

Схвалено
FDA

ДЕКСІЛАНТ

декслансопразол

24 години

ЄДИНИЙ ІПП
із ДВОФАЗНИМ
ВИВІЛЬНЕННЯМ^{1, 2}



Розширюючи можливості контролю кислотності^{1, 2, *}

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕКСІЛАНТ

Діюча речовина: dexlansoprazole; 1 капсула містить 30 мг декслансопразолу або 60 мг декслансопразолу. **Лікарська форма.** Капсули з модифікованим вивільненням тверді. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори протонної помпи. Код АТХ A02B C06.

Показання. Лікування всіх стадій ерозивного езофагіту. Підтримуюче лікування ерозивного езофагіту та полегшення печії. Лікування печії, асоційованої з симптоматичною неерозивною гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини та будь-якого компонента препарату. **Фармакологічні властивості.** Декслансопразол належить до класу антисекреторних сполук, які є заміщеними бензimidazoleми, що пригнічують секрецію кислоти шлункового соку за рахунок специфічного пригнічення активності (H⁺, K⁺)-АТФази на секреторній поверхні парієтальних клітин шлунка. **Побічні реакції.** Частота >2%: діарея, біль у животі, нудота, інфекції верхніх дихальних шляхів, блювання, метеоризм. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Такеда Фармасьютікал Компані Лімітед, Осака Планта, Японія. **Р. п. МОЗ України:** №UA/13660/01/01, №UA/13660/01/02. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях, для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

1. Hershovici T., Jha L., Fass R. Dexlansoprazole MR — A review. Ann Med 2011;1–9. 2. Vakily M., Zhang W., Wu J. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. Curr Med Res Opin 2009;25(3):627–638.

ІПП — інгібітор протонної помпи, FDA (Food and Drug Administration) — Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США. * Кислотність шлункового соку.

UA / (PPI) / 0917 / 0037a



ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, будинок 11,
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua



Ронни Фасс, профессор, директор Университета Кейс Вестерн Резерв, руководитель Отдела гастроэнтерологии и гепатологии, **Розита Фрейзер**, Центр лечения заболеваний пищевода и нарушений глотания, Медицинский центр MetroHealth, Университет Кейс Вестерн Резерв, г. Кливленд, США

Роль декслансопразола с модифицированным высвобождением в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – часто выявляемое заболевание, распространенность которого в странах Запада достигает 10-20%, а ежегодная заболеваемость – 0,38-0,45% [1]. Диапазон распространенности ГЭРБ составляет 18,1-27,8% в Северной Америке и 8,8-25,9% – в Европе [2]. В США 20% населения отмечают возникновение симптомов ГЭРБ еженедельно, а 7% – ежедневно [1-3]. Согласно результатам исследований, у пациентов с ГЭРБ наблюдается снижение связанных со здоровьем качества жизни и работоспособности. При этом ГЭРБ является наиболее распространенным диагнозом в амбулаторной гастроэнтерологической практике в США, что закономерно приводит к значимым экономическим затратам. Выделяют три фенотипа ГЭРБ, наиболее распространенным из которых является неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ, 60-70%), за ней следуют эрозивный эзофагит (30%) и пищевод Барретта (6-12%) [4, 5].

В течение последних трех десятилетий основой лечения ГЭРБ остается подавление кислотопродукции. В многочисленных исследованиях было показано, что ингибиторы протонной помпы (ИПП) обладают наиболее высокой терапевтической эффективностью при ГЭРБ в сравнении с другими лекарственными средствами, такими как блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов [6].

