

Декслансопразол – ингибитор протонной помпы в форме модифицированного высвобождения (MR)

T. Hershcovici¹, L.K. Jha², R. Fass^{1,2},

¹Группа по клиническим исследованиям нейроэнтерических заболеваний медицинского центра Общества ветеранов и ²Научный центр здравоохранения, Аризонский университет, Тусон, Аризона, США

Статья впервые опубликована в *Annals of Medicine*, 2011; 43: 366-37, DOI: 10.3109/07853890.2011.554429

Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является наиболее распространенным амбулаторным гастроэнтерологическим диагнозом в США, с частотой от 10 до 20% и с ежегодной заболеваемостью от 0,38 до 0,45% [1]. В США связанные с ГЭРБ симптомы еженедельно отмечаются у 20% взрослого населения [2] и ежедневно – у 7% [3]. Эрозивным эзофагитом страдают до 30% от общего числа больных ГЭРБ, в то время как неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) может поражать до 70% этих пациентов [4]. ГЭРБ снижает качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, и представляет значительное экономическое бремя для системы здравоохранения [5].

В основе терапии ГЭРБ лежит снижение кислотности желудочного сока. Разработка препаратов – ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые уменьшают секрецию соляной кислоты в желудке посредством блокирования активной H^+/K^+-ATP азы (протонной помпы), стала революционным достижением в лечении ГЭРБ. В целом ИПП представляют собой безопасный класс лекарственных средств, которые обеспечивают облегчение симптоматики и достижение заживления слизистой оболочки пищевода у большинства пациентов с эрозивным эзофагитом. Кроме того, было показано, что ИПП улучшают качество жизни пациентов с ГЭРБ [6, 7].

Несмотря на успех, достигнутый в лечении ГЭРБ и связанных с ГЭРБ осложнений с помощью ИПП, все еще остаются нерешенные задачи и значительные проблемы. Так, примерно у 10-15% взрослых пациентов с эрозивным эзофагитом не удается достичь полного заживления через 8 недель лечения. В этой подгруппе пациентов обычно отмечается заболевание средней тяжести или тяжелое (степени C и D по Лос-Анджелесской классификации), и она составляет примерно 25-30% от общего числа пациентов с эро-

зивным эзофагитом [8]. Кроме того, даже на фоне продолжения приема первоначальной дозы, при которой было достигнуто заживление, у 15-23% взрослых пациентов с заболеванием степени A и B и у 24-41% пациентов с заболеванием степени C и D по Лос-Анджелесской классификации отмечается рецидивирование в течение 6 месяцев. Помимо этого, до 40% взрослых пациентов с НЭРБ продолжают испытывать симптомы заболевания, принимая стандартную дозу препарата ИПП (один раз в сутки) [9]. В целом, клинический опыт лечения внепищеводных проявлений ГЭРБ с помощью ИПП оказался весьма разочаровывающим [10].

Другие неудовлетворенные на сегодняшний день потребности включают в себя:

- более быстрый и более эффективный контроль изжоги после приема пищи;
- улучшение борьбы с изжогой во время сна как у пациентов с эрозивным эзофагитом, так и у пациентов с НЭРБ;
- улучшение контроля кислотности у пациентов с пищеводом Барретта;
- гибкую схему лечения с помощью ИПП.

Декслансопразол в лекарственной форме двухфазного высвобождения (MR) был разработан с целью увеличения длительности поддержания эффективных концентраций в плазме крови в надежде обеспечить улучшение контроля симптоматики и заживления слизистой оболочки пищевода при приеме один раз в сутки. Это лекарственное средство было одобрено Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) 30 января 2009 года для приема один раз в сутки с целью лечения изжоги, ассоциированной с симптоматической (неэрозивной) ГЭРБ, лечения острого эрозивного эзофагита и поддерживающей терапии эрозивного эзофагита.

Ключевые тезисы

- Деклансопразол представляет собой R-энантиомер лансопразола и, в отличие от используемых в настоящее время ингибиторов протонной помпы, представлен в виде лекарственной формы с двухфазным высвобождением.
- Сравнительные исследования продемонстрировали более высокую эффективность по сравнению с лансопразолом в заживлении эрозивного эзофагита и по сравнению с плацебо – в устранении симптоматики у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью.
- Терапевтический потенциал деклансопразола в борьбе с нерешенными на сегодняшний день задачами в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни еще предстоит уточнить.

Освещение проблемы

Ингибиторы протонной помпы необратимо ингибируют фермент H^+/K^+-ATP азу (протонную помпу), катализирующую конечный этап механизма кислотообразования в париетальных клетках желудка [11]. Чтобы ИПП действовали с высокой эффективностью, их концентрация должна быть высокой в период активации протонной помпы [12, 13].

Не все протонные помпы активны в одно и то же время, и примерно 25% из них обновляются ежедневно [12, 13]. Поскольку максимальная концентрация ИПП в плазме крови (C_{max}) достигается в течение 2 часов после перорального приема препарата и время нахождения препарата в организме ограничено в связи с его метаболизмом в печени, способность ИПП ингибировать протонные помпы при приеме один раз в сутки прогрессирующе снижается со временем. Таким образом, при приеме один раз в сутки системная экспозиция ИПП постепенно уменьшается, вплоть до полного отсутствия циркулирующего ИПП в плазме крови в последние часы 24-часового интервала между приемами доз. Это может приводить к возобновлению секреции соляной кислоты в желудке неингибированными, восстановленными или новыми протонными помпами [14]. Следовательно, при приеме один раз в сутки ИПП в стандартной дозе не обеспечивает полного контроля секреции соляной кислоты в желудке в течение 24-часового периода [13, 15].

