

Д.С. БОРДИН

ЦНИИГ ГБУЗ Московский клинический Научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы, РФ

НОВЫЙ ПОДХОД К ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ У БОЛЬНОГО ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ



Ингибиторы протонной помпы наиболее эффективны для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики декслансопразола в форме капсул с модифицированным высвобождением улучшают контроль кислотопродукции при однократном дозировании, независимо от приема пищи.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэнтерология, гепатология, декслансопразол, ингибиторы протонной помпы, коллоквиум, технология двойного высвобождения.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений. ГЭРБ проявляется широким спектром пищеводных (прежде всего, изжогой и регургитацией) и внепищеводных симптомов (ассоциированные с рефлюксом бронхиальная астма, кашель, ларингит и др.). Осложнениями ГЭРБ являются рефлюкс-эзофагит, стриктуры, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода [1]. Распространенность ГЭРБ в Москве составляет 23,6%, в городах России 11,3-14,3% [2]. В странах Западной Европы она колеблется от 10% в Испании и Великобритании до 17% в Швеции, в США – от 13% до 29% [3]. В основе патогенеза ГЭРБ лежат моторные нарушения, ведущие к дисфункции антирефлюксных механизмов и возникновению патологического гастроэзофагеального рефлюкса, источником которого является «кислотный карман» – слой небуферизованной кислоты, образующийся на поверхности содержимого желудка после приема пищи [4].

Появление ингибиторов протонной помпы (ИПП) произвело революцию в лечении кислотозависимых заболеваний. Они признаны наиболее эффективными препаратами для лечения ГЭРБ [5].

Эффект ИПП при ГЭРБ основан на подавлении кислотопродукции желудка, в результате которого уменьшается объем и снижается повреждающий потенциал «кислотного кармана», что создает условия для купирования симптомов и заживления повреждений слизистой оболочки пищевода [6]. Вероятность устранения изжоги возрастает по мере угнетения секреции соляной кислоты, что определяет преимущества ИПП перед блокаторами H_2 -рецепторов и прокинетики (ОР

изжоги при назначении прокинетиков 0,86; 95% ДИ 0,73-1,01; блокаторов H_2 -рецепторов – 0,77; 95% ДИ 0,60-0,99; ИПП – 0,37; 95% ДИ 0,32-0,44) [7]. Четырехнедельный прием ИПП обеспечивает заживление рефлюкс-эзофагита у 90% больных [8]. ИПП наиболее эффективны для поддержания эндоскопической ремиссии ГЭРБ [9].

Вместе с тем все более существенной проблемой становится неэффективность ИПП. Принято считать, что стандартные дозы ИПП не обеспечивают полного разрешения симптомов у 10-40% больных. Неэффективность объясняется влиянием множества факторов, среди которых недостаточное подавление кислотопродукции, связанное с особенностями фармакокинетики ИПП, и проблемы комплаенса – несоблюдение больным рекомендаций врача по дозе и времени приема ИПП [10, 11].

Секрецию соляной кислоты осуществляют париетальные клетки слизистой оболочки желудка. Ключевую роль при этом играет фермент H^+/K^+ -АТФаза (протонная помпа), который осуществляет электронейтральный обмен внутриклеточных ионов H^+ на внеклеточные ионы K^+ против градиента концентраций, превышающий 105. Транспорт ионов против столь высокого градиента концентраций происходит при значительных затратах энергии аденозинтрифосфата (АТФ), которые и обеспечивает H^+/K^+ -АТФаза [12].

ИПП необратимо блокируют активные протонные помпы [13]. Протонные помпы становятся активными только после встраивания в мембрану секреторного канальца париетальной клетки в ответ на стимуляцию. Оптимальным считается прием ИПП за 30 мин до приема пищи, что позволяет обеспечить максимальную концентрацию препарата в крови в период максимальной стимуляции кислотопродукции принятой пищей. Такой режим приема соблюдают

Контакты: Бордин Дмитрий Станиславович, д-р мед. наук, руководитель отдела патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта Московского клинического научного центра ДЗМ, г. Москва. Тел.: +7 (495) 304 30 39, e-mail: d.bordin@mknc.ru

Contacts: Dmitry S. Bordin, Doctor of Medical Scitgces, Head of the Pathology Department of the Pancreas, Biliary Tract and Upper Digestive Tract of the Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow City Health Department, Moscow c. Ph.: +7 (495) 304 30 39, e-mail: d.bordin@mknc.ru

