (+29,01% (2468 vs 1913 нг×ч/мл);  $p < 0,0001$ ); уменьшились значения  $T_{max}$  (-13,9% (1,25 vs 1,44 ч);  $p = 0,0156$ ),  $Cl/F$  (-22,43% (8,3 vs 10,7 л/ч);  $p < 0,0001$ ),  $Vd/F$  (-20,22% (22,1 vs 27,7 л);  $p = 0,0003$ ) и  $C_{max}/AUC_t$  (-9,30% (0,39 vs 0,43 ч<sup>-1</sup>);  $p = 0,0129$ ) уменьшились.

В группе пациентов, получавших оВЛС1 на седьмой день приема 20 мг/сут. омепразола по сравнению с первым днем статистически достоверно увеличились значения  $C_{max}$  (+38,25% (665 vs 481 нг/мл);  $p = 0,0007$ ) и площади под фармакокинетической кривой  $AUC_t$  (+29,58% (1507 vs 1163 нг×ч/мл);  $p < 0,0001$ ),  $AUC_{\infty}$  (+24,15% (1712 vs 1379 нг×ч/мл);  $p = 0,0005$ ); уменьшилось значение  $Cl/F$  (-18,79% (12,1 vs 14,9 л/ч);  $p = 0,0007$ ).

В группе пациентов, получавших оВЛС2 на седьмой день приема 20 мг/сут. омепразола по сравнению с первым днем статистически достоверно снизились значения  $C_{max}$  (-12,09% (589 vs 670 нг/мл);  $p = 0,0004$ ) и площади под фармакокинетической кривой  $AUC_t$  (-18,38% (+29,58% (1354 vs 1659 нг×ч/мл);  $p < 0,0001$ ),  $AUC_{\infty}$  (-16,20% (+29,58% (1614 vs 1926 нг×ч/мл);  $p < 0,0001$ ); увеличились значения  $Cl/F$  (+21,15% (12,6 vs 10,4 л/ч);  $p < 0,0001$ ),  $Vd/F$  (+30,18% (37,1 vs 28,5 л);  $p = 0,0003$ );  $p < 0,0001$ ) и  $C_{max}/AUC_t$  (+7,50% (0,43 vs 0,40 ч<sup>-1</sup>);  $p = 0,0208$ ). Наши данные по фармакокинетике оВЛС2 с учетом фактора кислотнеустойчивости омепразола и данных ТСКР оВЛС2 утвердили нас в предположении о предрасположенности оВЛС2 к самоиндукции внутрижелудочного высвобождения действующего вещества из лекарственных форм.

Сравнение фармакокинетических показателей омепразола на фоне применения трех сравниваемых препаратов показало, что при однократном приеме для оРП были характерны статистически значимо более высокие значения  $C_{max}$ , по сравнению с оВЛС1 ( $p < 0,0001$ ),  $AUC_t$  ( $p < 0,0001$ ),  $AUC_{\infty}$  ( $p < 0,0001$ ) и более низкие  $Cl/F$  и  $Vd/F$  ( $p < 0,0001$ ). Эти же параметры были такими же статистически достоверно более высокими / низкими у оВЛС2 по сравнению с оВЛС1 ( $p < 0,0001$ ; для  $C_{max}$   $p = 0,0001$ ; для  $Vd/F$   $p = 0,0002$ ). Статистически значимых различий между оРП и оВЛС2 не было. На 7-й день исследования статистически достоверное увеличение  $C_{max}$ ,  $AUC_t$  и  $AUC_{\infty}$  у оРП и оВЛС1 и достоверное снижение этих же параметров у оВЛС2 привело к их (статистически достоверных различий) сохранению при сравнении оРП и оВЛС1 ( $p < 0,0001$ ; для  $C_{max}$   $p = 0,0328$ ), появлению при сравнении оРП и оВЛС2 ( $p < 0,0001$ ) и исчезновению между оВЛС1 и оВЛС2 [199].

Одновременно с фармакокинетическим проводилось клиническое исследование по оценке влияния оРП, оВЛС1 и оВЛС2, принимаемых по 20 мг/сут., на динамику симптомов ГЭРБ и качество жизни пациентов с НЭРБ. Было показано, что:

1. Интенсивность изжоги (оценка по шкале ВАШ) в первый день приема оРП и оВЛС2 была максимально низкой по сравнению с оВЛС1, на фоне применения которого позитивная динамика сформировалась лишь к концу исследования, а при приеме оВЛС2 интенсивность изжоги выросла к последнему дню. Так как у включенных в исследование пациентов изжога не была ежедневной, получить статистического подтверждения значимости приведенной динамики нам не удалось.

2. При отсутствии исходных статистически значимых различий сравниваемых параметров наблюдалось менее интенсивное влияние воспроизведенных препаратов омепразола на симптомы ГЭРБ (по опроснику GERD-Q:  $6,67 \pm 0,18$  баллов для оРП;  $7,94 \pm 0,22$  баллов для оВЛС1 ( $p = 0,0005$ );  $8,00 \pm 0,28$  ( $p = 0,0015$ )) и качество жизни пациентов (по опроснику GERD-HRQL:  $0,67 \pm 0,16$  для оРП;  $2,56 \pm 0,41$  для оВЛС1 ( $p = 0,0007$ );  $2,89 \pm 0,32$  для оВЛС2 ( $p < 0,0001$ )).

3. Проведенный сравнительный анализ 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 также демонстрирует статистически значимые изменения в изучаемом показателе ( $\Delta\%$ ) по сравнению с исходным уровнем во всех трех исследуемых группах на основе опросника GERD-Q. Однако сравнение групп демонстрирует градацию в эффекте: группа оРП показала наибольшее и наиболее консистентное снижение ( $M = -25\%$ ,  $IQR = -25\% - -12,5$ , все  $\Delta\% < 0$ ), оВЛС1 – умеренное снижение с высокой вариабельностью ( $M = -12,5\%$ ,  $IQR = -22,2\%$ , включая положительные  $\Delta\%$ ), а оВЛС2 – наименьшее медианное снижение ( $M = -10\%$ ,  $IQR = -12,5\%$ ) при наличии как снижения, так и отсутствия значимого улучшения у отдельных пациентов группы. статистически значимое снижение баллов GERD-Q (оРП:  $p < 0,001$ ; оВЛС1:  $p = 0,003$ ; оВЛС2:  $p = 0,021$ ).

4. Проведенный сравнительный анализ медианных значений, IQR и относительных изменений ( $\Delta\%$ ) динамики баллов опросника GERD-HRQL на фоне применения омепразола разных производителей по 20 мг/сут в группах оРП, оВЛС1, оВЛС2, представленный в таблице 18, продемонстрировал статистически значимое снижение баллов по опроснику GERD-HRQL ( $\Delta\%$ ) во всех трех исследуемых группах. При этом наблюдалась четкая градация эффекта: группа оРП продемонстрировала максимальное и наиболее стабильное улучшение клинической картины на основании динамики снижения баллов опросника ( $M = -90,9\%$ ,  $IQR = -100\% - -87,5\%$ ,  $p < 0,001$ ). В группе оВЛС1 зафиксировано умеренное снижение баллов опросника ( $M = -64,3\%$ ,  $IQR = -75,0\% - -57,1\%$ ,  $p = 0,002$ ), однако с заметно большей вариабельностью результатов. Группа оВЛС2 показала наименьшее медианное снижение ( $M = -58,3\%$ ,  $IQR = -75,0\% - -54,5\%$ ,

$p < 0,0001$ ) при наличии как выраженной динамики, так и минимальных изменений у части пациентов. Полученные данные свидетельствуют о статистически значимом влиянии всех исследуемых препаратов ( $p < 0,01$ ) на клинические проявления НЭРБ, но с существенными различиями в степени и стабильности эффекта, оцениваемыми нами по GERD- HRQL. Наибольшая эффективность и предсказуемость результата отмечена для группы оПП, тогда как оВЛС2 показал наименьшую медианную эффективность при максимальном разбросе индивидуальных результатов.

Таким образом, воспроизведенные препараты омепразола, для которых ранее было показано влияние моделей патологического дуоденогастрального рефлюкса и фармакологической кислотосупрессии на стабильность лекарственных форм при изменениях внутрижелудочного pH, вызванных этими патофизиологическими явлениями, и снижение параметров абсорбции по сравнению с референтным препаратом, оказывали менее интенсивное у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью влияние на симптомы ГЭРБ по результатам заполнения опросника GERD-Q и на показатели качества жизни по результатам заполнения опросника GERD-HRQL.