ИПП обеспечивают не имеющие себе равных частоту облегчения симптомов и заживления слизистой оболочки пищевода, а также значимое улучшение связанного со здоровьем качества жизни у пациентов с эрозивным эзофагитом [7, 8]. Однако, несмотря на данные преимущества, в ведении пациентов с ГЭРБ все еще остается достаточно много нерешенных вопросов. Так, примерно у 10-15% взрослых пациентов с эзофагитом через 8 недель лечения сохраняется незначительное воспаление слизистой оболочки пищевода. У этих пациентов (примерно 25-30% от всех больных эрозивным эзофагитом [8]) обычно исходно наблюдается умеренное либо тяжелое воспаление слизистой оболочки пищевода (степени C и D по Лос-Анджелесской классификации). Из всех пациентов, у которых было достигнуто заживление эрозий слизистой оболочки пищевода через 8 недель лечения и которые впоследствии получали поддерживающую терапию, у 15-23% больных эзофагитом степени A или B и у 24-41% пациентов с эзофагитом степени C или D через 6 мес отмечался рецидив [9]. Более того, почти у 40% взрослых пациентов с НЭРБ симптомы сохранялись при приеме ИПП 1 раз в сутки [8]. Как следствие, до 35,4% пациентов и 34,8% лечащих врачей не были полностью удовлетворены результатом лечения ИПП [9].

Кроме того, ИПП демонстрируют ограниченную терапевтическую эффективность в отношении атипичных или внепищеводных проявлений ГЭРБ, постпрандиальной, ночной изжоги и пищевода Барретта [10]. Важно также отметить, что большинство доступных в настоящее время ИПП необходимо принимать до еды, что не позволяет режиму лечения быть гибким.

Декслансопразол MR (с модифицированным высвобождением действующего вещества) является седьмым по счету ИПП, выведенным на фармацевтический рынок США. В отличие от остальных шести ИПП, которые имеют лекарственные формы с замедленным высвобождением, декслансопразол выпускается с использованием технологии двухфазного высвобождения действующего вещества (dual delayed release, DDR). Она была разработана с целью удлинения временного профиля плазменной концентрации препарата и как следствие – улучшения контроля симптомов и заживления слизистой оболочки пищевода при приеме суточной дозы 1 раз в сутки [11]. 30 января 2009 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США одобрило декслансопразол MR (применение 1 раз в сутки) для лечения больных эрозивным эзофагитом, поддержания достигнутого заживления слизистой оболочки пищевода при эрозивном эзофагите и контроля симптомов при НЭРБ.

В данном обзоре освещены все опубликованные до настоящего времени исследования, посвященные клинической эффективности декслансопразола MR, и обобщены современные сведения о значении его применения в клинической практике.

Фармакологические характеристики

Декслансопразол представляет собой R-энантиомер лансопразола, на долю которого приходится более 80% препарата, циркулирующего в крови после его перорального приема [12]. Время выведения у декслансопразола меньше, а системное воздействие – в 5 раз больше, чем у S-энантиомера лансопразола [12]. Декслансопразол MR (Дексилант TAK-390MR, Takeda Global Research & Development Center Inc., г. Дирфилд, США) представляет собой лекарственный препарат с замедленным высвобождением действующего вещества. Он выпускается с использованием уникальной технологии, обеспечивающей высвобождение действующего вещества в две фазы. Капсула декслансопразола MR содержит два типа гранул, которые покрыты оболочкой, растворяющейся при различных уровнях pH. Оболочка гранул первого типа чувствительна к pH 5,5 и, следовательно, эти гранулы высвобождаются в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки. Оболочка гранул второго типа чувствительна к pH 6,8 и, значит, эти гранулы высвобождаются в дистальном отделе подвздошной кишки. В целом 25% препарата высвобождается в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки, а 75% – в дистальном отделе подвздошной кишки. Как следствие, применение декслансопразола MR характеризуется формированием двухпикового профиля «концентрация – время» в отличие от единственного пика, наблюдающегося при приеме обычных ИПП с замедленным высвобождением. При введении препарата всего лишь 1 раз в сутки время поддержания его терапевтического уровня в плазме крови значительно продлено, что позволяет ингибировать вновь синтезированные после первоначального эффекта ИПП активные протонные помпы. Крайне важно, что применение декслансопразола MR не зависит от приема пищи. Препарат можно принимать до, после либо во время еды без значимого изменения его воздействия на интрагастральное pH [13].

В целом декслансопразол MR демонстрирует уникальный фармакодинамический профиль, следствием чего является его улучшенная клиническая эффективность у пациентов с ГЭРБ [14, 15].