лишь 46% больных. Среди пациентов, нарушающих оптимальный режим приема ИПП, значительная часть больных принимает лекарство более чем за час до еды (39%), после еды (30%), перед сном (28%) или по необходимости (3%), что снижает эффективность лечения [14]. Однако и в случае оптимального приема ИПП клетка сохраняет значительный запас неактивных помп, около 25% которых ежедневно синтезируется. В первый прием ИПП ингибируются те протонные помпы, которые активны в данный момент, во второй прием – те, которые стали активными после приема первой дозы, и так далее. Этот процесс циклично повторяется до достижения динамического равновесия, когда в среднем к третьему дню приема ИПП заблокированными оказываются примерно 70% помп [15].

Все традиционные ИПП обладают относительно коротким периодом полувыведения из плазмы крови (1–2 часа) и ограниченное время находятся в системном кровотоке [16]. Поэтому при однократном приеме системное воздействие ИПП постепенно снижается, по истечении суток циркулирующие молекулы ИПП в плазме отсутствуют, а секреция кислоты восстанавливается за счет активации новых помп [17]. Кроме того, период обновления помп у всех людей разный, и если он короткий, контроль кислотопroduкции обеспечить труднее [18]. По этим причинам первый прием ИПП полностью купирует изжогу лишь у 30% больных, а у большинства пациентов в течение первых 2 дней лечения изжога не уменьшается [19]. Показано, что существенное преимущество в скорости купирования изжоги и улучшении качества жизни больных на первой неделе лечения, в период достижения оптимального антисекреторного эффекта ИПП, имеет комбинированная терапия ИПП и альгинатами [20].

Антисекреторные эффекты стандартных доз ИПП при длительном лечении сопоставимы [21]. Повышение эффективности терапии возможно при увеличении длительности нахождения ИПП в системном кровотоке, для достижения которой предложен ряд подходов [22]. Один из них – увеличить разовую дозу при применении препарата 1 раз в день. Однако существующие ИПП обеспечивают почти максимальное подавление активных протонных помп, поэтому увеличения разовой дозы недостаточно для повышения продолжительности контроля секреции желудка и прироста клинического эффекта [23]. Консенсус по лечению ГЭРБ Американской гастроэнтерологической ассоциации (American Gastroenterological Association, AGA) рекомендует в случае неэффективности лечения ИПП один раз в день увеличить кратность приема ИПП до двух раз в день [24]. Однако увеличение кратности приема снижает приверженность режиму лечения [25]. Кроме того, по данным наблюдательных исследований, длительное применение ИПП в высоких дозах может быть ассоциировано с повышенным риском остеопороза, переломов бедра и позвоночника, избыточного бактериального роста, колита, вызванного *Clostridium difficile*, и внебольничной пневмонии, а также увеличивает стоимость лечения [26, 27]. Поэтому предпочтительно назначение препарата один раз в день, что определяет потребность в ИПП, обладающем лучшими фармакокинетическими/фармакодинамическими характеристиками [28].

Одним из решений этой задачи стало создание энантиомеров ИПП, первый из которых эзомепразол - S-изомер оме-

празола. Более медленный метаболизм, чем у R-омепразола, обеспечивает его высокую концентрацию в плазме [29] и значительно более выраженное подавление кислотопroduкции эзомепразолом в дозе 40 мг, чем омепразол в дозе 20 мг, лансопразол 30 мг, рабепразол 20 мг или пантопразол 40 мг [30]. Это объясняет клинические преимущества эзомепразола у больных ГЭРБ, у которых, несмотря на прием стандартной дозы ИПП в течение 8 недель, сохранялись симптомы. При замене ИПП на эзомепразол в дозе 40 мг было получено достоверное уменьшение частоты возникновения и выраженности изжоги, регургитации и боли в эпигастрии [31]. При этом время с $pH > 4$ в желудке после однократного приема эзомепразола составило только 58,43% суток, а период полувыведения эзомепразола из плазмы не отличается от других ИПП [32]. Следовательно, создание самой по себе энантиомерной формы может быть недостаточно для обеспечения длительного контроля секреции кислоты, необходимого для достижения оптимального эффекта.

