Декслансопразол: новая ступень эволюции

14 марта 2015 г. в г. Киеве под эгидой Украинской гастроэнтерологической ассоциации состоялась научно-практическая конференция «Ингибиторы протонной помпы: будущее начинается сегодня». Главной темой форума стали инновационные подходы к профилактике и лечению кислотозависимых заболеваний. В рамках конференции с докладами выступили ведущие гастроэнтерологи Украины и эксперты из США.

Президент украинской гастроэнтерологической ассоциации, заведующий кафедрой внутренней медицины Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак открыл научную программу конференции докладом, посвященным эволюции ингибиторов протонной помпы (ИПП).

– С появлением ИПП началась новая эра в лечении кислотозависимых заболеваний. Первый представитель данной группы препаратов был синтезирован в 1979 г. в Швеции. Всемирный конгресс гастроэнтерологов, проходивший в г. Рим (Италия) в 1988 г., признал ИПП основной группой лекарственных средств, контролирующих продукцию соляной кислоты. Успехи в создании антисекреторных препаратов привели к уменьшению количества операций, в частности к отказу от применения ваготомии в лечении язвенной болезни.

Как известно, целью применения ИПП является поддержание оптимального уровня pH желудочного сока. В 1992 г. было сформулировано так называемое правило Белла, которое декларирует оптимальные условия для терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Согласно данному правилу, заживление эрозий пищевода происходит в 80-90% случаев, если удается поддерживать показатель pH >4 в желудке не менее 16-20 ч/сут на протяжении 8 нед (N. Bell et al., 1992).

В ряде клинических исследований было показано, что ИПП более эффективны в терапии ГЭРБ, чем H_2-блокаторы. Длительность поддержания внутрижелудочной pH на уровне >4 при назначении ИПП значительно превышает таковую при применении H_2-блокаторов. Было также показано, что доля пациентов с ГЭРБ, получавших ИПП, которые достигли полного излечения, значительно превышала таковую в группах, принимавших H_2-блокаторы или плацебо (А.С. Трухманов, 2001). В масштабном исследовании, включавшем 11 604 участника, наиболее высокий уровень полной удовлетворенности терапией ГЭРБ (59%) был достигнут в группе пациентов, получавших ИПП (J.A. Crawley et al., 2000).

Таким образом, ИПП являются основой лечения кислотозависимых заболеваний. Однако можно ли считать, что все ИПП одинаковы? За последние 2 десятилетия появилось несколько новых представителей данной группы, которые отличаются, кроме прочего, по влиянию на цитохром P450 и, соответственно, вероятности лекарственных взаимодействий (L.S. Welage, 2000).

Современным представителем данной группы препаратов является Дексилант (декслансопразол), который был одобрен к применению Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA) в 2009 г. как первый ИПП с двухфазным высвобождением. Важно отметить, что Дексилант обеспечивает наиболее длительное кислотоподавляющее действие по сравнению с традиционными ИПП, такими, например, как эзомепразол и омепразол (W. Zwang et al., 2007). Технология двухфазного высвобождения действующего вещества, которая используется в Дексиланте, стала революционным подходом к терапии кислотозависимых заболеваний. Капсула препарата Дексилант содержит 2 типа гранул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Гранулы высвобождаются после распада капсул в желудке. Далее растворение гранул происходит по мере продвижения по кишечнику в зависимости от уровня pH. Данная технология позволяет пролонгировать поддержание терапевтических концентраций декслансопразола в крови и способствует подавлению секреции желудочного сока в течение продолжительного времени. Первый пик концентрации активного вещества в плазме крови возникает в интервале от 1 до 2 ч после приема внутрь (1-я фаза высвобождения активного вещества) и от 4 до 5 ч (2-я фаза) соответственно.

