

Изучение антацидного действия лекарственного препарата Антарейт® у здоровых добровольцев

Захаров К. А.¹, Василюк В. Б.¹, Гончаров А. С.², Гончаров И. С.², Лосевич А. В.³, Григорьев А. В.⁴, Вербицкая Е. В.⁴, Глобенко А. А.⁵, Капашин А. В.⁵, Пасько М. А.⁵

¹ — ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² — ООО «Серта клиник», Москва, Российская Федерация

³ — ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ — ООО «ЦКП «Аналитическая Спектрометрия», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ — АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Цель. Изучение фармакодинамических параметров и подтверждение фармакодинамической эквивалентности (биоэквивалентности) лекарственных препаратов Антарейт® (МНН магалдрат), таблетки жевательные, 800 мг (АО «Валента Фарм», Россия) и Риопан® (МНН магалдрат), таблетки жевательные, 800 мг (Такеда ГмбХ, Германия). **Материал и методы.** Проведено открытое рандомизированное перекрёстное исследование по изучению фармакодинамики исследуемого препарата Антарейт® и референтного препарата Риопан®, с оценкой их биоэквивалентности после приёма 2 жевательных таблеток исследуемого или референтного препарата 3 раза в день. В исследовании приняли участие 40 здоровых добровольцев, которые были рандомизированы в 2 группы по 20 человек в зависимости от последовательности приёма препаратов в периодах исследования I и II. В течение 30 минут до приёма и далее на протяжении часа после приёма исследуемых препаратов при помощи pH-зонда проводилось измерение внутрижелудочной кислотности. На основании полученных данных рассчитывали 90 % доверительные интервалы (ДИ) для фармакодинамического параметра AUC_{ABL} , отражающего площадь превышения pH над исходным значением (above the baseline). Безопасность исследуемых препаратов оценивалась по частоте и тяжести нежелательных явлений (НЯ). **Результаты.** Статистический анализ показал, что 90 % ДИ для отношения средних значений параметра AUC_{ABL} исследуемого препарата к референтному препарату не опускался ниже 80 % (90 % ДИ: 80,55–119,49). В ходе проведения исследования было зарегистрировано 18 нежелательных явлений (НЯ) у 15,4 % (6 из 39) добровольцев в популяции безопасности, при этом отсутствовали статистически значимые различия по частоте НЯ между группами, а также по частоте НЯ в зависимости от принятого препарата. **Заключение.** Исследуемые препараты являются фармакодинамически эквивалентными и обладают сходным профилем безопасности при многократном приёме.

Ключевые слова: Антарейт®; магалдрат; фармакодинамические исследования; биоэквивалентность; кислотозависимые заболевания

Для цитирования:

Захаров К. А., Василюк В. Б., Гончаров А. С., Гончаров И. С., Лосевич А. В., Григорьев А. В., Вербицкая Е. В., Глобенко А. А., Капашин А. В., Пасько М. А. Изучение антацидного действия лекарственного препарата Антарейт® у здоровых добровольцев. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(4):32–40. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-4-32-40>

Поступила: 11.12.2023. **В доработанном виде:** 18.12.2023. **Принята к печати:** 25.12.2023. **Опубликована:** 30.12.2023.

Study of antacid effect of the drug Antareit® in healthy volunteers

Konstantin A. Zakharov¹, Vasily B. Vasilyuk¹, Alexander S. Goncharov², Ivan S. Goncharov², Anastasia V. Losevich³, Alexander V. Grigorev⁴, Elena V. Verbitskaya⁴, Alexander A. Globenko⁵, Aleksey V. Kapashin⁵, Maxim A. Pasko⁵

¹ — Scientific Research Center Eco-Safety LLC, St. Petersburg, Russian Federation

² — Serta Clinic LLC, Moscow, Russian Federation

³ — Clinical Hospital «RZD-Medicine», St. Petersburg, Russian Federation

⁴ — CSU “Analytical Spectrometry”, St. Petersburg, Russian Federation

⁵ — “Valenta Pharm” JSC, Moscow, Russian Federation

Abstract. The aim. Study of pharmacodynamic parameters and confirmation of pharmacodynamic equivalence (bioequivalence) of the drugs Antareit® (INN: magaldrate), chewable tablets, 800 mg (Valenta Pharm JSC, Russia) and Riopan (INN magaldrate), chewable tablets, 800 mg (Takeda GmbH, Germany). **Material and methods.** An open randomized crossover study was conducted to investigate the pharmacodynamics of the study drug Antareit® and the reference drug Riopan, assessing their bioequivalence after taking 2 chewable tablets of the study or reference drug 3 times a day. The study involved 40 healthy volunteers who were randomized into 2 groups of 20 people depending on the sequence of drug administration in study periods I and II. Intra-gastric acidity was measured with a pH-probe within 30 minutes before and for one hour after taking the study drugs. Based on the data obtained, 90% confidence intervals (CI) were calculated for the pharmacodynamic parameter AUC_{ABL} , reflecting the area above the baseline pH. The safety of the study drugs was assessed by the frequency and severity of adverse events (AEs). **Results.** Statistical analysis showed that the 90% CI for the ratio of the mean values of the AUC_{ABL} parameter of the study drug to the reference drug did not fall below 80% (90% CI: 80.55–119.49). During the study, 18 adverse events (AEs) were reported in 15.4% (6 of 39) of volunteers in the safety population, and there were no statistically significant differences in the incidence of AEs between groups, nor in the incidence of AEs depending on the drug taken. **Conclusion.** The studied drugs are pharmacodynamically equivalent and have a similar safety profile when administered repeatedly.