Изучаются новые ИПП, обладающие большей мощностью и более длительными периодами полувыведения. Так, исследования тенатопразола у здоровых добровольцев показали, что это вещество на основе, отличной от бензимидазола, имеет более длительный период полувыведения (приблизительно 8 часов после однократного и 14 – после многократного применения), что приводит к примерно 20-кратному увеличению площади под кривой «концентрация/время» (AUC) и оказывает более выраженный ингибиторный эффект [33].

Повышение эффективности ИПП возможно за счет добавления компонентов, стимулирующих активацию протонных помп, что повышает скорость достижения эффекта и устраняет необходимость приема за 20–30 минут до еды. Так, омепразол немедленного высвобождения (Омес® Инста) представляет собой комбинацию из порошка омепразола без энтерального покрытия и гидрокарбоната натрия, который защищает действующее вещество от разрушения при контакте с соляной кислотой. Быстрое развитие эффекта связано с активацией протонных помп через механизм обратной связи секреции соляной кислоты при повышении внутрижелудочного pH гидрокарбонатом натрия [34].

Более длительное нахождение ИПП в плазме крови можно обеспечить путем использования препаратов с модифицированным высвобождением. Оно реализовано в лекарственной форме декслансопразола, представляющего собой энантиомер лансопразола с модифицированным высвобождением. Лансопразол и его энантиомеры не отличаются по их способности ингибировать протонные помпы. Вместе с тем R-энантиомер (декслансопразол) после приема лансопразола внутрь составляет 80% от его концентрации в крови, обеспечивает снижение выведения и в пять раз увеличивает системное воздействие по сравнению с капсулами с S-энантиомером [35]. Декслансопразол с модифицированным высвобождением представляет собой лекарственную форму декслансопразола, в котором используется новая технология двойного замедленного высвобождения. Использование технологии двойного высвобождения позволяет разделить высвобождение препарата в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) на два этапа, благодаря чему он длительно остается в плазме и ингибирует вновь активированные протонные помпы. Капсулы декслансопра-

зола с технологией двойного высвобождения содержат смесь из двух типов гранул, каждый из которых обладает своим рН-зависимым профилем растворимости. Один тип гранул обеспечивает быстрое высвобождение препарата в проксимальной части двенадцатиперстной кишки, гранулы второго типа высвобождаются в дистальном отделе тонкой кишки. В результате фармакокинетический профиль декслансопрозола с использованием технологии двойного высвобождения характеризуется наличием двух пиков, в отличие от традиционных ИПП, для которых характерно наличие одного пика (рис. 1). Первый пик наблюдается через 1-2 часа после применения препарата, что соответствует пику концентрации при приеме лансопрозола (показатель t_{max}). Второй пик отмечается через 4-5 часов после приема декслансопрозола [36]. Декслансопро-

зол с использованием технологии двойного высвобождения характеризуется большей AUC и увеличением максимальной концентрации (C_{max}) при сравнении с лансопрозолом. Средние значения C_{max} и AUC декслансопрозола после одно- и многократного применения пропорциональны дозе препарата. Для декслансопрозола средние значения AUC были в 3-7 раз выше, а средние значения C_{max} – в 1,5-3 раза выше, чем для лансопрозола 30 мг.

Декслансопрозол обеспечивал более длительное воздействие препарата по сравнению с лансопрозолом 30 мг, о чем свидетельствует более позднее наступление t_{max} и существенное повышение концентрации препарата в плазме через 3-8 ч после его приема внутрь (рис. 2).

