

Применение омепразола в отечественной педиатрической практике

Т.А. Скворцова¹, Г.Ю. Кнорринг², Е.Н. Карева^{3, 4}

¹ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

³ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

⁴ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: анализ клинико-фармакологических характеристик и нормативных документов по применению современных ингибиторов протонных помп (ИПП) у детей в Российской Федерации.

Основные положения. ИПП остаются востребованными и эффективными средствами при лечении кислотозависимых заболеваний у детей, однако при их назначении следует учитывать не только клинические особенности конкретного пациента, но и нормативные документы, например инструкции по медицинскому применению ИПП в детском возрасте по конкретным показаниям, одобренные Минздравом РФ, так как врачи несут ответственность за назначение лекарственных препаратов не по показаниям (офф-лейбл).

Заключение. Омепразол относится к наиболее изученным ИПП, у него хорошая доказательная база эффективности у детей, но в России большинство омепразолов имеют противопоказания для использования в детской практике. Оmez имеет внесенные в инструкцию показания для лечения у детей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: кислотозависимые заболевания, дети, педиатрия, ингибиторы протонной помпы, омепразол.

Вклад авторов: Скворцова Т.А. — согласование концепции статьи, утверждение финальной версии; Кнорринг Г.Ю. — разработка концепции статьи, обработка источников литературы, подготовка рукописи; Карева Е.Н. — коррекция, утверждение финальной версии.

Конфликт интересов: данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Др. Редди'с Лабораторис», но это не оказало влияния на собственное мнение авторов.

Для цитирования: Скворцова Т.А., Кнорринг Г.Ю., Карева Е.Н. Применение омепразола в отечественной педиатрической практике. Доктор.Ру. 2021; 20(10): 39–43. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-39-43

Use of Omeprazole in Paediatric Patients in Russia

T.A. Skvortsova¹, G.Yu. Knorring², E.N. Kareva^{3, 4}

¹ Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health; 1/9 4-y Dobrynenskiy per., Moscow, Russian Federation 119049

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 20 Delegatskaya St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 127473

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 8 Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, Russian Federation 119991

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyse clinical and pharmacological characteristics and normative documents in the use of modern proton pump inhibitors (PPI) in paediatric patients in the Russian Federation.

Скворцова Тамара Андреевна — к. м. н., заведующая отделением гастроэнтерологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», главный внештатный детский специалист гастроэнтеролог ДЗМ. 119049, Россия, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9. eLIBRARY.RU SPIN: 6178-3323. E-mail: 79151289538@ya.ru

Кнорринг Герман Юрьевич (автор для переписки) — к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1674-4747. <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>. E-mail: knorring@mail.ru

Карева Елена Николаевна — д. м. н., профессор кафедры молекулярной фармакологии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; профессор кафедры фармакологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 2105-2701. <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>. E-mail: elenakareva@mail.ru



Обзор



Review

Key Points. PPIs remain a widely used and efficient therapy of acid-related disorders in children; however, prescription should be based not only on clinical characteristics of a patient, but also on normative documents, e.g., instructions for the use of PPIs in paediatric population for certain indications approved by the Ministry of Health of Russia, since healthcare providers are responsible for off-label prescriptions.

Conclusion. Omeprazole is one of the most well-studied PPIs; it has good evidence base for the use in children; however, in Russia, most omeprazoles have contraindications in paediatric population. Omez is indicated for the management of gastroesophageal reflux and duodenal ulcer caused by *Helicobacter pylori* in children.

Keywords: acid-related disorders, children, paediatrics, proton pump inhibitors, Omeprazole.

Contributions: Skvortsova, T.A. — adaptation of the article concept, approval of the final version; Knorring, G.Yu. — article concept, review of publications, preparation of the manuscript; Kareva, E.N. — editing, approval of the final version.

Conflict of interest: This publication is prepared with financial support from Dr. Reddy's; however, this fact has not impacted the own opinion the author.

For citation: Skvortsova T.A., Knorring G.Yu., Kareva E.N. Use of Omeprazole in Paediatric Patients in Russia. Doctor.Ru. 2021; 20(10): 39–43. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-39-43

Гастроэнтерологические заболевания и во взрослой, и в детской врачебной практике относятся к наиболее частым¹ [1]. Кислотозависимые заболевания в силу ключевой роли желудка в ранней фазе пищеварения охватывают патологию многих смежных органов, включая гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, язвенные поражения двенадцатиперстной кишки, панкреатиты и многое другое [2, 3].

