

ОСОБЕННОСТИ НОВОГО ИНГИБИТОРА ПРОТОННОЙ ПОМПЫ ДЕКСЛАНСОПРАЗОЛА В КАПСУЛАХ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ (ДЕКСИЛАНТ®)*

М. Осипенко, доктор медицинских наук, профессор,
С. Холин, кандидат медицинских наук
Новосибирский государственный медицинский университет
E-mail: ngma@bk.ru

В статье дан современный обзор особенностей фармакокинетики нового инновационного ингибитора протонной помпы (ИПП) – капсул с модифицированным высвобождением декслансопразола (Дексилант®). Благодаря двухэтапному высвобождению и увеличению времени нахождения препарата в крови препарат показал высокую эффективность в лечении различных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, по ряду показателей превосходящую эффективность других ИПП, а также обеспечивающую большую приверженность больных лечению.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, Дексилант®.

Основной группой препаратов для лечения кислотозависимых заболеваний уже около 20 лет остаются ингибиторы протонной помпы (ИПП).

Эффективность данной группы убедительно превосходит эффективность других групп препаратов, которые могут применяться для подавления кислотности желудка (холинолитики, антагонисты рецепторов гистамина 2-го типа, антациды и алгинаты).

Ингибиторы протонной помпы необратимо блокируют ключевой механизм кислотопродукции – протонные помпы. Максимальный результат обеспечивается, если ИПП присутствуют в высоких концентрациях в париетальных клетках в период активной секреции соляной кислоты; при однократном приеме они подавляют около 70% активных помп [1].

Не все протонные помпы активны одновременно; приблизительно 25% из них ежедневно обновляется. При назначении ИПП секреция соляной кислоты осуществляется за счет появления новых помп, период обновления которых сильно отличается у разных лиц, а также тех помп, активность которых была возобновлена, что возможно в ряде случаев при воздействии мощных антиоксидантов [1, 2].

Однократное применение традиционных ИПП не позволяет полностью контролировать желудочную секрецию на протяжении 24 ч [3]. У ряда больных возникает проблема

недостаточной эффективности ИПП, клинически проявляющаяся при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) сохранением симптомов регургитации либо плохим рубцеванием дефектов слизистой пищевода. В связи с этим появляются резистентная или рефрактерная формы ГЭРБ. Примерно 30% пациентов с различными вариантами ГЭРБ недостаточно отвечают на стандартную терапию ИПП, то есть не наступает ремиссия клиническая и (или) эндоскопическая после стандартного курса ИПП.

Недостаточная эффективность ИПП обусловлена влиянием множества факторов: индивидуальными особенностями метаболизма ИПП в печени, сопутствующими расстройствами моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта, наличием сопутствующей патологии, особенностями фармакокинетики традиционных лекарственных форм ИПП, а также недостаточной приверженностью больных лечению [1, 3–7].

Методы улучшения контроля pH желудочного секрета применяются постоянно. Все традиционные ИПП обладают относительно коротким периодом полувыведения из плазмы крови (1–2 ч), ограниченное время находятся в системном кровотоке и по истечении 1 сут после приема препарата циркулирующие молекулы ИПП в плазме отсутствуют [1, 3, 7, 8]. Поэтому усиление контроля секреции связывалось с попыткой увеличить время нахождения конкретного ИПП в системном кровотоке.

Пожалуй, самый очевидный подход к преодолению данной особенности ИПП заключался в увеличении суточной дозы при однократном применении препарата. Однако основные ИПП в обычной терапевтической дозировке обеспечивают почти максимальное воздействие и увеличение дозы хотя и приводит к более длительному повышению концентрации препарата в сыворотке, но недостаточно для изменения продолжительности контроля желудочной секреции. В нескольких выполненных исследованиях при удвоении дозы обеспечивался лишь незначительный статистически незначимому эффект [9].

Другой подход состоял в увеличении кратности применения традиционных ИПП за счет их назначения 2 раза в день (либо путем разделения стандартной дозы на 2 приема, либо путем повторного применения той же дозы препарата через определенный промежуток времени) в случае недостаточного ответа на ИПП при однократном приеме. Такой подход улучшал контроль секреции соляной кислоты, но вместе с тем снижал приверженность лечению [10]. Для повышения приверженности терапии очевидно предпочтение однократного применения лекарственных средств, особенно при необходимости их длительного приема [8].