Keywords: Antareit®; magaldrate; pharmacodynamic studies; bioequivalence; acid-related disorders

For citations:

Zakharov KA, Vasilyuk VB, Goncharov AS, Goncharov IS, Losevich AV, Grigorev AV, Verbitskaya EV, Globenko AA, Kapashin AV, Pasko MA. Study of antacid effect of the drug Antareit® in healthy volunteers. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(4):32–40. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-4-32-40>

Received: 11.12.2023. **Revision received:** 18.12.2023. **Accepted:** 25.12.2023. **Published:** 30.12.2023.

Введение / Introduction

Нарушение процессов кислотопродукции и поддержания необходимого рН в желудке и двенадцатиперстной кишке (ДПК) является патогенетической основой различных заболеваний желудочно-кишечного тракта. В группу кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) включают гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), язвенную болезнь желудка и ДПК, неязвенную (функциональную) диспепсию, хронический неатрофический гастрит и гастродуоденит, расстройства на фоне приёма нестероидных противовоспалительных средств (НПВП-гастропатия), синдром Золлингера–Эллисона, также хронический панкреатит (за счёт снижения секреции бикарбонатов в просвет ДПК) [1–3]. Язвенная болезнь желудка и ДПК широко распространена в странах Западной Европы, где ей страдают в среднем 8,2 % населения, в США — от 7 до 10 %, в Японии — 11 %, в Индии — 25 %. Симптомы ГЭРБ наблюдаются почти у половины взрослого населения земного шара, а эндоскопические признаки, характерные для данного заболевания, отмечаются у 2–10 % обследованных лиц [4, 5]. Результаты многоцентрового исследования по изучению распространённости ГЭРБ в России показали, что её симптомы отмечаются у 34,2 % пациентов, обратившихся в поликлинику за первичной медицинской помощью. По данным приведённого исследования, изжогу и/или регургитацию на протяжении последних 12 месяцев отмечали 73,5 % опрошенных [6].

Для лечения КЗЗ применяются лекарственные препараты из различных фармако-терапевтических групп, основными из которых являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов, прокинетики, эзофаго- и гастропротекторы, антациды и препараты альгиновой кислоты (альгинаты) [2, 7]. Антациды могут применяться в качестве средства монотерапии при эпизодической изжоге, а также и как препараты выбора в составе комплексной терапии КЗЗ, поскольку они быстро устраняют симптомы заболевания [3, 7]. Среди группы антацидных средств выделяют всасывающиеся (натрия гидрокарбонат, магния оксид, магния карбонат и кальция карбонат) и невсасывающиеся препараты (алюминия фосфат, алюминия гидроксид, магния гидроксид, магния трисиликат и алюминиево-магниевые соединения, такие как алюминия магния гидроксид сульфат — магалдрат) [3, 8]. Магалдрат нейтрализует свободную соляную кислоту в желудке, не вызывая вторичную гиперсекрецию желудочного сока (феномен «кислотного рикошета») [8, 9], обладает цитопротективным [10, 11], обволакивающим и адсорбирующим действием, а также способен связывать желчные кислоты и лизолецитин [12, 13].

АО «Валента Фарм» разработало лекарственный препарат Антарейт[®], таблетки жевательные, 800 мг, действующим веществом которого является магалдрат. Так как разработанный препарат оказывает фармакологическое действие непосредственно в просвете

желудочно-кишечного тракта и не достигает системного кровотока, определить его концентрацию в крови не представляется возможным. В связи с этим для подтверждения биоэквивалентности разработанного препарата Антарейт[®], таблетки жевательные, 800 мг (АО «Валента Фарм», Россия) референтному препарату Риопан[®], таблетки жевательные, 800 мг (Такеда ГмбХ, Германия) было проведено исследование с фармакодинамической конечной точкой, отражающей изменение рН желудочного содержимого (площади под кривой «рН — время»).

Материалы и методы / Materials and methods

Исследование было проведено в соответствии с протоколом клинического исследования, принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, стандартами по Надлежащей Клинической Практике (ICH E6 (R2) GCP), а также в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации (РФ) и Евразийского экономического союза (ЕАЭС). До начала исследования было получено разрешение Министерства здравоохранения Российской Федерации на проведение клинического исследования № 352 от 07 июля 2021 г., одобрение Совета по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола заседания № 278 от 22 июня 2021 г.), а также одобрение локальных этических комитетов исследовательских центров. Участие в исследовании являлось добровольным. До проведения каких-либо процедур исследования добровольцы подписывали информированное согласие и имели право отказаться от участия в исследовании в любой момент.

