

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь:

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

Д.И. ТРУХАН, И.А. ВИКТОРОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Информация об авторах:

Трухан Дмитрий Иванович – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(3812) 744-427; e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru
Викторова Инна Анатольевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(3812) 744-427; e-mail: vic-inna@mail.ru

РЕЗЮМЕ

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

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, клиника, диагностика, лечение, ингибиторы протонной помпы, пантопразол, Панум®

Для цитирования: Трухан Д.И., Викторова И.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: актуальные аспекты диагностики и лечения в реальной клинической практике терапевта. Медицинский совет, 2019;14:

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gastroesophageal reflux disease:

ACTUAL ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT IN REAL CLINICAL PRACTICE OF THERAPIST

Dmitry I. TRUKHAN, Inna A. VIKTOROVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 644099, Russia, Omsk, Lenina St., 12

Author credentials:

Trukhan Dmitry Ivanovich – Dr. of Sci. (Med.), professor of the Chair for Internal Diseases and Polyclinic Therapy, Federal State Educational Institution of Higher Education «Omsk state medical university» Ministry for Public Health

of the Russian Federation; tel.: +7(3812) 744-427; e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru
Viktorova Inna Anatolievna – Dr. of Sci. (Med.), professor, head of the Chair of internal diseases and polyclinic therapy,

Federal State Educational Institution of Higher Education «Omsk state medical university» Ministry for Public Health of the Russian Federation; tel.: +7(3812) 744-427; vic-inna@mail.ru

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is the most prevalent among gastroenterological diseases. A large number of works devoted to the diagnosis and treatment of GERD, forms the point of view that about GERD «everything has been well known for a long time.» At the same time, in actual clinical practice, for various reasons, possible «pitfalls, reefs and shoals» are not taken into account, the underestimation of which may introduce certain difficulties in diagnosis and treatment. In the present review, the most significant aspects of the diagnosis and treatment of GERD in actual clinical practice of the therapist and general practitioner are discussed.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, clinic, diagnosis, treatment, proton pump inhibitors, pantoprazole, Panum®

For citing: Trukhan D.I., Viktorova I.A. Gastroesophageal reflux disease: actual aspects of diagnostics and treatment in real clinical practice of therapist.

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

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

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

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

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

Большое число работ, посвященных вопросам диагностики и лечения ГЭРБ (только в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU на 5.07.2019 найдено 1656 публикаций), формирует точку зрения, что про ГЭРБ «все давно и хорошо известно». Однако в реальной клинической практике, особенно на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи, в силу разных причин не учитываются

возможные «подводные камни, рифы и мели», недооценка которых может привести определенные сложности в диагностику и лечение этого заболевания.

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

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ГЭРБ

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

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

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

В патогенезе ГЭРБ имеет значение и нарушение холинергической регуляции к воздействию соляной кислоты, пепсина, желчных кислот и трипсина на слизистую оболочку пищевода. Нейрорегуляторные, гормональные или экзогенные агенты (например, лекарственные препараты), связываясь с соответствующими рецепторами НПС, могут влиять на его функциональное состояние. В настоящее время уже известны рецепторы, влияющие на функцию сфинктеров пищевода: холинергические (мускаринового и никотинового типа), адренергические (бета-1- и бета-2-адренергические, допаминовые), гистаминергические (типа H_1 и H_2), серотонинергические (5-HT), рецепторы простагландинов и различных полипептидов желудка и кишечника.

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

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

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

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГЭРБ

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

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

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

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

ИЗЖОГА – ВЕДУЩИЙ СИМПТОМ ГЭРБ

Изжога – симптом, субъективно воспринимаемый как чувство жжения или тепла различной интенсивности и продолжительности, возникающее за грудиной (на уровне ее нижней трети) и/или в подложечной области, распространяющееся вверх от мечевидного отростка. Изжога

является наиболее характерным симптомом ГЭРБ (встречается у 4 из 5 пациентов).

