



Изучение фармакологического действия лекарственного препарата Антарейт®, суспензия для приёма внутрь, 800 мг/10 мл у здоровых добровольцев

Захаров К. А.¹, Василюк В. Б.¹, Гончаров А. С.², Арнаутков В. С.³,
Глобенко А. А.⁴, Капашин А. В.⁴, Пасько М. А.⁴

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

² ООО «Серта клиник», Москва, Российская Федерация

³ РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

⁴ АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Цель. Установление фармакодинамической эквивалентности лекарственных препаратов Антарейт®, суспензия для приёма внутрь, 800 мг/10 мл (АО «Валента Фарм», Россия) и Риопан®, таблетки жевательные, 800 мг (Такеда ГмбХ, Германия) в рамках оценки антацидного действия у здоровых добровольцев.

Материал и методы. Проведено открытое сравнительное перекрёстное исследование по изучению фармакодинамики исследуемого препарата Антарейт®, суспензия для приёма внутрь, 800 мг/10 мл и референтного препарата Риопан®, таблетки жевательные, 800 мг при однократном приёме в одинаковой дозе 1600 мг. Добровольцы были рандомизированы в 2 группы по 25 человек в зависимости от последовательности приёма препаратов в периодах 1 и 2 исследования. Отмывочный период между приёмами составил 7 дней. В течение 1 часа после приёма препаратов проводилось измерение значения pH в теле желудка при помощи зонда. На основании полученных данных рассчитывались 90 % доверительные интервалы (ДИ) для отношения предельных средних значений параметра AUC_{ABL} , отражающего площадь изменения pH над исходным значением (above the baseline). Оценка безопасности проводилась на основании выявления нежелательных явлений (НЯ), физического осмотра, мониторинга основных параметров жизнедеятельности, лабораторных показателей и данных электрокардиограммы.

Результаты. Из 50 добровольцев, рандомизированных в исследование, 48 человек приняли препараты в обоих периодах исследования, 2 добровольца выбыли из исследования до приёма препарата во втором периоде. Расчёт 90 % ДИ параметра AUC_{ABL} проводился с использованием смешанной линейной модели (MIXED), а также обобщённой линейной модели (GLM). Предельное среднее значение основного фармакодинамического параметра AUC_{ABL} , рассчитанное при помощи GLM, при приёме исследуемого препарата Антарейт®, суспензия для приёма внутрь, 800 мг/10 мл составило 68,81, а для референтного препарата Риопан®, таблетки жевательные, 800 мг — 68,42. Отношение средних значений параметра AUC_{ABL} исследуемого препарата к референтному составило 100,57 %, 90 % ДИ 82,44–122,69 %, что подтверждает гипотезу не меньшей эффективности. В ходе исследования у 2 участников исследования было зарегистрировано 3 случая развития НЯ: 2 случая ринореи у одного добровольца и 1 случай сонливости. Статистически значимых межгрупповых различий по частоте возникновения НЯ не отмечалось.

Заключение. В ходе проведения исследования была установлена фармакодинамическая эквивалентность исследуемого препарата Антарейт®, суспензия для приёма внутрь, 800 мг/10 мл и референтного препарата Риопан®, таблетки жевательные, 800 мг. Препараты показали сходный профиль безопасности, статистических различий в частоте и тяжести НЯ не обнаружено.

Ключевые слова: Антарейт; магалдрат; антациды; фармакодинамика; биоэквивалентность; кислотозависимые заболевания

Для цитирования:

Захаров К. А., Василюк В. Б., Гончаров А. С., Арнаутков В. С., Глобенко А. А., Капашин А. В., Пасько М. А. Изучение фармакологического действия лекарственного препарата Антарейт®, суспензия для приёма внутрь, 800 мг/10 мл у здоровых добровольцев. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(2):18–26. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-2-18-26>. EDN: GDAIOZ

Поступила: 15.05.2025. **В доработанном виде:** 15.06.2025. **Принята к печати:** 23.06.2025. **Опубликована:** 30.06.2025.

Evaluation of the pharmacological effect of Antareit® (oral suspension, 800 mg/10 ml) in healthy volunteers

Konstantin A. Zakharov¹, Vasily B. Vasilyuk¹, Alexander S. Goncharov², Vladimir S. Arnautov³, Alexander A. Globenko⁴, Aleksey V. Kapashin⁴, Maksim A. Pasko⁴

¹ Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Serta Clinic LLC, Moscow, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

⁴ Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation

Abstract

The aim of the study was to evaluate the pharmacodynamic equivalence of the drugs Antareit® (oral suspension, 800 mg/10 ml; Valenta Pharm JSC, Russia) and Riopan® (chewable tablets, 800 mg; Takeda GmbH, Germany) based on their antacid activity.

Material and methods. An open-label, two-period two-sequence crossover study was conducted to evaluate the pharmacodynamics of the test drug Antareit® (oral suspension, 800 mg/10 ml) and the reference drug Riopan® (chewable tablets, 800 mg), both administered as a single oral dose of 1600 mg.