Ранее рядом исследователей ранее показано, что уменьшение показателей абсорбции ИПП приводит к уменьшению времени удержания внутрижелудочного pH выше 4 – суррогатный параметр, который используется в клинических исследованиях для оценки клинической эффективности ИПП. В работе Серебровой С.Ю. (2002 г.) показано, что на фоне однократного приема воспроизведенного лансопризола время у пациентов с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки была снижена абсорбция препарата, и время превышения внутрижелудочного pH  $> 3,0$  (даже не pH  $> 4,0$ ) составило от 1 до 5 часов [141–143].

Вызывает обоснованное сомнение достаточность такой интенсивности фармакологической кислотосупрессии, например, для реализации антибактериального эффекта кислотонеустойчивого кларитромицина в схемах эрадикации *H. pylori*. Поэтому следующим направлением диссертационного исследования было изучение высвобождения кларитромицина из лекарственных форм в среды растворения со значениями pH при состоявшейся (pH 4,0) и нереализованной (pH 1,2) фармакологической кислотосупрессии.

В ТСКР референтного и воспроизведенного препаратов кларитромицина в среду растворения с pH 4,0 переходило до  $93,5 \pm 1,3\%$  кларитромицина из РП, до  $91,6 \pm 1,2\%$  из ВЛС1, до  $92,9 \pm 2,0\%$  из ВЛС2, до  $79,4 \pm 1,2\%$  из ВЛС3, до  $83,0 \pm 0,6$  из ВЛС4. Фактор сходимости ( $f_2$ ) в парах РП–ВЛС1, РП–ВЛС2, РП–ВЛС3, РП–ВЛС4 составил соответственно 41,3; 44,8; 26,6; 30,2 при норме 50–100, что говорит о несопоставимости профилей растворения, препараты не были эквивалентными в заданных условиях. При этом в среде высвобождения с pH 1,2 через 10–20 мин. Экспозиции детектировалось до  $9,7 \pm 1,2\%$  кларитромицина из РП со снижением к 60-й

минуте до  $3,2 \pm 0,2\%$ ; до  $6,7 \pm 0,4\%$  из ВЛС1 со снижением до  $1,2 \pm 0,2$ ; до  $8,5 \pm 0,8\%$  из ВЛС2 со снижением до  $1,3 \pm 0,1$ ; до  $33,3 \pm 2,5\%$  из ВЛС3 со снижением до  $0,9 \pm 0,1$ ; до  $28,8 \pm 3,2$  из ВЛС4 со снижением до неопределяемых значений. Снижение концентраций кларитромицина в растворе с рН 1,2, моделирующем нереализованную фармакологическую кислотосупрессию, подтверждает факт кислотонеустойчивости кларитромицина. По известным данным, кларитромицин в кислой среде образует дериваты декладинозил кларитромицина и кларитромицин 9,12-гемикеталь [2].

Критическое снижение количества высвобождающегося в желудке кларитромицина при неэффективной блокаде кислотопродукции может служить фактором формирования псевдорезистентности *H. pylori* к данному макролиду при использовании соответствующих схем эрадикации. В информационно-аналитической части своей работы мы не увидели возможности и необходимости выделения новых уточняющих параметров ТСКР-оценки влияния каких-либо патофизиологических факторов на взаимозаменяемость препаратов кларитромицина, но в процессе выполнения диссертационного исследования пришли к выводу, что даже при доказанной биоэквивалентности и взаимозаменяемости эффективность препаратов кларитромицина будет зависеть от биофармацевтических свойств взаимодействующих с ним ИПП с их способностью к эффективной блокаде кислотопродукции [201, 202].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в диссертационном исследовании результаты демонстрируют критическую важность применения дополнительных к стандартным фармакопейным тестов при оценке биоэквивалентности кишечнорастворимых лекарственных форм, в частности, омепразола. Использованная методика ТСКР с моделями фармакологической кислотосупрессии и патологического дуоденогастрального рефлюкса позволяет выявлять скрытые дефекты воспроизведенных препаратов омепразола, которые не обнаруживаются в ходе стандартных регистрационных испытаний. В контексте политики импортозамещения работа акцентирует внимание на том, что формальное доказательство биоэквивалентности в исследованиях с участием здоровых добровольцев не гарантирует одинаковой клинической эффективности референтного и воспроизведенных препаратов омепразола у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями.

Предложено альтернативное объяснение для ряда случаев неэффективности эрадикации *H. pylori*: низкое качество препаратов омепразола, не обеспечивающих необходимой кислотосупрессии, может приводить к деградации кислотонеустойчивого кларитромицина в желудке и к отсутствию его антибактериального эффекта.

Комплексный эмпирико-теоретический сравнительный подход к рассмотрению фармацевтических свойств, фармакокинетики и результатов применения референтного и воспроизведенных препаратов омепразола у пациентов с НЭРБ является весомым вкладом в проблему обеспечения стабильно высокой клинической эффективности препаратов омепразола разных производителей при КЗЗ.

## 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  $AUC_{\infty}$ ). 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  $AUC_{\infty}$ ) и оВЛС2 ( $p < 0,0001$  для  $C_{\max}$ ,  $AUC_t$  и  $AUC_{\infty}$ ).

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  $\text{pH}=1,2$ , моделирующей нереализованную фармакологическую кислотосупрессию в желудке, по сравнению со средой с  $\text{pH} = 4,0$ , 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 сильноокислой 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТФ	– аденозинотрифосфат
ВЛС	– воспроизведенное лекарственное средство
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВЭЖХ	– высокоэффективная жидкостная хроматография
ВЭЖХ/МС	– высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
ГЭРБ	– гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ФЛРБ	– фаринголарингеальная рефлюксная болезнь
ДИ	– доверительный интервал
ИМТ	– индекс массы тела
ИПП	– ингибиторы протонной помпы
КЗЗ	– кислотозависимые заболевания
ЛП	– лекарственный препарат
ЛС	– лекарственное средство
ММК	– Мигрирующий моторный комплекс
МНН	– международное непатентованное наименование
НЭРБ	– неэрозивная рефлюксная болезнь
НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
ПДГР	– патологический дуоденогастральный рефлюкс
РП	– референтный лекарственный препарат
рРНК	– рибосомная рибонуклеиновая кислота
ТСКР	– тест сравнительной кинетики растворения
УДТ	– уреазный дыхательный тест
ФЗ	– Федеральный закон
AUC	– площадь под фармакокинетической кривой
$C_{\max}$	– максимальная концентрация
$C_{\max}/AUC$	– соотношение максимальной концентрации к площади под фармакокинетической кривой (более точный показатель для оценки скорости абсорбции, чем $C_{\max}$ )
Cl/F	– кажущийся общий плазменный клиренс
CV	– коэффициент вариации
f <sub>2</sub>	– фактор сходимости

GERD- HRQL	– Опросник для оценки качества жизни у больных с ГЭРБ
GERD-Q	– опросник для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
GMP	– Стандарт «Надлежащая производственная практика»
HCl	– хлористоводородная кислота
$K_a$ , $K_{abc}$	– константа адсорбции
MALT-	– MALT-лимфомы лимфомы типа MALT (mucosa-associated lymphoid tissue)
MRT	– среднее время удерживания омепразола
pH	– водородный показатель
RSD	– относительное стандартное отклонение
RSI	– опросник «Индекс симптомов рефлюкса» (Reflux symptom index)
SD	– стандартное отклонение
$T_{max}$	– время достижения максимальной концентрации
$T_{1/2}$	– период полувыведения
$t_{уд}$	– время удерживания хроматографического пика
Vd/F	– зависимый от абсорбции кажущийся объем распределения