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

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

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

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

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

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

ГЭРБ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА (ФГИР)

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

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

ВНЕПИЩЕВОДНЫЕ СИМПТОМЫ

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

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

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

ЛЕЧЕНИЕ ГЭРБ

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

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

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

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

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

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

Пантопразол. Пантопразол существенно отличается от других ИПП несколькими свойствами.

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

От своих предшественников пантопразол отличается только структурой радикалов на пиридиновом и бензимидазольном кольцах [41, 43]. Однако данная особенность его химического строения обуславливает его большую стабильность при значениях pH, близких к нейтральным. При более широком диапазоне значений pH может увеличиваться селективность накопления препарата в

канальцах париетальных клеток, поскольку у более стабильного соединения меньше шансов прореагировать с тиольными группами белков вне париетальной клетки. Пантопразол практически не превращается в активную форму при pH 4, омепразол, эзомепразол и лансопразол – при pH 5, когда активация рабепразола еще происходит. Таким образом, пантопразол является наиболее pH-селективным ИПП.

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

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

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

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

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

Данный факт позволяет считать пантопразол наиболее безопасным ИПП, отдавать ему предпочтение в случаях, когда необходимо назначать несколько препаратов со сходным путем метаболизма в печени, при этом врач может быть уверен в отсутствии риска развития симптомов передозировки или уменьшении эффекта этих препаратов. Так, лекарственные взаимодействия с пантопра-

золом не были выявлены в ходе более 50 исследований, в частности пантопразол не оказывает влияния на метаболизм глибенкламида, нифедипина, диазепамы, диклофенака, клопидогрела, варфарина и других широко используемых лекарственных препаратов [52, 54].

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

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

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

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

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

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

Эффективность и безопасность препарата Панум® у пациентов с ГЭРБ и другой гастроэнтерологической патологией продемонстрирована в ряде российских исследований, проведенных на клинических базах в Москве, Ростове-на-Дону, Казани и Омска [69–72].

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

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

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

рефлюкс-эзофагита степеней С и D необходима более длительная поддерживающая терапия.

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

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



Поступила/Received 13.07.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dent J., Brun J., Fendrick A.M. An evidence-based appraisal of reflux disease management: the Genval Workshop Report. *Gut*. 1999; 44:1–16.
- VI Национальные Рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения), принятые XVI съездом НОГР и XI Национальным конгрессом терапевтов (Москва, 24–25 ноября 2016 года). URL: <http://nogr.org/images/Article/VI-Moscow-Hp.pdf>. [The 6th National Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acid-Related and Helicobacter Pylori-Associated Diseases (VI Moscow Agreements), adopted by the 16th Congress of the NOGR and the 11th National Congress of Therapists (Moscow, November 24-25, 2016). URL: <http://nogr.org/images/Article/VI-Moscow-Hp.pdf>.] (In Russ).
- Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P et al. and the Global Consensus Group. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1900–1920.
- Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации. ГЭРБ. URL: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/gastroesophageal-reflux-disease/gastroesophageal-reflux-disease-gerd-russian>. [Global Practical Recommendations of the World Gastroenterology Organizations. GERD. URL: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/gastroesophageal-reflux-disease/gastroesophageal-reflux-disease-gerd-russian>.] (In Russ).
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первого контакта. *Российские медицинские вестни*. 2013;1:16–25. [Trukhan D.I., Tarasova L.V.



ИЗЖОГА?

УСТРАНЕНО!