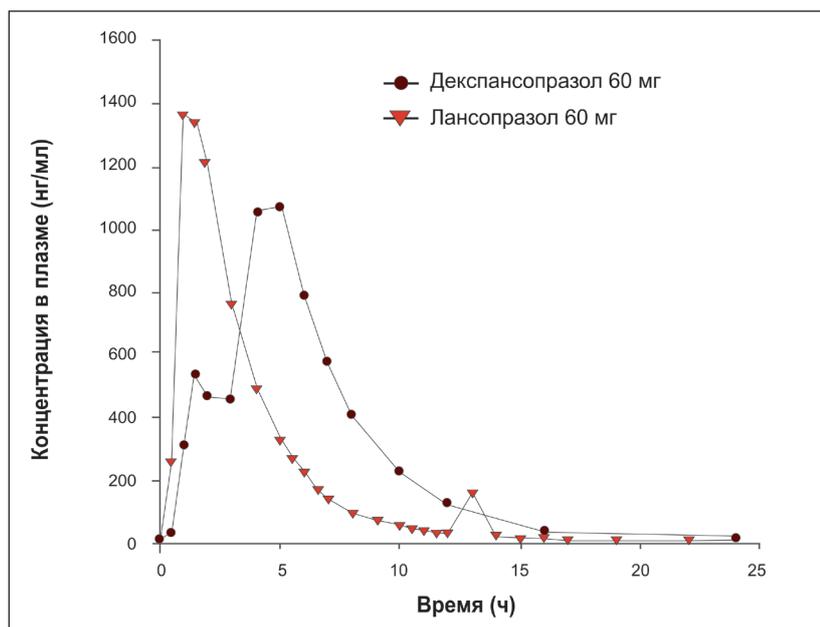


Рисунок 1 – График зависимости средней концентрации препарата в плазме от времени по результатам двух отдельных исследований по применению декслансопрозола в дозе 60 мг и лансопрозола в дозе 60 мг к 5-му дню у здоровых добровольцев. Первый подъем графика декспансопрозола соответствует пику концентрации лансопрозола, а время t_{max} сместилось приблизительно на 3 часа (адаптивно из Mayer M. D. и соавт., 2008) [36]

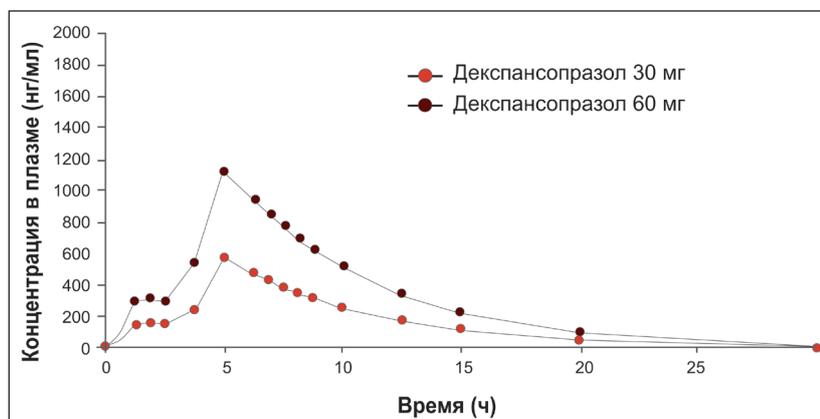


Рисунок 2 – Ожидаемые популяционные профили фармакокинетики декслансопрозола 30 и 60 мг у пациентов после приема внутрь (адаптировано из Zhang W. и соавт., 2007) [37]

Воздействие декслансопрозола на 5-й день сопоставимо с воздействием в 1-й день независимо от режима терапии, следовательно, фармакокинетика препарата после его приема внутрь не зависит от времени [37].

Следствием этого является удлинение среднего времени нахождения молекулы в системном кровотоке (MRT): для декслансопрозола с использованием технологии двойного высвобождения от 5,6 до 6,4 часа, для традиционной лекарственной формы лансопрозола с однократным высвобождением от 2,8 до 3,2 часа. Это указывает на то, что использование технологии двойного высвобождения позволяет повысить продолжительность воздействия за счет увеличения среднего времени всасывания [38]. Таким образом, декслансопрозол с использованием технологии двойного высвобождения обладает улучшенным фармакодинамическим профилем по сравнению с традиционными системами доставки лекарств, обычно используемыми в лекарственных формах ИПП.

Более длительное поддержание концентрации декслансопрозола в плазме обеспечивается его высвобождением на протяжении продолжительного времени, поскольку высвобождение препарата происходит в разных отделах ЖКТ в два этапа. Более длительное всасывание препарата не оказывало влияния на его период терминального полувыведения, а применение декслансопрозола один раз в день не приводило к значимой кумуляции [37]. У пациентов, получавших декслансопрозол на протяжении до 12 месяцев, наблюдалось повышение уровня гастрина сыворотки, характерное для ИПП, не зависевшее от дозы препарата [38]. Клинически значимых изменений лабораторных показателей, показателей жизнедеятельности и результатов биопсии желудка не наблюдалось [39].