Следующим подходом для решения данной проблемы был синтез энантиомеров. Первым ИПП (энантиомером) стал эзомепразол – левовращающий изомер омепразола. Вследствие более медленного метаболизма, чем у R-омепразола, его концентрация в плазме оказывается выше. В одном из перекрестных исследований было показано, что эзомепразол в дозе 40 мг обеспечивает более выраженное подавление кислотопродукции, чем омепразол в дозе 20 мг, лансопразол 30 мг, рабепразол 20 мг или пантопразол 40 мг [11]. Однако при применении эзомепразола pH желудочного сока оставалась >4 только на протяжении 58,43% сут. Более того, периоды полувыведения эзомепразола из плазмы не различались при применении других ИПП.

Следующим подходом к повышению эффективности ИПП через увеличение продолжительности воздействия

* Статья публикуется в авторской редакции.

препарата и, следовательно, подавления кислотности была разработана альтернативных систем доставки препарата. Лекарственные формы с химической регуляцией всасывания (СМА) обеспечивают новый механизм доставки, при использовании которого препарат может комбинироваться с любым ИПП для обеспечения более стабильного воздействия [3]. У здоровых добровольцев СМА-омепразол в виде капсулы 600 мг поддерживал pH желудочного сока >4 достоверно дольше, чем эзомепразол 40 мг. Периоды полувыведения и значения AUC были соответственно приблизительно в 2 раза больше таковых у эзомепразола [12].

Абсолютно новым инновационным подходом явилось создание форм препаратов с модифицированным высвобождением, также для более длительного нахождения ИПП в плазме крови [7, 8]. Так, создана лекарственная форма декслансопразола, представляющая собой энантиомер лансопразола с модифицированным высвобождением, в котором используется новая технология двойного высвобождения. Использование данной технологии позволяет разделить высвобождение препарата в пищеварительной системе на 2 этапа, благодаря чему он длительно остается в плазме после приема внутрь. Капсулы декслансопразола содержат смесь из 2 типов гранул, каждый из которых обладает своим pH-зависимым профилем растворимости [12]. Один тип гранул был разработан для быстрого высвобождения препарата после того, как гранулы достигнут проксимальной части двенадцатиперстной кишки, в то время как гранулы 2-го типа проводятся дальше по пищеварительному тракту до дистального отдела тонкой кишки. В результате фармакокинетический профиль декслансопразола характеризуется наличием 2 пиков – в отличие от традиционных ИПП, для которых характерно наличие 1 пика [13]. По сравнению с лансопрозолом декслансопрозол характеризуется большей AUC с соответствующим увеличением максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}). Препарат высвобождается в достаточном количестве для получения необходимой терапевтической концентрации в крови, на что указывает повышение pH желудочного сока и процентная доля времени, когда $pH > 4$ на протяжении 24 ч [14].

Одним из факторов, влияющих на эффективность большинства ИПП, является прием пищи. Так, ИПП наиболее эффективны при приеме перед едой, так как они связываются только с активно секретирующими протонными помпами, активирующимися постпрандиально [1, 3]. Согласно рекомендациям различных гастроэнтерологических сообществ, пациентам следует принимать ИПП перед завтраком [5].

Однако пациенты не всегда принимают ИПП в соответствии с рекомендациями. Опрос 1046 врачей общей практики показал, что 36% из них дали неправильные инструкции своим пациентам в отношении правил приема ИПП [15]. По данным другого исследования, 66% пациентов отметили, что им трудно помнить о необходимости принять противоязвенный препарат за 30 мин до еды, а 68% пациентов предпочитают принимать препарат во время еды [16].

В исследовании C. Solem и соавт. (2014), проведенное с целью оценки знаний врачей, приверженности пациентов терапии и их представлений относительно рекомендаций по приему ИПП с учетом приема пищи в США, были включены 262 врача и 501 пациент с ГЭРБ, которым назначались ИПП. В отношении применения ИПП врачи часто неправильно инструктировали пациентов или «не знали

инструкции» (от 29% – при назначении эзомепразола до 69% – при назначении пантопразола); 98% пациентов сообщили о том, что они получили рекомендации по применению препарата от врачей, 55% – от фармацевтов, часть пациентов получили рекомендации из инструкций по применению препарата. Врачи придавали большее значение рекомендациям по учету приема пищи при приеме препарата (5,2 против 4,5; $p < 0,001$), хотя и давали рекомендации, не соответствующие инструкции по применению. Однако в общей сложности 81% пациентов сообщили о том, что знают официально зарегистрированные рекомендации по приему ИПП [17].