В современных международных рекомендациях по лечению ГЭРБ Американской коллегии гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology – ACG, 2013) ИПП рассматриваются как наиболее эффективные средства для контроля внутрижелудочного pH при условии их применения за 30-60 мин до первого приема пищи. Однако в случае нарушения правил приема этих препаратов эффективность контроля pH существенно снижается. Исключением из правил является Дексилант, эффективность которого не зависит как от времени приема в течение суток, так и от приема пищи. Декслансопразол включен в международные рекомендации по лечению ГЭРБ. Кроме того, на сегодняшний день Дексилант наиболее длительно удерживает уровень pH желудочного сока >4 в сравнении с другими препаратами. Следовательно, именно в случае назначения Дексиланта могут быть обеспечены наиболее оптимальные условия для заживления эрозий пищевода. Таким образом, учитывая высокий профиль эффективности Дексиланта, а также его преимущества перед другими ИПП, можно сделать вывод, что данный препарат является последней ступенью эволюции лекарственных средств, контролирующих уровень кислотности.

Кандидат медицинских наук Игорь Ярославович Лопух (кафедра гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев) посвятил доклад проблеме ГЭРБ в Украине.

– В настоящее время ГЭРБ является актуальной проблемой здравоохранения как в Украине, так и во всем мире. Статистические данные указывают на то, что с каждым годом в Украине диагностируется все больше случаев ГЭРБ. Согласно Монреальскому консенсусу, ГЭРБ – заболевание, при котором рефлюкс желудочного содержимого приводит к появлению патологических симптомов или осложнений. ГЭРБ – хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушениями моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны, которые характеризуются спонтанными или регулярно повторяющимися забросами в пищевод желудочного и дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода и требует длительной терапии для достижения высокого качества жизни пациентов и профилактики осложнений. Выделяют 2 основные формы ГЭРБ: эрозивную и неэрозивную. При ГЭРБ могут возникать такие осложнения, как пищевод Барретта (замещение многослойного плоского эпителия пищевода на однослойный цилиндрический эпителий кишечника), язвы, стриктуры и кровотечения.

Унифицированный клинический протокол первичной и вторичной (специализированной) медицинской помощи при ГЭРБ утвержден приказом МЗ Украины от 31 октября 2013 г. № 943.

Согласно протоколу, основным методом диагностики ГЭРБ, особенно у пациентов молодого возраста, является тщательный сбор анамнеза. В диагностике используется также пробное лечение альгинатами/антацидами или ИПП-тест. При наличии тревожных симптомов, неэффективности лечения альгинатами/антацидами и ИПП-теста, а также у лиц старше 50 лет обязательным является проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Пациентам с гастроинтестинальными симптомами, сопровождающимися болью в грудной клетке неясного генеза, перед исследованием желудочно-кишечного тракта необходимо провести специальное исследование сердца. После исключения у пациента кардиальной патологии могут использоваться следующие методы исследования: ЭГДС, хромоэндоскопия (при подозрении на развитие пищевода Барретта, pH-метрия (суточный мониторинг) пищевода (при неустановленном диагнозе после ЭГДС и отсутствии ответа на кислотосупрессивную терапию).

В медикаментозном лечении ГЭРБ применяются такие препараты, как ИПП (курсовая, длительная или интермиттирующая поддерживающая терапия), стимуляторы перистальтики, антихеликобактерные средства при наличии инфекции H. pylori, антагонисты H_2-рецепторов при наличии ночных кислотных прорывов. Длительная терапия ИПП является эффективным и безопасным подходом к лечению ГЭРБ. Согласно Монреальскому консенсусу (2005), лучшей стратегией лечения ГЭРБ является назначение ИПП (N. Vakill et al., 2006). Согласно Гштадскому консенсусу (2008), основная цель терапии ГЭРБ – подавление секреции кислоты, и ИПП в данном случае являются препаратами выбора (G.N. Tytgat et al., 2008). Латиноамериканский консенсус (2010) также поддерживает применение ИПП в качестве препаратов выбора для лечения ГЭРБ. При этом H_2-блокаторы и прокинетики рекомендованы к применению в терапии второй линии. В случае рефрактерности к ИПП и H_2-блокаторам могут быть использованы антациды и альгинаты (H. Cohena et al., 2010). Таким образом, последние международные рекомендации рассматривают ИПП как основу терапии ГЭРБ.

Декслансопразол (Дексилант) предоставляет новые возможности в лечении ГЭРБ. Это единственный ИПП с двухфазным высвобождением действующего вещества. Он дольше подавляет секрецию соляной кислоты в желудке по сравнению с лансопразолом и эзомепразолом. Необходимо подчеркнуть, что Дексилант обеспечивает контроль симптомов ГЭРБ в течение 24 ч при применении 1 р/сут независимо от приема пищи.