A total 50 healthy volunteers were randomized into two groups ($n = 25$) according to treatment sequence with a 7-day washout period between administrations. Gastric pH was continuously monitored for 1 hour after dosing using an intragastric pH probe placed in the gastric corpus. The main pharmacodynamics parameter was the area under the pH-time curve above baseline (AUC_{ABL}). Equivalence was determined by calculating the 90 % confidence interval (CI) for the ratio of marginal means of AUC_{ABL} between the two formulations. Safety was assessed through monitoring of adverse events (AEs), physical examinations, vital signs measurement, laboratory tests and electrocardiogram (ECG) findings.

Results. A total of 48 out of 50 randomized subjects completed both periods of the study. Two volunteers discontinued before receiving the drug in period 2. The 90 % CI for the AUC_{ABL} was calculated using a mixed-effects model (MIXED) and a generalized linear model (GLM). The marginal mean AUC_{ABL} values were 68,81 for Antareit®, oral suspension, 800 mg/10 ml and 68,42 for Riopan®, chewable tablets, 800 mg based on GLM analysis. The AUC_{ABL} ratio (test drug / reference drug) was 100,57 % (90 % CI: 82,44–122,69 %), indicating non-inferiority. Three AEs occurred in two subjects: two cases of rhinorrhea in one volunteer and one case of somnolence following drug administration. There were no statistically significant differences in the frequency of AEs between treatments.

Conclusion. The study established pharmacodynamic equivalence between the test drug Antareit®, oral suspension, 800 mg/10 ml and the reference drug Riopan®, chewable tablets, 800 mg. The safety profiles of both treatments were found to be similar, with no significant differences observed in either the incidence or severity of AE.

Keywords: Antareit; magaldrate; antacids; pharmacodynamics; bioequivalence; acid-related diseases

For citations:

Zakharov KA, Vasilyuk VB, Goncharov AS, Arnautov VS, Globenko AA, Kapashin AV, Pasko MA. Evaluation of the pharmacological effect of Antareit® (oral suspension, 800 mg/10 ml) in healthy volunteers. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(2):18–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-2-18-26>. EDN: GDAIOZ

Received: 15.05.2025. **Revision received:** 15.06.2025. **Accepted:** 23.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

Кислотозависимые заболевания (КЗЗ) являются одной из самых распространённых патологий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Данная группа заболеваний включает в себя состояния, характеризующиеся повышенной секрецией соляной кислоты, такие как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), синдром Золлингера–Эллисона, рефлюкс-гастрит, эрозивный гастрит, НПВП-гастропатии и др. [1–3]. В 2019 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 1 188 551 случаев язвенной болезни, среди которых 101 680 случаев заболевания было выявлено впервые. В США ежегодно регистрируются от 350 000 до 450 000 новых случаев язвенной болезни, а симптомы данного заболевания на протяжении жизни отмечают 7–10 % американцев [4]. По данным метаанализа, включающего данные 96 клинических исследований, проведённых в 37 странах, общая распространённость ГЭРБ в популяции составила 13,98 %. При этом были выявлены различия в распространённости данного заболевания среди европейских и азиатских стран. Так, установленная частота встречаемости ГЭРБ в странах Азии составила 12,92 %, тогда как в странах Европы данный показатель составил 14,12 %, а в странах Северной Америки — 19,55 %. Анализ данных многоцентрового эпидемиологического исследования МЭГРЕ, проведённого в 2006–2007 годах в шести городах Российской Федерации (Казани, Кемерово, Красноярске, Рязани, Санкт-Петербурге и Саранске), показал, что распространённость ГЭРБ составляет не менее 13,3 %. Не редки случаи сочетания нескольких нозологий, связанных с повышением кислотности. Ряд клинических наблюдений показал, что

частота развития ГЭРБ у пациентов с подтверждённой язвой двенадцатиперстной кишки может достигать 50 % [5–9].

Изжога является одним из основных проявлений КЗЗ. Как правило, для её купирования применяются антацидные и антисекреторные препараты различных терапевтических групп. АО «Валента Фарм» разработало лекарственный препарат Антарейт®, суспензия для приёма внутрь, 800 мг/10 мл, действующим веществом которого является магалдрат. Разработанный препарат относится к группе антацидных средств, но в отличие от комбинированных препаратов, содержащих отдельные соли алюминия и магния, представлен единой молекулой. Фармакологические свойства магалдрата обусловлены не столько присутствием в составе атомов алюминия и магния, сколько его уникальной слоистой структурой, за счёт чего он обладает высокой адсорбирующей способностью. Магалдрат способен нейтрализовывать соляную кислоту, не вызывая феномена вторичной гиперсекреции. Помимо этого, препарат обладает обволакивающим и цитопротективным действием, а также способен связывать желчные кислоты и их производные. Важно отметить, что магалдрат оказывает своё действие исключительно в просвете ЖКТ, не подвергается кишечной абсорбции и не достигает системного кровотока [10–12]. В связи с данной особенностью, определить концентрацию действующего вещества в крови не представляется возможным. С целью установления фармакодинамической эквивалентности разработанного АО «Валента Фарм», Россия препарата Антарейт®, суспензия для приёма внутрь, 800 мг/10 мл и референтного препарата Риопан®, таблетки жевательные, 800 мг (Такеда ГмБХ, Германия) было проведено сравнительное исследование их фармакологического действия, основанного на измерении внутрижелудочного pH.