ПАДУМ®

Краткая инструкция по применению препарата Панум® 20 мг
 Рег.номер: ЛП – 005302 от 21.01.2019
 Лек.форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.
 Состав: 1 таблетка содержит активного вещества: пантопразол 20мг, вспомогательные вещества: маннитол, натрия карбонат, кросповидон, повидон К-30, кальция стеарат, опадрай И85G68918 белый, акрил –из желтый 33092052, симетикон эмульсия, поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, тальк, макроголь, лецитин соевый.
 Фармакотерапевтическая группа: средство, понижающее секрецию желез желудка – протонного насоса ингибитор. Код АТХ: A02BC02
 Показания к применению: лечение симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни легкой степени выраженности (таких как, изжога, кислая отрыжка) у взрослых.
 Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, а также замещенным бензимидазолам, диспепсия нервного гнева, прием ингибиторов протеазы ВИЧ, таких как атазанавир и нелфинавир, абсорбция которых зависит от кислотности желудка, возраст до 18 лет, беременность, период грудного вскармливания.
 Побочные действия: при приеме препарата Панум® в соответствии с показаниями и в рекомендуемых дозах нежелательные реакции возникают крайне редко. Наиболее частые – диарея и головная боль (примерно у 1% пациентов). Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы: редко: агранулоцитоз, очень редко: лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения; нарушения со стороны нервной системы: нечасто: головная боль, головокружение, редко: нарушение вкуса; нарушение со стороны органов зрения: редко: затуманивание; нарушения со стороны ЖКТ: часто: полипы фундальных желез желудка (доброкачественные), нечасто: диарея, тошнота/рвота, вздутие живота и метеоризм, запор, сухость во рту, дискомфорт и боли в животе; нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна: интерстициальный нефрит; нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто: сыпь, зуд, дерматит, редко: крапивница, ангионевротический отек, частота неизвестна: эластическая эксудативная эритема, эксудативная многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, светочувствительность, подострая кожная красная волчанка.
 Способ применения и дозы: Внутрь до еды по 20 мг в сутки. Для достижения положительной динамики в устранении симптомов может потребоваться прием препарата в течение 2-3 дней, однако для полного устранения симптомов может потребоваться 7 дней. Прием препарата без консультации врача не должен превышать 4 недели. Не следует принимать в целях профилактики. Не требует коррекции дозы у пожилых пациентов и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью.
 Отпуск из аптеки: без рецепта.
 Полная информация предоставлена в инструкции по применению.



ООО «УНИК ФАРМАСЬЮТИКАЛ ЛАБОРАТОРИЗ»

127994, Москва, ул. Тверская, д. 18, корп. 1, каб. 609, тел.: 8 (495) 642-82-34, 8 (495) 642-82-35