ингибиторов протонной помпы

Заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Сергей Михайлович Ткач выступил с докладом «24 часа контроля кислотности: миф или реальность?».

Как уже было отмечено, ИПП являются препаратами выбора для лечения ГЭРБ. Как в международных, так и в национальных рекомендациях по ведению пациентов с ГЭРБ ИПП являются препаратами первой линии. Для эффективного действия традиционных ИПП необходимо придерживаться ряда правил. Так, для максимального контроля уровня кислотности ИПП следует применять за 30-60 мин до первого приема пищи. Кроме того, пациентам с ночными симптомами, нарушенным режимом дня и расстройствами сна рекомендуется принимать ИПП 2 р/сут.

Данная группа препаратов широко используется в диагностике и лечении ГЭРБ:

- в качестве ИПП-теста;
- для лечения внепищеводных проявлений ГЭРБ;
- с целью профилактики осложнений ГЭРБ (язвы, кровотечения, стриктуры);
- в терапии пищевода Барретта, для предупреждения развития аденокарциномы пищевода.

Кроме того, ИПП применяются в лечении пептической язвы, эрадикации инфекции Helicobacter pylori, эмпирической терапии диспепсии, профилактике и лечении НПВП-гастропатий и гастродуоденальных язвенных кровотечений, профилактике образования стрессовых язв, при синдроме Золлингера-Эллисона и уменьшении всасывания железа при гемохроматозе.

Таким образом, для ИПП характерен достаточно широкий спектр применения. Однако терапия стандартными дозами ИПП связана с рядом трудностей. Несмотря на то что ИПП являются высокоэффективными агентами для лечения кислотозависимой патологии, у ряда пациентов не удается достичь адекватного терапевтического ответа на применение этих препаратов в стандартных дозах. Безусловно, антисекреторная терапия значительно усовершенствовалась за последние 30 лет, но до настоящего времени она не полностью удовлетворяла клиницистов, особенно с позиции устойчивости антисекреторного эффекта. Так, приблизительно у $^2/_3$ пациентов с симптомами рефлюкса после первой дозы ИПП не удается достичь адекватного контроля симптоматики. Более того, после 3 дней терапии стандартными дозами ИПП у около 50% пациентов продолжают наблюдаться симптомы ГЭРБ. Также следует отметить, что значительная часть пациентов принимает ИПП 2 р/сут, несмотря на то, что для большинства представителей этого класса рекомендуемая кратность приема – 1 р/сут. Пациенты, получающие ИПП, продолжают испытывать изжогу и дополняют предписанные им ИПП другими препаратами. В среднем 1 из 4 пациентов не удовлетворен результатами терапии ГЭРБ при помощи ИПП (J. Tack et al., 2004). Несмотря на высокую клиническую эффективность, применение большинства ИПП однократно не может адекватно контролировать внутрижелудочную кислотность на протяжении ночи у значительной части пациентов с ГЭРБ, а ночные кислотные прорывы, которые, кроме того, что обусловливают развитие симптоматики, значительно влияют на развитие эрозивного эзофагита (J. Tack et al., 2004).

Причины неадекватного эффекта на стандартные дозы ИПП могут быть связаны с характером заболевания, ассоциироваться с пациентом (низкая приверженность к назначенному режиму терапии, неправильное время применения препарата по отношению к приему пищи, генотип CYP2C19), фармакологическими факторами (необъяснимый дозозависимый феномен, ускоренный метаболизм ИПП, сочетанный прием с другими препаратами, индивидуальная резистентность к определенному ИПП).

ИПП действуют только на активные протонные помпы, поэтому их эффективность выше при приеме перед едой (J.G. Hatlebakk et al., 2000). Наиболее эффективно применение ИПП за 30-60 мин до еды, что обусловлено коротким периодом полувыведения данных препаратов. Если пациент принимает ИПП во время еды, то их абсорбция снижается на 40-70% (P.O. Katz et al., 2013).

При недостаточной эффективности антисекреторной терапии пациенты часто стоят перед выбором из 3 возможных вариантов: дополнительно принимать антацид, увеличить дозу ИПП или заменить препарат.