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Assessment of the pharmaceutical quality of omeprazole capsule brands marketed in Egypt / A. El Sayed, N. A. Boraie, F. A. Ismail [et al.] // *Eastern Mediterranean Health Journal*. – 2007. – Vol. 13. – № 6. – P. 1369–1377.
2. Manani, R. O. Pharmaceutical equivalence of clarithromycin oral dosage forms marketed in Nairobi County, Kenya / R. O. Manani, K. O. Abuga, H. K. Chepkwony // *Sci Pharm*. – 2017. – Vol. 85. – № 2. – P. 21.
3. Российская Федерация. Законы. Об обращении лекарственных средств : Федеральный закон № 61-ФЗ : [принят Государственной думой 24 марта 2010 года : одобрен Советом Федерации 31 марта 2010 года ноября 2010 года]. – Москва : Юридическая литература, 2010. – 145 с. – Текст : непосредственный.
4. Евразийский экономический союз. Решение. Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 85 [принято Советом Евразийской экономической комиссии 3 ноября 2016 года : редакция от 12 апреля 2024 года]. – Москва : ЕЭК, 2024. – 67 с. – Текст : непосредственный.
5. The Enteric Nervous System and Its Emerging Role as a Therapeutic Target / M. A. Fleming 2nd, L. Ehsan, S. R. Moore, D. E. Levin // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 1–15.
6. Леушина, Е. А. Современное представление о моторно–эвакуаторных нарушениях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (обзор литературы) / Е. А. Леушина, Е. Н. Чичерина // *Лечащий врач*. – 2015. – № 8. – С. 31–35.
7. Impact of gastrointestinal physiology on drug absorption in special populations – An UNGAP review / C. Stillhart, K. Vučićević, P. Augustijns [et al.] // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2020. – Vol. 147. – P. 105291.
8. Дуоденогастральный рефлюкс и фармакологическая кислотосупрессия как факторы, лимитирующие взаимозаменяемость препаратов рабепразола натрия / С. Ю. Сереброва, А. Б. Прокофьев, Л. М. Красных [и др.] // *Лечащий врач*. – 2016. – № 2. – С. 45–50.
9. Computerized identification of pathologic duodenogastric reflux using 24-hour gastric pH monitoring / K. H. Fuchs, T. R. DeMeester, R. A. Hinder [et al.] // *Ann Surg*. – 1991. – Vol. 213. – № 1. – P. 13–20.

10. Физиология пищеварения : учебно-методическое пособие / составители З. К. Вымятина, Е. Ю. Просекина. – 1-е изд. – Томск : ТГУ, 2014. – 94 с. – Текст : непосредственный.
11. Маев, И. В. Фундаментальные основы кислотопродукции в желудке / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, А. В. Заборовский // Медицинский совет. – 2018. – № 3. – С. 7–14.
12. Литвицкий, П. Ф. Патофизиология : учебник : в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – Т. 2. – 792 с. – ISBN 978-5-9704-3698-1 (т. 2). – Текст : непосредственный.
13. Upper Gastrointestinal (GI) pH in Young, Healthy Men and Women / J.B. Dressman, R. R. Berardi, L. C. Dermentzoglou [et al.] // Pharmaceutical Research. – 1990. – Vol. 7. – № 7. – P. 756–761.
14. Investigation of pH and Temperature Profiles in the GI Tract of Fasted Human Subjects Using the Intellicap® System / M. Koziolk, M. Grimm, D. Becker [et al.] // J Pharm Sci. – 2015. – Vol. 104. – № 9. – P. 2855–2863.
15. Лопина, О. Д. Основные фармакокинетические характеристики ингибиторов протонного насоса и эффективность их действия : пособие для врачей / О. Д. Лопина, С. Ю. Сереброва. – Москва : ООО «Принталлогги», 2016. – 40 с. – Текст : непосредственный.
16. Тарасова, Л. В. Изжога – актуальные аспекты дифференциальной диагностики и лечения / Л. В. Тарасова, Д.И. Трухан // Медицинский альманах. – 2013. – Vol. 25. – № 1. – С. 91–95.
17. High salt intake is associated with atrophic gastritis with intestinal metaplasia / J. H. Song, Y. S. Kim, N. J. Heo [et al.] // Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. – 2017. – Vol. 26. № 7. – P. 1050–1055.
18. Alcohol consumption and the risk of gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis / J. Pan, L. Cen, W. Chen [et al.] // Alcohol and Alcoholism. – 2019. – Vol. 54. – № 1. – P. 62–69.
19. Camilleri, M. Gastrointestinal Complications of Obesity / M. Camilleri, H. Malhi, A. Acosta // Gastroenterology. – 2017. – Vol. 152. – № 7. – P. 1656–1670.
20. Influence of metabolic syndrome on upper gastrointestinal disease / M. Sogabe, T. Okahisa, T. Kimura [et al.] // Clinical Journal of Gastroenterology. – 2016. – Vol. 9. – № 4. – P. 191–195.
21. Mun, E. Cross-sectional association between long working hours and endoscopic gastritis: The Kangbuk Samsung Health Study / E. Mun, Y. Lee, W. Lee, S. Park. // BMJ Open. – 2021. – Vol. 11. № 9. – P. e045218.
22. Relationship of shift work with endoscopic gastritis among workers of an electronics company / S. Lee, C. H. Chae, C. Park [et al.] // Scand J Work Environ Health. – 2020. – Vol. 46. – № 2. – P. 186–194.

23. Shih, A. R. Drug-induced pathology of the upper gastrointestinal tract / A.R. Shih, J. Misdraji // *Diagnostic Histopathology*. – 2017. – Vol. 23. – № 2. – P. 51–58.
24. Хронический гастрит: от гистологического протокола до обоснования этнопатогенетической терапии / И. В. Долгалёв, Е. Н. Карева, Е. А. Лялюкова [и др.] // *Лечащий врач*. – 2021. – № 2. – С. 30–34.
25. Yaseri, H. F. Gender is a risk factor in patients with gastroesophageal reflux disease / H. F. Yaseri // *Med J Islam Repub Iran*. – 2017. – Vol. 31. – № 1. – P. 345–350.
26. Helicobacter pylori Infection in Geriatric Patients: Current Situation and Treatment Regimens / Q. Huang, X. Jia, Y. Chu [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 713908.
27. Осипенко, М. Ф. Кислотозависимые заболевания и возраст / М. Ф. Осипенко, Е. А. Бикбулатова // *Consilium Medicum*. – 2011. – № 13 (8). – С. 16–20.
28. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, А. С. Трухманов [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2020. – Т. 30 – № 4. – С. 70–97.
29. Маев, И. В. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый, Р. И. Шабуров // *Терапевтический архив*. – 2019. – № 8. – С. 4–11.
30. Эпидемиологические особенности патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта среди населения Санкт-Петербурга / Т. М. Чиркина, Б. И. Асланов, Ю. В. Коковина, И. Г. Бакулин // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2020. – № 5. – С. 42–46.
31. Клименко, А. А. Helicobacter pylori: история открытия / А. А. Клименко, Е. В. Трофимова // *Клиницист*. – 2006. – № 3. – С. 68–70.
32. История открытия бактерии Helicobacter pylori / Д. С. Бордин, М. И. Шенгелия, В. А. Иванова, И. Н. Войнован // *Терапевтический архив* – 2022. – № 2. – С. 283–288.
33. Helicobacter pylori как фактор риска рака желудка: доказательная база и стратегия первичной профилактики / И. Н. Войнован, Ю. В. Эмбутниекс, Д. В. Мареева [и др.] // *Альманах клинической медицины*. – 2019. – № 6. – С. 535–547.
34. Helicobacter pylori: клиническое значение и принципы диагностики / Д. С. Бордин, М. И. Шенгелия, В. А. Иванова, И. Н. Войнован // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2022. – Т. 11. – № 1. – С. 119–129.
35. Бордин, Д. С. Ошибки диагностики и лечения инфекции Helicobacter pylori: в преддверии новых согласительных документов / Д. С. Бордин // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2021. – № 9. – С. 5–14.

36. Бордин, Д. С. Готовы ли врачи первичного звена соблюдать протоколы диагностики и лечения за- болеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: результаты опроса 2020–2021 годов. / Д. С. Бордин, Т. С. Кролевец, М. А. Ливзан // Альманах клинической медицины. – 2021. – Т. 49. – № 7. – С. 455–468.
37. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori* : методические рекомендации № 39 : утверждены Департаментом здравоохранения города Москвы 14 июля 2019 года. – Москва, 2019. – 45 с. – Текст : непосредственный.
38. Sheptulin, A. A. The Main Statements of the Consensus “Maastricht VI” (2022) on the Diagnosis and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection / A. A. Sheptulin // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2022. – Vol. 32. – № 5. – P. 85–92.
39. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report / P. Malfertheiner, F. Megraud, T. Rokkas, J. P. Gisbert // Gut. – 2022. – Vol. 71. – № 9. – P. 1724–1762.
40. Маев, И. В. Внутренние болезни : учебник / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Р. А. Аивазова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 800 с. – ISBN 978-5-00159-513-9. – Текст : непосредственный.
41. “HELICARB” – первый российский дыхательный тест с <sup>13</sup>C-мочевинной 99 % обогащения на *Helicobacter pylori*: от идеи до регистрации / Р. Г. Плавник, С. И. Рапопорт, К. Р. Плавник [и др.] // Клиническая медицина. – 2017. – № 1. – С. 78–84.
42. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2–2000 Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Mégraud, C. O’Morain, A. P. Hungin // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2002. – Vol. 16. – № 2. – P. 167–180.
43. Pimanov, S. I. Updated the Maastricht VI/Florence Consensus recommendations for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: A review / S. I. Pimanov, E. V. Makarenko // Consilium Medicum. – 2023. – Vol. 24. – № 12. – P. 851–859.
44. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) как инструмент для оценки и улучшения клинической практики в Москве / Д. С. Бордин, И. Н. Войнован, Ю. В. Эмбютниекс [и др.] // Терапевтический архив – 2020. – № 2. – С. 12–18.
45. Место кларитромицина в современных схемах эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* / Сереброва С. Ю., Карева Е. Н., Кургузова Д. О. [и др.] // Медицинский совет. – 2023. – № 8. – С. 68–76.
46. Bell, N. J. V. Role of gastric acid suppression in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease / N. J. V. Bell, R. H. Hunt // Gut. – 1992. – Vol. 33. – № 1. – P. 118–124.
47. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis / N. Chiba, C. J. De Gara, J. M. Wilkinson, R.H. Hunt // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 112. – № 6. – P. 1798–1810.

48. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus / N. Vakil, S. V. van Zanten, P. Kahrilas [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 101. – № 8. – P. 1900–1920.
49. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease—where next? / R. Fass, M. Shapiro, R. Dekel, J. Sewell // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2005. – Vol. 22. – No. 2. – P. 79–94.
50. Дехнич, Н. Н. Ингибиторы протонной помпы в терапии кислотозависимых заболеваний / Н. Н. Дехнич // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2011. – № 1. – С. 45–50.
51. Лапина, Т. Л. Ингибиторы протонной помпы: как оптимизировать лечение кислотозависимых заболеваний / Т. Л. Лапина // *Русский медицинский журнал*. – 2003. – Т. 11. – № 5. – С. 18–21.
52. Кляритская, И. Л. Применение блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов в гастроэнтерологии / И. Л. Кляритская, М. Г. Курченко // *Крымский терапевтический журнал*. – 2005. – №1. – С. 25–30.
53. Рациональный выбор ингибитора протонной помпы у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты / Е. Н. Карева, С. Ю. Сереброва, Н. В. Павлова [и др.] // *Трудный пациент*. – 2020. – Т. 18. – № 4. – С. 17–20.
54. Селиванова, Г. Б. Фармакотерапия кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта с позиции выбора ингибитора протонной помпы / Г. Б. Селиванова, Н. Г. Потешкина // *Лечебное дело*. – 2021. – № 1. – С. 62–68.
55. Proton pump inhibitor use: systematic review of global trends and practices / L. G. T. Shanika, A. Reynolds, S. Pattison, R. Braund // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2023. – Vol. 79. – № 9. – P. 1159–1172.
56. Скворцова, Т. А. Применение омепразола в отечественной педиатрической практике / Т. А. Скворцова, Г. Ю. Кнорринг, Е. Н. Карева // *Doctor.Ru*. – 2021. – № 10. – С. 39–43.
57. Минушкин, О. Н. Омепразол в терапии кислотозависимых заболеваний / О. Н. Минушкин, Л. В. Масловский // *Медицинский совет. Гастроэнтерология*. – 2015. – №13. – С. 7–12.
58. Off Label Use of Proton Pump Inhibitors and Economic Burden in Chinese Population: A Retrospective Analysis Using Claims Database / X. Hu, X. You, X. Sun [et al.] // *Value in Health*. – 2018. – Vol. 21. – P. 44–45.
59. Фарбер, А. В. Ингибиторы протонного насоса: ситуации OFF LABEL / А. В. Фарбер, Е.Л. Никонов // *Ремедиум*. – 2010. – № 2. – С. 26–37.
60. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России: офиц. сайт. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 17.12.2023).

61. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике / Д. Н. Андреев, Д.Т. Дичева, И. В. Маев [и др.] // Терапевтический Архив. – 2017.– № 2. – С. 85–90.
62. Калий-конкурентные ингибиторы протонной помпы - состояние и перспективы использования / Э. А. Ортенберг, М. В. Ляпина, Е. Ф. Дороднева [и др.]// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 4. – С. 86–92.
63. Malfertheiner, P. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consensus report / P. Malfertheiner // Gut. – 1997. – Vol. 41. – № 1. – P. 8–13.
64. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The maastricht III consensus report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // Gut. – 2007. – Vol. 56. – № 6. – P. 772–781.
65. Management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht IV/ Florence consensus report / P. Malfertheiner, F. Megraud, T. Rokkas [et al.] // Gut. – 2022. – Vol. 61. – № 5. – P. 646–664.
66. Management of *Helicobacter pylori* infection–the Maastricht V/Florence consensus report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C.A. O'Morain [et al.] // Gut. – 2017. – Vol. 66. – № 1. – P. 6–30.
67. Современные тенденции эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*/ Д. Н. Андреев, Д. С. Бордин, К. А. Никольская [и др.] // Медицинский совет. – 2023.– № 8. – С. 18–27.
68. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26 – № 2. – С. 1–157.
69. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study / M. A. Khan, M. J. Hashim, H. Mustafa [et al.] // Cureus. – 2020. – Vol. 12. – № 7. – P. 93–94.
70. *Helicobacter pylori* infection is associated with type 2 diabetes, not type 1 diabetes: An updated meta-analysis / J. Z. Li, J. Y. Li, T. F. Wu [et al.] // Gastroenterology Research and Practice. – 2017. – Vol. 20. – P. 5715403.
71. Эффективность эрадикационной терапии 1-й линии инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. / И. В. Маев, А. М. Мкртумян, Л. Г. Бектемирова [и др.] // Терапевтический Архив – 2022. – № 2. – С. 175–180.
72. Оценка антибиотикочувствительности *Helicobacter pylori* у больных стабильной стенокардией с сопутствующей гастродуоденальной патологией / М. Н. Приходько, Л. О. Приходько, Е. П. Колеватых [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 3 – С. 34–40.
73. Мониторинг клинической и эндоскопической картины у больных стабильной стенокардией, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Ж. Г. Симонова,

М. Н. Приходько, Е. М. Шульгина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 6. – С. 9–14.

74. Camara–Lemarroy, C.R. Gastrointestinal complications after ischemic stroke / C. R. Camara–Lemarroy, B. E. Ibarra–Yruegas, F. Gongora–Rivera // Journal of the Neurological Sciences. – 2014. – Vol. 346. – № 1–2. – P. 20–25.

75. Drug absorption may be delayed after stroke: Results of the paracetamol absorption test / P. Crome, M. Rizeq, S. George [et al.] // Age Ageing. – 2001. – Vol. 30. – № 5. – P. 399–402.

76. Helicobacter pylori Infection Acts as an Independent Risk Factor for Intracranial Atherosclerosis in Women Less Than 60 Years Old / Y. Guo, C. Xu, L. Zhang [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2021. – Vol. 8. – P. 67–70.

77. Влияние полиморфизмов CYP2C19 на эффективность тройной эрадикационной терапии на основе ИПП у пациентов–славян с язвенной болезнью: мета–анализ / Н.П. Денисенко, Д.А. Сычев, Ж.М. Сизова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 11. – С. 11–16.

78. Effects of CYP2C19 genetic polymorphisms on the cure rates of H. pylori in patients treated with the proton pump inhibitors: An updated meta–analysis / X. Zhao, Z. Zhang, F. Lu [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2022. – Vol. 13. – P. 860–870.

79. Effects of CYP2C19 Loss–of–Function Variants on the Eradication of H. pylori Infection in Patients Treated with Proton Pump Inhibitor–Based Triple Therapy Regimens: A Meta–Analysis of Randomized Clinical Trials / H. L. Tang, Y. Li, Y. F. Hu [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – № 4. – P. e62162.

80. Emphasizing the importance of successful eradication of Helicobacter pylori on initial treatment. / Z. Zhong, B. Zhan, B. Xu, H. Gao // Am J Cancer Res. – 2022. – Vol. 12. – № 3. – P. 1350–1358.

81. Polivanova, T. V. The prevalence of Caga helicobacter pylori and characteristics of an associated gastritis in schoolchildren in the republic of Tyva / T. V. Polivanova, V. A. Vshivkov // Russian Pediatric Journal. – 2019. – Vol. 20. – № 1. – P. 19–23.