Связь эффективности в зависимости от времени приема препарата и пищи в большей степени касается омепразола, эзомепразола и лансопразола. Например, при приеме эзомепразола с пищей AUC уменьшается на 43–53% по сравнению с таковой при приеме препарата натощак [18]. При приеме эзомепразола за 15 мин до еды с высоким содержанием жиров AUC снижается на 44%, а C_{max} – на 66% по сравнению с показателями при приеме натощак [19].

В исследовании по омепрозолу было показано, что C_{max} и AUC значительно снижаются (соответственно на 63 и 38%) при приеме препарата с пищей по сравнению с приемом натощак [20].

Как было показано, применение лансопразола 30 мг с пищей аналогично уменьшает C_{max} до 61% и AUC – до 53% [21].

Таким образом, прием препаратов лансопразола, омепразола, эзомепразола рекомендуется до еды (в случае эзомепразола – за 1 ч), чтобы избежать отрицательного влияния пищи.

Проведенные исследования с декслансопрозолом показали возможность применять его независимо от еды или времени приема пищи. Так, в открытом рандомизированном перекрестном исследовании с 4 периодами и однократным приемом препарата 48 здоровых добровольцев принимали плацебо (в 1-й день) и декслансопрозол (на 3-й день) натощак, за 5 или 30 мин или через 30 мин после завтрака с большим количеством жиров. После приема декслансопразола натощак или после еды было отмечено 2 пика концентрации декслансопразола в плазме, что обеспечивалось технологией двойного высвобождения. Увеличение C_{max} декслансопразола (12–31%) и AUC (9–21%) наблюдалось при приеме препарата в сытом состоянии; однако отличия pH в желудке были клинически незначимыми. Таким образом, наглядно продемонстрировано, что декслансопрозол большинство пациентов могут принимать независимо от еды или времени приема пищи [22].

Фармакокинетику и фармакодинамику декслансопразола у здоровых добровольцев при однократном приеме за 30 мин до еды (до завтрака, либо до обеда, либо до ужина, или до вечернего перекуса) оценивали в ранее проведенном перекрестном исследовании 1-й фазы с 4 периодами. Было отмечено небольшое, но статистически значимое снижение доли времени с уровнем pH желудка >4 при приеме декслансопразола за 30 мин до вечернего перекуса по сравнению с приемом препарата за 30 мин до завтрака. На основании этих данных был сделан вывод о том, что декслансопрозол обеспечивает сопоставимый контроль кислотности при приеме в разное время дня [23]. Это отличает декслансопрозол с технологией двойного высвобождения от ИПП обычного высвобождения, которые рекомендуется принимать до еды с тем, чтобы избежать негативного влияния пищи на фармакокинетику препарата [24–28].

Сравнительное исследование рН желудка для оценки фармакодинамики однократного приема декслансопразола с модифицированным высвобождением 60 мг и эзомепразола с отсроченным высвобождением 40 мг показало, что в течение всего 24-часового периода после приема препаратов, преимущественно за счет периода от 12 до 24 ч после приема, средний уровень рН желудка после однократной дозы 60 мг декслансопразола был выше по сравнению с уровнем после однократной дозы 40 мг эзомепразола; отличия были статистически значимыми [29].

Оценивалась и эффективность декслансопразола в лечении различных форм ГЭРБ. По данным J. Dent и соавт., частота развития ГЭРБ в США достигает 20% у взрослых, при этом у 1/3 пациентов с ГЭРБ отмечается эрозивный эзофагит (ЭЭ) [30]. В исследовании ProGERD (Прогрессирование ГЭРБ), где анализировались данные когорты из 3245 пациентов с ЭЭ в Европе, было показано, что у 19% пациентов с ЭЭ отмечается степень С или D по Лос-Анджелесской классификации [31]. В этой подгруппе пациентов после 8 нед лечения частота ответа на лечение оказалась недостаточной [8]. Эти данные подчеркивают необходимость использования препаратов, принимаемых 1 раз в сутки, которые обеспечивают более длительное снижение кислотности и эффективный контроль симптоматики и лечение ЭЭ, особенно у пациентов с более тяжелым течением болезни [32].