Блокаторы H⁺/K⁺-аденозинтрифосфатазы (H⁺/K⁺-АТФазы) — ключевого фермента образования водородных ионов, необходимых для секреции соляной кислоты, — получившие название ингибиторов протонных помп (ИПП), относятся к антисекреторным лекарственным препаратам. Они широко применяются при различных кислотозависимых заболеваниях желудка, двенадцатиперстной кишки и пищевода [2–6].

Всплеск популярности у педиатров пришелся на начало XXI века, когда анализ назначений в разных странах (около 12,9 млн взрослых и 1,3 млн детей в возрасте до 12 месяцев) выявил увеличение частоты выписки ИПП в педиатрической практике более чем в 7 раз с 1999 г. по 2004 г. [7].

Популярность ИПП связана с тем, что они ингибируют финальную стадию секреции соляной кислоты, при этом эффективное подавление кислотообразования достигается при приеме один раз в сутки, к ИПП не развивается толерантность, не возникает синдром «рикошета» после отмены, нет существенных побочных эффектов [4, 8, 9]. Крупные метаанализы не выявили значимые различия по эффективности кислотоподавления между отдельными представителями класса ИПП [10].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Фармакодинамика и фармакокинетика ИПП связаны с функцией фермента, обеспечивающего секрецию соляной кислоты в париетальных клетках, — H⁺/K⁺-АТФазы. Стимуляция выработки соляной кислоты в желудке происходит под воздействием различных лигандов — ацетилхолина, гастрин и гистамина, что приводит к конформационным изменениям в H⁺/K⁺-АТФазе [11, 12]. АТФаза транспортирует ион водорода из цитоплазмы париетальной клетки через апикальную мембрану в просвет желудка, обменивая его на ион калия, который переносится внутрь клетки [13].

Механизм действия всех ИПП связан с блокированием функции H⁺/K⁺-АТФазы [11, 13]. АТФаза содержит 28 молекул цистеина (Цис), десять из которых доступны для связывания ИПП. Активированные молекулы ИПП связываются с остатком Цис АТФазы с образованием дисульфидных связей,

вызывая их блокировку. ИПП связываются с несколькими остатками Цис протонной помпы.

Скорость блокирования образования кислоты зависит от количества заблокированных Цис в протонных помпах париетальной клетки [4, 12, 13]. Дисульфидные связи, создаваемые ИПП, постоянно инактивируют протонную помпу [14].

Активация — важный этап фармакодинамики ИПП. Являясь слабыми основаниями, они могут быть максимально протонированы лишь в кислой среде протоков париетальных клеток, потому в кровотоке они находятся в виде неактивных пролекарств [8]. В канальцах париетальных клеток pH может достигать 1,0–0,8. Этот факт в значительной степени обуславливает селективное накопление препаратов. Концентрация бензимидазолов в секреторных канальцах париетальных клеток почти в 1000 раз больше, чем в крови [12]. Образующийся сульфенамид плохо проходит через мембраны, поскольку является катионом. Это обеспечивает селективное накопление активной формы ИПП в секреторных канальцах париетальных клеток.

После активации протонированием молекулы ИПП связываются с одним или несколькими Цис в канале протонной помпы, приводя его в неактивное состояние [15, 16]. Восстановление кислотопродуцирующего потенциала париетальной клетки возможно за счет синтеза новых молекул протонных помп.

T_{1/2} протонных помп составляет от 54 до 96 часов, это объясняет надежное ингибирование выработки кислоты, притом что сами ИПП имеют короткий период полужизни (от 1,5 до 3 ч).

Оптимальная активность ИПП обеспечивается при приеме натощак за 30–60 мин до еды (лучше до первого приема пищи, активирующего наибольшее число протонных помп). Прием в такое время не только улучшает всасывание, но и синхронизирует пиковые уровни ИПП в плазме с наличием большого количества активированных приемом пищи протонных помп [8, 12, 17].