В исследование включались здоровые мужчины и женщины (отсутствие отклонений по данным предусмотренных протоколом клинических, лабораторных, инструментальных методов обследования) в возрасте от 18 до 45 лет европеоидной расы, которые соответствовали следующим критериям включения: значения рН желудка в диапазоне 1–3 по данным часовой рН-метрии в периоде скрининга, измеренные за 3 часа и более после последнего приёма пищи; систолическое артериальное давление (САД) в диапазоне от 100 до 139 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) — от 60 до 89 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — от 60 до 90 уд. в мин; индекс массы тела (ИМТ) от 18,5 до 30 кг/м² при массе тела не менее 55 кг для мужчин и не менее 45 кг для женщин; некурящие (никогда не курили или бросили курить за 6 месяцев и ранее до прохождения скрининга); согласие добровольца использовать адекватные методы контрацепции на протяжении всего исследования.

Основными критериями невключения являлись: отягощённый аллергологический анамнез; лекарственная непереносимость действующего и/или вспомогательных веществ исследуемых лекарственных

препаратов; лекарственная непереносимость, повышенная чувствительность или аллергические реакции на лидокаин, ксилокаин или иные местные анестетики, используемые при проведении эзофагогастроудоденоскопии (ЭГДС); хронические заболевания сердечно-сосудистой, лимфатической, дыхательной, нервной, эндокринной, пищеварительной, опорно-двигательной, покровной, иммунной систем, а также мочеполового аппарата и органов кроветворения; заболевания пищевода, желудка и/или двенадцатиперстной кишки по данным ЭГДС на визите скрининга, а также по данным анамнеза, операции на пищеводе, желудке и/или двенадцатиперстной кишке в анамнезе; заболевания или состояния, которые могли повлиять на результаты рН-метрии; острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до скрининга; приём антацидов (включая раствор пищевой соды), блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов за 24 часа до скрининга; приём ИПП за 72 часа до скрининга; приём (включая однократный) стероидов и/или иных ульцерогенных препаратов менее чем за 4 недели до скрининга; регулярный приём любых лекарственных препаратов в течение 2 недель до скрининга; донорская сдача крови или плазмы менее чем за 3 месяца до скрининга; применение гормональных контрацептивов (у женщин) менее чем за 2 месяца до скрининга; беременность или период лактации; по-

ложительный тест на беременность для женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом; приём более чем 10 ед. алкоголя (1 ед. алкоголя эквивалентна 330 мл пива, 150 мл вина или 40 мл крепких алкогольных напитков) в неделю в последний месяц до включения в исследование или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами; положительный результат анализа крови на ВИЧ, *Treponema pallidum*, гепатит В и С; положительный анализ мочи на содержание наркотических и сильнодействующих веществ; положительный тест на содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе или на алкоголь в слюне; искривление носовой перегородки, обструкция носоглотки, делающие невозможной установку зонда для рН-метрии; хронические запоры; тяжёлые челюстно-лицевые травмы в анамнезе.

Проведённое исследование по своему дизайну было открытым рандомизированным перекрёстным исследованием сравнительной фармакодинамики и фармакодинамической эквивалентности препарата Антарейт[®], таблетки жевательные, 800 мг и препарата Риопан[®], таблетки жевательные, 800 мг у здоровых добровольцев. Исследование состояло из периода скрининга, периодов исследования I и II, отмывочного периода и визита последующего наблюдения. Длительность каждого из периодов исследования фармакоди-

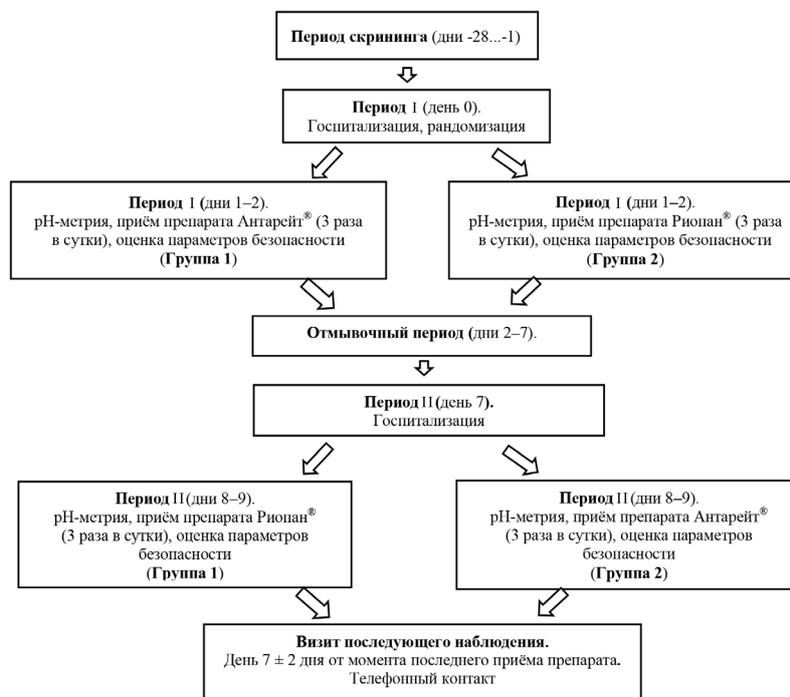


Рис. 1. Графическая схема исследования изучения фармакодинамики препаратов Антарейт[®] и Риопан[®]

Fig. 1. Graphical diagram of the study of the pharmacodynamics of Antareit[®] and Riopan[®] drugs

намики составляла 24 часа, отмывочный период между ними составлял 6 дней.