Оценка эффективности и безопасности декслансопразола в лечении ЭЭ была проведена в ряде исследований. Так, в 2 идентичных двойных слепых рандомизированных контролируемых исследованиях (n=4092) больные получали декслансопразол (2 группы с разными дозировками 30 и 60 мг) или лансопразол 30 мг 1 раз в день [32]. Исследования показали, что применение декслансопразола 60 мг 1 раз в день на протяжении до 8 нед оказалось высокоэффективно при различной степени ЭЭ. Декслансопразол также хорошо переносился в этой большой популяции пациентов с ЭЭ. При применении различных доз переносимость была сходной и сопоставимой с таковой для лансопразола 30 мг, при этом не отмечалось дозозависимого увеличения частоты развития нежелательных явлений.

После излечения ЭЭ рекомендуется длительное применение ИПП для поддержания эффекта от лечения, контроля симптоматики и сохранения качества жизни, достигнутых на этапе стартовой терапии. Обычно принято рекомендовать половинные дозы ИПП от дозировок, применяемых для достижения ремиссии [5]. Однако кохрановский отчет по рандомизированным контролируемым исследованиям по поддерживающей терапии ЭЭ у почти 6 тыс. пациентов показал статистически значимо меньшую эффективность меньших дозировок ИПП [33]. Так, у 17,5% пациентов отмечается рецидив даже при продолжении стартовой терапии. При более тяжелом исходном ЭЭ (степень С или D по Лос-Анджелесской классификации) частота рецидивов выше (24–41%) у пациентов, получавших меньшие дозы препарата.

Декслансопразол 30 мг и 60 мг превосходили плацебо в отношении поддержания ремиссии после ее достижения при ЭЭ (p<0,0025) [34]. Показатель «устойчивости ответа» на лечение составил для декслансопразола 30 мг, 60 мг и плацебо соответственно 75, 83 и 27%. Декслансопразол прекрасно контролировал выраженность изжоги (медиана 91–96% для суток без изжоги, 96–99% – для ночей без изжоги). Единственными нежелательными явлениями, которые достоверно чаще от-

мечались в группе декслансопразола по сравнению с плацебо при анализе по пациенто-месяцам, были инфекции верхних дыхательных путей [34].

При недостаточной эффективности однократного приема ИПП, в том числе и в ночное время, в лечении ГЭРБ обычно вынуждены прибегать к двукратному приему препаратов. По данным наблюдательных исследований, длительное применение ИПП в высоких дозах может быть ассоциировано с повышенным риском остеопоротических переломов бедра и позвоночника, бактериального роста, колита, вызванного *Clostridium difficile* и внебольничной пневмонии, а также имеет достаточно высокую стоимость. Таким образом, если у пациента на фоне приема ИПП 2 раза в день достигнуто купирование изжоги, то целесообразно рассмотреть возможность перехода на однократный прием препарата [35–38].

Целью проведенного исследования R. Fass и соавт. [39] было определить, насколько эффективно назначение декслансопразола с технологией двойного высвобождения в дозе 30 мг пациентам с ГЭРБ, достигших купирования изжоги при приеме другого ИПП 2 раза в день. В целом у 88% пациентов после смены терапии на декслансопразол сохранялись адекватный контроль изжоги и качество жизни, оцениваемое согласно различным опросникам (PAGI-SYM и PAGI-QOL), на прежнем уровне. Помимо снижения затрат, эффективный перевод на терапию с меньшей кратностью назначения может снизить риск нежелательных явлений, связанных с применением высоких доз ИПП и улучшить приверженность терапии [39].