Реклама

- Gastroesophageal reflux disease in the first contact physician practice. *Rossiyskie Meditsinskie Vesti*. 2013;1:16-25.] (In Russ).
6. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит. 2014. 160 с. [Trukhan D.I., Tarasova L.V., Filimonov S.N., Viktorova I.A. Diseases of esophagus, stomach and duodenum. Clinic picture, diagnosis and treatment. SPb.: SpecLit. 2014. 160 p.] (In Russ).
 7. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. Многоликая ГЭРБ: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 386 с. [Maev I.V., Yurenev G.L., Burkov S.G. Multifaced GERD: problems and solutions. M.: GEOTAR-Media, 2015. 386 p.] (In Russ).
 8. Tytgat G.N., Mccoll K., Tack J. et al. New algorithm for the treatment of gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:249-56.
 9. Jones R., Junghard O., Dent J. et al. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Nov 15;30(10):1030-8.
 10. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Изжога – актуальные вопросы дифференциальной диагностики и лечения. *Медицинский альманах*. 2013;1:91-5. [Tarasova L.V., Trukhan D.I. Heartburn: current issues of differential diagnosis and treatment. *Meditsinsky Almanakh*. 2013;1:91-5.] (In Russ).
 11. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина. 2016. 168 с. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differential diagnosis of major gastroenterological syndromes and symptoms. M.: Practical medicine. 2016. 168 p.] (In Russ).
 12. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Диагностическая и лечебная тактика врача общей практики при изжоге. *Справочник врача общей практики*. 2013;4:19-26. [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Diagnostic and treatment policy of the general practitioner for heartburn. *Spravochnik Vrach Obshchei Praktiki*. 2013;4:19-26.] (In Russ).
 13. Трухан Д.И. Диагностическая и лечебная тактика при изжоге на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Гастроэнтерология*. 2016;1:17-22 [Trukhan D.I. Diagnostic and treatment policy for heartburn at the stage of primary health care. *Gastroenterologia*. 2016;1:17-22.] (In Russ).
 14. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262-79.
 15. Маев И.В., Юренев Г.Л., Дичева Д.Т., Данилин А.Г., Биткова Е.Н. Пульмонологическая маска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2012;1:15-8. [Maev I.V., Yurenev G.L., Dicheva D.T., Danilin A.G., Bitkova E.N. Pulmonary mask of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterologia. Prilozhenie k Zhurnalu Consilium Medicum*. 2012;1:15-8.] (In Russ).
 16. Трухан Д.И., Викторова И.А., Трухан Л.Ю. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов: М.: Практическая медицина, 2012. 208 с. Trukhan D.I., Viktorova I.A., Trukhan L.Yu. Changes in the organs and tissues of the oral cavity in diseases of internal organs: M.: Practical medicine, 2012. 208 p.
 17. Маев И.В., Бурков С.Г., Юренев Г.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ассоциированная патология. М., 2014. 352 с. Maev I.V., Burkov S.G., Yurenev G.L. Gastroesophageal reflux disease and associated pathology. M., 2014. 352 p.
 18. Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменения со стороны органов и тканей полости рта при гастроэнтерологических заболеваниях. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;3(115):90-3. Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Trukhan L.Yu. Changes in the organs and tissues of the oral cavity in gastroenterological diseases. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2015; 3 (115): 90-3.
 19. Юренев Г.Л., Самсонов А.А., Юренева-Тхоржевская Т.В. Современный взгляд на кардиальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum*. 2015;12:44-9. [Yurenev G.L., Samsonov A.A., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. A modern view on the cardiac manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum*. 2015;12:44-9.] (In Russ).
 20. Юренев Г.Л., Самсонов А.А., Юренева-Тхоржевская Т.В., Маев И.В. Бронхообструктивный синдром у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: внепищеводное проявление заболевания или бронхиальная астма? *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2016;2:11-6. [Yurenev G.L., Samsonov A.A., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V., Maev I.V. Broncho-obstructive syndrome in patients with gastroesophageal reflux disease: an extra-esophageal manifestation of the disease or bronchial asthma? *Gastroenterologia. Prilozhenie k Zhurnalu Consilium Medicum*. 2016;2:11-6.] (In Russ).
 21. Маев И.В., Юренев Г.Л., Юренева-Тхоржевская Т.В. Клиническое значение вариабельности сердечного ритма у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Клиническая медицина*. 2016;8:574-82. [Maev I.V., Yurenev G.L., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. Clinical significance of heart rate variability in patients with gastroesophageal reflux disease. *Klinicheskaya Meditsina*. 2016;8:574-82.] (In Russ).