Критерием клинической эффективности

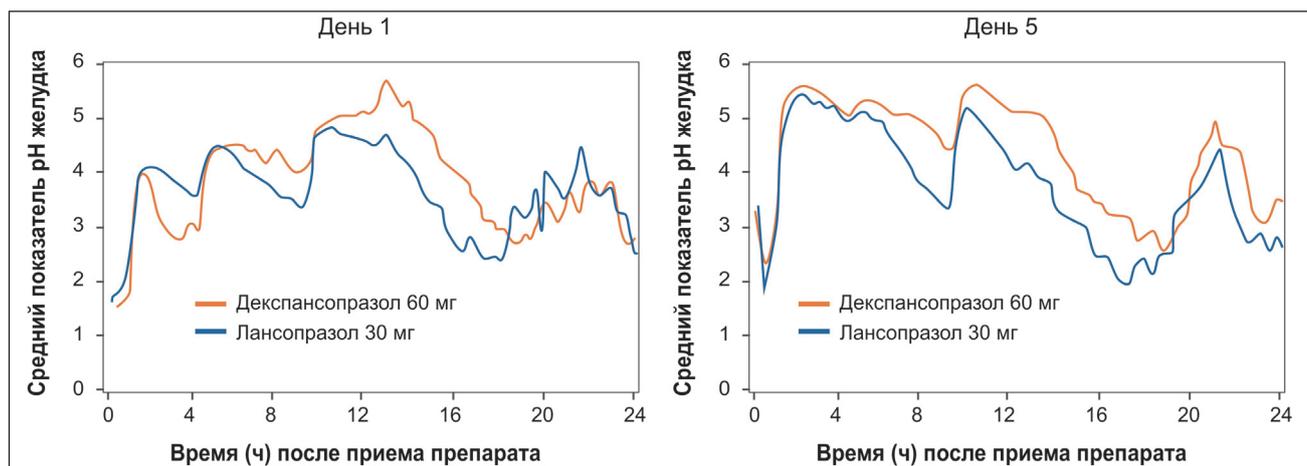


Рисунок 3 – Средняя pH желудка по результатам измерения для декслансопразола 60 мг и лансопразола 30 мг у здоровых добровольцев на 1-й и 5-й дни приема (адаптировано из Zhang W. и соавт., 2007) [37]

ности ИПП при лечении кислотозависимых заболеваний являются среднее значение pH и процент времени с pH >4 в теле желудка за 24 часа после приема препарата. После приема внутрь декслансопразола с технологией двойного высвобождения были отмечены достоверно более высокие показатели pH среднего и времени с pH >4, чем после приема лансопразола 30 мг (рис. 3). На 5-й день при применении декслансопразола отмечалось потенциально клинически значимое повышение среднего уровня pH (>0,5) и доли времени с pH 4 (более 10% за период от 16 до 24 часов). Таким образом, при использовании декслансопразола воздействие и pH-контроль были длительнее по сравнению с лансопразолом 30 мг [40]. Эмпирические модели на основе информационных критериев Akaike позволяют оценить соотношение между долей времени, когда концентрация препарата в плазме остается выше пороговой, и долей времени, на протяжении которого pH больше 4 после многократного применения декслансопразола и лансопразола внутрь [40]. В соответствии с этим критерием пороговая концентрация должна составлять 125 нг/мл [41]. При применении декслансопразола в дозах от 30 мг концентрация препарата в плазме крови была выше пороговой в 2–3 раза дольше, чем при использовании лансопразола в дозе 30 мг (рис. 4).