Серьезной проблемой является лечение неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ), ответ на терапию ингибиторами протонной помпы при которой примерно на 20% ниже по сравнению с эрозивным эзофагитом [40]. На фоне терапии декслансопразолом средний процент дней без изжоги в течение 24 ч составил 54,9% для дозы 30 мг по сравнению с 17,5% для плацебо (p<0,00001), а также соответственно ночей без изжоги – 80,8% для дозы 30 мг по сравнению с 51,7% (p<0,00001) для плацебо. Улучшение качества жизни у пациентов, получающих декслансопразол, соответствовало клиническим проявлениям эффективности. Исследование позволило сделать вывод о том, что декслансопразол превосходил плацебо в обеспечении отсутствия изжоги на протяжении 24 ч, а также ночей без изжоги у пациентов с НЭРБ. Переносимость терапии в целом была хорошей [41].

Еще одним важнейшим аспектом ГЭРБ является ухудшение у больных качества сна, что приводит к дневной сонливости, снижению работоспособности в течение дня, а также ухудшению способности выполнять обычные повседневные обязанности [42]. Оценка у больных с симптоматической ГЭРБ эффективности и безопасности терапии декслансопразолом 30 мг 1 раз в день по сравнению с плацебо для облегчения ночной изжоги и улучшения сна, ассоциированных с ГЭРБ, показала, что у больных с ночной изжогой терапевтический эффект терапии декслансопразолом выше по сравнению с плацебо. При терапии декслансопразолом улучшаются качество сна и качество жизни по сравнению с плацебо, а также производительность труда, что сопровождается заметной экономической выгодой для пациентов [43].

Таким образом, появление в лекарственном арсенале ИПП с технологией двойного высвобождения – препарата Дексилант® (капсул с модифицированным высвобождением)

значительно расширяет наши терапевтические возможности лечения ГЭРБ. Инновационная форма высвобождения увеличивает время нахождения препарата в плазме крови и повышает продолжительность воздействия на протонные помпы париетальных клеток при применении 1 раз в сутки, что обеспечивает более эффективный, длительный, не зависящий от приема пищи контроль секреции, а также повышает приверженность больных лечению. В многочисленных исследованиях препарат показал хорошую эффективность в лечении различных форм ГЭРБ как для достижения ремиссии, так и для ее поддержания.

