

Декслансопразол для расширения возможностей терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В.Т. Ивашкин¹, Р.А. Абдулхаков², О.П. Алексеева³, С.А. Алексеенко⁴,
Н.В. Захарова⁵, Н.В. Корочанская⁶, И.Л. Кляритская⁷, И.В. Маев⁸,
М.Ф. Осипенко⁹, В.И. Симаненков⁵, А.В. Ткачев¹⁰, А.С. Трухманов¹, И.Б. Хлынов¹¹

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

²ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Российская Федерация

³Гастроэнтерологический центр Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко, Нижний Новгород, Российская Федерация

⁴ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет», Хабаровск, Российская Федерация

⁵ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2 Министерства здравоохранения г. Краснодара», Краснодар, Российская Федерация

⁷ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

⁸ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

⁹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск, Российская Федерация

¹⁰ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

¹¹ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Российская Федерация

Application of dexlansoprazole to broaden therapeutic options for gastroesophageal reflux disease

V.T. Ivashkin¹, R.A. Abdulkhakov², O.P. Alekseyeva³, S.A. Alekseyenko⁴, N.V. Zakharova⁵, N.V. Korochanskaya⁶,
I.L. Klyaritskaya⁷, I.V. Mayev⁸, M.F. Osipenko⁹, V.I. Simanenko⁵, A.V. Tkachev¹⁰, A.S. Trukhmanov¹, I.B. Khlynov¹¹

¹ State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² State educational government-financed institution of higher professional education «Kazan State Medical University», Kazan, Russian Federation

³ Gastroenterology center, Semashko Nizhny Novgorod regional clinical hospital, Nizhny Novgorod, the Russian Federation

⁴ State educational government-financed institution of higher professional education «Far East state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Khabarovsk, Russian Federation

⁵ State educational government-financed institution of higher professional education «Mechnikov North-Western State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, the Russian Federation

⁶ Federal state-funded healthcare institution Regional hospital #2, Ministry of Healthcare of Krasnodar region, the Russian Federation

⁷ State educational autonomous institution of higher education «Vernadsky Crimea Federal University», Simferopol, the Russian Federation

⁸ State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁹ State educational government-financed institution of higher professional education «Novosibirsk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, the Russian Federation

¹⁰ State educational government-financed institution of higher professional education «Rostov state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation

¹¹ State educational government-financed institution of higher professional education «Ural state medical university», Ministry of healthcare of Russia, Yekaterinburg, the Russian Federation

Заседание Совета экспертов по рассматриваемой проблеме проходило 22.04.2015 г. под руководством академика РАН В.Т. Ивашкина. Ниже представлен обзор основных тем, по которым состоялось обсуждение.

Актуальность проблемы

Актуальность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) обусловлена распространенностью заболевания, а также значимым влиянием на качество жизни и работоспособность пациента, особенно при наличии ночной симптоматики, вне-

пищеводных симптомов (боли в грудной клетке, упорный кашель), кроме того, риском развития осложнений, таких как кровотечение из язв и эрозий, пептические стриктуры, аденокарциномы пищевода на фоне пищевода Баррета [4].

По своей распространенности ГЭРБ выходит на лидирующие позиции в ряду других гастроэнтерологических заболеваний. Изжога — ведущий симптом ГЭРБ — выявляется у 20–40% населения развитых стран [14, 16]. В России распространенность ГЭРБ составляет от 11,6 до 23,6% [3]. Истинный показатель превышает статистические данные, что обусловлено высокой вариабельностью симптоматики и низкой обращаемостью пациентов за медицинской помощью.

Ингибиторы протонной помпы в терапии ГЭРБ

Эрозивный эзофагит (ЭЭ) и неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) являются двумя формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Лечение должно быть направлено на уменьшение числа рефлюксов, снижение повреждающих свойств рефлюктата, улучшение пищеводного клиренса и защиту слизистой оболочки пищевода.

На сегодняшний день *ингибиторы протонной помпы (ИПП)* считаются наиболее эффективными и безопасными препаратами для лечения ГЭРБ [1]. Необходимо проведение длительной основной (не менее 4–8 недель) и поддерживающей (6 месяцев) терапии при ЭЭ. Длительность лечения больных НЭРБ составляет 4 недели. Необоснованное сокращение указанных сроков может быть причиной быстрого последующего рецидива, а также развития таких осложнений, как стриктуры пищевода и кровотечение [1, 7].

Хирургическое лечение при ГЭРБ может дать желаемые результаты у лиц с типичными проявлениями заболевания, ответивших на терапию с помощью ИПП. В случае неэффективности последних и при внепищеводных проявлениях хирургическое вмешательство будет менее эффективным [25].