 22. Трухан Д.И., Гришечкина И.А. Актуальные аспекты антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет*. 2017;15:28-35. [Trukhan D.I., Grishechkina I.A. Topical aspects of antisecretory treatment of gastroesophageal reflux disease. *Meditsinsky Sovet*. 2017;15:28-35.] (In Russ).
 23. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И. Стоматологические проблемы гастроэнтерологических пациентов и возможные пути их решения. *Медицинский Совет*. 2016;19:134-7. [Trukhan L.Yu., Trukhan D.I. Dental problems of gastroenterological patients and possible solutions. *Meditsinsky Sovet*. 2016;19:134-7.] (In Russ).
 24. Bayliss E.A., Steiner J.F., Fernald D.H. et al. Descriptions of barriers to self-care by persons with comorbid chronic diseases. *Ann Fam Med*. 2003;1(1):15-21.
 25. Hughes L.D., McMurdo M.E., Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing*. 2013;42(1):62-9.
 26. Ferrer A., Formiga F., Sanz H. et al. Multimorbidity as specific disease combinations, an important predictor factor for mortality in octogenarians: the Octobaix study. *Clin Interv Aging*. 2017;12:223-31.
 27. Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму множественности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2019;02:10-8. [Trukhan D.I., Konshu N.V. Rational pharmacotherapy in the clinical findings of internal diseases through the prism of multimorbidity and drug safety. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vrach*. 2019;02:10-8.] (In Russ).
 28. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение хронического дуоденита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;11:104-14. [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Clinical findings, diagnosis and treatment of chronic duodenitis. *Experimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologia*. 2012;11:104-14.] (In Russ).
 29. Хлынова О.В., Туев А.В., Береснева Л.Н., Агафонов А.В. Проблема коморбидности с учетом состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и кислотозависимыми заболеваниями. *Казанский медицинский журнал*. 2013;1:80-5. [Khlynova O.V., Tuev A.V., Beresneva L.N., Agafonov A.V. Issue of comorbidity, taking into account the state of cardiovascular system in patients with arterial hypertension and acid-related diseases. *Kazansky Meditsinsky Zhurnal*. 2013;1:80-5.] (In Russ).
 30. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Трухан Л.Ю. Гастроэнтерологические нарушения у пациентов с сахарным диабетом. *Справочник врача общей практики*. 2013;8:51-9. [Trukhan D.I., Tarasova L.V., Trukhan L.Yu. Gastrointestinal disorders in patients with diabetes. *Spravochnik Vrach Obshchei Praktiki*. 2013;8:51-9.] (In Russ).
 31. Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом: актуальные вопросы диагностики, лечения и контроля. *Справочник поликлинического врача*. 2014;11:40-3. [Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Trukhan L.Yu. Changes in the upper gastrointestinal tract in patients with diabetes mellitus: current issues of diagnosis, treatment and control. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vrach*. 2014;11:40-3.] (In Russ).
 32. Юренев Г.Л., Казюлин А.Н., Юренева-Тхоржевская Т.В. Влияние кислотосупрессивной терапии на клиническое течение ишемической болезни сердца с рефрактерным болевым синдромом в грудной клетке. *Терапия*. 2015;2:28-36. [Yurenev G.L., Kazulin A.N., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. Effect of acid suppressive therapy on the clinical course of coronary heart disease with refractory chest pain. *Terapia*. 2015;2:28-36.] (In Russ).
 33. Бурков С.Г., Касимцева Е.В., Агафонов Л.Ю., Юренев Г.Л., Самсонов А.А. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта и рациональный выбор антисекреторной терапии у пациентов старческого возраста. *Фарматека*. 2015;2:56-61. [Burkov S.G., Kasimtseva E.V., Agafonova L.Yu., Yurenev G.L., Samsonov A.A. State of the upper digestive tract and the rational choice of antisecretory therapy in elderly patients. *Pharmateca*. 2015;2:56-61.] (In Russ).
 34. Юренев Г.Л., Миронова Е.М., Андреев Д.Н., Юренева-Тхоржевская Т.В. Клинические и патогенетические параллели гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ожирения. *Фарматека*. 2017;13:30-39. [Yurenev G.L., Mironova E.M., Andreev D.N., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. Clinical and pathogenetic parallels of gastroesophageal reflux disease and obesity. *Pharmateca*. 2017;13:30-39.] (In Russ).
 35. Щербенков И.М., Стасева И.В. Полиморбидный пациент: в фокусе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum*. 2018;8:24-31. [Shcherbenkov I.M., Staseva I.V. Polymorbid patient: focus on gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum*. 2018;8:24-31.] (In Russ).
 36. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013;5:9-16. [Trukhan D.I.,

