

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 (DEXILANT®)

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 А02В С06. **Показання.** Лікування всіх стадій ерозивного езофагіту. Підтримує 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 групи інгібіторів протонної помпи. Дексілант пригнічує секрецію кислоти шлункового соку за рахунок специфічного пригнічення активності (H⁺, K⁺)-АТФ-ази парієтальних клітин слизової оболонки шлунка. За рахунок специфічного впливу на протонну помпу декслансопразол блокує заключний етап утворення кислоти. **Побічні реакції.** Частота >2%: діарея, біль у животі, нудота, інфекції верхніх дихальних шляхів, блювання, метеоризм. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Такеда Фармасьютикал 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.

1. Hershcovici 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.



Б. Скржидло-Радоманская, профессор, П. Радван, профессор,
кафедра гастроэнтерологии Медицинского университета г. Люблина, Польша

Декслансопразол — ингибитор протонной помпы нового поколения

Ингибиторы протонной помпы (ИПП), используемые в лечении кислотозависимых заболеваний, являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов во всем мире. Их популярность объясняется высокой эффективностью в подавлении желудочной секреции соляной кислоты, селективностью действия и низкой частотой побочных эффектов. Внедрение ИПП в клиническую практику радикальным образом изменило подход к лечению заболеваний, обусловленных избыточной секрецией кислого желудочного содержимого. В настоящее время ИПП являются наиболее часто используемыми и самыми сильными антисекреторными препаратами. Высокая эффективность в подавлении продукции соляной кислоты в желудке достигается за счет воздействия ИПП на базальную и стимулированную секрецию.

Механизм действия ИПП основан на ингибировании активности фермента водородно-калиевой аденозинтрифосфатазы (H^+/K^+ -АТФазы), известной также как протонная помпа и располагающейся в париетальных клетках слизистой оболочки желудка. H^+/K^+ -АТФаза принимает участие в секреции хлористоводородной (соляной) кислоты (HCl) — гидролизует АТФ и обменивает ионы H^+ из цитоплазмы на ионы K^+ в секреторных каналах, в результате чего осуществляется секреция HCl в просвет желудка. Ингибиторы протонной помпы являются бензимидазольными соединениями и назначаются в форме пролекарств. Все ИПП демонстрируют высокую степень активации в кислой среде. После пассажа через печень они попадают в париетальные клетки желудка, активирующиеся во время еды, где подвергаются протонированию с последующей конверсией в сульфенамид — активную форму препарата. Путем ковалентного связывания с SH-группами цистеиновых остатков H^+/K^+ -АТФазы сульфенамид ингибирует активность протонной помпы и, следовательно, транспорт ионов водорода в просвет желудка.

Показания к лечению ИПП

Ингибиторы протонной помпы широко используются в лечении кислотозависимых заболеваний, в том числе для уменьшения симптомов и заживления эрозивного эзофагита; в лечении осложнений и профилактике рецидивов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), пептической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, эрадикации *Helicobacter pylori*; при функциональной диспепсии, в профилактике и лечении повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами; при синдроме Золлингера-Эллисона и системном мастоцитозе. Помимо вышеуказанных показаний, ИПП также применяются при других клинических состояниях, например, в фармакотерапии неварикозных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, профилактике аспирационной пневмонии, в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) для профилактики стресс-индуцированного повреждения слизистой оболочки у тяжелобольных.

Первым ингибитором протонной помпы и прототипом для других ИПП является омепразол, доступный на фармацевтическом рынке с 1989 г. В последующем в клиническую практику были успешно внедрены другие ИПП, включая лансопразол, рабепразол и пантопразол. Все вышеперечисленные ИПП являются рацемическими смесями энантиомеров, то есть оптических право- и левовращающих изомеров. В 2001 г. на фармрынок вышел эзомепразол — первый ИПП, произведенный в форме оптического изомера и представляющий собой левовращающий (S)-изомер омепразола. Новейшим препаратом этого класса, доступным для антисекреторной терапии с 2009 г. в США и с 2015 г. в Польше (второй стране в Европе после Швейцарии), является декслансопразол — правовращающий (R)-изомер лансопразола, маркируемый под брендом Дексилант.