Эрозивный эзофагит

Выполнены два базовых рандомизированных контролируемых клинических исследования, в которых оценивали эффективность и безопасность декслансопразола MR в заживлении эрозий слизистой оболочки пищевода [15, 16]. Во время их проведения 4092 пациента с эрозивным эзофагитом были рандомизированы для получения декслансопразола MR 60 мг, декслансопразола MR 90 мг или лансопразола 30 мг 1 раз в сутки. Заживление эрозий слизистой оболочки пищевода оценивали на 8-й неделе лечения. Вторичные клинические конечные точки включали заживление на 4 и 8-й неделе у пациентов с умеренным и тяжелым

эрозивным эзофагитом (степени C и D), которые составили 30% участников исследования. Кроме того, были оценены эффективность контроля симптомов и переносимость декслансопразола. В одном из этих исследований декслансопразол MR в дозе 60 мг превосходил лансопразол 30 мг (показатели частоты заживления – 85% в сравнении с 79% соответственно, $p < 0,05$). Кроме того в обоих исследованиях декслансопразол MR в дозе 90 мг превосходил лансопразол 30 мг в частоте заживления через 8 недель лечения (86% в сравнении с 79% и 90% в сравнении с 85% соответственно, $p < 0,05$).

Объединенные результаты этих двух исследований продемонстрировали, что у пациентов со среднетяжелым и тяжелым эрозивным эзофагитом декслансопразол MR 90 мг был достоверно более эффективен, чем лансопразол 30 мг (терапевтическое преимущество составило 8%). Это терапевтическое преимущество свидетельствует о том, что 25-30% пациентов со среднетяжелым или тяжелым эрозивным эзофагитом, у которых не достигнуто заживления повреждений слизистой оболочки пищевода через 8 недель лечения лансопразолом, могут достичь его на фоне приема декслансопразола MR 90 мг. Количество пациентов, которых необходимо пролечить для того, чтобы предотвратить один случай терапевтической неудачи, составило 13 для пациентов со среднетяжелым либо тяжелым эрозивным эзофагитом и 17 – для пациентов со всеми степенями эрозивного эзофагита. Более чем 80% участников во всех трех группах лечения сообщили о стойком купировании изжоги (критерием которого являлись 7 последовательных дней без изжоги). Обе дозы декслансопразола MR хорошо переносились; при этом не отмечались дозозависимые нежелательные явления, а профиль побочных эффектов был аналогичен таковому у лансопразола в дозе 30 мг 1 раз в сутки.

При апостериорном (*post hoc*) анализе результатов вышеупомянутого исследования III фазы ответ на лечение лансопразолом 30 мг или декслансопразолом 60 мг увеличивался по мере повышения индекса массы тела (ИМТ) [17]. В каждой группе лечения у пациентов с наивысшим ИМТ (≥ 30 кг/м²) отмечена более высокая частота ответа со стороны симптоматики ГЭРБ в сравнении с пациентами с самым низким ИМТ (< 25 кг/м²).

При сравнении медианы количества суток без изжоги у пациентов с различным ИМТ лечение декслансопразолом MR в дозе 60 мг приводило к достижению достоверно более высоких показателей по сравнению с лансопразолом 30 мг (84,8% в сравнении с 81,81%, $p = 0,022$) у лиц с максимальным ИМТ.

При непрямом сравнении результатов рандомизированных контролируемых исследований эффективности декслансопразола MR и эзомепразола не было выявлено какого-либо статистического различия между ними в частоте заживления эрозий слизистой оболочки пищевода [18].

Поддерживающая терапия при эрозивном эзофагите

Приблизительно у 90% пациентов с зажившими эрозиями слизистой оболочки пищевода в течение 6 мес после прекращения лечения повреждения возникают

Продолжение на стр. 22.

Ронни Фасс, профессор, директор Университета Кейс Вестерн Резерв, руководитель Отдела гастроэнтерологии и гепатологии, Розита Фрейзер, Центр лечения заболеваний пищевода и нарушений глотания, Медицинский центр MetroHealth, Университет Кейс Вестерн Резерв, г. Кливленд, США

Роль декслансопразола с модифицированным высвобождением в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Продолжение. Начало на стр. 21.

вновь [9]. Кроме того, у 85% пациентов с эрозивным эзофагитом в течение 12 мес после прекращения приема препаратов рецидивируют симптомы ГЭРБ [19]. Вышеуказанные исследования подчеркивают важность долгосрочного поддерживающего лечения у пациентов с эрозивным эзофагитом.