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННЫХ ПОМП В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Долгое время считалось, что у новорожденных и детей первых месяцев жизни соляная кислота не вырабатывается или вырабатывается в незначительном количестве. Связано это с тем, что материнское молоко успешно створаживается под воздействием амилазы и других ферментов и не требует участия соляной кислоты. Но исследования показали, что желудочные железы младенцев способны вырабатывать

¹ Россия в цифрах 2017. Краткий статистический сборник. М.: Росстат; 2017. 513 с.

достаточное количество кислоты для поддержания базальной кислотности желудка на уровне $\text{pH} < 4$ [18]. Относительный объем секретируемой соляной кислоты достигает уровня взрослых примерно через 5–6 месяцев после рождения [19].

Кажется, что для ингибирования продукции относительно небольшого количества соляной кислоты в желудке младенца требуется меньшая доза ИПП. Однако назначаемые младенцам дозы в 7–9 раз превышают те, которые обычно применяются у взрослых [4, 19]. Таким образом, использование различных ИПП для лечения новорожденных и детей первых месяцев жизни требует дальнейшего изучения. Назначение ИПП детям старше 2 лет регламентировано действующими инструкциями по медицинскому применению препаратов.

Ключевую роль в метаболизме ИПП, как и других лекарственных препаратов, играют цитохромы P450 в печени [20, 21]. У взрослых вариации в конститутивной экспрессии ферментов, ответственных за биотрансформацию ИПП, существенно влияют на скорость метаболизма, что продемонстрировано на примере омепразола [22] и лансопризола [23]. Исследования фармакокинетики ИПП у новорожденных [24, 25], детей младшего возраста (до 2 лет) [26, 27] и в возрасте от года до 16 лет [28–30] показали, что фармакокинетика ИПП в детском возрасте не зависит от дозы и генетических особенностей цитохромов. Связано это с невысокой активностью ферментов биотрансформации в организме ребенка [31–33].

НЮАНСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННЫХ ПОМП В ДЕТСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Показана эффективность ИПП в лечении кислотозависимых заболеваний у детей, в том числе ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*. Детальное исследование результатов длительного лечения кислотозависимых заболеваний с использованием ИПП в течение 32–47 месяцев у 133 детей в возрасте от 0,1 до 17,6 года доказало безопасность столь длительного использования ИПП [34]. Так, гиперплазия париетальных клеток выявлена не более чем у 16% пациентов в течение всего периода наблюдения. При гистологическом исследовании нормальная слизистая оболочка желудка обнаруживалась чаще при длительности лечения более 48 месяцев и/или приеме высоких доз препаратов. Отмечалась не критичная гипергастринемия, концентрация витамина B_{12} оставалась в норме. Наилучшие показатели у детей до одного года зафиксированы при использовании омепразола и эзомепразола [6].

Эффективность омепразола подтверждена во многих исследованиях с участием детей в возрасте старше одного года [6, 27, 28, 35]. Он широко применяется в педиатрической практике и в нашей стране [4, 5]. Важно, что использование у детей прописано в инструкции, например Омез® (ООО «Др. Редди'с Лабораторис») разрешен в педиатрической практике. При этом не все ИПП имеют показания для применения у детей, например ряд омепразолов, а пантопризол, рабепразол, лансопризол и декслансопризол противопоказаны детям.

Омез® рекомендован для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей в возрасте старше 2 лет с массой тела больше 20 кг в дозе 20 мг один раз в сутки 4–8 недель (рекомендованная доза омепразола для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в педиатрической практике составляет 0,7–3,3 мг на килограмм массы тела ребенка

в сутки); при язве двенадцатиперстной кишки, вызванной *H. pylori*, Омез® может назначаться детям старше 4 лет с массой тела больше 20 кг в комбинации с антибактериальными препаратами (рекомендованная доза омепразола в схемах эрадикации *H. pylori* в педиатрической практике составляет 1–2 мг на килограмм массы тела ребенка в сутки).

Еще одним аспектом выбора препаратов при лечении кислотозависимых заболеваний и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в частности является их патогенетическая, а не симптоматическая направленность. В этом плане показательно исследование компании Comcon: педиатры продолжают назначать антациды значительно чаще ИПП (табл.).