82. Лоскутова, К. С. Изменения слизистой оболочки антрального отдела желудка / К. С. Лоскутова // Вестник ЯГУ. – 2006. – Т. 3. – № 1. – С. 45–49.

83. Huerta–Franco, M. R. Ethnic/racial differences in gastrointestinal symptoms and diagnosis associated with the risk of Helicobacter pylori infection in the US / M. R. Huerta–Franco, J. W. Banderas, J. E. Allsworth // Clin Exp Gastroenterol. – 2018. – Vol. 11. – P. 39–49.

84. European Registry on Helicobacter pylori Management (Hp–EuReg): Most relevant results for clinical practice / O. P. Nyssen, L. Moreira, N. García–Morales [et al.] // Frontiers in Gastroenterology. – 2022. – Vol. 1. – P. 1–10.

85. IQVIA : official website. The True Value of Generic Medicines [Electronic resource] – URL: <https://www.iqvia.com/library/white-papers/beneath-the-surface-unravelling-the-true-value-of-generic-medicines> (дата обращения: 08.10.2024).

86. Улумбекова, Г. Э. Анализ рынка лекарственных препаратов / Г. Э. Улумбекова, А. В. Калашникова // Высшая школа организации и управления здравоохранением : науч.-практ. рецензируемый журн. – 2018. – № 1 – [Электрон. версия] - URL: <https://vshouz.ru/journal/2018-god/analiz-rynka-lekarstvennykh-preparatov-v-rf/> (дата обращения: 19.07.2019).

87. Zheng, J. On safety margin for drug interchangeability / J. Zheng, S. C. Chow, F. Song // *J Biopharm Stat.* – 2017. – Vol. 27. – № 2. – P. 231–243.

88. Johnston, A. Substandard drugs: A potential crisis for public health / A. Johnston, D.W. Holt // *Br J Clin Pharmacol.* – 2014. – Vol. 78. – № 2. – P. 218–243.

89. Взаимозаменяемость препаратов – клиническая эффективность, безопасность / С. К. Зырянов, С. Б. Фитилев, И. И. Шкрёбнева [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2017. – Т. 9 – № 1. – С. 4–10.

90. Bioequivalence evaluation of two omeprazole enteric-coated formulations in humans / A. Farinha, A. Bica, J. P. Pais [et al.] // *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 1999. – Vol. 7. – № 4. – P. 319–323.

91. Richards, J. P. Estudio de biodisponibilidad relativa de dos formulaciones orales de omeprazol tras la administracion en dosis repetidas a voluntarios sanos / J. P. Richards // *Gastroenterol Hepatol.* – 1999. – Vol. 22. – № 4. – P. 175–180.

92. Bioequivalence between omeprazole MUPS 20 mg as tablet and omeprazole MUPS 20 mg as tablet encapsulated in a hard gelatine capsule / R. Schaltenbrand, R. Huber, C. A. Cotoraci [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther.* – 2001. – Vol. 39. – № 10. – P. 437–444.

93. Acid-suppressive effects of generic omeprazole: Comparison of three brands of generic omeprazole with original omeprazole / T. Shimatani, M. Inoue, T. Kuroiwa [et al.] // *Digestive and Liver Disease.* – 2006. – Vol. 38. – № 8. – P. 554–559.

94. Comparative bioavailability of two enteric-coated capsules of omeprazole in healthy volunteers / S. K. Garg, Y. Chugh, S. K. Tripathi [et al.] // *Int J Clin Pharmacol.* – 1993. – Vol. 31. – № 2. – P. 81–84.

95. Bioequivalence study of two capsule formulations of omeprazole / G. K. Pillai, M. S. Salem, N. M. Najib [et al.] // *Acta Pharm Hung.* – 1996. – Vol. 66. – № 6. – P. 243–248.

96. Bioequivalence and pharmacokinetic study of two different omeprazole capsule formulations in healthy Bangladeshi volunteers / J. J. Joti, K. Nahar, A. Hasan [et al.] // *Arzneimittel-Forschung/Drug Research.* – 2009. – Vol. 59. – № 4. – P. 186–190.

97. Davidson, A. G. A survey of the stability of omeprazole products from 13 countries / A. G. Davidson, A. McCallum // *Drug Dev Ind Pharm.* – 1996. – Vol. 22. – № 12. – P. 1173–1183.
98. Грехнёва, Е. В. Особенности использования полимеров eudragit® для создания готовых лекарственных форм биологически активных веществ / Е. В. Грехнёва, Т. Н. Кудрявцева. – М.: Ремедиум, 2020. – С.120.
99. Изучение методами спектроскопии ЯМР влияния молекулярной массы гипромеллозы фталата на его растворимость / С. В. Моисеев, Н. Е. Кузьмина, Е. Ю. Северинова [и др.] // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* – 2023. – Т. 13 – № 3. – С. 385–393.
100. Ph- and ion-sensitive polymers for drug delivery / T. Yoshida, T. Lai, G. Kwon, K. Sako // *Expert Opinion on Drug Delivery.* – 2013. – Vol. 10. – № 11. – P. 1497–1513.
101. Eudragit L/HPMCAS blend enteric-coated lansoprazole pellets: Enhanced drug stability and oral bioavailability / Y. Fang, G. Wang, R. Zhang [et al.] // *AAPS PharmSciTech.* – 2014. – Vol. 15. – № 3. – P. 670–677.
102. Riedel, A. Degradation of omeprazole induced by enteric polymer solutions and aqueous dispersions: HPLC investigations / A. Riedel, C. S. Leopold // *Drug Dev Ind Pharm.* – 2005. – Vol. 31. – № 2. – P. 151–160.
103. Thakral, S. Eudragit®: A technology evaluation / S. Thakral, N. K. Thakral, D. K. Majumdar // *Expert Opinion on Drug Delivery.* – 2013. – Vol. 10. № 1. – P. 131–149.
104. Liu, F. In vitro dissolution of proton-pump inhibitor products intended for paediatric and geriatric use in physiological bicarbonate buffer / F. Liu, H. Shokrollahi // *Int J Pharm.* – 2015. – Vol. 485. – № 1–2. – P. 235–241.
105. Assessment of the pharmaceutical quality of marketed enteric coated pantoprazole sodium sesquihydrate products / H. F. Mostafa, M. A. Ibrahim, G. M. Mahrous, A. Sakr // *Saudi Pharmaceutical Journal.* – 2011. – Vol. 19. – № 2. – P. 115–119.
106. Мазова, Н. В. Технология таблетированных лекарственных препаратов, содержащих гигроскопичные субстанции группы ингибиторов протонной помпы : монография / Н. В. Мазова. – Санкт-Петербург : СПХФА, 2018. – 150 с. – ISBN 978-5-8085-0521-9. – Текст : непосредственный.
107. Гребенкин, Д. Ю. Современные подходы к проведению сравнительного теста кинетики растворения (обзор) / Д. Ю. Гребёнкин, Я. М. Станишевский, И. Е. Шохин // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2016. – № 1. – С. 166–171.
108. Houshe, S. Development of rapid and simple analytical method for some proton pump inhibitors (PPIs) using HPLC / S. Houshe, G. Bachour, M. F. Chehna // *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2011. – Vol. 4. – № 3. – P. 175–185.

109. Use of bicarbonate buffer systems for dissolution characterization of enteric-coated proton pump inhibitor tablets / H. Shibata, H. Yoshida, K. Izutsu, Y. Goda // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2016. – Vol. 68. – № 4. – P. 464–472.
110. Navarro, M. A. Diferencias en la liberacion de omeprazol en cuatro preparados comerciales: Influencia del pH y la concentration ionica / M. A. Navarro // *Gastroenterol Hepatol*. – 1998. – Vol. 21. – № 2. – P. 63–67.
111. Multiple-dose studies can be a more sensitive assessment for bioequivalence than single-dose studies: The case with omeprazole / Z. Elkoshi, D. Behr, A. Mirimsky [et al.] // *Clin Drug Investig*. – 2002. – Vol. 22. – № 9. – P. 599–606.
112. ОФС.1.4.2.0014.15. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания : официальное издание : утверждена Приказом Минздрава России от 18 декабря 2015 г. № 255 : введена в действие с 1 января 2016 г. – Москва : Минздрав России, 2015. – 1500 с. – Текст : непосредственный.
113. Кинетика высвобождения омепразола из кишечнорастворимых лекарственных форм разных производителей / С. Ю. Сереброва, Д. О. Кургузова, Л. М. Красных [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2023. – Т. 57. – № 10. – С. 37–45.
114. Дискуссионные проблемы оценки качества воспроизведенных препаратов эзомепразола / С. Ю. Сереброва, А. Б. Прокофьев, Л. М. Красных [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2019. – Т. 53. – № 1. – С. 3–7.
115. *British Pharmacopoeia*. – London : The Stationery Office, 2023. – Vol. 1. – 3268 p. – Текст : непосредственный.
116. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease / N. J. Bell, D. Burget, C. W. Howden [et al.] // *Digestion*. – 1992. – Vol. 51. – № 1. – P. 59–67.
117. Shah, V. P. FDA guidance for industry 1 dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms / V. P. Shah // *Dissolut Technol*. – 1997. – Vol. 4. – № 4. – P. 15–22.
118. ГОСТ Р 57679–2017. Лекарственные средства для медицинского применения. Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов : нац. стандарт Российской Федерации : утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 29 декабря 2017 г. № 2243-ст : введен впервые : дата введения 2018-08-01. – Москва : Стандартинформ, 2017. – 25 с. – Текст : непосредственный.
119. Биовейвер как вид исследования биоэквивалентности / Е. А. Волкова, Ю. В. Медведев, Е. Н. Фишер, И. Е. Шохин // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. – 2024. – Т. 14. – № 1. – С. 42–52.

120. FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products / H. D. Friedel, C. K. Brown, A. R. Barker [et al.] // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2018. – Vol. 107. – № 12. – P. 2990–2999.
121. Gastric emptying time of fluids and solids in healthy subjects determined by <sup>13</sup>C breath tests: Influence of age, sex and body mass index / S. Hellmig, F. Von Schöning, C. Gadow [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. – 2006. – Vol. 21. – № 12. – P. 1832–1838.
122. Normal solid gastric emptying values measured by scintigraphy using asian-style meal: A multicenter study in healthy volunteers / P. Vasavid, T. Chaiwatanarat, P. Pusuwan [et al.] // *J Neurogastroenterol Motil*. – 2014. – Vol. 20. – № 3. – P. 371–378.
123. Gastric emptying of non-disintegrating solid drug delivery systems in fasted state: Relevance to drug dissolution / I. Locatelli, N. Nagelj Kovacic, A. Mrhar, M. Bogataj // *Expert Opinion on Drug Delivery*. – 2010. – Vol. 7. – № 8. – P. 923–934.
124. Horn, J. R. Review article: Similarities and differences among delayed-release proton-pump inhibitor formulations / J.R. Horn, C.W. Howden // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics, Supplement*. – 2005. – Vol. 22. – № 3. – P. 1–8.
125. Murakami, T. Absorption sites of orally administered drugs in the small intestine / T. Murakami // *Expert Opinion on Drug Discovery*. – 2017. – Vol. 12. – № 12. – P. 1219–1232.
126. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors / H. Blume, F. Donath, A. Warnke, B. S. Schug // *Drug Safety*. – 2006. – Vol. 29. – № 9. – P. 769–784.
127. Pharmacokinetic interaction between fluoxetine and omeprazole in healthy male volunteers: A prospective pilot study / L. Vlase, M. Neag, A. Popa [et al.] // *Curr Ther Res Clin Exp*. – 2010. – Vol. 71. – № 6. – P. 360–368.
128. Способ модельно-дискриминационной оценки фармацевтической эквивалентности лекарственных средств, покрытых кишечнорастворимой оболочкой : патент на изобретение RU 2629397 C1 : заявл. 05.02.2016 : опубл. 29.08.2017 / С. Ю. Сереброва, А. Б. Прокофьев, Л. М. Красных [и др.] // *Бюл.* – 2017. – № 24. – С. 1–15.
129. Тест сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов, содержащих омепразол, воспроизводящий секреторные и моторно-эвакуаторные нарушения в желудке больных с кислотозависимыми заболеваниями / Г. Ф. Василенко, Л. М. Красных, С. Ю. Сереброва [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2017. – Т. 51. – № 9. – С. 55–59.
130. Возможности прогнозирования неэффективности воспроизведенных препаратов омепразола у больных с кислотозависимыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта / С. Ю. Сереброва, А. Б. Прокофьев, Л. М. Красных [и др.] // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2017. – Т. 80. – № 6. – С. 24–29.

131. Руководство по экспертизе лекарственных средств: в 3 т. / под редакцией профессора А. Н. Миронова. – 1-е изд. – Москва : Гриф и К, 2013. – Т.1. - 450 с. – Текст : непосредственный.
132. Руководство по экспертизе лекарственных средств: в 3 т. / под редакцией профессора А. Н. Миронова. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Полиграф-плюс, 2014. – Т.3. – 520 с. – Текст : непосредственный.
133. Moore, J. W. Mathematical Comparison of Dissolution Profiles / J. W. Moore, H. H. Flanner // *Pharmaceutical Technology*. – 1996. – Vol. 20. – № 6. – P. 64–74.
134. Improved HPLC method for determination of four PPIs, omeprazole, pantoprazole, lansoprazole and rabeprazole in human plasma / M. Noubarani, F. Keyhanfar, M. Motevalian, M. Mahmoudian // *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2010. – Vol. 13. – № 1. – P. 1–10.
135. Derakhshandeh, K. Oral Bioavailability and Pharmacokinetic Study of Clarithromycin in Different Dosage Forms in Iranian Healthy Volunteers / K. Derakhshandeh // *J Bioequivalence Bioavailab.* – 2014. – Vol. 06. – № 06. – P. 224–229.
136. *British Pharmacopoeia*. – London : The Stationery Office, 2023. – Vol. 3. – 3154 p. – Текст : непосредственный.
137. Дубовик, Д. С. Патогенетические механизмы нарушения функции пилорического сфинктера у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом : дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03 / Дубовик Дмитрий Сергеевич ; Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького. – Донецк, 2021. – 145 с.
138. Lawenko, R. M. A. Evaluation of gastroesophageal reflux disease using the bravo capsule ph system / R. M.A. Lawenko, Y. Y. Lee // *J Neurogastroenterol Motil.* – 2016. – Vol. 22. – № 1. – P. 46–53.
139. To Bravo or not? A comparison of wireless esophageal pH monitoring and conventional pH catheter to evaluate non-erosive gastroesophageal reflux disease in a multiracial Asian cohort / D. Ang, E. K. Teo, T. Ang [et al.] // *J Dig Dis.* – 2010. – Vol. 11. – № 1. – P. 34–39.
140. Simultaneous recordings of oesophageal acid exposure with conventional pH monitoring and a wireless system (Bravo) / S. B. des Varannes, F. Mion, P. Ducrotté [et al.] // *Gut*. – 2005. – Vol. 54. – № 12. – P. 1682–1686.
141. Сереброва, С. Ю. Фармакокинетика и фармакодинамика лансопризола у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки : дис. ... канд. мед. наук: 14.03.06 / Сереброва Светлана Юрьевна ; ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова Росздрава. – Москва, 2002. – 145 с.

142. The effect of the area under the plasma concentration vs time curve and the maximum plasma concentration of esomeprazole on intragastric pH / O. Junghard, M. Hassan-Alin, G. Hasselgren // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2002. – Vol. 58. – № 7. – P. 453–458.
143. Intravenous omeprazole in children: Pharmacokinetics and effect on 24-hour intragastric pH / C. Faure, L. Michaud, E. K. Shaghghi [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2001. – Vol. 33. – № 2. – P. 144–149.
144. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. / Д. Н. Андреев, И.В. Маев, Ю. А. Кучерявый [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2020. – Т. 92. – № 11. – С. 24–30.
145. Состояние кислотообразующей функции желудка у пациентов с *H.pylori*-ассоциированной ЯБЖ и ДПК, не ответивших на эрадикационную терапию / Г. Л. Юренев, Е. В. Парцвания-Виноградова, Д. Н. Андреев [и др.] // *Медицинский совет.* – 2018. – № 6. – P. 174–179.
146. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (HP-EUREG): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России / Д. С. Бордин, Ю. В. Эмбутниекс, Л. Г. Вологжанина [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2018. – Т. 90. – № 2. – С. 35–42.
147. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. / А. С. Бордин, Ю. В. Эмбутниекс, Л. Г. Вологжанина [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2019. – Т. 91. – № 2. – С. 16–24.
148. Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter pylori*: особенности диагностики и лечения в Казани / С. Р. Абдулхаков, Д. С. Бордин, Р. А. Абдулхаков [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2020. – Т. 92. – № 8. – С. 52–59.
149. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* в европейской части Российской Федерации: первые результаты. / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, В. М. Говорун [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2020. – Т. 92. – № 8. – С. 24–28.
150. Эффективность эмпирических схем эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* с фуразолидоном в России: результаты Европейского регистра по лечению *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) / Д. С. Бордин, И. Н. Войнован, А. С. Сарсенбаева [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2023. – Т. 95. – № 2. – С. 120–129.
151. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых / В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина, И. В. Маев [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2022. – Т. 32. № 6. – С. 72–93.

152. Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: An update / E. Jantratid, N. Janssen, C. Reppas, J. B. Dressman // *Pharm Res.* – 2008. – Vol. 25. – № 7. – P. 1663–1676.
153. In vitro methods to study colon release: State of the art and an outlook on new strategies for better in-vitro biorelevant release media / M. Wahlgren, M. Axenstrand, Å. Håkansson [et al.] // *Pharmaceutics.* – 2019. – Vol. 11. – № 2. – P. 95.
154. Intestinal and fecal pH in human health / R. Yamamura, K. Inoue, K. Nishino, S. Yamasaki // *Frontiers in Microbiomes.* – 2023. – Vol. 2. – P. 1–12.
155. Hua, S. Advances in Oral Drug Delivery for Regional Targeting in the Gastrointestinal Tract – Influence of Physiological, Pathophysiological and Pharmaceutical Factors / S. Hua // *Frontiers in Pharmacology.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1–15.
156. Fallingborg, J. Small intestinal transit time and intraluminal pH in ileocecal resected patients with Crohn’s disease / J. Fallingborg, P. Pedersen, B.A. Jacobsen // *Dig Dis Sci.* – 1998. – Vol. 43. – № 4. – P. 702–705.
157. Intestinal luminal pH in inflammatory bowel disease: Possible determinants and implications for therapy with aminosalicylates and other drugs / S. G. Nugent, D. Kumar, D. S. Rampton, D. F. Evans // *Gut.* – 2001. – Vol. 48. – № 4. – P. 571–577.
158. Improved localizing method of radiopill in measurement of entire gastrointestinal pH profiles: Colonic luminal pH in normal subjects and patients with Crohn’s disease / Y. Sasaki, R. Hada, H. Nakajima [et al.] // *American Journal of Gastroenterology.* – 1997. – Vol. 92. – № 1. – P. 114–118.
159. Sosnik, A. Mucoadhesive polymers in the design of nano-drug delivery systems for administration by non-parenteral routes: A review / A. Sosnik, J. Das Neves, B. Sarmiento // *Progress in Polymer Science.* – 2014. – Vol. 39. – № 12. – P. 2030–2075.
160. Preclinical models for colonic absorption, application to controlled release formulation development / I. Lozoya-Agullo, I. González-Álvarez, M. Merino-Sanjuán [et al.] // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* – 2018. – Vol. 130. – P. 247–259.
161. Функциональная гастроэнтерология Gastroscan : научно-образовательный сайт : – URL: <https://gastroscan.ru/handbook/117/582> (дата обращения: 11.11.2022).
162. The migrating motor complex: Control mechanisms and its role in health and disease / E. Deloof, P. Janssen, I. Depoortere, J. Tack. // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.* – 2012. – Vol. 9. – № 5. – P. 271–285.
163. Takahashi, T. Mechanism of interdigestive migrating motor complex / T. Takahashi // *Journal of Neurogastroenterology and Motility.* – 2012. – Vol. 18. № 3. – P. 246–257.
164. Adam, S. C. Oxford American Handbook of Gastroenterology and hepatology / S. C. Adam – Oxford : Oxford University Press, 2011. – 550 p. – Текст : непосредственный.

165. Rheology of gastric mucin exhibits a pH-dependent sol-gel transition / J. P. Celli, B. S. Turner, N.H. Afdhal [et al.] // *Biomacromolecules*. – 2007. – Vol. 8. – № 5. – P. 1580–1586.
166. Ph-dependent conformational change of gastric mucin leads to sol-gel transition / X. Cao, R. Bansil, K. R. Bhaskar [et al.] // *Biophys J*. – 1999. – Vol. 76. № 3. – P. 1250–1258.
167. Sachs, G. Gastric infection by *Helicobacter pylori* / G. Sachs, D.R. Scott, Y. Wen // *Curr Gastroenterol Rep*. – 2011. – Vol. 13. – № 6. – P. 540–546.
168. McGowan, C. C. *Helicobacter pylori* and gastric acid: Biological and therapeutic implications / C. C. McGowan, T. L. Cover, M. J. Blaser // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110. – № 3. – P. 926–938.
169. Rapid loss of motility of *Helicobacter pylori* in the gastric lumen in vivo / S. Schreiber, R. Bücker, C. Groll [et al.] // *Infect Immun*. – 2005. – Vol. 73. – № 3. – P. 1584–1589.
170. Rabeprazole 10 mg q.d.s. decreases 24-h intragastric acidity significantly more than rabeprazole 20 mg b.d. or 40 mg o.m., overcoming CYP2C19 genotype / M. Sugimoto, N. Shirai, M. Nishino [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2012. – Vol. 36. – № 7. – P. 627–634.
171. Role of omeprazole dosage and cytochrome P450 2C19 genotype in patients receiving omeprazole-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* eradication / J.C. Yang, H. L. Wang, H. D. Chern [et al.] // *Pharmacotherapy*. – 2011. – Vol. 31. – № 3. – P. 227–238.
172. Sugimoto, M. Efficacy of tailored *Helicobacter pylori* eradication therapy based on antibiotic susceptibility and CYP2C19 genotype / M. Sugimoto, T. Furuta // *World J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20. – № 21. – P. 6400–6411.
173. Jeon, H.K. Can nocturnal acid-breakthrough be reduced by long-acting proton pump inhibitors? / H.K. Jeon, G.H. Kim // *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. – 2017. – Vol. 23. № 2. – P. 165–167.
174. A Meta-Analysis and Systematic Review of the Efficacy of Twice Daily PPIs versus Once Daily for Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease / H. Zhang, Z. Yang, Z. Ni, Y. Shi // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2017. – Vol. 2. – P. 1–10.
175. Relative potency of proton-pump inhibitors – Comparison of effects on intragastric pH / J. Kirchheiner, S. Glatt, U. Fuhr [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2009. – Vol. 65. № 1. – P. 19–31.
176. Reyes-Ortega, F. pH-responsive polymers: Properties, synthesis and applications / F. Reyes-Ortega // *Smart Polymers and their Applications*. – 2014. – Vol. 4. – P. 1–30.
177. Ph-sensitive drug delivery systems / A. Ghaffar, Y. Basit, M. Latif, M. I. Malik // *Metal Nanoparticles for Drug Delivery and Diagnostic Applications*. – 2019. – Vol. 1. – P. 205–220.
178. Ph-Sensitive methacrylic acid-methyl methacrylate copolymer Eudragit L100 and dimethylaminoethyl methacrylate, butyl methacrylate, and methyl methacrylate tri-copolymer Eudragit

E100 / C. Sester, F. Ofriidam, N. Lebaz [et al.] // *Polym Adv Technol.* – 2020. – Vol. 31. – № 3. – P. 125–135.

179. Improved bioavailability of orally delivered insulin using Eudragit–L30D coated PLGA microparticles / P. C. Naha, V. Kanchan, P. K. Manna, A. K. Panda // *J Microencapsul.* – 2008. – Vol. 25. – № 4. – P. 245–254.

180. Deshmukh, R. Controlled release of sulfasalazine loaded amidated pectin microparticles through Eudragit S 100 coated capsule for management of inflammatory bowel disease / R. Deshmukh // *J Drug Deliv Sci Technol.* – 2020. – Vol. 55. – P. 1–10.

181. Monograph: USP. Methacrylic Acid and Ethyl Acrylate Copolymer Dispersion // *United States Pharmacopeia.* – Rockville: USP, 2023. – P. 2450–2452.

182. Методические рекомендации для разработчиков и производителей лекарственных средств по оценке эквивалентности *in vitro* генерических лекарственных средств согласно процедуре «биоэвейвер» / И. Е. Шохин, Г. В. Раменская, Г. Ф. Василенко [и др.]. – Москва : Ремедиум, 2010. – 16 с. – Текст : непосредственный.

183. World Health Organization : official website. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability (WHO, 2017) [Electronic resource] – URL : <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/regulatory-standards/trs1003-annex6-who-multisource-pharmaceutical-products-interchangeability> (дата обращения: 01.05.2018).