В целом же, различия в фармакокинетике и пероральной биодоступности ИПП не обусловили значительных различий в их антисекреторных эффектах при фармакодинамических исследованиях [16]. Следовательно, можно добиться дополнительного улучшения ингибирования кислотности путем увеличения времени нахождения ИПП в системном кровотоке, что будет приводить к гораздо более длительному подавлению продукции кислоты [17]. Тем не менее, полное угнетение секреции соляной кислоты в течение 24 часов, скорее всего, является недостижимой и нежелательной целью.

Деклансопразол является R-энантиомером лансопразола, который составляет более 80% циркулирующего препарата после перорального приема лансопразола [18]. Этот препарат имеет более короткое время клиренса и в 5 раз более высокие уровни системной

экспозиции по сравнению с S-энантиомером лансопразола [19].

Деклансопразол MR (Дексилант, TAK-390 MR, Takeda Global Research & Development Center, Inc., Deerfield, IL, USA) является препаратом деклансопразола в лекарственной форме модифицированного высвобождения с использованием инновационной системы двухфазного высвобождения действующего вещества в организм. Эта технология использует смесь двух типов гранул с различными pH-зависимыми профилями растворения в одной капсуле. Гранулы одного типа предназначены для высвобождения 25% дозы деклансопразола немедленно после их поступления в проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки (при pH 5,5), в то время как гранулы второго типа обеспечивают высвобождение остальных 75% дозы в более низлежащих дистальных отделах тонкого кишечника (при pH 6,8). В результате после приема деклансопразола MR наблюдается два пика повышения его концентрации в плазме крови, в отличие от единственного пика при применении традиционных ИПП замедленного высвобождения (рис. 1) (деклансопразол MR в дозе 90 мг не зарегистрирован к медицинскому применению в Украине – прим. ред.). Вследствие этого время экспозиции деклансопразола MR в плазме крови после перорального приема значительно увеличивается, что потенциально обеспечивает ингибирование новых активированных протонных помп и продление первоначального эффекта ИПП.

В целом деклансопразол MR характеризуется улучшенным фармакодинамическим профилем по сравнению с лансопразолом, препаратом с традиционным однократным высвобождением действующего вещества [20, 21].

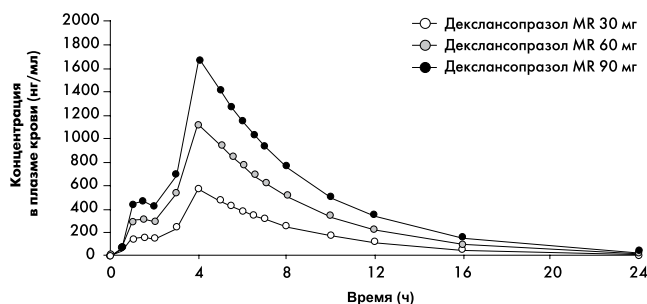


Рисунок 1. Средние показатели зависимости концентрации от времени после приема различных доз деклансопразола MR [18]

Фармакокинетика

В двух рандомизированных открытых перекрестных исследованиях I фазы авторы оценивали фармакокинетическую и фармакодинамику деклансопразола MR в четырех различных дозах (30, 60, 90 и 120 мг) в сравнении с лансопразолом (15 и 30 мг) [20]. Сорок пациентов получали препарат в каждой из доз в течение 5 последовательных дней в случайном порядке периодов лечения различными дозами. Первый пик кривой, отражающей зависимость концентрации деклансопразола MR в плазме крови от времени, отмечался примерно через

1-2 часа после перорального приема препарата, как и после перорального приема традиционного препарата лансопризола в капсулах замедленного высвобождения. Однако примерно через 4-5 часов после перорального приема препарата регистрировался второй пик, удлиняющий профиль «концентрация в плазме крови / время» (см. **рис. 1**). При всех дозах декслансопризола MR достигались более высокие значения площади под кривой (AUC) без эквивалентного увеличения C_{max} по сравнению с лансопризолом.

Было продемонстрировано, что декслансопризолу MR (после перорального приема 30-120 мг один раз в сутки в течение 5 дней) присуще более длительное среднее время удержания в организме, чем лансопризолу (5,5-6,4 и 2,8-3,0 часа соответственно). Это обусловлено преимущественно удлинением среднего времени абсорбции благодаря применению лекарственной формы «двухфазного высвобождения» [20]. Однако не было получено никаких данных в пользу значимой системной кумуляции препарата после его применения один раз в сутки [22]. В последующих исследованиях было подтверждено, что фармакокинетический профиль декслансопризола MR, определенный у здоровых лиц, аналогичен таковому у пациентов с ГЭРБ [23].

Фармакодинамика

На фоне применения декслансопризола MR (60, 90 и 120 мг) достигались достоверно более высокие по сравнению с лансопризолом 30 мг среднесуточные значения внутрижелудочного pH и процентные доли времени, в течение которого уровни внутрижелудочного pH были > 4 [22]. По сравнению с терапией лансопризолом в стандартной дозе средние уровни внутрижелудочного pH возросли более чем на 0,5, а процентные доли времени, в течение которого уровни внутрижелудочного pH были > 4 , увеличились более чем на 10% в течение интервала с 16 по 24 часа при всех изучавшихся схемах лечения [24].