Инновационный ИПП Дексилант обеспечивает эффективный контроль симптомов ГЭРБ в течение 24 ч при приеме 1 р/сут независимо от приема пищи и, следовательно, может быть оптимальным выбором в такой ситуации. Дексилант предлагает новый подход к 24-часовому контролю кислотности. Действующее вещество Дексиланта – декслансопразол – имеет особенности действия, которые напрямую связаны с его химической структурой. Как известно, лансопразол представляет собой рацемическую смесь R- и S-энантиомеров. Декслансопразол является R-энантиомером лансопразола. R-энантиомер характеризуется более медленным клиренсом, что обеспечивает его более высокую концентрацию в плазме крови (B.W. Behm, D.A. Peura, 2011).

Важно подчеркнуть, что Дексилант является первым и единственным ИПП с механизмом двухфазного высвобождения, предназначенным для обеспечения большей длительности действия препарата. Капсула Дексиланта содержит 2 типа гранул: гранулы 1-го типа начинают высвобождать активное вещество в течение 1 ч после приема препарата; гранулы 2-го типа – через 4-5 ч. Кроме того, высвобождение активного вещества происходит в зависимости от уровня pH. Гранулы 1-го типа содержат 25% дозы и растворяются при pH 5,5. Гранулы 2-го типа содержат 75% дозы и растворяются при pH 6,75. Таким образом, Дексилант имеет 2 пика повышения концентрации активного вещества в крови. Механизм двухфазного высвобождения декслансопразола позволяет продлить период терапевтической концентрации препарата в плазме крови в сравнении с традиционными ИПП. Кроме того, Дексилант можно применять в любое время суток вне зависимости от приема пищи.

Дексилант представлен в капсулах по 30 и 60 мг для перорального применения 1 р/сут. Препарат показан: для симптоматической терапии неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) (30 мг 1 р/сут в течение 4 нед); терапии эрозивного эзофагита (ЭЭ) любой степени тяжести (60 мг 1 р/сут на протяжении 8 нед); как поддерживающая терапия ЭЭ (30 мг 1 р/сут курсом до 6 мес). Профиль безопасности и переносимости препарата сопоставим с таковыми лансопразола.

В рамках конференции был представлен видеодоклад **профессоров David A. Peura (Университет Вирджинии, г. Шарлотсвилл, США)** и **Colin W. Howden (Северо-Западный университет, Медицинская школа Файнберга, г. Чикаго, США)**, в котором они провели обзор исследований эффективности и безопасности декслансопразола.

Основанием для регистрации декслансопразола в США стали его эффективность и безопасность, доказанные в ряде клинических исследований. В этих научных работах изучались эффекты декслансопразола в лечении и поддерживающей терапии ЭЭ, симптоматическом лечении НЭРБ и переводе пациента с приема традиционных ИПП 2 р/сут. Кроме того, изучен профиль его взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Изучение эффективности декслансопразола в форме капсул с двухфазным высвобождением проходило в рамках тщательно подготовленной программы клинических исследований. В исследованиях приняли участие 4082 пациента с ЭЭ и 1855 больных с НЭРБ (с симптомами изжоги и без эрозивных изменений пищевода).

В исследовании эффективности декслансопразола при ЭЭ в качестве первичной конечной точки рассматривалось излечение заболевания. Частота излечения ЭЭ через 8 нед терапии декслансопразолом составила >90% случаев. Результаты исследований у пациентов с ЭЭ показали, что декслансопразол в дозе 60 мг обеспечивал стабильно высокие (>90%) показатели излечения заболевания через 8 нед терапии. При этом эффективное излечение наблюдалось при любой степени ЭЭ. Отсутствие изжоги в течение 24 ч достигалось более чем у 80% пациентов. Кроме того, облегчение симптомов не зависело от индекса массы тела (ИМТ) пациента. У лиц с высоким ИМТ наблюдались достоверно высокие показатели облегчения симптомов при приеме декслансопразола в дозе 60 мг в сравнении с лансопразолом в дозе 30 мг (P. Sharma et al., 2009).