Пациентам из двух ранее указанных исследований по оценке частоты заживления эрозий слизистой оболочки пищевода было предложено принять участие еще в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, в которых изучали поддержание заживления эрозий в течение 6 мес.

В первом исследовании 445 пациентов с достигнутым заживлением эрозий пищевода были рандомизированы для получения декслансопразола MR в дозе 30, 60 мг или плацебо 1 раз в сутки на протяжении 6 мес [15]. Декслансопразол MR 30 и 60 мг превосходили плацебо в поддержании заживления эрозий ($p < 0,0025$). Частота поддержания ремиссии составляла 75, 83 и 27% для декслансопразола MR 30, 60 мг и плацебо соответственно. Применение декслансопразола MR способствовало контролю изжоги (медиана — 91-96% для суток без изжоги и 96-99% — для ночей без изжоги). Во второе исследование были включены пациенты с зажившими эрозиями слизистой оболочки пищевода ($n=451$), рандомизированные для получения декслансопразола MR в дозе 60, 90 мг или плацебо [20]. Декслансопразол MR в обеих дозах (60 и 90 мг) превосходил плацебо в поддержании состояния заживления слизистой оболочки пищевода ($p < 0,0025$), частота поддержания ремиссии составила 87, 82 и 26% соответственно. Кроме того, обе дозы декслансопразола MR превосходили плацебо в отношении процента суток без изжоги (96, 94 и 19% соответственно) и ночей без изжоги (98, 97 и 50% соответственно). Обе дозы декслансопразола MR характеризовались хорошей переносимостью. При применении декслансопразола MR чаще, чем при приеме плацебо, возникали диарея, флатуленция, гастрит, абдоминальная боль и инфекции верхних дыхательных путей, однако эти нежелательные явления не были дозозависимыми.

В еще одном исследовании проводилось не прямое сравнение эффективности декслансопразола MR (30, 60 и 90 мг) и эзомепразола (20 и 40 мг). В нем не были выявлены значимые различия эффективности любых доз декслансопразола MR и любой дозы эзомепразола в поддержании заживления слизистой оболочки пищевода через 6 мес лечения [18].

НЭРБ

НЭРБ представляет собой наиболее частую манифестацию ГЭРБ. В ходе 4-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования оценивали эффективность и безопасность декслансопразола MR относительно контроля симптомов у пациентов с НЭРБ [21]. 947 пациентов с НЭРБ были рандомизированы для получения декслансопразола MR в дозе 30, 60 мг или плацебо 1 раз в сутки. Все включенные в исследование пациенты страдали от изжоги на протяжении как минимум 6 мес, у всех по данным эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта также было верифицировано нормальное состояние слизистой оболочки пищевода. В 7-дневный вводный период исследования у пациентов было зафиксировано как минимум 4 дня с наличием изжоги. Декслансопразол MR в дозах 30 и 60 мг обеспечивал достоверно лучшие процентные показатели медианы количества суток без изжоги по сравнению с плацебо (54,9 и 50% в сравнении с 17% соответственно; $p < 0,00001$). Доля ночей без изжоги также была достоверно больше

у пациентов, получавших декслансопразол MR в дозе 60 и 30 мг, по сравнению с плацебо (80,8 и 76,9% в сравнении с 51,7% соответственно, $p > 0,00001$). Облегчение изжоги было достигнуто уже на 3-й день лечения декслансопразолом MR и поддерживалось в течение всего 4-недельного периода лечения.

Прием декслансопразола MR также снижал степень тяжести симптомов и улучшал качество жизни пациентов. Не было выявлено каких-либо статистически значимых различий между декслансопразолом MR в дозах 30 и 60 мг в любой из клинических конечных точек. Доля пациентов, у которых во время лечения возникали нежелательные явления, была сопоставима в разных группах. При не прямом сравнении результатов рандомизированных контролируемых исследований по оценке декслансопразола MR и эзомепразола [18] у пациентов с НЭРБ декслансопразол MR в дозе 30 мг был эффективнее, чем эзомепразол 20 или 40 мг (относительный риск — ОР 2,01; 95% доверительный интервал — ДИ 1,15-33,51; ОР 2,17; 95% ДИ 1,39-3,38 соответственно) в контроле изжоги через 4 недели лечения.

