

10.21518/2079-701X-2018-3-32-41

Н.В. ТОПЧИЙ, к.м.н., А.С. ТОПОРКОВ, к.м.н.

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ; Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Москва

# СТРАТЕГИЯ ВЫБОРА ИНГИБИТОРА ПРОТОННОЙ ПОМПЫ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ДЕКСЛАНСОПРАЗОЛА

## В ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Гибкость дозирования в сочетании с увеличением продолжительности поддержания терапевтической концентрации в плазме декслансопразола с модифицированным высвобождением и длительным подавлением секреции кислоты после приема препарата позволяет предположить, что декслансопразол обладает рядом преимуществ для пациентов с кислото-зависимыми заболеваниями. Фармакокинетический профиль декслансопразола характеризуется наличием двух пиков  $T_{max}$  через 1–2 и 4–5 ч после приема препарата и обеспечивает устойчивую концентрацию его в крови. Эффективность декслансопразола в рамках терапии различных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни была подтверждена несколькими рандомизированными контролируемые клиническими исследованиями.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, приверженность пациентов терапии, декслансопразол.

N. V.TOPCHIIY, PhD in medicine, A.S.TOPORKOV, PhD in medicine

Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education; Association of General Practitioners (Family Physicians) of the Russian Federation Russian Gastroenterological Association

THE STRATEGY FOR CHOOSING A NEW-GENERATION PROTON PUMP INHIBITOR DEXLANSOPRAZOLE IN THE TREATMENT OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

The flexible dosage form combined with the increased maintenance of a therapeutic dexlansoprazole concentration in plasma with a modified release and prolonged inhibition of acid secretion after administration of the drug suggests that dexlansoprazole has several advantages for patients with acid-dependent diseases. The pharmacokinetic profile of dexlansoprazole is characterized by two  $T_{max}$  peaks in 1–2 and 4–5 hours after administrating the drug and ensures a stable concentration of it in the blood. The efficacy of dexlansoprazole in the treatment of various forms of gastroesophageal reflux disease has been confirmed by several randomized controlled clinical trials.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, patient adherence to therapy, dexlansoprazole.

**Ж**алобы на диспепсию предъявляют 75% пациентов на приеме у гастроэнтеролога, 25% – на приеме у амбулаторного терапевта или врача общей практики. При этом в термин «диспепсия» врач включает симптомы, вызванные нарушением пищеварения: тошнота, изжога, отрыжка, неприятные ощущения в верхних отделах живота и в нижних отделах грудной клетки, чувство переполнения или тяжести в эпигастрии, метеоризм. К сожалению, не всегда четко пациенты обозначают и разделяют такие термины, как тошнота и рвота. Многие пациенты не могут определить наличие у них изжоги, ссылаясь на отсутствие четких представлений об этом ощущении. Часто вместо изжоги пациенты отмечают наличие регургитации или неприятного, в основном кислого, привкуса во рту. Таким образом, изжога, которая является «визиткой» гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), далеко не всегда может быть учтена при анкетировании пациентов, что требует от врачей применения во время приема дополнительных целенаправленных вопросов и существенно затрудняет определение истинной частоты ГЭРБ и изжоги в популяции. Кроме того, изучение истинной распространенности

ГЭРБ и изжоги в популяции затруднено из-за отсутствия возможности повсеместного суточного мониторинга pH в амбулаторной практике. Таким образом, истинная распространенность ГЭРБ в несколько раз превышает все данные статистики, что обусловлено высокой вариабельностью симптомов и недостаточной обращаемостью пациентов за медицинской помощью [4]. Однако раннее выявление и адекватная терапия ГЭРБ не только важны для улучшения качества жизни пациента, но и являются важным компонентом канцеропревенции аденокарциномы пищевода, хронизации воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Пациенты, страдающие ГЭРБ, имеют более высокий риск развития аденокарциномы желудка по сравнению со здоровыми лицами, причем этот риск возрастает с увеличением частоты и интенсивности симптомов ГЭРБ.