Первичной конечной точкой исследования эффективности поддерживающей терапии было поддержание излечения ЭЭ, а вторичной – контроль симптомов на протяжении 6 мес. Эффективность поддерживающей терапии составила 27 и 75% в группах пациентов, получавших плацебо и декслансопразол в дозе 30 мг соответственно (D.C. Metz et al., 2009). Таким образом, декслансопразол в дозе 30 мг обеспечивал эффективную поддерживающую терапию ЭЭ. Кроме того, 24-часовой контроль симптомов, а также контроль ночных симптомов обеспечивался в течение 96 и 99% времени исследования соответственно. Отмечалось также достоверное улучшение качества жизни по подшкалам диеты и питания опросника PAGI-QOL у пациентов, получавших декслансопразол, по сравнению с лицами, принимавшими плацебо.

В исследовании эффективности препарата при НЭРБ выраженность купирования изжоги оценивалась как в течение суток, так и отдельно в дневное и ночное время. У большинства пациентов, получавших декслансопразол в дозе 30 мг, облегчение симптомов изжоги наступало уже на 3-й день терапии. На протяжении всего периода исследования наблюдалось стабильное увеличение данного показателя. С течением времени количество пациентов, достигавших полного 24-часового контроля симптомов изжоги, возрастало. Контроль симптомов у пациентов, получавших декслансопразол, достоверно превышал аналогичный показатель в группе лиц, принимавших плацебо. 24-часовой контроль симптомов НЭРБ достигался у 55%, дневной – у 63%, а ночной – у 81% пациентов, получавших декслансопразол в дозе 30 мг. Как и у пациентов с ЭЭ, в данном исследовании отмечалось достоверное улучшение качества жизни по подшкалам диеты и питания опросника PAGI-QOL при назначении декслансопразола. Ретроспективный анализ показал, что облегчение симптомов наступало независимо от ИМТ пациента. Однако оно было достоверно более выраженным у пациентов с ИМТ >30 (R. Fass et al., 2009).

Также было проведено многоцентровое исследование, в котором оценивалась целесообразность перевода пациентов, получающих стандартные дозы ИПП 2 р/сут, на декслансопразол в дозе 30 мг 1 р/сут. От 84 до 100% участников (в зависимости от исходного ИПП) сохранили успешный контроль симптомов после перехода на прием декслансопразола в дозе 30 мг 1 р/сут. Таким образом, 88% пациентов, получавших различные стандартные дозы ИПП 2 р/сут, были успешно переведены на декслансопразол 1 р/сут. После перехода на новый препарат пациенты сохранили прежнюю степень контроля симптомов ГЭРБ и уровень качества жизни по опросникам PAGI-SYM и PAGI-QOL (R. Fass et al., 2012).

В исследованиях безопасности и переносимости декслансопразола приняли участие более 4500 пациентов. Было показано, что у больных с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести нет необходимости в коррекции дозы. Пациентам с умеренной печеночной недостаточностью рекомендуется использовать декслансопразол в дозе 30 мг. Даже при назначении препарата в дозе до 300 мг (что значительно превышает рекомендованные дозы) не было выявлено статистически значимого влияния на интервал QT (M. Vakily et al., 2009). Наиболее частым побочным эффектом при использовании декслансопразола была диарея; ее проявление потребовало прекращения терапии менее чем в 1% случаев. Профиль переносимости декслансопразола в дозах 30 и 60 мг был сопоставим с таковым лансопразола в дозе 30 мг.

Принимая во внимание результаты представленных клинических исследований, можно сделать вывод о высокой эффективности и хорошем профиле безопасности препарата Дексилант. Он характеризуется уникальной технологией двухфазного высвобождения. Препарат имеет 2 pH-зависимых этапа высвобождения действующего вещества, что обеспечивает повышенную продолжительность экспозиции декслансопразола в крови. Такой фармакокинетический профиль ассоциируется с более длительным подавлением секреции соляной кислоты, что позволяет применять препарат в любое время независимо от приема пищи. Препарат хорошо переносится пациентами, его профиль безопасности сопоставим с таковым лансопразола. Доказана высокая эффективность декслансопразола в терапии ЭЭ независимо от степени тяжести заболевания, как поддерживающего лечения при ЭЭ. Кроме того, прием декслансопразола был результативен в группе больных с НЭРБ, что привело к значительному повышению качества их жизни.

Подготовил ***Игорь Кравченко***

DEXI-PUB-032015-21