Рефрактерная ГЭРБ

В исследовании Fass и соавт. оценили пользу применения декслансопразола MR у пациентов с ГЭРБ, у которых прием ИПП 1 раз в сутки оказался неэффективным [22]. В окончательный анализ в этом двойном слепо-многоцентровом исследовании были включены данные 142 пациентов с ГЭРБ. Всем пациентам, которые были включены в исследование, требовалась двойная доза ИПП для полного контроля имеющихся симптомов. После 6-недельного скринингового периода пациенты были переведены на прием декслансопразола MR в дозе 30 мг + плацебо. Авторы продемонстрировали, что после перехода на прием декслансопразола MR изжога хорошо контролировалась у 88% больных, у пациентов не ухудшилась тяжесть ГЭРБ-ассоциированных симптомов и достигнутое улучшение качества жизни. В таблице представлены данные о доле пациентов в каждой группе ИПП, у которых при переходе на прием декслансопразола MR в дозе 30 мг сохранился полный контроль над симптомами ГЭРБ.

Ночная изжога и нарушения сна

Ночные симптомы и нарушения сна очень часто встречаются у пациентов с ГЭРБ. В исследованиях сообщается, что вплоть до 50% пациентов с ГЭРБ страдают от ночных симптомов [23, 24]. Кроме того, многие пациенты с ночными симптомами ГЭРБ сообщают о связанных с этим заболеванием нарушениях сна, приводящих к его неудовлетворительному качеству [23]. В проспективном рандомизированном двойном слепо-м плацебо-контролируемом исследовании, включившем 305 пациентов, у которых количество ночей с умеренной либо тяжелой изжогой составляло 3 в неделю или более, оценивали влияние декслансопразола MR в дозе 30 мг на ночные симптомы ГЭРБ

Таблица. Доля пациентов, у которых сохранялся достигнутый контроль симптомов после перехода на прием декслансопразола MR в дозе 30 мг 1 раз в сутки с предшествующего лечения ИПП 2 раза в сутки	
Предыдущий ИПП	Доля пациентов, у которых сохранялся хороший контроль симптоматики (%)
Эзомепразол	84
Лансопразол	85,7
Омепразол	88,1
Пантопразол	100
Рабепразол	87,5

в течение 4 недель [25]. Пациенты были рандомизированы в 2 группы лечения для получения декслансопразола MR в дозе 30 мг или плацебо. У пациентов, рандомизированных в группу декслансопразола MR, отмечался достоверно лучший в сравнении с плацебо контроль ночных симптомов ГЭРБ. В целом у пациентов, получавших декслансопразол MR в дозе 30 мг, отмечалось 73,1% ночей без изжоги в сравнении с 35,7% у тех, кто получал плацебо ($p < 0,0001$). Кроме того, большее количество пациентов в группе декслансопразола MR (47,5%) отметило облегчение ночной изжоги в течение последней недели исследуемого периода в сравнении с группой плацебо (19,6%; $p < 0,001$). Более того, декслансопразол MR значительно превосходил плацебо в контроле связанных с ГЭРБ нарушений сна (69,7% в сравнении с 47,9% соответственно; $p < 0,001$), что привело к достоверно более выраженному улучшению качества сна, работоспособности и уменьшению степени тяжести ночных симптомов.

Регургитация

В ходе апостериорного (*post hoc*) анализа авторы оценили влияние декслансопразола на выраженность изжоги и регургитации у пациентов с НЭРБ либо эрозивным эзофагитом [26]. В него были включены пациенты с НЭРБ ($n=661$), которые получали декслансопразол MR в дозе 30, 60 мг или плацебо в ходе рандомизированного двойного слепо-м 4-недельного исследования, а также 1909 пациентов с эрозивным эзофагитом, которые принимали декслансопразол MR в дозе 60 мг или лансопразол 30 мг в двух 8-недельных рандомизированных слепых исследованиях. Степень тяжести симптомов оценивали на 2 и 4-й неделе исследования при НЭРБ и на 4 и 8-й неделе в исследованиях при эрозивном эзофагите при помощи Опросника по самостоятельной оценке пациентами степени выраженности симптомов со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (PAGI-SYM). Пациенты с НЭРБ, получавшие декслансопразол MR в дозе 30 и 60 мг, отмечали достоверно более выраженное по сравнению с плацебо ослабление тяжести симптомов — как изжоги, так и регургитации. Это было отмечено на 2 и 4-й неделе в оценке по подшкалам изжоги и регургитации опросника PAGI-SYM. Авторы заключили, что декслансопразол MR оказался эффективен в уменьшении как изжоги, так и регургитации у пациентов с эрозивным эзофагитом и НЭРБ.