184. Epshtein, N. A. Chromatographic system suitability testing: influence of correction factors and late eluting peaks of impurities on the requirement for the signal–to–noise ratio (review) / N.A. Epshtein // *Drug Development and Registration.* – 2019. – Vol. 8. – № 1. – P. 108–112.

185. Kumisbek, G. Development of a new bioequivalent omeprazole product / G. Kumisbek, D. Vetchý, A. Kadyrbay // *Medicina (Lithuania).* – 2024. – Vol. 60. – № 3. – P. 1–12.

186. The Effect of Omeprazole on the Pharmacokinetics of Piroxicam Profiles with High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Method / F. Fahdi, S. Herviani, Sulasmi, Wahyudi // *Indonesian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* – 2020. – Vol. 3. – № 1. – P. 1–8.

187. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России: офиц. сайт. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 20.01.2025).

188. Karunakaran, K. Development of a new RP–UPLC method for the determination of rabeprazole sodium in pharmaceutical formulation and application in dissolution studies / K. Karunakaran, G. Navaneethan, K.P. Elango // *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* – 2011. – Vol. 10. – № 5. – P. 565–571.

189. Suresh Kumar, P. Formulation and evaluation of rabeprazole sodium delayed release tablets / P. Suresh Kumar // *Pharm Lett.* – 2012. – Vol. 4. – № 1. – P. 245–250.

190. Development and validation of a dissolution test for rabeprazole sodium in coated tablets / C. V. Garcia, C. S. Paim, M. Steppe, E. E. Schapoval // *J Pharm Biomed Anal.* – 2006. – Vol. 41. № 3. – P. 866–870.
191. Tenjarla, S. Dissolution of commercially available mesalamine formulations at various pH levels / S. Tenjarla // *Drugs in R and D.* – 2015. – Vol. 15. – № 2. – P. 125–132.
192. Dissolution profiles of mesalazine formulations in vitro / L. M. Stolk, R. Rietbroek, E. H. Wiltink, J. J. Tukker // *Pharm Weekbl Sci.* – 1990. – Vol. 12. – № 5. – P. 195–198.
193. Enteric-coating film effect on the delayed drug release of pantoprazole gastro-resistant generic tablets / M. Arafat, M. Sakkal, M. F. Bostanudin [et al.] // *FRes.* – 2023. – Vol. 12. – P. 1–15.
194. Effect of Elevated pH on the Commercial Enteric-Coated Omeprazole Pellets Resistance: Patent Review and Multisource Generics Comparison / V. Mohylyuk, A. Yerkhova, M. Katynska [et al.] // *AAPS PharmSciTech.* – 2021. – Vol. 22. – № 5. – P. 1–12.
195. Study of Acid Catalyzed Reactions of Proton Pump Inhibitors at D.M.E. / H. P. Gupta, K. Saini, P. Dhingra, R. Pandey // *Portugaliae Electrochimica Acta.* – 2007. – Vol. 26. – № 5. – P. 345–350.
196. Roche, V. F. The chemically elegant proton pump inhibitors / V. F. Roche // *American Journal of Pharmaceutical Education.* – 2006. – Vol. 70. – № 5. – P. 1–10.
197. Berthelette, K. D. CORTECS C 18 + Columns Alliance ® HPLC Empower ® 3 CDS LCMS Certified Max Recovery Vials ACQUITY QDa Detector / K. D. Berthelette, T. Swann, K. J. Fountain // *Waters Corporation.* – 2014. – Vol. 2. – № 10. – P. 1–25.
198. Кинетика высвобождения рабепразола из лекарственных форм разных производителей / С. Ю. Сереброва, Д. О. Кургузова, Л. М. Красных [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2024. – Т. 58. – № 12. – С. 56–66.
199. Kinetics of Omeprazole Release from Enteric Dosage Forms of Different Manufacturers / S. Y. Serebrova, D. O. Kurguzova, L. M. Krasnykh [et al.] // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* – 2024. – Vol. 57. – P. 1647–1654.
200. Release Kinetics of Rabeprazole from Dosage Forms of Different Manufacturers / S. Y. Serebrova, D. O. Kurguzova, L. M. Krasnykh [et al.] // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* – 2025. – Vol. 58. – P. 1895–1905.
201. Potential factors of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin / S. Serebrova, D. Kurguzova, L. Krasnykh L. [et al.] // *Drug Metab Pers Ther.* – 2022. – Vol. 37. – № 4. – P. 383–391.
202. Организационные риски современной антихеликобактерной терапии / С.Ю. Сереброва, А.Б. Прокофьев, В.Н. Дроздов [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2019. – № 6. – С. 29–36.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### Опросник Reflux Symptom Index

Таблица А.1 – Типовой опросник Reflux Symptom Index (русскоязычная версия)

<b>Интенсивность предъявляемых жалоб</b>	<b>0 – нет жалоб 5 – серьезная проблема</b>					
1) Охриплость голоса или другие проблемы с голосом	0	1	2	3	4	5
2) Наличие мокроты в горле или необходимость “прочистить” горло	0	1	2	3	4	5
3) Обильное выделение мокроты или насморк, «заложенность» носа	0	1	2	3	4	5
4) Сложности с проглатыванием пищи, жидкости или таблеток	0	1	2	3	4	5
5) Кашель после приема жидкой или твердой пищи, или нахождения в положении лежа	0	1	2	3	4	5
6) Сложности с дыханием или случаи внезапного удушья	0	1	2	3	4	5
7) Длительно существующий не купируемый кашель	0	1	2	3	4	5
8) Ощущение инородного тела в горле, «комочек» в горле	0	1	2	3	4	5
9) Изжога, боли в груди	0	1	2	3	4	5
Сумма баллов: до 9 – фаринголарингеальный рефлюкс сомнителен, от 9 до 13 – диагноз ФЛРБ вероятен, выше 13 баллов – диагноз ФЛРБ расценивается как несомненный.						

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

### Опросник GERD-Q

Таблица Б.1 – Типовой опросник GERD-Q (русскоязычная версия)

Подумайте о Вашем самочувствии за последнюю неделю	Количество дней за прошедшую неделю			
	0	1	2–3	4–7
1. Как часто Вы чувствуете чувство жжения за грудиной (изжогу)?	0	1	2	3
2. Как часто Вы чувствуете, что содержимое желудка (вода или пища) движется вверх к горлу (отрыжка)?	0	1	2	3
3. Как часто Вас беспокоит боль в центре эпигастральной области?	0	1	2	3
4. Как часто у Вас бывает тошнота?	0	1	2	3
5. Как часто изжога или отрыжка мешают Вам спать?	0	1	2	3
6. Как часто Вы принимаете лекарства для купирования этих симптомов (например, маалокс)?	0	1	2	3
Итоговый балл –				
8 и более баллов – вероятно наличие ГЭРБ				

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

### Опросник качества жизни при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни GERD-HRQL

Пожалуйста, в каждом из вопросов отметьте одно число, которое наилучшим образом описывает имеющиеся у Вас симптомы (проблемы):

0=нет симптомов (проблем);

1=симптомы (проблемы) заметны, но не беспокоят;

2=симптомы (проблемы) заметны и беспокоят, но не каждый день;

3=симптомы (проблемы) беспокоят ежедневно;

4=симптомы (проблемы) влияют на повседневную деятельность;

5=симптомы (проблемы) приводят к потере трудоспособности, не позволяют заниматься повседневной деятельностью

1. Насколько сильна у Вас изжога?	0	1	2	3	4	5
2. Бывает ли изжога после того, как Вы ложитесь?	0	1	2	3	4	5
3. Бывает ли изжога после того, как Вы встаете (принимаете вертикальное положение)?	0	1	2	3	4	5
4. Бывает ли изжога после еды?	0	1	2	3	4	5
5. Вынуждает ли изжога менять питание?	0	1	2	3	4	5
6. Просыпаетесь ли Вы от изжоги?	0	1	2	3	4	5
7. Бывает ли Вам трудно глотать?	0	1	2	3	4	5
8. Бывает ли Вам больно глотать?	0	1	2	3	4	5
9. Бывает ли у Вас вздутие живота или чувство распирания?	0	1	2	3	4	5
10. Если Вы принимаете лекарства, мешает ли их прием Вашей повседневной деятельности?	0	1	2	3	4	5

Насколько Вы удовлетворены Вашим состоянием в настоящее время?

удовлетворен(а)     и да и нет     не удовлетворен(а)

Рисунок В.1 – Опросник GERD-HRQL (русскоязычная версия)