Материалы и методы / Materials and methods

Настоящее исследование было проведено в соответствии с протоколом клинического исследования, принципами Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, стандартами по Надлежащей клинической практике (ICH GCP (R2), Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79), а также в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации (РФ) и Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Перед началом исследования было получено разрешение Министерства здравоохранения Российской Федерации на проведение клинического исследования № 226 от 20 апреля 2023 г., одобрение Совета по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола заседания № 331 от 11 апреля 2023 г.), а также одобрения локальных этических комитетов исследовательских центров (ЛЭК). Участие в исследовании являлось добровольным. До проведения каких-либо процедур исследования все добровольцы подписывали информированное согласие и имели право отказаться от участия в исследовании в любой момент.

В исследование включались здоровые добровольцы (мужчины и женщины) в возрасте от 18 до 45 лет европеоидной расы, соответствующими следующим критериями включения: индекс массы тела от 18 до 30 кг/м², при массе тела мужчин более 55 кг и женщин более 45 кг; pH желудка в диапазоне от 1 до 3 на протяжении часа измерения в периоде скрининга, измеренный не менее чем через 3 часа после последнего приёма пищи; уровень систолического артериального давления (САД) от 100 до 139 мм рт. ст., диастолического артериального давления (ДАД) от 60 до 89 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) от 60 до 90 ударов в минуту; отсутствие данных о курении (никогда не курили или бросили курить более 6 месяцев до начала исследования); согласие на использование адекватных методов контрацепции на протяжении всего исследования; отрицательный тест на беременность для добровольцев женского пола.

Основными критериями не включения являлись: отягощённый аллергический анамнез; непереносимость действующего и/или вспомогательных веществ; непереносимость или аллергические реакции на местные анестетики, применяемые во время проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС); хронические заболевания органов и систем организма; заболевания пищевода и/или желудка, анамнестические сведения о хирургических вмешательствах на данных органах; состояния, которые, по мнению исследователя, могли повлиять на результаты pH-метрии; перенесённые острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до проведения скрининга; приём антацидов или блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов за 24 часа, либо ингибиторов протонной помпы за 72 часа

до проведения скрининга; регулярный приём любых лекарственных препаратов в течение 2 недель до проведения скрининга или приём (включая однократный) стероидных, а также ulcerогенных препаратов за 4 недели до проведения скрининга; донорская сдача крови или плазмы менее чем за 3 месяца до прохождения скрининга; использование гормональных контрацептивов менее чем за 2 месяца до начала скрининга; беременность или период лактации, а также положительный тест на β-ХГЧ, взятый у женщин на визите скрининга; приём более чем 10 единиц алкоголя (1 единица алкоголя эквивалентна 330 мл пива, 150 мл вина или 40 мл крепких алкогольных напитков) в неделю или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами; положительный результат анализа крови на ВИЧ, *Treponema pallidum*, гепатиты 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 pH-метрии; хронические запоры; тяжёлые челюстно-лицевые травмы в анамнезе, положительный экспресс-тест на SARS-CoV-2, а также прочие условия, которые, по мнению исследователя, препятствовали включению добровольца в исследование или могли привести к досрочному выбыванию добровольца из исследования.

Проведённое исследование было спланировано и проведено как открытое рандомизированное исследование с перекрёстным дизайном. Оно состояло из периода скрининга, периодов исследования 1 и 2, а также визита последующего наблюдения, который проводился в виде телефонного контакта с добровольцем. Длительность периода скрининга составила от 1 до 28 дней, отмывочный период между приёмами препаратов в периодах 1 и 2 составил 7 дней, период последующего наблюдения проводился через 7±2 дней после последнего приёма препарата исследования. Для исключения патологии верхних отделов ЖКТ на этапе скрининга всем участникам исследования была выполнена ЭГДС. Процедуры скрининга завершили 59 добровольцев, из которых 50 участников были рандомизированы в 2 группы по 25 человек. Приём препаратов осуществлялся по перекрёстной схеме: здоровые добровольцы, во время одного из периодов принявшие препарат Антарейт®, суспензия для приема внутрь, 800 мг/10 мл (Т — исследуемый препарат), в ходе другого периода принимали препарат Риопан®, таблетки жевательные, 800 мг (R — препарат сравнения) и наоборот. Таким образом, добровольцы, рандомизированные в группу 1 принимали препарат по схеме TR, а добровольцы из группы 2 — по схеме RT. Препараты принимались в одинаковой однократной дозе 1600 мг (2 пакетика суспензии или 2 жевательные таблетки).