По результатам ретроспективного (*post hoc*) анализа и моделирования, выполненного на основе данных трех открытых исследований I фазы, авторы определили, что концентрация декслансопризола MR в плазме крови 125 нг/мл соответствует наиболее продолжительному времени в сутки, в течение которого значения внутрижелудочного pH были > 4 [25]. После ежедневного применения декслансопризола MR в дозе 60-120 мг/сутки в течение 5 дней его концентрация в плазме крови поддерживалась на уровне, превышающем указанное пороговое значение, в течение периода в 2-3 раза продолжительнее, чем после применения

лансопризола 30 мг. Таким образом, декслансопризол MR при применении в диапазоне доз, которые использовались в этих исследованиях, улучшал профиль «концентрация/время» и обеспечивал более продолжительное угнетение кислотности желудочного сока по сравнению с лансопризолом 30 мг/сутки.

Влияние употребления пищи и времени приема препарата

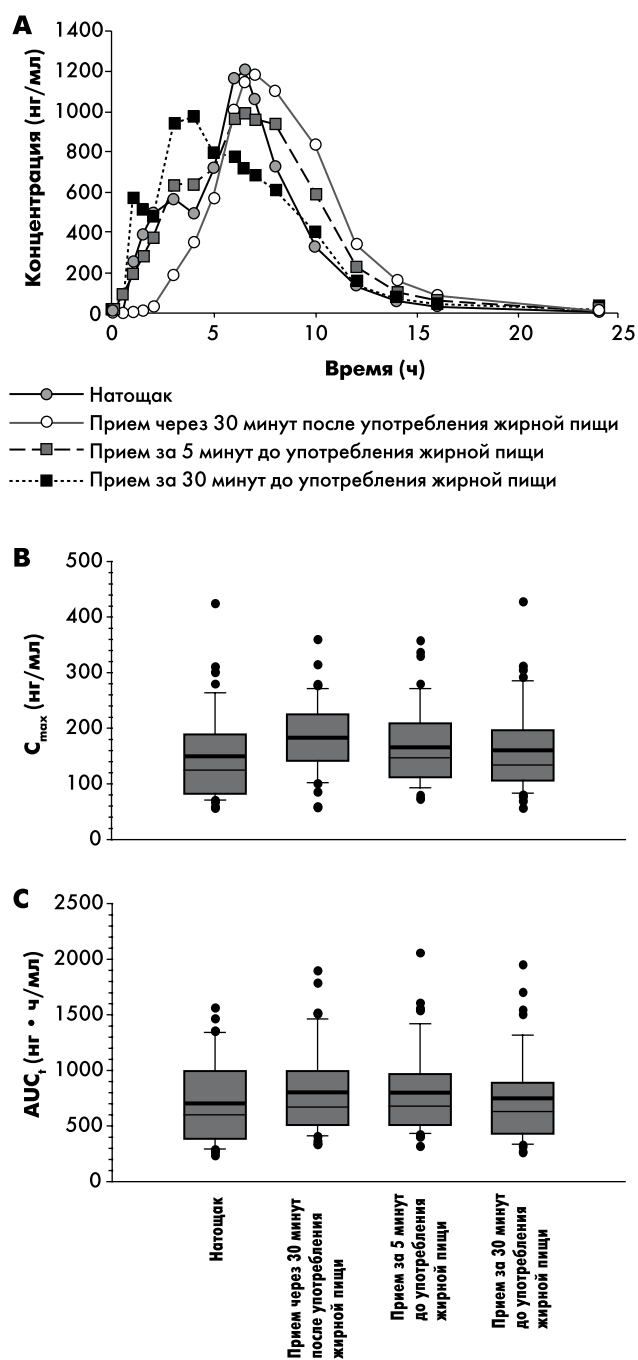
Влияние времени приема препарата относительно времени употребления пищи на фармакокинетику и фармакодинамику декслансопризола MR оценивались после однократного приема дозы 90 мг [26]. На **рисунке 2** представлены средний профиль «концентрация в плазме крови / время», C_{max} и AUC после приема декслансопризола MR натощак и в различное время до или после употребления пищи. Показатели C_{max} и AUC были выше (на 12-31% и 9-21% соответственно) при приеме декслансопризола MR после еды (через 30 минут после завтрака с высоким содержанием жира) по сравнению с приемом натощак (за 5 или 30 минут до завтрака с высоким содержанием жира). Этим препарат отличается от обычных ИПП с замедленным высвобождением действующего вещества, после перорального приема которых на полный желудок ожидается снижение C_{max} и AUC.

Не было отмечено статистически значимых различий по среднесуточным уровням внутрижелудочного pH при приеме препарата после употребления пищи или натощак (**таблица**). Хотя механизм, лежащий в основе увеличения биодоступности декслансопризола при приеме после употребления пищи, еще предстоит уточнить, данное исследование обеспечивает убедительные обоснования для приема препарата вне зависимости от приема пищи. Это выгодно отличает его от традиционных ИПП замедленного высвобождения, которые, по существующим в настоящее время рекомендациям, следует принимать до, но не во время употребления пищи, поскольку прием во время еды значительно снижает их абсорбцию.