Рефрактерными к терапии ИПП предложено считать пациентов с отсутствием полного заживления слизистой оболочки пищевода и/или удовлетворительного купирования симптомов после проведения полного курса лечения стандартной (один раз в сутки) дозой ИПП [1]. По наблюдениям ряда авторов, 35% больных, принимающих ИПП 1 раз в день, не избавляются от симптомов полностью, 40–50% не отвечают на стандартную дозу препаратов (1 раз в день в течение 4–8 недель) [11, 12]. Двукратный прием позволяет уменьшить частоту резистентных форм ГЭРБ с 10–40 до 5–15% [8, 31], но может приводить к снижению приверженности пациентов к лечению и повышает его стоимость.

Разбор причин неэффективности терапии целе-

сообразно начинать с оценки правильности диагноза ГЭРБ, а также с определения приверженности пациентов к лечению.

Приверженность к лечению ингибиторами протонной помпы пациентов с ГЭРБ

Отсутствие приверженности служит одной из наиболее частых причин терапевтической неудачи при ГЭРБ, при этом ее распространенность, по сведениям литературы, достигает 56,9%. Кроме того, пациенты с ГЭРБ, не приверженные к применению ИПП, чаще обращаются за амбулаторной помощью и госпитализируются [15].

При оценке мотивации к терапии ИПП важными показателями являются их ежедневный регулярный прием в рекомендованное время, связь с приемом пищи (для большинства препаратов), а также соблюдение рекомендаций по продолжительности лечения.

Основным принципом терапии ГЭРБ считается адекватное и длительное лечение. При недостаточном подавлении кислотопродукции и коротком курсе терапии сохраняются ультраструктурные изменения слизистой оболочки пищевода, что главным образом и является причиной частых рецидивов заболевания [19]. Проблема соблюдения положений, касающихся длительности применения ИПП, остается актуальной в клинической практике. При назначении 30-дневного курса их приема 1 раз в сутки только 55% больных выполняют это требование [20]. Приверженность к лечению в сроки более 4 недель по результатам анализа баз данных, составляет 53,8–67,7% [23]. Причем 30–70% пациентов с ГЭРБ не принимают рекомендованные лекарственные средства при отсутствии симптомов заболевания [9, 22].

Целесообразность связи применения ИПП с приемом пищи обусловлена тем, что эти препараты наиболее эффективны в период активации протонных помп в ответ на прием пищи. Учитывая то, что ИПП имеют короткий период полувыведения (в среднем 1–2 часа), большинство из них рекомендуется принимать за 30–60 мин до завтрака. Такой режим позволяет обеспечить наибольшую концентрацию препарата в крови в период максимальной стимуляции кислотопродукции принятой пищей [1]. Однако только 46% пациентов с ГЭРБ соблюдают инструкцию по приему ИПП за 30–60 минут до еды [21]. Причинами могут быть стремление пациента принимать препарат в удобное для себя время, отсутствие завтраков, неполучение от врача необходимой информации и др.

Всемирная организация здравоохранения выделяет пять основных групп факторов, вызывающих отношение больных к соблюдению режима терапии: связанные с пациентом; связанные с врачом и системой здравоохранения; социально-экономические; обусловленные характером самой терапии и заболеванием [30]. Предикторами отсутствия

приверженности к лекарственной терапии со стороны больного могут быть психологические проблемы, особенно депрессия, когнитивные нарушения, недостаточная вера в пользу лечения, слабая информированность пациента о его заболевании. Факторы, связанные с врачом, — это в первую очередь отсутствие достаточного контакта с больным для создания мотивации к лечению, а также должного внимания к его обучению по этим вопросам. Высокая стоимость лечения и наличие препятствий к предоставлению медицинской помощи являются основой социально-экономических факторов. В группу факторов, связанных с терапией, включены: наличие побочных реакций, сложность схемы приема и большое количество принимаемых в сутки препаратов, длительность лечения. И наконец, к факторам, обусловленным заболеванием, относятся хроническое и бессимптомное течение, тяжесть симптомов.

Своевременное выявление низкой приверженности как причины неэффективности терапии ГЭРБ позволит предпринять меры к тому, чтобы избежать неадекватного повышения дозы и назначения дополнительных препаратов.

Повышению приверженности к лечению способствует построение доверительного диалога и обозначение цели терапии, упрощение схем дозирования (в том числе однократный прием препарата в удобное для пациента время), а также сведение к минимуму попыток подбора лекарственного средства [6, 17]. Быстрый подбор эффективного лечения повышает мотивацию к лечению, оказывая позитивное психологическое влияние на пациента [6].