- Tarasova L.V. Drug safety and rational pharmacotherapy in gastroenterological practice. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Hepatologii*. 2013;5:9-16.] (In Russ).
37. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;4:81-7. [Tarasova L.V., Trukhan D.I. Drug safety in gastroenterology. *Experimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologia*. 2013;4:81-7.] (In Russ).
 38. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. *Справочник поликлинического врача*. 2013;07-08:42-4 [Maev I.V., Andreev D.N., Goncharenko A.Yu., Dicheva D.T. Proton pump inhibitors as a basis for the treatment of acid-related diseases. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2013;07-08:42-4.] (In Russ).
 39. Самсонов А., Андреев Д., Юренев Г., Лежнева Ю. Современные ингибиторы протонной помпы в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Врач*. 2014;5:24-8. [Samsonov A., Andreev D., Yurenev G., Lezhneva Yu. Modern proton pump inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Vrach*. 2014;5:24-8.] (In Russ).
 40. Кислотозависимые патологии: оптимальные подходы к диагностике и лечению. *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике*. 2017;9:37-41. [Acid-dependent pathology: optimal approaches to diagnosis and treatment. *Remedium. Zhurnal o Rossiyskom Rynke Lekarstv i Meditsinskiy Tekhnike*. 2017;9:37-41.] (In Russ).
 41. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Илларионова Ю.В. и др. Пантопразол в терапии кислотозависимых заболеваний. *Фарматека*. 2012;2:45-50. [Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Illarionova Yu.V., et al. Pantoprazole in the treatment of acid-related diseases. *Pharmateca*. 2012;2:45-50.] (In Russ).
 42. Колесникова Е.В., Соломенцева Т.А. Медикаментозная профилактика и лечение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Сучасна гастроентерологія*. 2016;3:91-6. [Kolesnikova E.V., Solomentseva T.A. Drug prevention and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterologiya*. 2016;3:91-6.] (In Russ).
 43. Лазебник Л.Б., Ли Е.Д., Михеева О.М. Использование ингибиторов протонной помпы для лечения кислотозависимых заболеваний. *Архив внутренней медицины*. 2013;3:20-4. [Lazebnik L.B., Lee E.D., Mikheeva O.M. Use of proton pump inhibitors to treat acid-related diseases. *Arkhiv Vnutrennei Meditsiny*. 2013;3:20-4.] (In Russ).
 44. Katashima M., Yamamoto K, Tokuma Y. et al. Comparative pharmacokinetic/ pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1998 Jan-Mar;23:19-26.
 45. Beil W., Staar U., Sewing K.F. Pantoprazole: a novel H⁺/K⁺-ATPase inhibitor with an improved pH stability. *Eur J Pharmacol*. 1992 Aug 6;218(2-3):265-71.
 46. Sachs G., Shin J.M., Pratha V., Hogan D. Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors. *Drugs Today (Barc)*. 2003 Mar;39(Suppl A):11-4.
 47. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Flower R.J. Rang and Dale's pharmacology. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2007.
 48. Li X.Q., Andersson T.B., Ahlstrom M. et al. Comparison of inhibitory effect of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab. Disp*. 2004;32:821-7.
 49. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B. S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf*. 2006;9:769-84.
 50. Bardou M., Martin J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4:471-83.
 51. Chaudhry A.S., Kochhar R., Kohli K.K. Genetic polymorphism of CYP2C19 and therapeutic response to proton pump inhibitors. *Indian J Med Res*. 2008 Jun;127(6):521-30.
 52. Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T. et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180:713-8.
 53. Hagymási K., Müllner K., Herszényi L., Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics*. 2011 Jun;12(6):873-88.
 54. Ткач С.М., Онищук Л.А. Ингибиторы протонной помпы и риск межлекарственных взаимодействий. *Гастроэнтерология*. 2015;2:91-8. [Tkach S.M., Onischuk L.A. Proton pump inhibitors and risk of drug interactions. *Gastroenterologiya*. 2015;2:91-8.] (In Russ).
 55. Cheer S.M., Prakash A., Faulds D., Lamb H.M. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. *Drugs*. 2003;63(1):101-33.14.
 56. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B.S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Safety*. 2006;29(9):769-84.
 57. Бушнева И.Г., Шатикин А.И. Об особенностях сочетанного течения ГЭРБ с ИБС, АГ, ХОБЛ и РА у лиц пожилого и старшего возраста и вопросы терапии. *Биомедицина*. 2011;4:62-4. [Bushneva I.G., Shatikhin A.I. On the peculiarities of the combined course of GERD with coronary artery disease, hypertension, COPD and RA in the elderly and senile and therapy issues. *Biomeditsina*. 2011;4:62-4.] (In Russ).