Относительный эффект приема декслансопризола MR 60 мг в различное время дня оценивался у 44 здоровых лиц в одном рандомизированном открытом перекрестном исследовании [27]. Оценка для других доз декслансопризола MR не выполнялась. Препарат назначался ежедневно в течение 5 дней с приемом в четыре различные временные точки дня (перед завтраком, перед обедом, перед ужином и перед поздним ужином). По сравнению с применением декслансопризола MR перед завтраком абсорбция препарата после применения перед остальными приемами пищи

Таблица. Средние уровни внутрижелудочного pH в течение всего 24-часового периода времени после приема декслансопризола MR по сравнению с плацебо [26]

	Анализ	Время приема препарата относительно завтрака			
		Натощак	Через 30 минут после	За 5 минут до	За 30 минут до
Средне уровни внутрижелудочного pH	День 1 (плацебо)	2,28	2,27	2,19	2,14
	День 3 (декслансопризол MR)	4,46	4,25	4,43	4,53
	День 3 минус день 1	2,18	1,97	2,24	2,13



Примечания: C_{max} – максимальная концентрация декслансопразола в плазме крови, нг/мл; AUC_t – площадь под кривой зависимости плазменной концентрации от времени (от нуля до последней измеряемой концентрации, нг · ч/мл); На рисунках А и Б нижние границы столбцов указывают на 25-й перцентиль; тонкие линии в столбцах соответствуют медианам; жирные линии – средним значениям; верхние границы столбцов указывают на 75-й перцентиль. «Усы» выше и ниже столбца указывают на 90 и 10-й перцентили соответственно. Черные кружки соответствуют всем значениям за пределами 90 и 10-го перцентилей.

Рисунок 2. Средние показатели зависимости концентрации декслансопразола в плазме крови от времени (А), C_{max} (Б) и AUC_t (В) после однократного перорального приема декслансопразола MR в дозе 90 мг натощак и в различное время до или после употребления пищи [26]

замедлялась. Однако это замедление не выражалось в каких-либо различиях фармакокинетики. Показатели C_{max} , AUC и продолжительности периода полувыведения из плазмы крови после применения препарата в разные временные точки дня были подобными. Отмечалось статистически значимое снижение внутрижелудочного pH после применения препарата перед поздним ужином по сравнению с его применением в другие временные точки. В целом, декслансопразол MR обеспечивает адекватный контроль внутрижелудочного pH в течение 24-часов независимо от того, перед каким приемом пищи он принимается, за исключением его применения перед поздним ужином.

Результаты упомянутых выше исследований демонстрируют, что терапия декслансопразолом MR при ГЭРБ обеспечивает более широкий временной диапазон применения препарата, чем лечение другими ИПП замедленного высвобождения. Это свойство может улучшать приверженность пациентов к назначенной терапии.

Лекарственные взаимодействия

Исследования по изучению лекарственных взаимодействий продемонстрировали, что декслансопразол MR и лансопразол ингибируют активность ферментов CYP3A, CYP2C19, а декслансопразол MR, кроме того, может индуцировать печеночный фермент CYP1A человека. В настоящее время нет доказательных данных в пользу того, что одновременное применение декслансопразола MR с диазепамом, фенитоином, варфарином или теофиллином влияет на фармакокинетику этих препаратов [26]. В связи с этим маловероятно, чтобы декслансопразол MR изменял фармакокинетический профиль других лекарственных средств, которые метаболизируются ферментами CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2 и CYP3A [28].

В инструкции по медицинскому применению препарата рекомендуется не назначать декслансопразол MR вместе с препаратом для лечения ВИЧ атазанавиром в связи со значимым снижением системной концентрации последнего. Кроме того, у пациентов, которым необходимо применение варфарина на фоне приема декслансопразола, необходимо тщательно контролировать уровни международного нормализованного отношения / протромбинового времени. Эта рекомендация сделана скорее из предосторожности, она не основана на каких-либо доказательных данных литературы. Одновременное применение декслансопразола MR и такролимуса может увеличить концентрацию такролимуса в плазме крови. Подобно другим ИПП, декслансопразол MR может изменять абсорбцию лекарственных средств, для которых важны определенные значения внутрижелудочного pH, обеспечивающие их биодоступность (например, дигоксин, кетоконазол, препараты железа, ампициллин).

Применение у пациентов особых подгрупп

Возраст (18-40 лет по сравнению с 65-80 годами) и пол не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетический профиль декслансопразола MR после однократного приема препарата в дозе 60 мг в открытом исследовании I фазы в параллельных группах [29].

Деклансопразол MR полностью метаболизируется печенью до неактивных метаболитов. Следовательно, не предполагается кумуляции деклансопразола MR при наличии почечной недостаточности и не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с дисфункцией почек. У пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлда-Пью) отмечалась кумуляция деклансопразола MR (повышение уровней C_{max} и AUC) после однократного приема препарата по сравнению со здоровыми лицами [30]. Однако эти различия были расценены как клинически незначимые. Тем не менее, в инструкции по медицинскому применению препарата использование деклансопразола MR 30 мг у пациентов с умеренной дисфункцией печени является рекомендованным. Исследования у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не проводились. Кроме того, не проводились исследования по применению препарата у беременных женщин, в связи с чем деклансопразол MR отнесен к препаратам категории В согласно классификации лекарственных средств FDA по возможности их применения при беременности.