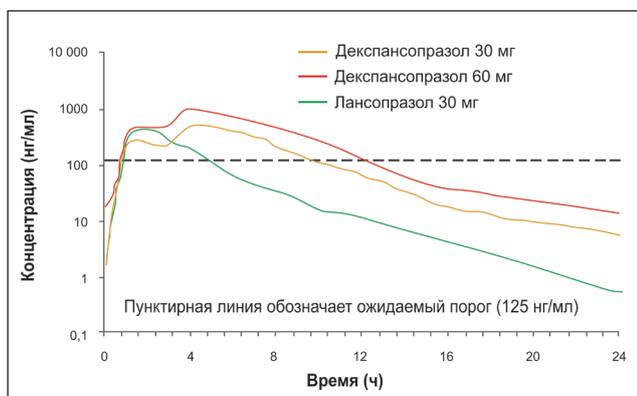


Рисунок 4 – График зависимости средней концентрации от времени для декслансопразола 30 и 60 мг и лансопразола 30 мг на основе анализа эмпирических моделей (адаптировано из Metz D. C. и соавт., 2009) [42]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление ИПП установило новый стандарт лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Несмотря на их эффективность, важной проблемой стало появление случаев недостаточного ответа на лечение. Понимание ключевых механизмов неэффективности ИПП поставило задачу их преодоления, для чего потребовалось появление лекарственной формы, однократный прием которой вне зависимости от приема пищи позволил бы длительно контролировать кислотопродукцию желудка. Декслансопразол – препарат Дексилант®, в котором реализован новый метод доставки действующего вещества, позволяет решить некоторые проблемы ИПП с традиционным методом доставки и повысить клиническую эффективность [42]. Особенностью лекарственной формы декслансопразола с технологией двойного высвобождения является наличие двух пиков концентрации в плазме крови, в результате чего терапевтическая концентрация препарата сохраняется дольше по сравнению с традиционной лекарственной формой лансопразола, позволяя оптимизировать воздействие препарата на внутрижелудочный pH и улучшить клинический ответ на лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vakil N., van Zanden S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus // *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 1900–1920.
2. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А., Бутов М.А., Еремина Е.Ю., Зинчук Л.И., Цуканов В.В. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» («МЭГРЕ») // *Терапевтический архив.* 2011; 1: 45–50.
3. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A. et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review // *Gut.* 2005; 54: 710–717.
4. Fletcher J., Wirz A., Young J., Vallance R., McColl K.E. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal // *Gastroenterology.* 2001; 121 (4): 775–783.

5. DeVault K.R., Castell D. O. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease // *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 190–200.
6. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Терапевтический архив.* 2014; 2: 76–80.
7. Van Pinxteren B., Numan M. E., Bonis P. A. et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastroesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; (4): CD002095.
8. Holtmann G., Adam B., Liebrechts T. Review article: the patient with gastro-oesophageal reflux disease—lifestyle advice and medication // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 20: 24–27.
9. Donnellan C., Preston C., Moayyedi P. et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library* 2009 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
10. Fass R. Persistent heartburn in a patient on proton-pump inhibitor // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 6: 393–400.
11. Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Машарова А. А., Фирсова Л. Д., Сильвестрова С. Ю. Факторы, влияющие на эффективность лечения ГЭРБ ингибиторами протонной помпы // *Терапевтический архив.* 2012; 2: 16–21.
12. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С. Пантопразол: значение и место в терапии кислотозависимых заболеваний // *Русский медицинский журнал.* 2010; 28: 1749–1753.
13. 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.
14. Gunaratnam N. T., Jessup T. P., Inadomi J. M., Lascewski D. P. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23: 1473–1477.
15. Sachs G., Shin J. M., Vagin O. et al. The gastric H, K ATPase as a drug target: past, present, and future // *J. Clin. Gastroenterol.* 2007; 41 (2): 226–242.
16. Berardi R. R. A critical evaluation of proton pump inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux disease // *Am J Manag Care.* 2000; 6 (9 Suppl): S491–505.
17. Hunt R. H., Armstrong D., James C. et al. Effect on intragastric pH of a PPI with a prolonged plasma half-life: comparison between tenatoprazole and esomeprazole on the duration of acid suppression in healthy male volunteers // *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 1949–1956.
18. Metz D. C., Ferron G. M., 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: 512–519.
19. McQuaid K., Laine L. Купирование изжоги с помощью ингибиторов протонной помпы: систематический обзор и метаанализ клинических испытаний // *Клин. гастроэнтерол. и гепатол. (русское издание).* 2008; 3: 184–192.
20. Бордин Д. С., Янова О. Б., Березина О. И., Трейман Е. В. Ингибиторы протонной помпы и альгинаты в первые дни лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: преимущества совместного приема // *Врач.* 2014; 10: 22–26.
21. 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): 20–24.
22. Fass R., Shapiro M., Dekel R., Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastroesophageal reflux disease — where next? // *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22: 79–94.
23. Bate C. M., Booth S. N., Crowe J. P., Hepworth-Jones B., Taylor M. D., Richardson P. D. 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: 501–507.
24. Kahrilas P. J., Shaheen N. J., Vaezi M. F. et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology.* 2008; 135: 1383–1391.
25. Claxton A. J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance // *Clin Ther.* 2001; 23: 1296–1310.
26. Heidelbaugh J. J., Goldberg K. L., Inadomi J. M. Overutilization of proton pump inhibitors: a review of cost-effectiveness and risk [corrected] // *Am J Gastroenterol.* 2009; 104 (Suppl 2): S27–S32.
27. Лазебник Л.Б., Бордин Д. С., Машарова А. А. Длительная терапия ингибиторами протонной помпы: баланс пользы и рисков // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010; 9: 3–8.
28. 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.
29. Abelo A., Andersson T. B., Antonsson M., Naudot A. K., Skanberg I., Weidolf L. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes // *Drug Metab Dispos.* 2000; 28: 966–972.
30. Miner P., Katz P., Chen Y., Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study // *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 2616–2620.
31. Jones R., Patrikios T. The effectiveness of esomeprazole 40 mg in patients with persistent symptoms of gastro-oesophageal reflux disease following treatment with a full dose proton pump inhibitor // *Int J Clin Pract.* 2008; 62 (12): 1844–1850.
32. Tonini M., DeGiorgio R., DePonti F. Novel therapeutic strategies in acid-related disorders // *Expert Opin Ther Patents.* 2003; 13: 639–649.
33. Scarpignato C., Pelosini I., Di Mario F. Acid suppression therapy: where do we go from here? // *Dig Dis.* 2006; 24: 11–46.
34. Howden C. W. Review article: immediate-release proton-pump inhibitor therapy — potential advantages // *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22 (Suppl 3): 25–30.
35. Katsuki H., Yagi H., Arimori K. et al. Determination of R (+)- and S (-)-lansoprazole using chiral stationary-phase liquid chromatography and their enantioselective pharmacokinetics in humans // *Pharm Res.* 1996; 13: 611–615.
36. Mayer M. D., Vakily M., Witt G., Mulford D. J. The pharmacokinetics of TAK-390 MR 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): A176.