Всего было скринировано 46 добровольцев обоего пола, из которых 40 добровольцев были рандомизированы в 2 группы по 20 человек в зависимости от последовательности приёма исследуемого и референтного препаратов. В первом периоде исследования добровольцы из группы 1 (Антарейт® — Риопан®) принимали исследуемый препарат, а во втором периоде — референтный препарат. Добровольцы, рандомизированные в группу 2 (Риопан® — Антарейт®), принимали препараты в обратной последовательности: в первом периоде — референтный препарат, а во втором периоде — исследуемый препарат. На рис. 1 представлена графическая схема исследования.

В каждом из периодов исследования добровольцы принимали по 2 жевательных таблетки по 800 мг исследуемого или референтного препарата 3 раза в день (за 2 часа до каждого приёма пищи), запивая их негазированной водой.

За 1 час до первого приёма препарата в периодах I и II добровольцу устанавливали внутрижелудочный зонд для проведения рН-метрии. При этом электроды для рН-метрии располагались на расстоянии 5–10 см ниже нижнего пищеводного сфинктера. Измерение рН производилось при помощи гастроацидомонитора «Гастроскан-24» с частотой 1 измерение в секунду. Фиксировались значения рН перед приёмом (в течение 30 минут) и далее на протяжении 1 часа после приёма исследуемых препаратов. После регистрации результатов, через 1 час после последнего приёма препарата зонд извлекали.

Так как рН относится к физиологическим параметрам внутренней среды желудка, перед каждым приёмом исследуемых препаратов производилось измерение базального (исходного) значения рН в течение 5 минут, после чего рассчитывалась медиана от полученных значений. Это значение считалось исходным значением внутрижелудочного рН добровольца и использовалось в дальнейших расчётах.

Для анализа биоэквивалентности (фармакодинамической эквивалентности) использовалось специализированное программное обеспечение WinNonlin 8.3 (Pharsight® Corporation, Certara USA, Inc., Princeton, NJ, USA), результаты анализа биоэквивалентности были сверены с результатами программы SAS версии 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA). С целью описательной статистики исходных параметров и других зарегистрированных клинических данных была использована программа SAS с валированными алгоритмами выполнения статистических методов и необходимой документацией.

В качестве основного параметра для оценки фармакодинамической эквивалентности (биоэквивалентности) использовался показатель AUC_{pH} — площадь под фармакодинамической кривой «рН — время» в течение 1 часа после приёма исследуемого препарата/препарата

сравнения, рассчитанная с поправкой на исходный (до приёма препарата) уровень рН (AUC_{ABL} — площадь превышения рН над исходным значением (above the baseline)). Дополнительные фармакодинамические параметры включали: период времени на протяжении которого внутрижелудочное значение рН превышает 4,0; максимальное значение рН; минимальное значение рН; среднее (среднеквадратичное) значение рН; период времени на протяжении которого внутрижелудочное значение рН превышает 3,0; медиана времени для значений рН выше 3,0; медиана времени для значений рН выше 4,0. Гипотеза о не меньшей эффективности исследуемого препарата по сравнению с референтным препаратом подтверждалась, если нижняя граница 90 % доверительного интервала (ДИ) для отношения средних значений фармакодинамического параметра AUC_{ABL} была выше 80,00 %.

Оценка безопасности исследуемых препаратов проводилась на основании частоты и тяжести нежелательных явлений (НЯ), серьёзных нежелательных явлений (СНЯ), мониторинга изменений основных жизненно важных показателей (САД, ДАД, ЧСС, частоты дыхательных движений), температуры тела, изменения лабораторных показателей (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи), а также показателей электрокардиографии (ЭКГ).

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Результаты / Results

Средний возраст добровольцев группы 1 составил $28,68 \pm 5,84$ лет, группы 2 — $28,5 \pm 5,7$ лет. При оценке антропометрических параметров значимых различий между добровольцами 1 и 2 групп не наблюдалось.

В статистический анализ фармакодинамики и фармакодинамической эквивалентности вошли данные рН-метрии 34 добровольцев (16 участников из группы 1 и 18 участников из группы 2), завершивших исследование в соответствии с протоколом. В данный анализ не были включены данные 6 добровольцев, выбывших из исследования досрочно, из которых один доброволец ни разу не принял препараты исследования, а у остальных 5 добровольцев отсутствовали данные одного из периодов исследования.

Средние значения параметра AUC_{ABL} — скорректированной площади под фармакодинамической кривой «рН — время (мин)» для исследуемого и референтного препаратов составили $111,503 \pm 102,357$ (диапазон 0 до 346,29) и $111,729 \pm 100,345$ (диапазон от 0 до 366,34), соответственно.

Средние значения максимального значения рН (pH_{max}), определяемого у добровольцев после приёма исследуемого препарата, составили $5,805 \pm 2,333$ (диапазон от 1,17 до 8,84), референтного препарата — $5,692 \pm 2,378$ (диапазон от 1,24 до 8,36).