Очевидно, что использование антацидных препаратов при кислотозависимых заболеваниях не решает проблему. Антацидные препараты неплохо нейтрализуют кислоту, находящуюся в просвете желудка, но не контролируют выработку соляной кислоты. К недостаткам этой группы следует отнести и малую продолжительность действия: даже длительно действующие препараты эффективны в течение не более 1,5–2 часов. Для достижения эффекта лечение антацидами требует частого приема больших доз препаратов, что может приводить к развитию побочных и нежелательных эффектов. Побочные эффекты от приема антацидов могут проявляться нарушением стула с появлением запоров или диареи в зависимости от того, алюминий- или магний-содержащие препараты принимал больной. Кроме того, длительное использование антацидов может привести к нарушению минерального баланса в организме с развитием алкалоза. Поэтому антацидные препараты не могут использоваться как основные при лечении кислотозависимых состояний [36].

Таблица / Table

Антисекреторные лекарственные препараты, назначенные детям в возрасте до 19 лет в 17 городах (данные от Q2 2021)
Antisecretory drugs prescribed to children up to 19 years old in 17 cities (Q2 2021 data)

Препараты / Drugs	Количество рецептов (экстраполировано на год) / Number of recipes (extrapolated for a year)			
	до 4 лет / Below 4 years old	от 5 до 11 лет / 5 to 11 years old	от 12 до 19 лет / 12 to 19 years old	всего / total
Фосфалюгель / Phosphalugel	28	118	98	244
Альмагель / Almagel	0	22	93	115
Омепразол / Omeprazole	1	26	89	116
Маалокс / Maalox	1	33	71	105
Де-Нол / De-Nol	3	25	51	79
Омез / Omez	4	26	42	72
Нексиум / Nexium	1	5	29	35
Нольпаза / Nolpaza	2	1	19	22

Немаловажный критерий выбора лекарственных средств — фармакоэкономический. Стоимость оригинальных препаратов до окончания срока действия патента высока, а среди дженерических препаратов одним из доступных является Омез®, выпускаемый по рецептуре оригинального производителя и обладающий несомненными преимуществами в фармакоэкономическом плане. Кроме того, Омез® включен в Оранжевую книгу Food and Drug Administration (FDA) (биоэквивалентность категории А), что дополнительно подтверждает его эффективность и безопасность.

Таким образом, Омез® можно считать «золотым стандартом» терапии, потому что это первый ИПП, появившийся в России, для него накопились обширная доказательная база, большой опыт применения у докторов различных специальностей. Полный цикл производства Омеза соответствует международным стандартам GMP, что доказывается включением его в Оранжевую книгу FDA США².

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антисекреторная терапия обоснована и доказанно эффективна при кислотозависимых заболеваниях ЖКТ в педиат-

рической практике. Ингибиторы протонных помп (ИПП) имеют ряд преимуществ перед антацидами. Выбор конкретного препарата ИПП в педиатрии должен учитывать, помимо клинических характеристик, еще и юридические моменты, а именно наличие показаний к применению при конкретном заболевании, так как врачи несут ответственность за назначение лекарственных препаратов не по показаниям (офф-лейбл).