Декслансопразол — препарат с инновационной технологией двойного высвобождения

В 2014 г. в России был зарегистрирован ингибитор протонной помпы Дексилант® (декслансопразол) с инновационной технологией двойного высвобождения [2, 5, 10]. Препарат с успехом применяется в Европе и США под торговым названием Dexilant®, прошел клинические испытания в рандомизированных международных многоцентровых исследованиях и доказал свою эффективность и благоприятный профиль переносимости в терапии пациентов с ГЭРБ [10].

Декслансопразол является R-энантиомером лансопразола. Рацемически чистый декслансопразол имеет улучшенный фармакокинетический профиль в сравнении с лансопразолом: более высокую биодоступность и сниженный клиренс [10, 24]. Ключевой особенностью препарата Дексилант® является технология двойного высвобождения. В капсуле содержатся два типа покрытых кишечнорастворимой оболочкой гранул, которые высвобождают активное вещество при различных значениях pH в тонкой кишке. Гранулы 1-го типа составляют 25% от общей дозы препа-

рата и высвобождают активное вещество при pH 5,5. Гранулы 2-го типа составляют 75% от общей дозы препарата и высвобождают активное вещество при pH 6,75. Таким образом, наблюдаются два пика концентрации препарата в крови: через 1–2 часа после приема за счет высвобождения из гранул 1-го типа в проксимальном отделе тонкой кишки и спустя 4–5 часов после приема за счет высвобождения из гранул 2-го типа в дистальном отделе [10].

Фармакокинетический профиль декслансопразола с наличием двух пиков отличает его от традиционных ИПП, для которых характерен лишь один пик концентрации в плазме. Фармакокинетические преимущества декслансопразола с технологией двойного высвобождения в сравнении с ИПП с однократным высвобождением (в частности эзомепразолом) были продемонстрированы в прямом сравнительном исследовании препаратов. Сопоставление фармакодинамических характеристик при однократном приеме 60 мг декслансопразола с 40 мг эзомепразола показало, что в первом случае обеспечивалось более длительное поддержание уровня pH > 4 в желудке на протяжении суток: средний процент времени с pH > 4 составил 58% для декслансопразола и 48% для эзомепразола (p = 0,003), среднее значение pH для обоих препаратов было 4,3 и 3,7 соответственно (p < 0,001) [26].

Таким образом, технология двойного высвобождения обеспечивает длительное, на протяжении до 24 часов, поддержание концентрации декслансопразола в плазме крови и надежный контроль секреции соляной кислоты при однократном приеме препарата [10].

Клинические исследования продемонстрировали эффективность Дексиланта® как при эрозивной, так и неэрозивной форме заболевания. Препарат обеспечивает контроль над изжогой до 24 часов (что было подтверждено данными дневников пациентов с ГЭРБ), а также надежное заживление эрозий и поддержание излечения от ЭЭ [10].

Пролонгированный профиль антисекреторного действия декслансопразола позволяет рассматривать его как эффективное средство терапии ГЭРБ при однократном применении. Клиническое исследование показало целесообразность перевода пациента на однократный прием препарата с технологией двойного высвобождения Дексиланта® в случаях, когда контроль симптомов ГЭРБ достигался только на фоне приема других ИПП 2 раза в сутки. У 88% больных с рефрактерной ГЭРБ, требующей приема ИПП 2 раза в сутки, после смены терапии на декслансопразол 30 мг 1 раз в сутки сохранялся адекватный контроль изжоги и качество жизни [18]. Помимо снижения финансовых затрат, перевод на терапию с меньшей кратностью приема может уменьшить возникновение побочных явлений, связанных с применением высоких доз ИПП, и улучшить приверженность к терапии.

Деклансопрозол имеет благоприятный профиль переносимости. В клинических исследованиях нежелательные реакции были в основном слабыми или умеренной степени тяжести, а их частота сопоставимой с плацебо [10].

Препарат принимается 1 раз в сутки независимо от приема пищи [2].

В ходе исследований выявлено, что независимо от режима приема (натощак и в различное время относительно приема пищи) Дексилант® обеспечивает сопоставимый контроль кислотности содержимого желудка [27, 28]. Удобный режим

приема способствует повышению приверженности пациентов к лечению.