В ходе сравнения фармакодинамических профилей исследуемого и референтного препаратов были показа-

Таблица 1

Результаты оценки фармакодинамической эквивалентности (биоэквивалентности) препаратов Антарейт® и Риопан®

Table 1

The results of the assessment of the pharmacodynamic equivalence (bioequivalence) of the drugs Antareit® and Riopan®

Параметр	Отношение средних значений (Т/R), %	Нижняя граница 90 % ДИ	Верхняя граница 90 % ДИ	Мощность теста
AUC _{ABL}	100,02	80,55	119,49	51,85

Примечание: Т — исследуемый препарат; R — референтный препарат.
Note: T is the investigational product, R is the reference drug.

ны близкие значения времени достижения рН_{max}. Так, медианы времени достижения рН_{max} для исследуемого и референтного препаратов составили 22,5 и 19 мин, соответственно. При этом средние значения данного показателя составили 26,044 ± 18,701 мин и 24,691 ± 19,335 мин для исследуемого и референтного препаратов, соответственно.

Результаты проведённого исследования позволили подтвердить гипотезу не меньшей эффективности препарата Антарейт® по сравнению с препаратом Риопан®, так как 90 % ДИ для отношения средних значений фармакодинамического параметра AUC_{ABL} исследуемого препарата к референтному препарату не опускался ниже 80 % (90 % ДИ: 80,55–119,49) (табл. 1).

На рис. 2 представлен график, отражающий усреднённые значения рН после приёма препаратов Антарейт® и Риопан®.

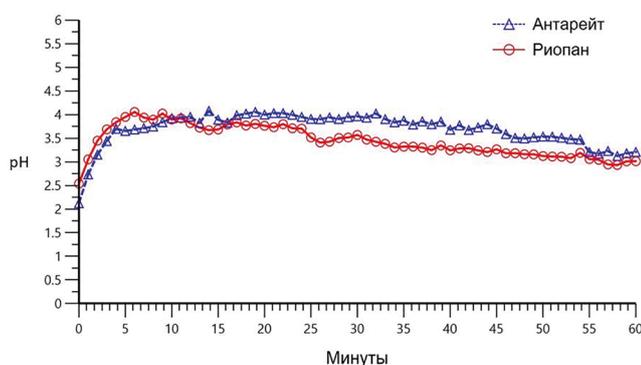


Рис. 2. Динамика показателей внутрижелудочного рН в течение 1 часа (средние значения за 1 минуту) добровольцев после приёма исследуемых препаратов Антарейт® и Риопан®

Fig. 2. Dynamics of intragastric pH values for 1 hour (average values for 1 minute) of volunteers after taking the studied drugs Antareit® and Riopan®

Проведённая оценка вторичных фармакодинамических точек показала отсутствие статистически значимых различий между препаратами (далее по тексту в квадратных скобках указаны значения 1 и 3 квартиля исследуемого параметра):

- % времени (в ходе всего периода наблюдения), в течение которого внутрижелудочное значение рН превышает 4,0, статистически значимо не отличался между препаратами ($p = 0,6414$) и составлял (медиана [Q1; Q3]): 50,78 % [23,49 %; 80,45 %] для препарата Антарейт® и 38,21 % [21,63 %; 79,84 %] для препарата Риопан®;

- максимальное значение рН статистически значимо не отличалось между препаратами ($p = 0,6506$) и составляло (медиана [Q1; Q3]): 7,01 [5,41; 7,66] для препарата Антарейт® и 6,9 [3,96; 7,85] для препарата Риопан®;

- минимальное значение рН статистически значимо не отличалось между препаратами ($p = 0,1898$) и составляло (медиана [Q1; Q3]): 1,01 [0,92; 1,23] для препарата Антарейт® и 1,08 [0,97; 1,33] для препарата Риопан®;

- среднее (среднеквадратичное) значение рН статистически значимо не отличалось между препаратами ($p = 0,5132$) и составляло ($M \pm SD$): 3,62 ± 1,94 для препарата Антарейт® и 3,43 ± 1,82 для препарата Риопан®;

- % времени (в ходе всего периода наблюдения), в течение которого внутрижелудочное значение рН превышает 3,0, статистически значимо не отличался между препаратами ($p = 0,1477$) и составлял (медиана [Q1; Q3]): 64,01 % [41,54 %; 90,47 %] для препарата Антарейт® и 43,02 % [23,60 %; 86,03 %] для препарата Риопан®;

- медиана времени, когда рН был выше 3,0, значимо не отличалась между препаратами ($p = 0,2016$) и составляла (медиана [Q1; Q3]): 38,42 [24,93; 54,30] мин для препарата Антарейт® и 25,82 [14,17; 51,63] мин для препарата Риопан®;

- медиана времени, когда рН был выше 4,0, значимо не отличалась между препаратами ($p = 0,6411$) и составляла (медиана [Q1; Q3]): 30,48 [14,10; 48,28] мин для препарата Антарейт® и 22,93 [12,98; 47,92] мин для препарата Риопан®.

В анализ безопасности вошли данные 39 рандомизированных добровольцев, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого или референтного препарата (19 участников группы 1 и 20 участников группы 2).