 58. Ших Е.В., Сычев Д.А. Безопасность пантопразола с позиций лекарственного взаимодействия. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;5:4-12. [Shikh E.V., Sychev D.A. Safety of pantoprazole from the perspective of drug interactions. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*. 2012;5:4-12.] (In Russ).
 59. Modlin I.M., Sachs G., Wright N., Kidd M. Edkins and a century of acid suppression. *Digestion*. 2005;72:29-45.
 60. Bardou M., Martin J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4:471-83.
 61. Крелевец Т.С., Ливзан М.А., Лаптева И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при избыточной массе тела различной степени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;9:19-26. [Krolevets T.S., Livzan M.A., Lapteva I.V. Gastroesophageal reflux disease in obesity of varying degree. *Experimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologia*. 2016;9:19-26.] (In Russ).
 62. Лямина С.В., Кладовикова О.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современные тенденции в диагностике и лечении. *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum*. 2018;2:33-8. [Lyamina S.V., Kladovikova O.V. Gastroesophageal reflux disease: current trends in diagnosis and treatment. *Gastroenterologia. Khirurgiya. Intensivnaya Terapiya. Consilium Medicum*. 2018;2:33-8.] (In Russ).
 63. Денисова О.А., Ливзан М.А., Денисов А.П., Кун О.А. Оценка эффективности терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрастном аспекте. *Медицинский совет*. 2019;3:55-9. [Denisova O.A., Livzan M.A., Denisov A.P., Kun O.A. Evaluation of the effectiveness of therapy in patients with gastroesophageal reflux disease in the age aspect. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;3:55-9.] (In Russ).
 64. Маев И.В., Юренев Г.Л., Миронова Е.М., Юреньева-Тхоржевская Т.В. Фенотип ожирения и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в контексте коморбидности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2019;2:126-33. [Maev I.V., Yurenev G.L., Mironova E.M., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. Phenotype of obesity and gastroesophageal reflux disease in the context of comorbidity in patients with cardiovascular diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2019;2:126-33.] (In Russ).
 65. Степанов Ю.М., Будзак И.Я. Ингибиторы протонной помпы: насколько безопасно длительное применение пантопразола? *Гастроэнтерология*. 2013;3:133-7. [Stepanov Yu.M., Budzak I.Ya. Proton pump inhibitors: how safe is to take pantoprazole long term? *Gastroenterologiya*. 2013;3:133-7.] (In Russ).
 66. Brunner G., Athmann C., Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(1):37-47.
 67. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. *Справочник поликлинического врача*. 2012;10:18-24. [Trukhan D.I. Rational pharmacotherapy in gastroenterology. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2012;10:18-24.] (In Russ).
 68. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum*. 2013;11:45-9. [Trukhan D.I. Choice of drug from the perspective of rational pharmacotherapy. *Consilium Medicum*. 2013;11:45-9.] (In Russ).
 69. Результаты лечения ГЭРБ пантопразолом (Панум®). *Эффективная фармакотерапия*. 2011;7:73-6. [Results of pantoprazole therapy of GERD (Panum®). *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2011;7:73-6.] (In Russ).
 70. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Логинов В.А. и др. Опыт применения препарата Панум (пантопразол) при лечении эрозивного и неэрозивного эзофагита. *Эффективная фармакотерапия*. 2010;6:28-33. [Minushkin O.N., Maslovsky L.V., Loginov V.A. Experience in the use of Panum (pantoprazole) in the treatment of erosive and non-erosive esophagitis. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2010;6:28-33.] (In Russ).
 71. Машарова А.А., Янова О.Б., Валитова Э.Р. и др. Эффективность препарата Панум (пантопразол) в лечении больных ГЭРБ. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;4:81-5. [Masharova A.A., Yanova O.B., Valitova, E.R. et al. Effectiveness of Panum (pantoprazole) in the treatment of patients with GERD. *Experimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologia*. 2011;4:81-5.] (In Russ).
 72. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Евсиков А.Е. и др. Эффективность инъекционного и перорального применения ингибитора протонной помпы в лечении панкреатита. *Доктор.Ру*. 2015;2-1(103):19-24. [Minushkin O.N., Maslovsky L.V., Evisikov A.E. et al. Efficiency of injection and oral administration of proton pump inhibitors in the treatment of pancreatitis. *Doctor.Ru*. 2015;2-1(103):19-24.] (In Russ).