Характеристики и фармакологические свойства декслансопразола

Благодаря уникальной формуле декслансопразола можно считать ИПП нового поколения. Модификация химической структуры и лекарственной формы препарата позволила улучшить его биодоступность и метаболизм, а также повысить эффективность ингибирования

протонной помпы в париетальных клетках слизистой оболочки желудка. Фармацевтическая форма декслансопразола основана на уникальной технологии модифицированного двойного высвобождения. Активный ингредиент высвобождается в два этапа при различных значениях pH и с временным интервалом. В результате достигаются две пиковые концентрации препарата в крови, а общая концентрация декслансопразола в сыроворотке в три раза выше, чем у левовращающего энантиомера. Кроме того, декслансопразол имеет более низкую скорость выведения, чем S-лансопразол, и дольше сохраняется в сыроворотке. Он ингибирует секрецию кислоты в течение более длительного периода времени, и значения его AUC (площади под кривой «концентрация-время») в 3-5 раз выше, чем у рацемической смеси или левовращающего изомера. Действующее вещество за счет лекарственной формы в виде двух типов гранул высвобождается из капсулы Дексиланта за два этапа при различных значениях pH. Одна часть, составляющая 25% от дозы препарата, высвобождается при pH 5,5 в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки. Оставшаяся часть (75%) высвобождается в дистальных отделах тонкого кишечника, где pH составляет 6,75. Такой двойной механизм позволяет достичь двух пиковых концентраций препарата в сыроворотке крови: одна в пределах 1-2 ч, а другая — через 4-5 ч после приема. В результате декслансопразол модифицированного высвобождения обеспечивает наиболее длительный период пребывания препарата в кровотоке и самый сильный ингибирующий эффект среди всех доступных ИПП. Как известно, при использовании всех ИПП необходимо соблюдать определенные условия приема с междозовым интервалом. Препарат следует принимать за 30-60 мин до еды, чтобы затем, после абсорбции в желудочно-кишечном тракте и пассажа через ферментную систему печени, он мог достичь активных (активированных пищей) протонных помп и максимально эффективно ингибировать их функцию. Декслансопразол в этом отношении является исключением: при его назначении не требуются строгое соблюдение режима питания и привязка приема препарата к приему пищи, поскольку эффективность препарата не зависит от этих факторов. В ряде исследований было продемонстрировано, что рекомендаций по применению ИПП придерживаются только 40% пациентов, что обуславливает сниженную эффективность кислотосупрессии и является одной из причин терапевтических неудач. Несоблюдение условий приема также объясняет наблюдаемые различия в эффективности ИПП в клинических исследованиях и повседневной практике. Участники клинических исследований — это тщательно отобранная группа пациентов, метод лечения которых не может быть перенесен в повседневную практику. Кроме того, фактором, оказывающим значительное влияние на эффективность классических ИПП, является строгий мониторинг времени приема препарата, имеющий место в клинических исследованиях.

В результате эффективность лечения в клинических исследованиях оказывается значительно выше, чем в повседневной практике. Следовательно, важнейшим преимуществом, обеспечивающим оптимальное соблюдение условий приема и высокую эффективность лечения, является то, что время приема Дексиланта после или до завтрака, обеда, ужина или перекуса перед сном не оказывает клинически значимого эффекта на степень контроля pH желудка на протяжении суток.



Б. Скржидло-Радоманская

Средний процент времени, на протяжении которого уровень pH в желудке превышал 4 составил 71, 74, 70 и 64% соответственно при приеме препарата перед вышеперечисленными приемами пищи. В результате декслансопразол поддерживает необходимые плазменные концентрации и терапевтический эффект дольше, чем ИПП с однофазным высвобождением, а эффективность Дексиланта не зависит от времени приема пищи.

Эффективность ИПП в подавлении секреции соляной кислоты протонными помпами выражается в длительности поддержания pH >4 в течение 24-часового периода, поскольку при этом условии активность пепсина, возникающего из активизирующегося в кислой среде пепсиногена, резко снижается и остается на минимальном уровне. Устранение деструктивного эффекта пепсина при повышении pH способствует заживлению морфологических дефектов слизистой в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (эрозий и язв) и устраняет субъективные симптомы.

Декслансопразол в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

На сегодняшний день основным показанием к назначению декслансопразола является ГЭРБ во всех ее формах, включая неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ) с дневными или ночными симптомами и эрозивный эзофагит любой степени тяжести. Пациенты с тяжелым эрозивным эзофагитом (стадии C и D по Лос-Анджелесской классификации, при которых сливающиеся эрозии слизистой захватывают значительную часть или всю окружность пищевода), нуждаются в особо интенсивной кислотоснижающей терапии. Заживление таких дефектов требует мощной супрессии продукции кислого желудочного содержимого с использованием поддерживающего лечения фиксированными терапевтическими дозами, поскольку частота рецидива эрозивного эзофагита при этой форме ГЭРБ достигает 90% в течение 6 мес.