На протяжении исследования было зарегистрировано 18 НЯ у 15,4 % (у 6 из 39) добровольцев в по-

пуляции безопасности. В число этих случаев вошли 10 НЯ у 15,79 % (у 3 из 19) добровольцев из группы 1 (Антарейт® — Риопан®) и 8 НЯ у 15 % (3 из 20) добровольцев из группы 2 (Риопан® — Антарейт®). При этом статистически значимых различий по частоте развития НЯ между группами выявлено не было ($p = 1,000$).

При анализе НЯ с учётом принятого препарата всего в ходе исследования при применении препарата Антарейт® было зарегистрировано 8 НЯ (44,44 % от общего количества НЯ), в то время как при применении препарата Риопан® — 10 НЯ (55,56 % от общего количества НЯ). Статистически значимых различий по частоте возникновения НЯ в зависимости от принятого препарата выявлено не было ($p = 0,815$).

За время проведения исследования не отмечалось серьёзных НЯ, случаев смерти или иных значимых НЯ. Только 1 НЯ (2,56 %) привело к досрочному выбыванию добровольца из исследования — случай коронавирусной инфекции COVID-19 (в группе 1). Данное НЯ было средней степени тяжести, при этом все остальные НЯ были лёгкой степени тяжести. Во всех случаях связь с приёмом препаратов исследования была оценена как неопределённая, все НЯ были связаны с процедурами исследования, помимо 1 НЯ — упомянутого случая коронавирусной инфекции COVID-19.

Наиболее частыми НЯ были: орофарингеальный дискомфорт в 3 случаях у 2 добровольцев из группы 1 (Антарейт® — Риопан®), а также 2 случая у 1 добровольца в группе 2 (Риопан® — Антарейт®); реакция в месте проведения процедуры в 2 случаях у 2 добровольцев в группе 1 и 3 случая у 2 добровольцев в группе 2. При анализе НЯ с учётом принятого препарата в ходе исследования при применении препарата Антарейт® было зарегистрировано 8 НЯ (44,44 % от общего количества НЯ), а при применении препарата Риопан® — 10 НЯ (55,56 % от общего количества НЯ). При этом статистически значимых различий по частоте возникновения НЯ в зависимости от принятого препарата выявлено не было ($p = 0,815$). Клинически значимых отклонений в результатах лабораторных показателей, ЭКГ и в других обследованиях не выявлено. Все выявленные отклонения от нормы были клинически не значимы и не были зарегистрированы как НЯ. Для всех случаев НЯ связь с приёмом препаратов исследования была оценена как неопределённая. Выявленные НЯ не потребовали действий со стороны и исследований и разрешились самостоятельно без каких-либо последствий для здоровья добровольцев.

Обсуждение / Discussion

При лечении КЗЗ одна из основных ролей отводится препаратам напрямую или опосредовано снижающим кислотность в желудке и ДПК. *Burget DW с соавт.* в 1990 г. опубликовали метаанализ в который вошли данные 144 клинических исследований, оценивающих влияния кислотности на эффективность терапии пептических язв. Авторами было показано, что при повышении и

поддержании pH на значении 3 и более на протяжении 18–20 часов в сутки в течение 3–4 недель происходит рубцевание пептических язв [14]. Данное наблюдение в последующем получило название «правила Бурже». Стоит также отметить, что значение pH в желудке при нормальных условиях не является постоянной величиной и может колебаться в пределах от 1,6 в теле желудка до 5,0 и более в антральном отделе [15]. Изучение связи pH с проявлениями ГЭРБ показало, что при высокой кислотности значительно чаще наблюдаются эрозивные формы заболевания. При этом у пациентов с ГЭРБ кислотность желудочного сока оказалась достоверно выше по сравнению со здоровыми добровольцами [16]. Кроме этого низкие значения pH оказывают влияние на моторно-эвакуационную функцию желудка и могут способствовать развитию гастроэзофагеального рефлюкса [17]. На основании вышесказанного, процессы кислотопродукции и кислотонейтрализации следует рассматривать в качестве патогенетических путей, воздействуя на которые можно влиять не только на проявления, но и течение КЗЗ.

В проведённом АО «Валента Фарм» клиническом исследовании была подтверждена фармакодинамическая эквивалентность препарата Антарейт®, таблетки жевательные, 800 мг (АО «Валента Фарм», Россия) и референтного препарата Риопан®, таблетки жевательные, 800 мг (Такеда ГмбХ, Германия). Согласно Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85), установление фармакодинамической эквивалентности позволяет экстраполировать данные доклинических и клинических исследований референтного препарата на исследуемый препарат и подтвердить его безопасность и эффективность по зарегистрированным показаниям [18].

Заключение / Conclusion

В ходе исследования оценивалась динамика изменения pH в желудке после приёма лекарственного препарата Антарейт®, таблетки жевательные, 800 мг (АО «Валента Фарм», Россия) в сравнении с референтным препаратом Риопан®, таблетки жевательные, 800 мг (Такеда ГмбХ, Германия). На основании рассчитанных 90 % ДИ для отношения средних значений фармакодинамического параметра AUC_{ABL} исследуемого препарата к референтному препарату была подтверждена их фармакодинамическая эквивалентность. Оба препарата показали благоприятный и сопоставимый профиль безопасности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы статьи являются сотрудниками фармацевтической компании АО «Валента

Фарм», исследовательских центров и биоаналитической лаборатории, на базе которых проводилось данное исследование. Статья опубликована при финансовой поддержке АО «Валента Фарм».