Приём препаратов осуществлялся в условиях стационара. Для решения вопроса о возможности приёма препарата исследования перед каждым дозированием производилась рН-метрия. Зонд для рН-метрии аппарата Гастроскан-24 устанавливался в желудке на расстоянии 5–10 см дистальнее нижнего пищевого сфинктера. Дискретность измерения рН соответствовала 1 измерению в секунду. Оценка рН проводилась при условии получения его стабильных показателей в течение 10 мин: диапазон должен был соответствовать значениям от 1 до 3 включительно. Если данное условие не выполнялось, то допускалось повторное проведение процедур. В случае выполнения данного условия добровольцы принимали препараты исследования. Время приёма препаратов принималось за точку «0». Длительность рН-метрии составляла 1 час, после чего производилось удаление зонда.

На рис. 1 представлена графическая схема исследования.

Расчёт фармакодинамических параметров, а также статистический анализ проводились с использованием статистического пакета MetidNCA (Metida.jl, среда вычислений Julia 1.8.5). Анализ показателей безопасности и оформление результатов выполнялись при помощи программы R v.4.4.1 (среда вычислений RStudio v.2024.4.2.764).

Для расчёта базального (исходного) уровня рН учитывалось среднее значение рН в течение 5 минут,

непосредственно предшествовавших приёму препарата, умноженное на поправочный коэффициент 0,9 (для исключения «нулевой площади»). Далее из каждого значения рН, полученного в интервале от 0 до 60 минут после приёма препарата, вычиталось значение исходного уровня. Таким образом, основным оцениваемый фармакодинамический показатель — AUC_{ABL} отражал площадь превышения рН над исходным значением, полученным до приёма препарата исследования.

В связи с тем, что исследуемый препарат не всасывается в ЖКТ и действует исключительно в просвете желудка в исследовании оценивалась фармакодинамическая эквивалентность исследуемых препаратов. По данным Яковлева Г.А. и соавт. (2018 г.) измерение среднего арифметического рН желудочного сока не отражает изменение желудочной кислотности во времени, с связи с чем при планировании исследования в качестве первичной фармакодинамической точки был выбран параметр AUC_{ABL} , оценивающий площадь изменения рН над исходным уровнем [13]. Выбранный параметр является наиболее подходящим для оценки фармакодинамического эффекта, так как он учитывает колебания рН, которые могут иметь клиническое значение. В исследовании проводилось тестирование гипотезы не меньшей эффективности, которая предполагала, что отношение среднего арифметического значения параметра AUC_{ABL} для исследуемого и ре-

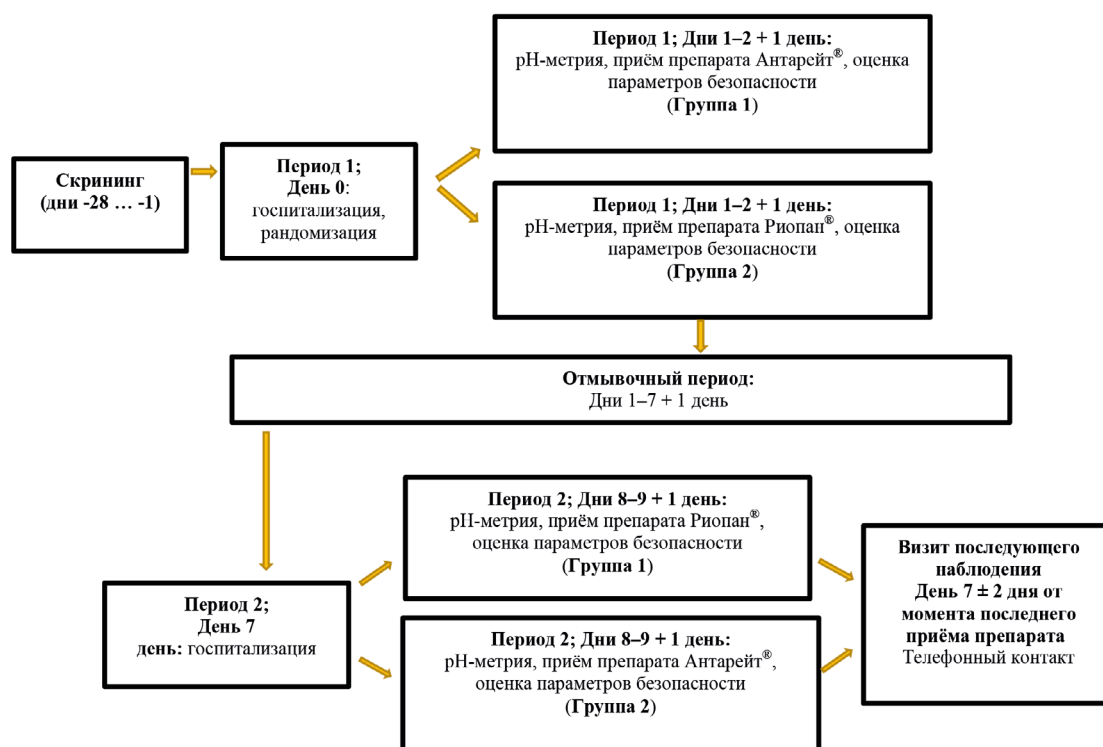


Рис. 1. Графическая схема исследования фармакодинамики препаратов Антарейт® и Риопан®
Fig. 1. Graphical representation of the pharmacodynamics study of Antareit® and Riopan®