Терапия эрозивного эзофагита

В двух исследованиях с идентичным дизайном оценивались эффективность и безопасность деклансопразола MR по сравнению с лансопразолом при лечении пациентов с эрозивным эзофагитом [31]. Оба исследования были спланированы с целью оценить как минимум не меньшую эффективность препарата. Для доз с подтвержденной как минимум не меньшей эффективностью впоследствии оценивались преимущества по сравнению с применением лансопразола. Всего в этих исследованиях приняли участие 4092 пациента с эрозивным эзофагитом, которые были рандомизированы для приема плацебо, деклансопразола MR 60 мг, деклансопразола MR 90 мг или лансопразола 30 мг один раз в сутки. Из этих пациентов с эрозивным эзофагитом у 30% отмечалось заболевание средней тяжести или тяжелое (степени С и D по Лос-Анджелесской классификации). Заживление слизистой оболочки пищевода оценивалось с помощью эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта через 4 недели и через 8 недель лечения. Первичной конечной точкой в обоих исследованиях была процентная доля пациентов с заживлением эрозивного эзофагита через 4 недели и через 8 недель. Ко вторичным конечным точкам относились контроль симптомов и процентная доля пациентов с заживлением при среднетяжелом или тяжелом эрозивном эзофагите через 4 недели и через 8 недель. В обоих исследованиях деклансопразол MR (в обеих дозах) по показателям первичной конечной точки как минимум не уступал в эффективности лансопразолу. Деклансопразол MR 60 мг был более эффективным по сравнению с лансопразолом 30 мг в одном исследовании (уровень заживления после 8 недель лечения составил 85% по сравнению с 79% соответственно; $p < 0,05$). Совокупные данные, полученные в этих двух исследованиях, продемонстрировали, что деклансопразол MR 90 мг был достоверно более эффективным по сравнению с лансопразолом 30 мг у пациентов со

среднетяжелым или тяжелым эрозивным эзофагитом, что выразилось в увеличении уровня заживления на 8% (рис. 3). Это увеличение уровня заживления указывает на то, что из пациентов со среднетяжелым или тяжелым эрозивным эзофагитом, у которых не было достигнуто заживление на фоне лечения лансопразолом через 8 недель, дополнительные 25-30% пациентов могли достичь заживления на фоне применения деклансопразола MR 90 мг. Количество пациентов, которых необходимо было пролечить для предотвращения 1 неудачи лечения, составляло 13 для пациентов со среднетяжелым или тяжелым эрозивным эзофагитом и 17 для пациентов с эрозивным эзофагитом любой степени тяжести. Кроме того, обе дозы деклансопразола MR обусловили высокие уровни облегчения симптоматики, хотя и без статистически значимых отличий от уровней, достигнутых пациентами, получавшими лансопразол 30 мг/сутки. Более чем у 80% участников во всех трех группах лечения отмечалось устойчивое устранение изжоги (то есть было зарегистрировано 7 последовательных дней без изжоги). Обе дозы деклансопразола MR хорошо переносились пациентами, с отсутствием дозозависимых нежелательных явлений и с профилем побочных реакций, подобным таковому на фоне приема лансопразола 30 мг один раз в сутки.

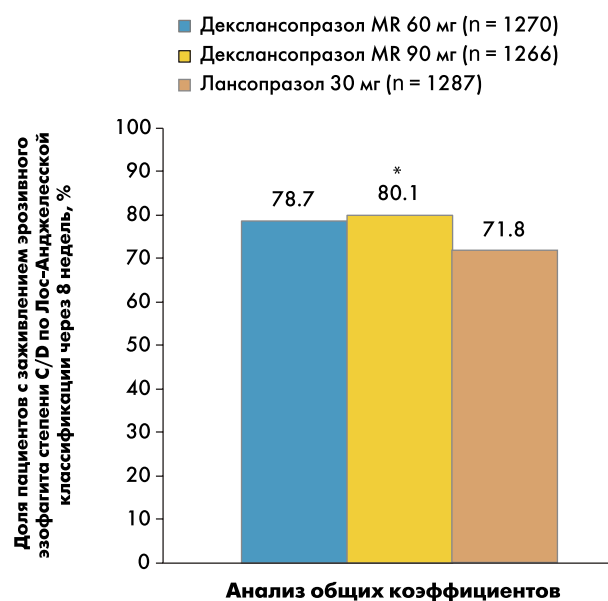


Рисунок 3. Совокупные уровни заживления слизистой оболочки через 8 недель лечения у пациентов с эрозивным эзофагитом степени С или D по Лос-Анджелесской классификации на исходном уровне (* $p < 0,05$ по сравнению с лансопразолом) [31]

Таким образом, более высокая частота заживления при эрозивном эзофагите на фоне применения деклансопразола MR связана в том числе с более высокими уровнями заживления при среднетяжелом или тяжелом течении заболевания. Однако исследования по сравнению эффективности деклансопразола MR и лансопразола в эквивалентных дозах в отношении заживления слизистой оболочки и контроля симптомов у пациентов с эрозивным эзофагитом не проводились.

Поддерживающая терапия эрозивного эзофагита

Пациенты, у которых было достигнуто заживление эрозивного эзофагита в любом из этих двух вышеупомянутых исследований, могли быть включены в одно из двух исследований, спланированных для оценки эффективности поддерживающей терапии в течение 6-месячного периода времени. Оба исследования были рандомизированными двойными слепыми и плацебо-контролируемыми. Эффективность оценивалась с помощью эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта через 1, 3 и 6 месяцев после начала лечения.