Conflict of interest. The authors of the article are employees of the pharmaceutical company “Valenta Pharm” JSC, research centers and bioanalytical laboratory, on the basis of which this study was conducted. The article was published with the financial support of “Valenta Pharm” JSC.

Участие авторов. Концепция и дизайн исследования — Глобенко А. А., Капашин А. В.; сбор и статисти-

ческая обработка данных — Захаров К. А., Василюк В. Б., Гончаров А. С., Гончаров И. С., Лосевич А. В., Григорьев А. В., Вербицкая Е. В.; написание текста — Пасько М. А., Капашин А. В.; редактирование — Капашин А. В., Глобенко А. А.

Participation of authors. Study concept and design — Globenko AA, Kapashin AV; data collection and statistical processing — Zakharov KA, Vasilyuk VB, Goncharov AS, Goncharov IS, Losevich AV, Grigorev AV, Verbitskaya EV; writing the manuscript — Pasko MA, Kapashin AV; editing — Kapashin AV, Globenko AA.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Захаров Константин Анатольевич

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0557-0382>
Заместитель управляющего ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Konstantin A. Zakharov

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0557-0382>
Deputy Manager, Scientific Research Center Eco-Safety LLC, St. Petersburg, Russian Federation

Василюк Василий Богданович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>
SPIN-код: 1459-5548
Управляющий ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Vasiliy B. Vasilyuk

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>
SPIN code: 1459-5548
Manager, Scientific Research Center Eco-Safety LLC, St. Petersburg, Russian Federation

Гончаров Александр Сергеевич

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0480-0080>
Врач-терапевт ООО «Серта клиник», Москва, Российская Федерация

Alexander S. Goncharov

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0480-0080>
Physician, Serta Clinic LLC, Moscow, Russian Federation

Гончаров Иван Сергеевич

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4287-6358>
Врач-терапевт ООО «Серта клиник», Москва, Российская Федерация

Ivan S. Goncharov

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4287-6358>
Physician, Serta Clinic LLC, Moscow, Russian Federation

Лосевич Анастасия Витальевна

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7759-9751>
Врач-терапевт ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Anastasia V. Losevich

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7759-9751>
Physician, Clinical Hospital «RZD-Medicine», St. Petersburg, Russian Federation

Григорьев Александр Викторович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-8644>
Генеральный директор ООО «ЦКП «Аналитическая Спектрометрия», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Alexander V. Grigorev

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-8644>
General Director, CSU “Analytical Spectrometry”, St. Petersburg, Russian Federation

Вербицкая Елена Владимировна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3770-993X>
 Биомедицинский статистик ООО «ЦКП
 «Аналитическая Спектрометрия»,
 Санкт-Петербург, Российская Федерация

Elena V. Verbitskaya

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3770-993X>
 Biomedical statistician, CSU “Analytical Spectrometry”, St. Petersburg, Russian Federation

Глобенко Александр Александрович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9295-2663>
 SPIN-код: 8135-0575
 Руководитель медицинского управления
 АО «Валента Фарм», Москва, Российская
 Федерация

Alexander A. Globenko

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9295-2663>
 SPIN code: 8135-0575
 Head of the Medical Department, Valenta Pharm
 JSC, Moscow, Russian Federation

Капашин Алексей Валерьевич

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9437-0322>
 Руководитель группы разработки и анализа
 документов клинических исследований и
 регистрационных досье АО «Валента Фарм»,
 Москва, Российская Федерация

Aleksey V. Kapashin

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9437-0322>
 Head of the group for development and analysis of
 the clinical trial documents and registration dossi-
 ers, “Valenta Pharm” JSC, Moscow, Russian Federa-
 tion

Пасько Максим Андреевич

Автор, ответственный за переписку
 e-mail: Maksim.Pasko@valentapharm.com
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8518-3736>
 SPIN-код: 9153-0244
 Специалист группы разработки и анализа
 документов клинических исследований и
 регистрационных досье АО «Валента Фарм»,
 Москва, Российская Федерация

Maksim A. Pasko

Corresponding author
 e-mail: Maksim.Pasko@valentapharm.com
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8518-3736>
 SPIN code: 9153-0244
 Specialist of the group for development and analy-
 sis of the clinical trial documents and registration
 dossiers “Valenta Pharm” JSC, Moscow, Russian
 Federation

Список литературы / References

1. Полунина Т.В. Комбинированная терапия кислотозависимых заболеваний. *РМЖ*. 2013;21(13):691–697.

Polunina TV. Combination therapy for acid-related diseases. *RMJ*. 2013;21(13):691–697. (In Russ.).

2. Диагностика и лечение кислотозависимых заболеваний пищеварительного тракта: Руководство для врачей / И.Ю. Колесникова, В.С. Волков. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2014. 432 с. (In Russ.).