У некоторой части пациентов с ГЭРБ (17-35%) лечение омепразолом или другими ИПП не устраняет симптомы заболевания. Исследования показали, что до 35,4% пациентов и до 34,8% врачей не полностью удовлетворены результатами терапии, основанной на традиционных ИПП. Резистентность к кислотоснижающему лечению может быть обусловлена различными факторами, связанными с действиями врача (неправильный диагноз, неадекватная доза препарата, недостаточная длительность лечения), особенностями пациента (низкая приверженность лечению; генотипические особенности, определяющие метаболизм препарата) или собственно ИПП (длительность поддержания pH >4). Кроме того, причинами неэффективности ИПП при ГЭРБ могут быть не кислотный рефлюкс и так называемый ночной кислотный прорыв, сопровождающийся нарушениями сна. Еще одна проблема связана с ошибками в диагностике: диагноз ГЭРБ может быть поставлен пациентам с функциональной изжогой, эозинофильным эзофагитом, на ранних стадиях ахалазии кардии, аутоиммунными или сопутствующими психическими заболеваниями. Следовательно, помимо верификации диагноза, для улучшения результатов лечения следует рассмотреть использование и других подходов, в частности пролонгации терапии, повышения дозы или замены одного ИПП другим. Среди препаратов этой группы самым новым является декслансопразол. Сравнительное исследование, проведенное у здоровых

Продолжение на стр. 24.

Б. Скржидло-Радоманская, профессор, П. Радван, профессор,
кафедра гастроэнтерологии Медицинского университета г. Люблина, Польша

Декслансопразол — ингибитор протонной помпы нового поколения

Продолжение. Начало на стр. 23.

добровольцев с целью оценки влияния однократной дозы декслансопразола 60 мг и эзомепразола 40 мг на среднее значение pH желудка на протяжении 24 ч и процент времени, в течение которого pH превышает 4, показало статистически значимое преимущество декслансопразола: 4,3 vs 3,7 ($p=0,003$) и 58 vs 48% ($p<0,0001$) соответственно.

В отличие от исследований, в которых сравнивалось влияние различных ИПП на продукцию соляной кислоты в желудке в физиологических условиях у здоровых добровольцев, в исследованиях с участием пациентов с ГЭРБ по клинической эффективности эти препараты существенно не различались. Однако декслансопразол показал очень благоприятные результаты в опубликованных за последние годы хорошо спланированных исследованиях.

В клинических исследованиях оценивали эффективность декслансопразола при ГЭРБ в отношении устранения дневных и ночных симптомов, в том числе нарушения сна, и заживления дефектов слизистой при эрозивном эзофагите, поддержания заживления эрозий. В исследовании, включившем пациентов с НЭРБ, после 4 недель лечения изжога устранялась у 50% больных, получавших декслансопразол MR 60 мг, у 55% — в дозе 30 мг и у 19% пациентов группы плацебо. Непрямое сравнение рандомизированных исследований, в которых оценивалась эффективность декслансопразола 60 мг и эзомепразола 40 мг у пациентов с ГЭРБ, показало, что два ИПП обладают сопоставимой эффективностью в заживлении эрозий, однако декслансопразол значительно эффективнее устранял симптомы у больных НЭРБ. За счет уникальных фармакодинамических свойств декслансопразол ожидаемо обеспечивает выраженное облегчение у пациентов, страдающих от ночной изжоги и нарушений сна, вызванных ГЭРБ. В 4-недельном исследовании с участием 947 пациентов с НЭРБ, разделенных на три группы для получения декслансопразола 30 или 60 мг либо плацебо, декслансопразол 30 мг обеспечил значительно больший процент дней без изжоги в течение 24 ч и ночей без изжоги (54,9 и 80,8% соответственно) по сравнению с плацебо (18,5 vs 51,7% соответственно). Важно, что другая использованная в данном исследовании доза препарата — 60 мг — не дала никаких дополнительных преимуществ по сравнению с дозой 30 мг. В рандомизированном многоцентровом исследовании 305 пациентов с ночной изжогой и обусловленными ГЭРБ нарушениями сна принимали декслансопразол 30 мг 1 р/сут или плацебо в течение 4 недель. Исследуемый препарат обеспечил значительно больший процент ночей без изжоги (73,1%) по сравнению с плацебо (35,7%), при этом по окончании лечения процент пациентов без нарушений сна составил 69,7 vs 47,9% соответственно ($p<0,001$).