ферентного препаратов было равно или составляло менее 1,0 — граница не меньшей эффективности (non-inferiority margin). Граница не меньшей эффективности была выбрана по аналогии с исследованиями фармакокинетической биоэквивалентности и предусматривала величину различий между $AUC_{ABL(T)}$ и $AUC_{ABL(R)}$ не более 20 %. Расчёт и анализ фармакодинамического критерия AUC_{ABL} проводился при помощи построения двустороннего 90 % доверительного интервала (ДИ) с использованием смешанной линейной модели (MIXED) для добровольцев (50 человек), принявших препарат хотя бы в 1 из периодов исследования, а также при помощи общей линейной модели (GLM) для субъектов с полным количеством измерений (48 человек), принявших исследуемые препараты в обоих периодах исследования.

В качестве дополнительных фармакодинамических параметров оценивались: процент времени (в течение 1 часа наблюдения), на протяжении которого внутрижелудочное значение pH превышало значение 4,0; максимальное и минимальное значения pH; среднее (среднеквадратичное) значение pH; процент времени (в течение 1 часа наблюдения), на протяжении которого внутрижелудочное значение pH превышало значение 3,0; медиана времени, когда pH был выше значения 3,0; медиана времени, когда pH был выше значения 4,0.

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 / Results

Средний возраст добровольцев составил $31,26 \pm 6,45$ лет, масса тела — $73,88 \pm 12,38$ кг, рост — $1,77 \pm 0,08$ м, показатель индекса массы тела (ИМТ) — $23,41 \pm 2,56$ кг/м². Всего было рандомизировано 50 добровольцев, среди которых было 36 мужчин и 14 женщин. В группу 1 (последовательность TR) было распределено 17 мужчин

и 8 женщин, в группу 2 (последовательность RT) — 19 мужчин и 6 женщин. При сравнении антропометрических показателей и половой принадлежности между группами 1 и 2 статистически значимых различий выявлено не было.

В ходе исследования 2 добровольца досрочно были из исследования завершив полностью только один период. Причиной выбывания в обоих случаях явился отзыв добровольного согласия на участие в исследовании.

Так как анализ смешанной модели проводился на неполных данных (отсутствовали 2 наблюдения выбывших добровольцев), а также с учётом того, что оценка GLM показала более консервативные результаты (большая дисперсия), финальный результат и вывод был основан на оценке, полученной при помощи GLM — предельное среднее значение параметра AUC_{ABL} для препарата Антарейт® (Т) составило 68,81 и 68,42 — для препарата Риопан® (R).

Отношение предельных средних значений (Т/R) параметра AUC_{ABL} составило 100,57 %. Полученные данные подтвердили гипотезу не меньшей эффективности, так как 90 % ДИ отношения параметра AUC_{ABL} исследуемого препарата к референтному препарату не опустился ниже 80 % и составил 82,44–122,69 %. Таким образом, исследуемые препараты были признаны эквивалентными. Сводные результаты оценки фармакодинамической эквивалентности представлены в табл. 1.

Динамика изменения pH на протяжении часа после приёма препаратов исследования представлена на рис. 2.

При анализе вторичных фармакодинамических точек были получены следующие результаты:

- Средний показатель максимального pH при приёме препарата Риопан® составил $6,16 \pm 1,60$, а при приёме препарата Антарейт® — $5,74 \pm 1,58$;
- Средний показатель минимального pH для препарата Риопан® составил $1,06 \pm 0,39$, а для препарата Антарейт® — $1,05 \pm 0,50$;
- Средний показатель среднего pH для препарата Риопан® составил $2,86 \pm 1,19$, а для препарата Антарейт® — $2,87 \pm 1,24$;
- Средний показатель среднеквадратичного pH для препарата Риопан® составил $3,15 \pm 1,27$, для препарата Антарейт® — $3,11 \pm 1,25$;

Таблица 1

Результаты оценки фармакодинамической эквивалентности (биоэквивалентности) препаратов Антарейт® [Т] и Риопан® [R]

Table 1

Results of the pharmacodynamic equivalence (bioequivalence) assessment of Antareit® [T] and Riopan® [R] drugs