Литература

- Sachs G., Shin J., Howden C. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006; 23 (suppl. 2): 2–8.
- Metz D., Ferron G., Paul J. et al. Proton pump activation in stimulated parietal cells is regulated by gastric acid secretory capacity: a human study // *J. Clin. Pharmacol.* – 2002; 42: 512–9.
- Sachs G., Shin J., Vagin O. et al. The Gastric H, K ATPase of a Drug Target: past, present, and future // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007; 41 (Suppl. 2): 226–42.
- Dent J., Brun J., Fendrick A. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management—the Geneva Workshop report // *Gut.* – 1999; 44 (Suppl. 2): 1–16.
- DeVault K., Castell D. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005; 100: 190–200.
- Chey W., Inadomi J., Booher A. et al. Primary-care physicians' perceptions and practices on the management of GERD: results of a national survey // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005; 100: 1237–42.
- Tonini M., DeGiorgio R., DePonti F. Novel therapeutic strategies in acid-related disorders // *Exp. Opin. Ther. Patents.* – 2003; 13: 639–49.
- Hunt R. Review article: the unmet needs in delayed-release proton-pump inhibitor therapy in 2005 // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005; 22 (Suppl. 3): 10–9.
- Bate C., Booth S., Crowe J. et al. Does 40 mg omeprazole daily offer additional benefit over 20 mg daily in patients requiring more than 4 weeks of treatment for symptomatic reflux oesophagitis? // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1993; 7: 501–7.
- Claxton A., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance // *Clin. Ther.* – 2001; 23: 1296–310.
- Miner P., Katz P., Chen Y. et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003; 98: 2616–20.
- Behm B., Peura D. Dexlansoprazole MR for the management of gastroesophageal reflux disease // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011; 5: 439–45.
- Vakily M. 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: 627–38.
- Metz D., Vakily M., Dixit T. et al. 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.
- Chey W., Inadomi J., Booher A. et al. Primary-care physicians' perceptions and practices on the management of GERD: results of a national survey // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005; 100: 1237–42.
- Persson K. When do ulcer patients take their acid inhibiting medication? // *Hassle Information.* – 1993; 7: 19–23.
- Solem C., Mody R., Stephens J. et al. Mealtime-related dosing directions for proton-pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease: Physician knowledge, patient adherence // *J. Am. Pharm. Assoc.* – 2014; 54: 144–53.
- Nexium (esomeprazole magnesium). Full Prescribing Information. Wilmington, DE: AstraZeneca LP, 2008.
- Sostek M., Chen Y., Andersson T. Effect of timing of dosing in relation to food intake on the pharmacokinetics of esomeprazole // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2007; 64: 386–90.
- Vaz-da-Silva M., Loureiro A., Nunes T. et al. Bioavailability and bioequivalence of two enteric-coated formulations of omeprazole in fasting and fed conditions // *Clin. Drug. Investig.* – 2005; 25: 391–9.
- Bergstrand R., Grind M., Nyberg G. et al. Decreased oral bioavailability of lansoprazole in healthy volunteers when given with a standard breakfast // *Clin. Drug. Invest.* – 1995; 9: 67–71.
- Lee R., Vakily M., Mulford D. et al. 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.
- Lee R., Mulford D., Wu J. et al. 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.
- Nexium (esomeprazole magnesium) Full Prescribing Information. Wilmington, DE: AstraZeneca LP, 2008.
- Prilosec (Omeprazole). Full Prescribing Information. Wilmington, DE: AstraZeneca LP, 2008.
- Prevacid (lansoprazole). Full Prescribing Information. Deerfield, IL: Takeda Pharmaceuticals America, Inc., 2009.
- Lee R., Mulford D., Wu J. et al. 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.
- Kapidex (dexlansoprazole). Full Prescribing Information. Deerfield, IL: Takeda Pharmaceuticals America, Inc., 2009.
- Kulkulka M., Eisenberg C., Nudurupati S. Comparator pH study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg // *Clin. Exp. Gastroenterol.* – 2011; 4: 213–20.
- Nojkov B., Rubenstein J., Adlis S. et al. The influence of co-morbid IBS and psychological distress on outcomes and quality of life following PPI therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008; 27: 473–82.
- Nocon M., Labenz J., Jaspersen D. et al. Long-term treatment of patients with gastro-oesophageal reflux disease in routine care – results from the ProGERD study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007; 25: 715–22.
- Sharma P., Shaheen N., Perez M. 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.* – 2008; 29: 731–41.
- Donnellan C., Sharma N., Preston C. et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2004: CD003245.
- Metz D., Howden C., Perez M. et al. 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.
- Fass R. Proton pump inhibitor failure—what are the therapeutic options? // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009; 104 (Suppl. 2): 33–8.
- Kahrilas P., Shaheen N., Vaezi M. et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology.* – 2008; 135: 1383–91.
- Chey W., Mody R., Wu E. et al. Treatment patterns and symptom control in patients with GERD: US community-based survey // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2009; 25: 1869–78.
- Heidelbaugh J., Goldberg K., Inadomi J. Overutilization of proton pump inhibitors: a review of cost-effectiveness and risk [corrected] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009; 104 (Suppl. 2): 27–32.
- 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.
- Dean B., Gano A.-Jr., Knight K. et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004; 2: 656–64.

41. Fass R., Chey W., Zalko S. 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.

42. Mody R., Bolge S., Kannan H. et al. Effects of gastroesophageal reflux disease on sleep and outcomes // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2009; 7: 953–9.

43. Fass R., Johnson D., Orr W. et al. The Effect of Dexlansoprazole MR on Nocturnal Heartburn and GERD-Related Sleep Disturbances in Patients With Symptomatic GERD // Am. J. Gastroenterol. – 2011; 106: 421–31.

THE NOVEL DUAL DELAYED-RELEASE PROTON PUMP INHIBITOR DEXLANSOPRAZOLE (DEXILANT®)

*Professor **M. Osipenko**, MD; **S. Kholin**, Candidate of Medical Sciences
Novosibirsk State Medical University*

The paper provides a current review of the specific features of the pharmacokinetics of the novel innovative dual delayed-release proton pump inhibitor (PPI) dexlansoprazole (Dexilant®). Due to its two-step release and increased blood residence time, the drug has shown the high efficacy in treating different forms of gastroesophageal reflux disease, which is greater to that of other PPIs in terms of a number of indicators, and ensures higher patient adherence to treatment.

Key words: gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, Dexilant®.