Таким образом, Дексилант® (деклансопрозол) за счет своих фармакодинамических и фармакокинетических характеристик, обеспечиваемых уникальной формой выпуска (технология двойного высвобождения) в сочетании со стереоселективностью молекулы, расширяет возможности терапии ГЭРБ, так как обеспечивает длительный, до 24 часов, контроль симптомов и способствует повышению мотивации к лечению благодаря однократному приему вне связи с приемом пищи.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Трухманов А.С., Маев И.В.*, и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. М., 2014:31 с.
1. *Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Mayev I.V.*, et al. Gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines in diagnostics and treatment. М. 2014; 31.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дексилант®. Регистрационное удостоверение ЛП 002477.
2. Instruction leaflet on medical application of the drug Dexilant®. Reg.cert. LP002477.
3. *Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С.*, и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ): первые итоги. Эксп клин гастроэнтерол 2009; 6:4-12.
3. *Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S.*, et al. Multicenter study «Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia (MEGRE): the pilot report. Eksperiment klin gastroenterol 2009; 6:4-12.
4. *Маев И.В., Вьючинова Е.С., Щекина М.И.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – болезнь XXI века. Лечащий врач 2004; 4:10-4.
4. *Mayev I.V., Vyuchnova Ye.S., Schekina M.I.* Gastroesophageal reflux disease is disease of the XXI century. Lech Vrach 2004; 4:10-4.
5. Номера патентов: 6,664,276 - 15 December 2020; 6,939,971 - 15 December 2020.
6. *Осипенко М.Ф.*, и др. Комплайнс: определяющие факторы и пути оптимизации приверженности к лечению. Сибирское мед обозрение 2010; 5:94-7.
6. *Osipenko M.F.*, et al. Compliance: determining factors and ways of improvement of treatment adherence. Siberian honey a review 2010; 5:94-7.
7. *Симаненков В.И., Тихонов С.В.* Поддерживающее лечение у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Фарматека. Гастроэнтерология/Гепатология 2014; 2:1-6.
7. *Simanenkov V.I., Tikhonov S.V.* Maintenance treatment for gastroesophageal reflux disease. Farmateka gastroenterol gepatol 2014; 2:1-6.
8. *Шентулин А.А.* Современные возможности и перспективы лечения резистентных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 20(6):81-5.
8. *Sheptulin A.A.* Modern options and therapeutic prospects in the resistant forms of gastroesophageal reflux disease. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2010; 20(6):81-5.
9. *Bardhan K.D.* Am J Gastroenterol 2003; 98 (3):40-8.
10. *Behm B.W., Peura D.A.* Dexlansoprazole MR for the management of gastroesophageal reflux disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 5:439-45.
11. *Chey W.D.*, et al. Dig Dis Sci 2010; 55:3415-22.
12. *Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P., Ribolsi M.* Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. World J Gastroenterol 2013; 19(39):6529-35.
13. *Dent J.*, et al. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion outputs. Gut 2004; 53 (Suppl. 4):1-24.
14. *Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S.* Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2005; 54:710-7.
15. *Domingues G., Moraes-Filho J.P.* Noncompliance is an impact factor in the treatment of gastroesophageal reflux disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2014; 8(7):761-5.
16. *El-Serag H., Hill C., Jones R.* Systematic review: the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in primary care, using the UK General Practice Research Database. Aliment Pharmacol Ther 2008; 29:470-80.
17. *Farmer K.C.* Medication adherence in health care: are we utilizing what we have learned? Clin Ther 2011; 33(8):1081-3.
18. *Fass R., Inadomi J., Han C.*, et al. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10:247-53.
19. *Fock K.*, et al. Gastroenterol Hepatol 2008; 23(1):8-22.
20. Gallup Organization. The 2000 Gallup Study of Consumers' Use of Stomach Relief Products. Princeton: Gallup Organization; 2000.
21. *Gunaratnam N.T.*, et al. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastroesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23:1473-7.
22. *Hungin A.P.*, et al. Br J Gen Practice 1999; 49:463-4.
23. *Hungin A.P.*, et al. Systematic review: Patterns of proton pump inhibitor use and adherence in gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10(2):109-16.
24. *Katsuki H.*, et al. Determination of R(+) and S(-)-lansoprazole using chiral stationary-phase liquid chromatography and their enantioselective pharmacokinetics in humans Pharm Res 1996; 13(4):611-5.
25. *Katz P.O.*, et al. Am J Gastroenterol 2013; 108:308-28.
26. *Kukulka M., Eisenberg C., Nudurupati S.* Comparator pH study to evaluate the singledose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg. Clin Exp Gastroenterol 2011; 4:213-20.
27. *Lee R., Mulford D., Wu J., Atkinson S.* 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. *Lee R., Vakily M., Mulford D., Wu J., Atkinson S.* 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.
29. *Osterberg L., Blaschke T.* Adherence to medication. N Engl J Med 2005; 353(5):487-97.
30. *Sabate E.* Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/index.html.
31. *Tutuian R., Katz P.O., Castell D.O.* Nocturnal acid breakthrough, drugs and bugs. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16:441-63.