В первом исследовании (445 пациентов) декслансопразол MR 30 мг и 60 мг достоверно эффективнее, чем плацебо, обеспечивал поддержание состояния заживления эрозивного эзофагита и облегчение изжоги (рис. 4) [21]. Статистически значимой разницы между эффективностью применения декслансопразола MR в дозах 30 и 60 мг отмечено не было. Однако было зарегистрировано большее количество пациентов с поддержанием состояния заживления при средне-тяжелом и тяжелом эрозивном эзофагите на фоне приема препарата в дозе 60 мг по сравнению с дозой 30 мг. Обе дозы декслансопразола MR были высокоэффективными в облегчении дневной и ночной изжоги (рис. 5). Медиана процентной доли дней, в течение которых не отмечалось изжоги на протяжении суток, на фоне применения декслансопразола MR в дозах 30 мг и 60 мг составляла 96% и 91% соответственно, по сравнению с 29% на фоне применения плацебо. Обе дозы декслансопразола MR хорошо переносились пациентами в течение периода исследования.

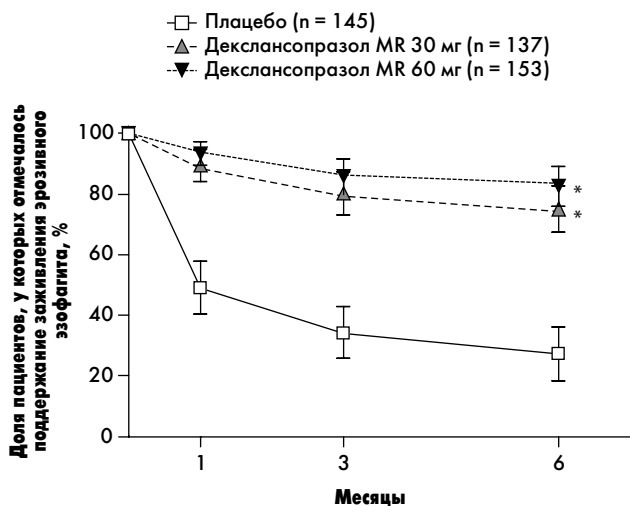


Рисунок 4. Эффективность поддерживающей терапии эрозивного эзофагита в динамике (* p < 0,0025 по сравнению с плацебо) [21]

Во втором исследовании 451 пациент с заживлением эрозивного эзофагита был рандомизирован для приема декслансопразола MR 60, 90 мг или плацебо один раз в сутки [32]. Обе дозы исследуемого препарата были эффективнее плацебо по поддержанию состояния заживления эрозивного эзофагита, контролю дневной и ночной симптоматики и обеспечению

- Плацебо (n = 145)
- Декслансопразол MR 30 мг (n = 137)
- Декслансопразол MR 60 мг (n = 153)

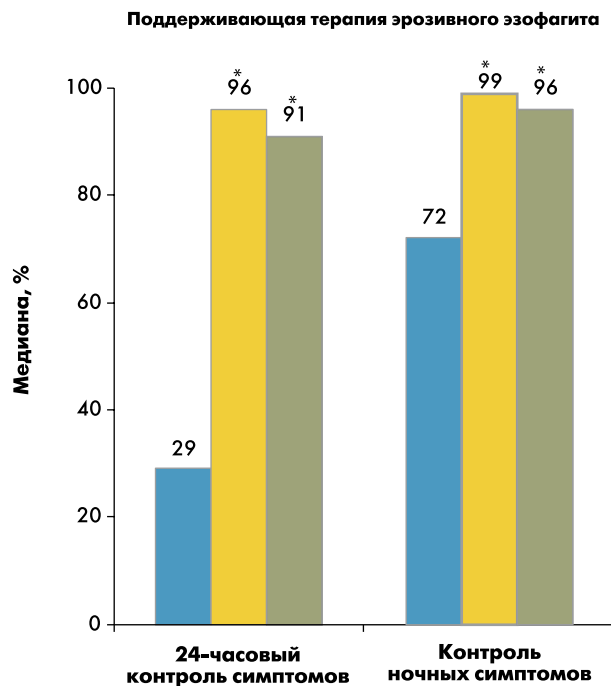


Рисунок 5. Доля дней с 24-часовым контролем изжоги и доля ночей с контролем изжоги в процентах на фоне поддерживающей терапии при эрозивном эзофагите [21]

удовлетворительного качества жизни. Применение декслансопразола в дозе 90 мг не обеспечило никаких дополнительных клинических преимуществ по сравнению с дозой 60 мг.