Омепразол имеет убедительную доказательную базу в педиатрической гастроэнтерологии, однако при его назначении следует учитывать не только клинические особенности конкретного пациента, но и нормативные документы, например инструкции по медицинскому применению ИПП в детском возрасте по конкретным показаниям: многие омепразолы в нашей стране имеют противопоказания к применению в детском возрасте. При этом препарат Омез®, доказавший биоэквивалентность референтному препарату, обладающий экономическими преимуществами, включает внесенные в инструкцию показания для лечения у детей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной *Helicobacter pylori*.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Барановский А.Ю., Беляев А.М., Кондрашина Э.А. Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в СЗФО России и меры, принимаемые по их снижению. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29(1): 36–46. [Baranovsky A.Yu., Belyaev A.M., Kondrashina E.A. Morbidity and mortality rates from digestive diseases in the RF northwestern federal district (NWFD) and measures to reduce them. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019; 29(1): 36–46. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-36-46
2. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 2: 3–21. [Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Abdulganiyeva D.I. et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and *Helicobacter pylori*-associated diseases (VI Moscow agreement). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017; 2: 3–21. (in Russian)]
3. Минушкин О.Н., Масловский Л.В.. Омепразол в терапии кислотозависимых заболеваний. *Медицинский совет*. 2015; 13: 8–13. [Minushkin O.N., Maslovskiy L.V. Omeprazol in the therapy of acid-base disorders. *Medical Council*. 2015; 13: 8–13. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-13-8-13
4. Щербakov П.Л., Щербакoва М.Ю. Использование ингибиторов протонной помпы у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2016; 16: 28–33. [Shcherbakov P.L., Shcherbakova M.Yu. Use of proton pump inhibitors in children. *Effective Pharmacotherapy*. 2016; 16: 28–33. (in Russian)]
5. Хавкин А.И. Опыт применения ингибиторов протонной помпы в педиатрии. *Медицинский совет*. 2011; 11–12: 36–40. [Khavkin A.I. Use of proton pump inhibitors in paediatric patients. *Medical Council*. 2011; 11–12: 36–40. (in Russian)]
6. Barron J.J., Tan H., Spalding J. et al. Proton pump inhibitor utilization patterns in infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007; 45(4): 421–7. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31812e0149
7. Пахомова И.Г. Новые возможности в минимизации риска НПВП-индуцированных гастропатий. *Русский медицинский журнал*. 2014; 22(10): 772–6. [Pakhomova I.G. New opportunities in minimizing the risk of NSAID-induced gastropathies. *Russian Medical Journal*. 2014; 22(10): 772–6. (in Russian)]
8. Карева Е.Н. Ингибиторы протонного насоса. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015; 78(4): 32–44. [Kareva E.N. Proton pump inhibitors (review). *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2015; 78(4): 32–44. (in Russian)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2015-78-4-32-44
9. Ward R.M., Kearns G.L. Proton pump inhibitors in pediatrics: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatr. Drugs*. 2013; 15(2): 119–31. DOI: 10.1007/s40272-013-0012-x
10. Maradey-Romero C., Fass R. New and future drug development for gastroesophageal reflux disease. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2014; 20(1): 6–16. DOI: 10.5056/jnm.2014.20.1.6
11. Litalien C., Theoret Y., Faure C. Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children. *Clin. Pharmacokinet.* 2005; 44(5): 441–66. DOI: 10.2165/00003088-200544050-00001
12. Маев И.В., Андреев Д.Н., Заборовский А.В. Фундаментальные основы кислотопродукции в желудке. *Медицинский совет*. 2018; 3: 7–14. [Maev I.V., Andreev D.N., Zaborovsky A.V. Basics of gastric acid secretion. *Medical Council*. 2018; 3: 7–14. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-3-7-14
13. Shin J.M., Munson K., Vagin O. et al. The gastric HK-ATPase: structure, function, and inhibition. *Pflugers Arch.* 2009; 457(3): 609–22. DOI: 10.1007/s00424-008-0495-4
14. Schubert M.L. Gastric exocrine and endocrine secretion. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2009; 25(6): 529–36. DOI: 10.1097/MOG.0b013e328331b62a
15. Лопина О.Д., Сереброва С.Ю. Основные фармакокинетические характеристики ингибиторов протонного насоса и эффективность их действия. *Пособие для врачей*. М.; 2016. 44 с. [Lopina O.D., Serebrova S.Yu. Primary pharmacokinetic characteristics of proton pump inhibitors and their efficacy. *Manual for medical professionals*. М.; 2016. 44 p. (in Russian)]
16. Sachs G., Shin J.M., Howden C.W. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23(suppl.2): S2–8. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02943.x
17. Shin J.M., Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2008; 10(6): 528–34. DOI: 10.1007/s11894-008-0098-4
18. Мазурин А.В. Болезни органов пищеварения у детей. М.: Медицина; 1984. 685 с. [Mazurin A.V. GIT diseases in children. М.: Medicine; 1984. 685 p. (in Russian)]

² Food and Drug Administration. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=078490> (дата обращения — 06.09.2021).