Отношение предельных средних значений (Т/R), %	90 % доверительные интервалы, %		CV [Power], %	Гипотеза не меньшей эффективности подтверждена
	Нижняя граница	Верхняя граница		
100,57	82,44	122,69	63,26 [58,3] %	ДА

Обсуждение / Discussion

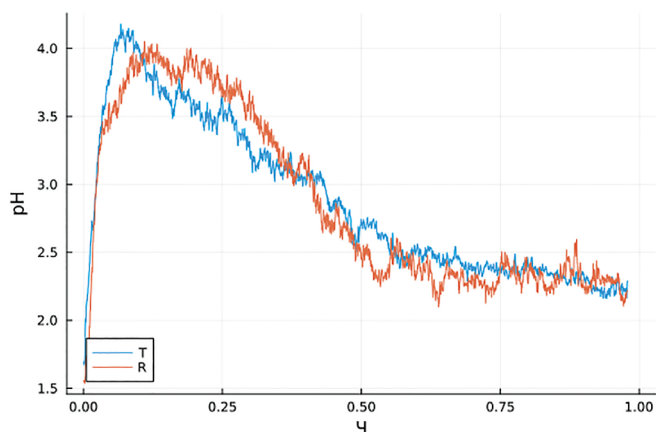


Рис. 2. Усреднённый фармакодинамический профиль для препаратов Антарейт® [Т] и Риопан® [R] после дозирования

Fig. 2. Average pharmacodynamic profile for Antareit® [T] and Riopan® [R] after dosing

- Средний показатель времени (процент в течение 1 часа наблюдения), на протяжении которого значение pH превышало 4,0, для препарата Риопан® составил $24,50 \pm 23,30$ %, а для препарата Антарейт® — $26,50 \pm 27,60$ %;

- Средний показатель времени (процент в течение 1 часа наблюдения), на протяжении которого значение pH превышало 3,0, для препарата Риопан® составил $36,30 \pm 29,40$ %, а для препарата Антарейт® — $39,90 \pm 29,40$ %;

- Средний показатель времени, в течение которого значение pH превышало 4,0, для препарата Риопан® составил $14,70 \pm 14,00$ мин, а для препарата Антарейт® — $15,90 \pm 16,60$ мин;

- Средний показатель времени, в течение которого значение pH превышало 3,0, для препарата Риопан® составил $21,80 \pm 17,70$ мин, а для препарата Антарейт® — $23,90 \pm 19,10$ мин.

Анализ безопасности проводился для всех рандомизированных добровольцев. Так как 2 добровольца выбыли из исследования до приёма препаратов в периоде 2, экспозиция магалдрата для них составила 1600 мг. Для остальных 48 добровольцев экспозиция магалдрата составила 3200 мг. В ходе исследования было зарегистрировано 3 случая развития НЯ у 2 добровольцев: 2 случая ринореи у одного добровольца и 1 случай сомнолентности. Все зарегистрированные НЯ были лёгкой степени тяжести и разрешились самостоятельно без последствий для здоровья добровольцев. Связь между приёмом препаратов и появлением ринореи была расценена как сомнительная. Развитие НЯ в виде сомнолентности было расценено исследователями, как возможно связанное (по ВОЗ) с приёмом препарата. При этом статистически значимых различий между группами по частоте возникновения НЯ не отмечалось.

Связь гастроэзофагеального рефлюкса с развитием изжоги имеет длительную историю изучения. В исследовании *Smith JL, et al.*, проведённом в 1989 г., была показана положительная корреляция ($r = 0,77$) между pH вводимого в пищевод раствора и временем до появления боли от изжоги у пациентов с ГЭРБ. Введение растворов с pH 1 и 1,5 вызывало боль у всех участников исследования, 80 % пациентов испытывали боль при введении раствора с pH 2,0, и только у половины испытуемых боль возникала при введении растворов с pH 2,5–6 [14]. В другом исследовании было установлено, что уровень кислотности пищевода, был выше у пациентов с высокими баллами интенсивности боли, по сравнению с пациентами, отмечавшими более низкую интенсивность болевого синдрома [15]. В исследовании *Bredenoord AJ, et al.* по итогам 24-часового мониторинга pH, было показано, что клинические симптомы изжоги чаще проявлялись при снижении pH пищевода ниже 4 [16]. Впоследствии было установлено, что появление изжоги также может быть спровоцировано действием пепсина, желчных кислот и их производных, которые при наличии гастро-эзофагеального рефлюкса, могут попадать в пищевод [17–18]. Необходимо отметить, что магалдрат не только снижает уровень кислотности, но также способен связывать желчные кислоты и ферменты, тем самым устраняя факторы риска повреждения слизистой оболочки.