Лечение неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ)

Эффективность и безопасность декслансопразола MR в контроле связанной с ГЭРБ симптоматики у пациентов с НЭРБ оценивались в 4-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [33]. Всего в исследовании приняли участие 947 пациентов с НЭРБ, которые были рандомизированы для приема декслансопразола MR 30 мг, 60 мг или плацебо один раз в сутки. Диагноз НЭРБ был установлен на основании наличия изжоги в течение минимум 6 месяцев при отсутствии изменений слизистой оболочки пищевода по результатам эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта. В течение 7-дневного вводного периода у пациентов отмечалось минимум 4 дня с симптомами изжоги. Процентная доля дней без изжоги в течение 24 часов у пациентов, получавших декслансопразол MR 60 и 30 мг один раз в сутки, была статистически значимо выше по сравнению с этим показателем в группе приема плацебо (54,9 и 50,0% по сравнению с 17% соответственно; p < 0,00001) (рис. 6). Процентная доля ночей, в течение которых не отмечалось изжоги, у пациентов, получавших декслансопразол MR 60 и 30 мг, была также достоверно выше по сравнению с этим

показателем в группе приема плацебо (80,8 и 76,9% по сравнению с 51,7% соответственно; $p < 0,00001$) (см. рис. 6). Устранение изжоги на фоне приема декслансопразола MR отмечалось уже на 3-й день лечения и поддерживалось в течение всего 4-недельного периода лечения. Терапия декслансопразолом MR также уменьшала тяжесть симптоматики и улучшала качество жизни. Не было отмечено статистически значимых различий между декслансопразолом MR в дозах 30 мг и 60 мг ни по одной клинической конечной точке. Декслансопразол MR в обеих дозах (30 и 60 мг) хорошо переносился пациентами, и среди нежелательных явлений, возникших на фоне лечения, не было отмечено никаких дозозависимых тенденций.

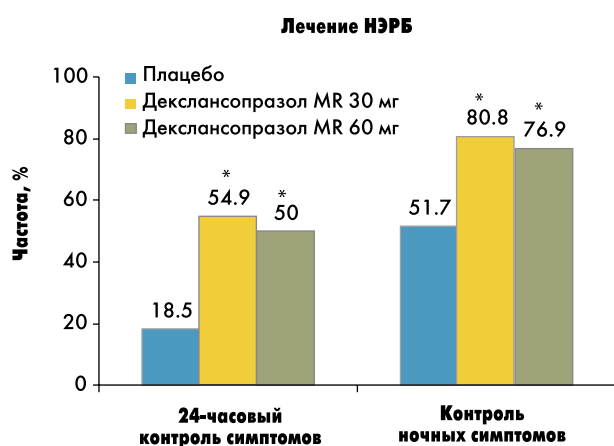


Рисунок 6. Доля дней с 24-часовым контролем изжоги и доля ночей с контролем изжоги в процентах на фоне лечения декслансопразолом MR у пациентов с НЭРБ (* $p < 0,00001$) [33]

Профиль безопасности

Профиль безопасности и переносимость декслансопразола MR оценивались у более чем 4500 пациентов в рамках 7 исследований III фазы программы клинических исследований препарата. В целом декслансопразол MR во всех изучавшихся дозах хорошо переносился пациентами и продемонстрировал профиль побочных реакций, сравнимый с таковым для лансопразола. Из нежелательных явлений, возникших на фоне лечения, наиболее частыми (с частотой $\geq 2\%$) были диарея, боль в животе, тошнота, рвота, метеоризм и инфекции верхних дыхательных путей. Диарея была наиболее частым побочным явлением, которое привело к отмене терапии декслансопразолом у 0,7% пациентов [34]. У здоровых добровольцев, принимавших декслансопразол MR однократно в дозе 90 или 300 мг, не было отмечено никаких изменений со стороны сердечного ритма или интервала QT [35].

Выводы

Декслансопразол MR представляет собой R-энантиомер лансопразола с уникальной системой доставки в организм при помощи механизма двухфазного высвобождения. Это обуславливает два пика повышения концентрации в плазме крови, возникающие с разницей в 3-4 часа. Лекарственная форма

с двухфазным высвобождением обеспечивает более длительное удержание терапевтической концентрации препарата в плазме крови по сравнению с традиционным препаратом лансопразола замедленного высвобождения.

Декслансопразол MR в настоящее время одобрен для трех *клинических показаний*:

- терапия эрозивного эзофагита в дозе 60 мг перорально один раз в сутки в течение периода продолжительностью до 8 недель;
- поддерживающая терапия эрозивного эзофагита в дозе 30 мг перорально один раз в сутки в течение периода продолжительностью до 6 месяцев;
- облегчение симптоматики у пациентов с НЭРБ в дозе 30 мг перорально один раз в сутки в течение 4 недель.

Профиль безопасности декслансопразола MR подобен таковому для лансопразола. Прием пищи не оказывает никакого влияния на фармакокинетический профиль декслансопразола MR.

Благодарность

Авторы хотели бы выразить свою благодарность Sheila Ojendyk за ее вклад в редактирование этой статьи.

Заявление о конфликте интересов: Доктор Ronnie Fass получает исследовательскую поддержку от компаний AstraZeneca, Wyeth и Takeda и выступает в качестве консультанта для компаний GlaxoSmithKline, Eisai, Vecta, XenoPort и Reckitt Beckinser. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Литература

1. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005; 54: 710-7.
2. Locke G.R. 3rd, Talley N.J., Fett S.L., Zinsmeister A.R., Melton L.J. 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1997; 112: 1448-56.
3. Nebel O.T., Fornes M.F., Castell D.O. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis*. 1976; 21: 953-6.
4. Hershovici T., Fass R. Nonerosive reflux disease (NERD) – an update. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010; 16: 8-21.
5. Sandler R.S., Everhart J.E., Donowitz M., Adams E., Cronin K., Goodman C. et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2002; 122: 1500-11.
6. Irvine E.J. Quality of life assessment in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 2004; 53 (Suppl. 4): iv35-9.
7. Bytzer P. Goals of therapy and guidelines for treatment success in symptomatic gastroesophageal reflux disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98 (Suppl. 3): S31-9.
8. Chiba N., De Gara C.J., Wilkinson J.M., Hunt R.H. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 1997; 112: 1798-810.
9. Fass R., Shapiro M., Dekel R., Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease – where next? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22: 79-94.
10. Moore J.M., Vaezi M.F. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: real or imagined? *Curr Opin Gastroenterol*. 2010; 26: 389-94.
11. Sachs G., Shin J.M., Briving C., Wallmark B., Hersey S. The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺, K⁺ ATPase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1995; 35: 277-305.
12. Sachs G., Shin J.M., Howden C.W. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23 (Suppl. 2): 2-8.
13. Shin J.M., Sachs G. Gastric H, K-ATPase as a drug target. *Dig Dis Sci*. 2006; 51: 823-33.
14. Hunt R.H. Review article: the unmet needs in delayed-release proton-pump inhibitor therapy in 2005. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22 (Suppl. 3): 10-19.
15. Hershovici T., Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease that does not respond well to proton pump inhibitors. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010; 26: 367-78.

16. Horn J.R., Howden C.W. Review article: similarities and differences among delayed-release proton-pump inhibitor formulations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22 (Suppl. 3): 20-4.
17. Stedman C.A., Barclay M.L. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14: 963-78.
18. Metz D.C., Vakily M., Dixit T., Mulford D. Review article: dual delayed release formulation of dexlansoprazole MR, a novel approach to overcome the limitations of conventional single release proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 928-37.
19. Katsuki H., Yagi H., Arimori K., Nakamura C., Nakano M., Katafuchi S. et al. Determination of R(+)- and S(-)-lansoprazole using chiral stationary-phase liquid chromatography and their enantioselective pharmacokinetics in humans. *Pharm Res.* 1996; 13: 611-5.
20. Vakily M., Zhang W., Wu J., Atkinson S.N., Mulford D. 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: 627-38.
21. Metz D.C., Howden C.W., Perez M.C., Larsen L., O'Neil J., Atkinson S.N. Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 742-54.
22. Zhang W., Wu J., Atkinson S.N. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety evaluation of a single and multiple 60 mg, 90 mg, and 120 mg oral doses of modified-release TAK-390 (TAK-390MR) and 30 mg oral doses of lansoprazole in healthy subjects. *Gastroenterology.* 2007; 132 (Suppl. 52): A487.
23. Vakily M., Wu J., Atkinson S.N., Mulford D. Population pharmacokinetics (PK) of TAK-390MR in subjects with symptomatic non-erosive gastroesophageal reflux disease (GERD). *J Clin Pharmacol.* 2008; 48: 1103.
24. Bell N.J., Burget D., Howden C.W., Wilkinson J., Hunt R.H. Appropriate acid suppression for the management of gastroesophageal reflux disease. *Digestion.* 1992; 51 (Suppl. 1): 59-67.
25. Wu J., Vakily M., Witt G., Mulford D. TAK-390 MR vs. Lansoprazole (LAN) for maintenance of drug concentration above a threshold which corresponds to higher%-time pH > 4. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102 (Suppl. 2): 124.
26. Lee R.D., Vakily M., Mulford D., Wu J., Atkinson S.N. Clinical trial: the effect and timing of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR, a novel dual delayed release formulation of a proton pump inhibitor – evidence for dosing flexibility. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 824-33.
27. Lee R.D., Mulford D., Wu J., Atkinson S.N. The effect of time-of-day dosing on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR: evidence for dosing flexibility with a dual delayed release proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31: 1001-11.
28. Vakily M., Lee R.D., Wu J., Gunawardhana L., Mulford D. Drug interaction studies with dexlansoprazole modified release (TAK-390MR), a proton pump inhibitor with a dual delayed-release formulation: results of four randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled, single-centre studies. *Clin Drug Investig.* 2009; 29: 35-50.
29. Vakily M., Zhang W., Wu J., Mulford D. Effect of age and gender on the pharmacokinetics of a single oral dose of TAK-390MR (modified release) [abstract]. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 83 (Suppl. 1): S96.
30. Lee R.D., Wu J., Vakily M., Mulford D. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of TAK-390MR (modified release) [abstract]. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 2008 (83 Suppl. 1): S95.
31. Sharma P., Shaheen N.J., Perez M.C., Pilmer B.L., Lee M., Atkinson S.N. et al. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation – results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 731-41.
32. Howden C.W., Larsen L.M., Perez M.C., Palmer R., Atkinson S.N. Clinical trial: efficacy and safety of dexlansoprazole MR 60 and 90 mg in healed erosive oesophagitis – maintenance of healing and symptom relief. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30: 895-907.
33. Fass R., Chey W.D., Zako S.F., Andhivarothai N., Palmer R.N., Perez M.C. et al. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 1261-72.
34. Mayer M.D., Vakily M., Witt G., Mulford D. The pharmacokinetics of TAK-390MR 60 mg, a dual delayed release formulation of the proton pump inhibitor TAK-390, and lansoprazole 60 mg: a retrospective analysis. *Gastroenterology.* 2008; 134 (4 Suppl. 1).
35. Vakily M., Wu J., Atkinson S. Effect of single oral doses (90 and 300 mg) of TAK-390MR on QT intervals [abstract]. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 81 (Suppl. 1).

*Статья печатается в сокращении.
NP-DEXI-PUB-022015-1*