Заживление рефлюксного эрозивного эзофагита изучалось в двух рандомизированных исследованиях с контролем в виде стандартного лечения, включивших 4092 пациента с эндоскопически подтвержденным эрозивным эзофагитом по Лос-Анджелесской классификации. Как показал анализ, в целом, после 8 недель терапии эрозии зажили у 92,3-93,1% и у 86,1-91,5% пациентов, получавших декслансопразол 60 мг или лансопразол 30 мг соответственно. В подгруппе больных со среднетяжелым или тяжелым эзофагитом (степени С и D) эти показатели в группах декслансопразола и лансопразола составили 88,9 vs 74,5% соответственно. Следует отметить, что в том же исследовании изучили декслансопразол 90 мг, однако дополнительной пользы от повышенной дозы не наблюдалось.

Рефлюксный эзофагит характеризуется высокой частотой рецидива. На протяжении 6-12 мес заболевание рецидивирует в 89-90% случаев. У пациентов с эзофагитом степени С или D снижение дозы ИПП является причиной рецидива в 41% случаев в течение 6 мес. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании наблюдали 445 пациентов, успешно завершивших лечение эрозивного эзофагита (с эндоскопической верификацией). Поддержание терапевтического

эффекта и облегчение симптомов оценивали для декслансопразола в дозах 30 и 60 мг на протяжении 6-месячного периода. Показатели заживления при рефлюкс-эзофагите для обеих дозировок препарата составили 74,9 и 82,5% соответственно, что было значительно выше по сравнению с плацебо (27,2%) как в общей популяции пациентов, так и подгруппе больных с более тяжелым эзофагитом (степени С и D). Показатель поддержания облегчения изжоги также был статистически значимо выше в группах декслансопразола. Средний процент дней без изжоги в течение 24 ч составил 96,1; 90,9 и 28,6% для декслансопразола 30, 60 мг и плацебо соответственно, средний процент ночей без изжоги — 98,9; 96,2 и 71,7% соответственно. В поддерживающей терапии в течение 6 мес статистически значимых различий между двумя дозировками декслансопразола не наблюдалось. Результаты исследования показали, что декслансопразол 60 мг обеспечивает высокий (92%) показатель заживления эрозивного эзофагита в течение 8 недель, а декслансопразол 30 мг характеризуется высоким противорецидивным эффектом.

Интересные результаты были получены в многоцентровом слепом исследовании с участием 178 пациентов с ГЭРБ с симптомами, которые ранее были успешно пролечены ИПП в режиме приема 2 р/сут. Больным назначали декслансопразол 30 мг утром и плацебо вечером на протяжении 6 недель. Хороший контроль симптомов определялся как среднее количество эпизодов изжоги ≤ 1 в неделю. После перехода с приема традиционного ИПП 2 р/сут на декслансопразол 30 мг 1 р/сут хороший контроль изжоги сохранялся у 88% пациентов.

Взаимодействие декслансопразола с другими препаратами

Важным аспектом, который должен учитывать практикующий врач при назначении лечения, является риск потенциальных лекарственных взаимодействий. Декслансопразол интенсивно метаболизируется в печени путем окисления и восстановления с последующей конъюгацией с сульфатами, глюкуроном и глутатионом до неактивных метаболитов. Метаболиты окисления образуются при участии ферментной системы цитохрома P450 (CYP) путем гидроксирования, преимущественно посредством CYP2C19, и окисления до сульфона при помощи CYP3A4. У пациентов с умеренной и высокой активностью CYP2C19 главными метаболитами в плазме являются 5-гидроксидекслансопразол и его глюкуроонат, тогда как у пациентов с низкой активностью этого изофермента в плазме содержится преимущественно сульфонный метаболит. Препараты, ингибирующие CYP2C19 (например, флувоксамин) могут повышать системную экспозицию декслансопразола. И наоборот, препараты — индукторы CYP2C19 и CYP3A4 (рифампицин, экстракт зверобоя) могут снижать плазменные концентрации декслансопразола.

Как и другие ИПП, декслансопразол может изменять абсорбцию препаратов, биодоступность которых зависит от pH желудочного сока. Декслансопразол не следует назначать одновременно с атазанавиром и нелфинавиром вследствие сниженной системной экспозиции этих препаратов. Абсорбция кетоконазола, итраконазола и эрлотиниба также зависит от низких значений pH, поэтому их одновременного назначения с декслансопразолом следует избегать. На фармакокинетику фенитоина, теофиллина и диазепамы декслансопразол не влияет. Однако при одновременном лечении дигоксином и такролимусом декслансопразол может повышать их плазменные концентрации. Следовательно, концентрации этих препаратов должны мониторироваться в начале и в конце терапии с коррекцией дозы при необходимости. В случае с такролимусом это особенно важно у пациентов, перенесших трансплантацию и имеющих низкую или умеренную метаболическую активность CYP2C19 (такролимус является субстратом изофермента CYP3A4).