19. Boyle J.T. Acid secretion from birth to adulthood. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2003; 37(suppl.1): S12–16. DOI: 10.1097/00005176-200311001-00004
20. Perera M.A. The missing linkage: what pharmacogenetic associations are left to find in CYP3A? *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2010; 6(1): 17–28. DOI: 10.1517/17425250903379546
21. Hagymási K., Müllner K., Herszényi L. et al. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics.* 2011; 12(6): 873–88. DOI: 10.2217/pgs.11.4
22. Kim K.-A., Kim M.-J., Park J.-Y. et al. Stereoselective metabolism of lansoprazole by human liver cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab. Dispos.* 2003; 31(10): 1227–34. DOI: 10.1124/dmd.31.10.1227
23. Abelö A., Andersson T.B., Antonsson M. et al. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab. Dispos.* 2000; 28(8): 966–72.
24. Omari T., Lundborg P., Sandström M. et al. Pharmacodynamics and systemic exposure of esomeprazole in preterm infants and term neonates with gastroesophageal reflux disease. *J. Pediatr.* 2009; 155(2): 222–8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.02.025
25. Ward R.M., Tammara B., Sullivan S.E. et al. Single-dose, multiple-dose, and population pharmacokinetics of pantoprazole in neonates and preterm infants with a clinical diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 66(6): 555–61. DOI: 10.1007/s00228-010-0811-8
26. Tammara B.K., Sullivan J.E., Adcock K.G. et al. Randomized, open-label, multicentre pharmacokinetic studies of two dose levels of pantoprazole granules in infants and children aged 1 month through < 6 years with gastro-oesophageal reflux disease. *Clin. Pharmacokinet.* 2011; 50(8): 541–50. DOI: 10.2165/11591900-000000000-00000
27. Faure C., Michaud L., Shaghghi E.K. et al. Intravenous omeprazole in children: pharmacokinetics and effect on 24-hour intragastric pH. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2001; 33(2): 144–8. DOI: 10.1097/00005176-200108000-00009
28. Kearns G.L., Andersson T., James L.P. et al. Omeprazole disposition in children following single-dose administration. *J. Clin. Pharmacol.* 2003; 43(8): 840–8. DOI: 10.1177/0091270003256122
29. Ward R.M., Kearns G.L., Tammara B. et al. A multicenter, randomized, open-label, pharmacokinetics and safety study of pantoprazole tablets in children and adolescents aged 6 through 16 years with gastroesophageal reflux disease. *J. Clin. Pharmacol.* 2011; 51(6): 876–87. DOI: 10.1177/0091270010377501
30. Kearns G.L., Blumer J., Schexnayder S. et al. Single-dose pharmacokinetics of oral and intravenous pantoprazole in children and adolescents. *J. Clin. Pharmacol.* 2008; 48(11): 1356–65. DOI: 10.1177/0091270008321811
31. Koukouritaki S.B., Manro J.R., Marsh S.A. et al. Developmental expression of human hepatic CYP2C9 and CYP2C19. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004; 308(3): 965–74. DOI: 10.1124/jpet.103.060137
32. Lima J.J., Thomas C.D., Barbarino J. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2C19 and proton pump inhibitor dosing. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020; 8: 10.1002/cpt.2015. DOI: 10.1002/cpt.2015
33. Карева Е.Н. Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп. *Русский медицинский журнал.* 2021; 4 :68–73. [Kareva E.N. Pharmacogenetic management concerning efficacy and safety of proton-pump inhibitors. *Russian Medical Journal.* 2021; 4: 68–73. (in Russian)]
34. Tolia V., Boyer K. Long-term proton pump inhibitor use in children: a retrospective review of safety. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53(2): 385–93. DOI: 10.1007/s10620-007-9880-7
35. Omari T.I., Haslam R.R., Lundborg P. et al. Effect of omeprazole on acid gastroesophageal reflux and gastric acidity in preterm infants with pathological acid reflux. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007; 44(1): 41–4. DOI: 10.1097/01.mpg.0000252190.97545.07
36. Щербаков П.Л. Безопасность использования ингибиторов протонной помпы. *Лечащий врач.* 2013; 7: 6–9. [Shcherbakov P.L. Safety of using proton pump inhibitors. *Therapist.* 2013; 7: 6–9. (in Russian)] ■

Поступила / Received: 13.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 10.11.2021