Среди алюминий-содержащих соединений в качестве антацидов наиболее часто применяют гидроксид алюминия, магний-алюминиево-гидроксидный комплекс, гидроталцит и магалдрат [19]. Магалдрат, в отличие от большинства алюминий-содержащих препаратов, является солидным соединением, которое не абсорбируется в просвете ЖКТ, в связи с чем риск поступления в организм алюминия значительно снижается. Исследование *Rauch H, et al.* показало, что приём магалдрата и гидроксида алюминия в терапевтических дозах на протяжении 6 дней не приводил к выраженному повышению уровня алюминия в крови. При этом определяемая концентрация алюминия при приёме магалдрата была значительно ниже ($p < 0,05$) [20]. В 2024 г. *Castillo MJB, et al.* провели исследование, в котором здоровые добровольцы женского пола принимали суспензию, содержащую 500 мг альгината натрия, 267 мг бикарбоната натрия и 800 мг магалдрата. Образцы крови отбирались за 36 часов до и в течение 12 часов после приёма исследуемого препарата. Результаты исследования показали отсутствие абсорбции алюминия, а также неизменное содержание магния в крови добровольцев [21]. Таким образом, имеющиеся данные подтверждают низкий риск развития токсических эффектов при приёме магалдрата.

Заклучение / Conclusion

В ходе исследования оценивалась динамика изменения желудочного pH после приёма лекарственного препарата Антарейт[®], суспензия для приёма внутрь, 800 мг/10 мл, 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 и референтного препаратов

была подтверждена их фармакодинамическая эквивалентность. При этом оба препарата показали благоприятный и сопоставимый профиль безопасности. Согласно Решению Совета Евразийской экономической комиссии № 85 от 03.11.2016 г., установление биоэквивалентности, включая фармакодинамическую эквивалентность, позволяет экстраполировать данные доклинических и клинических исследований референтного препарата на исследуемый препарат и подтвердить его безопасность и эффективность по всем зарегистрированным показаниям.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы статьи являются сотрудниками фармацевтической компании АО «Валента Фарм» и исследовательских центров на базе которых проводилось данное исследование. Статья опубликована при финансовой поддержке АО «Валента Фарм».

Участие авторов

Глобенко А. А., Капашин А. В. — концепция и дизайн исследования; Захаров К. А., Василюк В. Б., Гончаров А. С., Арнаутков В. С. — сбор и статистическая обработка данных; Паско М. А., Капашин А. В. — написание текста; Глобенко А. А., Капашин А. В., Арнаутков В. С. — редактирование рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors of the article are employees of the pharmaceutical company “Valenta Pharm” JSC and the research centers where this study was conducted. The article was published with the financial support of “Valenta Pharm” JSC.

Authors' participation

Globenko AA, Kapashin AV — study concept and design; Zakharov KA, Vasilyuk VB, Goncharov AS, Arnautov VS — data collection and statistical processing; Pasko MA, Kapashin AV — writing the manuscript; Globenko AA, Kapashin AV, Arnautov VS — editing.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Захаров Константин Анатольевич — заместитель управляющего ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: konstantin.zakharov@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0557-0382>

Василюк Василий Богданович — д. м. н., управляющий ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>
РИНЦ SPIN-код: 1459-5548

Гончаров Александр Сергеевич — врач-терапевт ООО «Серта клиник», Москва, Российская Федерация
e-mail: goncharofff_a@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0480-0080>

Konstantin A. Zakharov — Deputy Manager, Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation
e-mail: konstantin.zakharov@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0557-0382>

Vasiliy B. Vasilyuk — Dr. Sci. (Med.), Manager, Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation
e-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>
RSCI SPIN code: 1459-5548

Alexander S. Goncharov — Physician, Serta Clinic LLC, Moscow, Russian Federation
e-mail: goncharofff_a@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0480-0080>

Арнаутов Владимир Сергеевич — ассистент кафедры биохимии имени академика Т.Т. Березова РУДН, Москва, Российская Федерация
e-mail: mail@pharmcat.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3554-8941>
РИНЦ SPIN-код: 2459-0178

Vladimir S. Arnautov — Assistant of the Department of Biochemistry named after Academician T.T. Berezov RUDN University, Moscow, Russian Federation
e-mail: mail@pharmcat.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3554-8941>
RSCI SPIN code: 2459-0178

Глобенко Александр Александрович — Руководитель медицинского управления АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация
e-mail: Aleksandr.Globenko@valentapharm.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9295-2663>
РИНЦ SPIN-код: 8135-0575

Alexander A. Globenko — Head of the Medical Department, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation
e-mail: Aleksandr.Globenko@valentapharm.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9295-2663>
RSCI SPIN code: 8135-0575

Капашин Алексей Валерьевич — руководитель группы разработки и анализа документов клинических исследований и регистрационных досье АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация
e-mail: Aleksey.kapashin@valentapharm.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9437-0322>

Aleksey V. Kapashin — Head of the Group for Development and Analysis of the Clinical trial Documents and Registration Dossiers, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation
e-mail: Aleksey.kapashin@valentapharm.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9437-0322>

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

Maksim A. Pasko — Specialist of the Group for Development and Analysis of the Clinical trial Documents and Registration Dossiers, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: Maksim.Pasko@valentapharm.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8518-3736>
RSCI SPIN code: 9153-0244