Важнейшим свойством декслансопразола является отсутствие клинически значимых взаимодействий с тиенопиридиновыми производными, в частности клопидогрелем. Следовательно, при одновременном назначении этих препаратов коррекция дозы не требуется.

Безопасность

Клинический опыт, накопленный в популяции >4500 пациентов — участников 7 клинических исследований, свидетельствует о том, что декслансопразол обладает благоприятным профилем безопасности и очень редко вызывает побочные реакции, при этом последние, как правило, не требуют отмены препарата. Безопасность пероральной терапии декслансопразолом в дозах 30, 60 и 90 мг оценивалась в клинических исследованиях длительностью до 1 года. Наблюдаемые побочные реакции были легкими или умеренно выраженными, их частота была сравнима с таковой или ниже, чем в группах плацебо и лансопразола. Наиболее частые побочные эффекты включали диарею (причина отмены лечения в 0,7% случаев), боль в желудке, головную боль, тошноту, дискомфорт в животе, метеоризм и запор.

В Польше декслансопразол не одобрен для использования у детей. Тем не менее опубликован ряд исследований, в которых изучались фармакокинетика и безопасность декслансопразола в лечении ГЭРБ с симптомами у подростков в возрасте 12-17 лет и у детей в возрасте от 1 года до 11 лет. Было установлено, что у детей и подростков декслансопразол хорошо переносится и имеет такую же фармакокинетику, как и у взрослых пациентов.

Согласно медицинским показаниям, некоторые формы и осложнения ГЭРБ требуют длительного приема ИПП. К таким показаниям, в частности, относятся эрозивный эзофагит степени С и D (по Лос-Анджелесской классификации), пищевод Барретта и стриктура пищевода. С этой точки зрения целесообразно привести результаты исследования, продемонстрировавшие эффективность и безопасность долгосрочной терапии декслансопразолом (12 мес). Помимо уровня гастрин-на, в исследовании также оценивались морфологические характеристики биоптатов слизистой, полученных во время контрольных гастроскопий, такие как гиперплазия энтерохромаффинных клеток, признаки дисплазии или кишечной метаплазии. На протяжении 12-месячного периода значимых отклонений исследуемых параметров не наблюдалось. Как и при использовании других ИПП, уровни гастрин-на повысились более чем в 2 раза в первые 3 мес лечения, после чего стабилизировались без каких-либо клинических или морфологических последствий. Эффективность долгосрочной терапии в отношении контроля симптомов рефлюкса и улучшения качества жизни пациентов сохранялась на протяжении всего курса 12-месячной поддерживающей терапии.

Заключение

Декслансопразол — ИПП нового поколения, знаменующий значительный прогресс в лечении кислотозависимых заболеваний, прежде всего ГЭРБ в любых формах. Терапия декслансопразолом может быть особенно эффективной у пациентов с симптомами ночного рефлюкса и нарушениями сна, обусловленными ГЭРБ. Кроме того, декслансопразол демонстрирует очень высокую эффективность в заживлении и поддержании заживления дефектов слизистой при рефлюксном эрозивном эзофагите. Декслансопразол является праворукающим энантиомером лансопразола, имеющим более высокую эффективность в подавлении продукции кислоты в желудке. В отличие от остальных ИПП декслансопразол обладает уникальным механизмом высвобождения действующего вещества, благодаря чему концентрация препарата в крови и кислотоснижающий эффект сохраняются значительно дольше. Эффективность действия декслансопразола не зависит от приема пищи, что гарантирует большую приверженность пациентов к лечению и высокую эффективность в повседневной клинической практике. Важнейшими преимуществами препарата являются оптимальный профиль безопасности и низкий риск лекарственных взаимодействий. Декслансопразол устраняет значительную часть ранее неудовлетворенных потребностей в лечении ГЭРБ.

Список литературы находится в редакции.

Skrzydło-Radomska B., Radwan P. Dexlansoprazole — a new-generation proton pump inhibitor. *Prz Gastroenterol.* 2015; 10 (4): 191-196.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

UA/ (PIF)/0317/0007