Побочные эффекты

В целом декслансопразол MR хорошо переносится. В одном из исследований лечение из-за побочных эффектов в группе декслансопразола MR прекратило меньшее количество пациентов, чем в группе плацебо ($p < 0,05$) [30]. Исследования также показали, что декслансопразол MR обладает профилем побочных эффектов, сопоставимым с таковым у лансопразола. Профиль безопасности декслансопразола был оценен в ходе 6 контролируемых исследований, включавших данные о 4270 пациентах. В целом декслансопразол MR характеризовался меньшим количеством нежелательных явлений на 100 пациенто-месяцев в сравнении с лансопразолом и плацебо (15,64-18,75 в сравнении с 21,06 и 24,49 соответственно; $p=ND$) [30]. Наиболее частыми (с частотой $>2\%$) нежелательными явлениями на фоне применения декслансопразола были тошнота, диарея, абдоминальная боль, флатуленция, рвота и инфекции верхних дыхательных путей [30]. Диарея была наиболее частым нежелательным явлением, приводившим к прекращению терапии декслансопразолом MR (у 0,7% пациентов). Не было выявлено изменений сердечного ритма или интервала QT у здоровых добровольцев, которые получали однократную дозу декслансопразола MR 90 мг или 300 мг [31]. У пациентов, принимавших декслансопразол MR, не было выявлено вызывающих беспокойство находок при выполнении биопсии слизистой оболочки желудка.

Длительное постоянное применение ИПП ассоциируется с рядом осложнений, включающих гастроэнтерит, остеопороз с переломами костей, *Clostridium difficile*-ассоциированный колит, пневмонию, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, гипомagneмию, хроническую болезнь почек, ишемическую болезнь сердца, деменцию и др. Считается, что эти осложнения являются классовым эффектом ИПП, и поэтому ожидается, что декслансопразол может

характеризоваться рисками, аналогичными таковым у других ИПП. Однако виду того, что этот препарат находится на рынке в течение относительно ограниченного времени, декслансопразол MR не упоминается во многих исследованиях, посвященных осложнениям долгосрочного лечения ИПП.

Лекарственные взаимодействия

Декслансопразол MR активно метаболизируется в печени в ходе процессов окисления и восстановления, за которыми следует конъюгация с сульфатами, глюкуронатом и глутатионом с образованием неактивных метаболитов (с участием ферментативной системы цитохрома P450). Исследования по оценке лекарственного взаимодействия продемонстрировали, что декслансопразол MR и лансопразол обладают способностью ингибировать активность CYP3A, CYP2C19, кроме того декслансопразол MR также способен индуцировать CYP1A в печени человека.

Сопутствующее применение декслансопразола MR и лекарственных средств, которые ингибируют изофермент CYP2C19, потенциально могут увеличивать системное действие декслансопразола. Напротив, индукторы CYP2C19 и CYP3A4 (такие как рифампицин) потенциально способны снижать плазменную концентрацию декслансопразола. Однако в настоящее время нет доказательств того, что сопутствующее применение декслансопразола MR с диазепамом, фенитоином, варфарином или теофилином влияет на фармакокинетику этих препаратов [31]. Декслансопразол MR, как и любой другой препарат, изменяющий интрагастральное значение pH, может влиять на абсорбцию лекарственных средств, биодоступность которых зависит от кислотности желудочного содержимого.