Список литературы / References

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Роль и место антацидов в современных алгоритмах терапии кислотозависимых заболеваний. *Фарматека*. 2013;(2):65-72. [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. Role and Place of Antacids in Modern Algorithms of Treatment of Acid-related Diseases. *Farmateka*. 2013;(2):65-72. (In Russ.)].
2. Иванова О.И., Минушкин О.Н. Антациды в современной терапии кислотозависимых заболеваний. *Медицинский Совет*. 2015;(13):30-37. [Ivanova OI, Minushkin ON. Antacids in the modern treatment of acid-base disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(13):30-37. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-13-30-37>.
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. Переходов С.Н., Милуков В.Е., Бартош Н.О., Красноперова М.С. Современная оценка эпидемиологии и осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*, 2024;28(2):230-245. [Perehodov SN, Milyukov VE, Bartosh NO, Krasnoperova MS. Modern

assessment of epidemiology and complications of gastric and duodenal peptic ulcer disease. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(2):230-245. (In Russ.)]. doi: 10.22363/2313-0245-2024-28-2-230-245.

5. Garg V, Narang P, Taneja R. Antacids revisited: review on contemporary facts and relevance for self-management. *J Int Med Res*. 2022 Mar;50(3):3000605221086457. doi: 10.1177/03000605221086457.

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. [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. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.01.201322.

7. Мавлянов И.Р., Орзиев З.М., Нурбоев Ф.Э., Маруфханов Х.М. Современный взгляд на проблему гастро — эзофагальной рефлюксной болезни [Текст] : монография. *Издательство «Дурдона»*. — Бухара. 2021. [Mavlyanov IR, Orziev ZM, Nurboev FE, Marufkhanov KhM. A Modern View on the Problem of Gastroesophageal Reflux Disease. Monograph. *Durdona Publishing House*. Bukhara. 2021. (In Russ.)].

8. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022 Jan 1;117(1):27-56. doi: 10.14309/ajg.0000000000001538.

9. Claret DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med*. 2018 May-Jun;115(3):214-218.
10. 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. *Lechashchij vrach*. 2018;(2):67-73. (In Russ.)].
11. Булгаков С.А. Клиническое применение антацида магалдрат в лечении кислотозависимых заболеваний. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(3):38-44. [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.
12. Булгаков С.А. Антацид магалдрат в лечении дуоденальной язвы и других кислотозависимых заболеваний. *Вестник ДГМА*. 2018;2(27):80-84. [Bulgakov SA. Antacid magaldrate in treatment of duodenal ulcer and other acid-related diseases. *BULLETIN OF DAGESTAN STATE MEDICAL ACADEMY*. 2018;2(27):80-84. (In Russ.)].
13. Яковлев Г.А., Кайбышева В.О., Никонов Е.Л., и др. Суточная рН-метрия пищевода и желудка: ошибки интерпретации данных и их клиническое значение. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(3):11-17. [Yakovlev GA, Kaibysheva VO, Nikonov EL, et al. 24-hour esophageal and gastric pH monitoring: interpretation errors and their clinical significance. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2018;7(3):11-17. (In Russ.)]. doi: 10.17116/dokgastro2018703111.
14. Smith JL, Opekun AR, Larkai E, Graham DY. Sensitivity of the esophageal mucosa to pH in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 1989 Mar;96(3):683-9.
15. Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E, et al. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. 1998 Oct;33(10):1023-9. doi: 10.1080/003655298750026697.
16. Bredenoord AJ, Weusten BL, Curvers WL, et al. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut*. 2006 Mar;55(3):313-8. doi: 10.1136/gut.2005.074690.
17. Ang D, Sifrim D, Tack J. Mechanisms of heartburn. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jul;5(7):383-92. doi: 10.1038/ncpgasthep1160.
18. Miwa H, Kondo T, Oshima T. Gastroesophageal reflux disease-related and functional heartburn: pathophysiology and treatment. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016 Jul;32(4):344-52. doi: 10.1097/MOG.0000000000000282.
19. Reinke CM, Breikreutz J, Leuenberger H. Aluminium in over-the-counter drugs: risks outweigh benefits? *Drug Saf*. 2003;26(14):1011-25. doi: 10.2165/00002018-200326140-00003.
20. Rauch H, Fleischer F, Böhrer H, et al. Serum aluminium levels of intensive care patients treated with two different antacids for prevention of stress ulceration. *Intensive Care Med*. 1989;15(2):84-6. doi: 10.1007/BF00295982.
21. Burgos Castillo MJ, Cruz Palacios MJ, Iorgatchof Xavier K, et al. Evaluation of Aluminum and Magnesium Absorption Following the Oral Administration of an Antacid Suspension Containing Magaldrate in Healthy Women Under Fed Conditions. *Adv Ther*. 2024 Nov;41(11):4089-4097. doi: 10.1007/s12325-024-02969-9.