37. Zhang W., Wu J., Atkinson S. 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-390 MR) and 30 mg oral doses of lansoprazole in healthy subjects // Gastroenterology. 2007; 132 (suppl 52): A487.

38. Vakily M., Zhang W., Wu J., Atkinson S., 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: 627–638.

39. Metz D. C., Howden C. W., Perez M. C., Larsen L. M., 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 esophagitis // Aliment Pharmacol Ther. 2009; 29: 742–754.

40. Akaike H. A new look at the statistical model identification // IEEE Transactions on Automatic Control. 1974; 19: 716–723.

41. 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): S124.

42. 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 (9): 928–937.

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Д.С. БОРДИН

Гастроэнтерология орталық ғылыми-зерттеу институты, Мәскеу денсаулық сақтау мемлекеттік бюджеттік мекемесі, Мәскеу денсаулық сақтау департаментінің мәскеулік клиникалық ғылыми-практикалық орталығы, РФ, Мәскеу қаласы

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬДІ РЕФЛЮКСТІ АУРУЫНА ШАЛДЫҚҚАН НАУҚАСТА ПРОТОНДЫ ПОМПА ИНГИБИТОРЛАРЫНЫҢ ТИІМДІЛІГІН АРТТЫРУДАҒЫ ЖАҢА ҰСТАНЫМ

Гастроэзофагеальді рефлюксті ауруды емдеуде протонды помпа ингибиторлары анағұрлым тиімді. Модифицирленген түрде босатылатын капсула түріндегі декслансопразолдың фармакокинетика мен фармадинамикасының ерекшеліктері тағамның қай кезде қабылдануына қатыссыз бір реттік доза кезінде қышқылды өнім бақылауын жақсартады.

Негізгі сөздер: *гастро эзофагеальді рефлюксті ауру, гастроэнтерология, гепатология, декслансопразол, протон помпасының ингибиторлары, коллоквиум, қосарлап босату технологиясы.*

S U M M A R Y

D.S. BORDIN

CSRIG SBHI Moscow Scientific-Practical Center of the Moscow City Health Department, Russian Federation

NEW APPROACH TO ENHANCEMENT OF PROTON PUMP INHIBITOR EFFICIENCY IN PATIENTS SUFFERING FROM GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Proton pump inhibitors are the most efficient for treatment of gastroesophageal reflux disease. Characteristics of pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole in the form of capsules with modified release improve acid-production control in single batching, regardless of the meal.

Key words: *Gastro esophageal reflux disease, Gastroenterology, Hepatology, Dexlansoprazole, Proton pump inhibitors, Colloquium, Binary release technology.*