Декслансопразол MR не следует назначать вместе с атазанавиром (ингибитором протеазы вируса иммунодефицита человека) ввиду снижения его биодоступности. Другие лекарственные средства, одновременного назначения которых следует избегать, включают кетоконазол, итраконазол, эрлотиниб, эфиры ампициллина, соли железа и мофетила микофенолата (в основном по причине сниженной абсорбции в желудке из-за повышения интрагастрального pH). Напротив, абсорбция дигоксина может увеличиваться при сопутствующем применении с декслансопразолом MR, поэтому в данной ситуации рекомендуется проводить регулярный мониторинг сыровоточного уровня дигоксина. Сочетанное применение декслансопразола MR и такролимуса также может приводить к повышению концентрации последнего в крови. У пациентов, которым помимо терапии декслансопразолом MR требуется назначение варфарина, необходимо тщательно следить за такими показателями, как международное нормализованное отношение (МНО) и протромбиновое время (ПВ). Данная рекомендация в большей степени является предупредительной, поскольку сообщения о значимом изменении МНО/ПВ при сопутствующем применении декслансопразола MR редки.

Имеются противоречивые данные в отношении потенциальной способности ИПП снижать эффективность клопидогреля. Последний представляет собой пролекарство, которому требуется метаболизм с помощью ферментов CYP в печени (в том числе — CYP2C19) для превращения в активный метаболит, блокирующий тромбоцитарные аденозиновые рецепторы P2Y12.

Учитывая тот факт, что ИПП ингибируют CYP2C19, есть опасения, что сочетанное применение ИПП будет прерывать конверсию клопидогреля в его активный метаболит. Еще одно опасение заключается в том, что повышение интрагастрального pH, вызванное приемом ИПП, может снижать абсорбцию клопидогреля.

В рандомизированном открытом перекрестном исследовании с двумя периодами было оценено влияние ИПП (включая декслансопразол MR) на фармакокинетику и фармакодинамику клопидогреля, а также ингибирование функции тромбоцитов (с использованием 3 различных анализов). В исследовании также была выполнена оценка количества пациентов, которые будут включены в группу риска развития ишемических и тромботических событий после чрескожного коронарного вмешательства. Его результаты продемонстрировали, что все ИПП снижали пиковые плазменные концентрации клопидогреля, но эзомепразол и омепразол — в большей степени, чем лансопразол и декслансопразол MR. Площадь под кривой «концентрация — время» для активного метаболита клопидогреля значимо уменьшалась на фоне применения эзомепразола, но не декслансопразола MR или лансопразола, значимо снижая влияние клопидогреля на индекс реакционной способности стимулированного вазодилататорами фосфопротеина тромбоцитов. Авторы заключили, что потенциальная способность ИПП ослаблять эффективность клопидогреля может быть минимизирована за счет использования декслансопразола MR или лансопразола, а не эзомепразола или омепразола. Однако, невзирая на вышеупомянутые результаты, важно помнить об отсутствии надежной корреляции между данными о фармакокинетических/фармакодинамических взаимодействиях, основанных исключительно на оценке функции тромбоцитов *ex vivo*, и клиническими исходами. Таким образом, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном лечении пациентов ИПП и клопидогрелем.

Выводы

Уникальная лекарственная форма и профиль фармакокинетики декслансопразола MR могут обуславливать улучшенную клиническую эффективность этого препарата у пациентов с ГЭРБ. Хотя исследования по его сравнению со многими из доступных в настоящее время ИПП не выполнены и вряд ли будут выполнены в ближайшем будущем, декслансопразол обладает определенными фармакологическими

характеристиками, которые могут значимо улучшать приверженность пациентов к лечению. В настоящее время декслансопразол MR показан к применению с целью заживления эрозий слизистой оболочки пищевода (60 мг 1 раз в сутки) до 8 недель, поддержания ремиссии после достигнутого заживления эрозий (30 мг 1 раз в сутки) на протяжении вплоть до 6 мес и облегчения симптомов у пациентов с НЭРБ (30 мг 1 раз в сутки) в течение вплоть до 4 недель. Было также показано, что декслансопразол MR оказывает благоприятное влияние на состояние пациентов с ночными симптомами ГЭРБ, нарушениями сна вследствие ГЭРБ, кислой отрыжкой и при облегчении изжоги у пациентов с ожирением. Препарат хорошо переносится и имеет профиль безопасности, аналогичный таковому у лансопразола. Однако распространенность осложнений, связанных с его долгосрочным приемом, пока неизвестна ввиду незначительного времени, прошедшего с момента выведения препарата на фармацевтический рынок. Кроме того, некоторые исследования свидетельствуют о меньшем количестве лекарственных взаимодействий декслансопразола MR с другими препаратами по сравнению с остальными ИПП.