Diagnostika i lechenie kislotozavisimyh zabolevanij pishchevaritel'nogo trakta: Rukovodstvo dlya vrachej / IYu Kolesnikova, VS Volkov. Moscow: Publishing House “Medical Information Agency” LLC, 2014. (In Russ.).

3. Вьючнова Е.С., Никушкина И.Н., Одинцова А.Н., и др. Современные представления о роли антацидных препаратов в лечении кислотозависимых заболеваний. *Доказательная гастроэнтерология*. 2014;3(3):73–75.

Vyuchnova ES, Nikushina IN, Odintsova AN, et al. The current concepts of the role of antacid preparations in the treatment of acid-dependent diseases. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2014;3(3):73–75. (In Russ.).

4. GBD 2017 Gastro-oesophageal Reflux Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of gastro-oesophageal reflux disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;5(6):561–581. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30408-X.

5. Ушкалова Е.А. Клиническая фармакология современных антацидов. *Фарматека*. 2006;126(11):1–6.

Ushkalova EA. Clinical pharmacology of modern antacids. *Farmateka*. 2006;126(11):1–6. (In Russ.).

6. Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):48–56. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201322.

Bordin DS, Abdulkhakov RA, Osipenko MF, et al. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):48–56. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.2013227.

7. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.

Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.

8. Булгаков С.А. Клиническое применение антацида магалдрат в лечении кислотозависимых заболеваний. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(3):38–44. DOI: 10.17116/dokgastro2019803138.

Bulgakov SA. Clinical application of magaldrate antacid in the treatment of acid-dependent diseases. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;8(3):38–44. (In Russ.). DOI: 10.17116/dokgastro2019803138

9. Громова О.А., Торшин И.Ю., Максимов В.А. Магалдрат как антацид с мультитаргетным воздействием: клинико-фармакологическое эссе. *Лечащий Врач*. 2018;(2):67–73.

- Gromova OA, Torshin IYu, Maksimov VA. Magaldrate as an antacid with multi-target effect: clinical-pharmacological essay. *Lechaschi Vrach*. 2018;(2):67. (In Russ.).
10. Schmidt C, Baumeister B, Kipnowski J, Miederer SE, Vetter H. Magaldrate stimulates endogenous prostaglandin E2 synthesis in human gastric mucosa *in vitro* and *in vivo*. *Hepatogastroenterology*. 1998 Nov-Dec;45(24):2443–2446.
11. Borella LE, DiJoseph JF, Mir GN. Cytoprotective and antiulcer activities of the antacid magaldrate in the rat. *Arzneimittelforschung*. 1989 Jul;39(7):786–789. PMID: 2783181.
12. Baur C, Becker A, Linder R, Schwan T. Zur Neutralisationskapazität, Pepsin-Inaktivierung sowie Gallensäure- und Lysolecithin-Bindung des Antazidums Magaldrat [Neutralizing capacity, pepsin inactivation and binding to bile acids and lysolecithin of the antacid magaldrate (author's transl)]. *Arzneimittelforschung*. 1981;31(3):504–507. German.
13. McCafferty DF, Woolfson AD. A comparative assessment of a new antacid formulation based on magaldrate. *J Clin Hosp Pharm*. 1983 Dec;8(4):349–355. DOI: 10.1111/j.1365-2710.1983.tb01058.x.
14. Burget DW, Chiverton SG, Hunt RH. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology*. 1990 Aug;99(2):345–351. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91015-x.
15. Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение 24-часовой рН-метрии в диагностике и оценке эффективности лекарственных препаратов у больных с заболеваниями пищевода и желудка. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016;26(6):55–68. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-55-68.
- Trukhmanov AS, Storonova OA, Ivashkin VT. Clinical impact of 24-hour pH-metry in esophageal and stomach diseases diagnostics and pharmacological drugs efficacy testing. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol*. 2016; 26(6): 55–68 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-55-68.
16. Опарин А.А., Лаврова Н.В., Корниенко Д.А. Особенности моторно-секреторных нарушений при различных формах гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2013;1(3):131–133.
- Опарин АА, Лаврова НВ, Корниенко ДА. Features of Motility and Secretary Disorders in Different Forms of Gastroesophageal Reflux Disease. *Bulletin of problems in biology and medicine*. 2013;1(3):131–133. (In Russ.).
17. Галиев Ш.З., Амиров Н.Б., Ахметов Т.Р., и др. Характер морфологических изменений слизистой оболочки желудка при дуоденогастральном рефлюксе: взаимосвязь с кислотностью и helicobacter pylori. *Уральский медицинский журнал*. 2018;(2):91–96.
- Galiev ShZ, Amirov NB, Akhmetov TR, et al. Morphological changes of the gastric mucosa in patients with duodenogastic reflux: relationship with acidity and helicobacter pylori. *Ural Medical Journal*. 2018;(2):91–96. (In Russ.).
18. Решение Совета Евразийской Экономической Комиссии № 85 от 03.11.2016 «Об утверждении правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».
- Decision of Council of the Eurasian Economic Commission of November 3, 2016 No. 85 «About approval of Rules of carrying out researches of bioequivalence of medicines within the Eurasian Economic Union» (In Russ.).