Литература

- Locke G.R. III, Talley N.J., Fett S.L. et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-1456.
- El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C. et al. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63: 871-880.
- Nebel O.T., Fornes M.F. and Castell D.O. Symptomatic gastro-esophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976; 21: 953-956.
- Fass R., Ofman J.J. Gastroesophageal reflux disease — should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1901-1909.
- Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *TCP in Gastroenterol* 2007; 41: 131-137.
- Chiba N., De Gara C.J., Wilkinson J.M. et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1798-1810.
- Hershovici T., Fass R. Pharmacological management of GERD: where does it stand now? *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 258-264.
- Fass R., Shapiro M., Dekel R. et al. Systematic review: proton pump inhibitor failure in gastroesophageal reflux disease—where next? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 79-94.
- Dickman R., Maradey-Romero C., Gingold-Belfer R. et al. Unmet needs in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 309-319.
- Moore J.M., Vaezi M.F. Extraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux disease: real or imagined? *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 389-394.

Полный список литературы, включающий 31 источник, находится в редакции.

Печатается в сокращении.

Fass R., Frazier R. The role of dexlansoprazole modified-release in the management of gastroesophageal reflux disease. *Ther Adv Gastroenterol* 2017; 10(2): 243-251.

Перевела с англ. Елена Терещенко

При поддержке ООО «Такеда Украина».
UA/ (PPIF)/0518/0015



КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА

Сергей Валерьевич Музыка, хирург-эндоскопист, член Европейского и Американского обществ гастроинтестинальной эндоскопии, ассистент кафедры гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев



— Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — актуальная проблема не только для врачей-гастроэнтерологов, но и для эндоскопистов, хирургов, онкологов. Симптомы рефлюкса не просто снижают качество жизни или повышают частоту обращений к врачу. Неконтролируемый постоянный рефлюкс приводит к трансформации многослойного плоского неороговевающего эпителия пищевода в эпителий кишечного типа, т.е. к развитию пищевода Барретта (ПБ). И пусть не из каждого сегмента ПБ развивается аденокарцинома, но точно известно, что почти каждая аденокарцинома пищевода развивается из участка ПБ. Лечение пациентов с ГЭРБ, контроль даже рефрактерных форм и при необходимости поддерживающая терапия призваны повлиять не только на самочувствие, но и на риск развития аденокарциномы пищевода.

Результаты нескольких метаанализов легли в основу международных рекомендаций относительно поддерживающей терапии ИПП при уже известном ПБ с целью снижения риска развития дисплазии/аденокарциномы.

ПБ нельзя почувствовать либо заподозрить клинически, не разработаны также серологические либо достоверные лучевые методы его диагностики. Диагностика интраэпителиальной карциномы или предшествующего ей состояния — дисплазии — основана на данных эндоскопии с биопсией и представляет собой сложную задачу при использовании любого современного эндоскопа, поэтому часто мультимодальна, сопровождается хромокопией и оптическим увеличением. Проведенные исследования показывают, что чем менее выражены воспалительные изменения слизистой оболочки на момент диагностики, тем выше шансы у эндоскописта «поймать» дисплазию эпителия. Иными словами, чем эффективнее медикаментозная терапия, тем лучше результаты эндоскопической диагностики.

Представленный выше обзор содержит анализ данных, полученных в исследованиях, построенных по принципам доказательной медицины.

Декслансопразол действительно является высокоэффективным препаратом, а его уникальная фармакокинетика может обусловить более высокую приверженность пациента к лечению, в особенности при рефрактерной ГЭРБ. Вероятность нежелательных последствий терапии соответствует уже известной для группы ИПП. Корреляцию более эффективного контроля рефлюкса с риском развития аденокарциномы еще предстоит изучить, а перечень преимуществ декслансопразола может оказаться не полным.