В основе развития ГЭРБ лежит нарушение функции, а иногда и структуры как самого пищевода, так и нижнего пищеводного сфинктера. Аномалии пищевода могут быть врожденными: атрезия пищевода, трахеопищеводный свищ, врожденные кисты и аберрантные ткани в пищеводе. Приобретенные структурные аномалии пищевода

включают дивертикулы, кольцо Шацкого, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, синдром Мэллори – Вейса и синдром Бурхаве, а также рубцовые изменения пищевода после химических ожогов [4, 7]. Нарушение функции нижнего пищеводного сфинктера заключается в снижении давления в нем и в значительном учащении спонтанных расслаблений. При сопутствующих нарушениях опорожнения желудка и повышении внутрибрюшного давления это способствует появлению большого количества двигательных гастроэзофагеальных рефлюксов. Рефлюктат (соляная кислота, пепсин, желчь, панкреатические ферменты, фосфолипиды) оказывает повреждающее действие на слизистую оболочку (СО) пищевода вследствие снижения ее резистентности и нарушения пищеводного клиренса. Тонус нижнего пищеводного сфинктера снижается при воздействии некоторых лекарственных средств (нитраты, нитриты, аспирин, нестероидные противовоспалительные средства, метилксантины, антихолинергические, седативные и снотворные средства, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, фентоламин, морфин, дофамин, прогестерон и др.), а также при курении. Ряд пищевых продуктов также снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера: кофе, шоколад, томаты, цитрусовые, зеленый лук, чеснок, жиры, мятная эссенция. Расслабляющим действием на нижний пищеводный сфинктер обладает алкоголь, в том числе и такие напитки, как шампанское, пиво, сидр. Провоцировать или усиливать изжогу могут слишком горячие или слишком холодные напитки, сутулость, привычка лежать после еды, прием пищи непосредственно перед сном, подъем тяжестей, натуживание, тугие ремни, пояса одежды. Снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера может быть связано также с непосредственным поражением циркулярной мышцы (склеродермия), воздействием простагландинов при воспалительном процессе любой локализации [7]. Расслаблению нижнего пищеводного сфинктера способствуют ожирение, беременность. Склеродермия и связанная с нею ГЭРБ являются повышенным риском развития рака пищевода. Вторичные нарушения моторики пищевода могут встречаться и при других заболеваниях, таких как сахарный диабет, алкоголизм и некоторые психические расстройства [4]. Развернутая клиническая и эндоскопическая картина ГЭРБ обусловлена развитием воспалительных изменений СО дистального отдела пищевода. Важное диагностическое значение имеет выявление других симптомов ГЭРБ: кислой или горькой отрыжки, повышенного количества жидкости во рту, появление одинофагии. Боли в грудной клетке по типу стенокардии, чувство переполнения после еды, охриплость голоса, боли в горле, горечь во рту, неприятный запах изо рта, икота также могут быть атипичными симптомами ГЭРБ. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что распространенность боли в прекардиальной области, не связанной с коронарными проблемами, достигает 25% [31]. Так, при наблюдении в течение 1 года врачами общей практики Великобритании 13 740 пациентов с впервые возникшей болью в прекардиальной области и 20 000 пациентов контрольной группы без болевых ощущений в области грудной клетки отношение рисков (ОР) развития ишемической

болезни сердца и сердечной недостаточности составили соответственно 14,9 и 4,7. При этом у пациентов с болями в прекардиальной области вероятность выявления ГЭРБ (ОР 3,0), диспепсии (ОР 2,7) или язвенной болезни (ОР 3,0) была выше, чем у пациентов контрольной группы [10]. В крупном исследовании ProGERD некардиальная боль в грудной клетке встречалась у 14,5% из 6 215 пациентов с симптомами рефлюкса. При этом назначение ИПП в качестве терапии ГЭРБ привело к значимому уменьшению по сравнению с плацебо дневной боли ( $p = 0,03$ ) и доли дней присутствия прекардиальной боли ( $p = 0,006$ ) [19]. Достоверно связанными с ГЭРБ считаются такие симптомы, как рефлюкс-кашель, хронический бронхит, повторные пневмонии, рефлюкс-ларингит, рефлюкс-астма, рефлюкс-кариес, гипохромная железодефицитная анемия [5]. Анализ проведенного крупного исследования ProGERD показал, что у 13% пациентов с изжогой развивается хронический кашель, у 10,4% имеются заболевания гортани, а 5% страдают приступами астмы. Преимущество препаратов для терапии ГЭРБ у пациентов с плохо контролируемой астмой продемонстрировано в данном исследовании, изучавшем роль ряда факторов и терапевтических вмешательств в лечении астмы. В то время как терапия ингаляционными глюкокортикоидами приводила к контролю астмы лишь у части больных, применение препаратов для лечения ГЭРБ оказалось эффективным у большинства пациентов [19]. Среди вероятно связанных с ГЭРБ симптомов выделяют фарингит, синусит, идиопатический легочный фиброз, рецидивирующий отит. Диспепсия, изжога при ГЭРБ значительно ограничивают повседневную деятельность пациентов и эффективность их работы. Так, опрос 136 работающих пациентов, обратившихся к врачу по поводу изжоги, показал, что средняя длительность отсутствия опрошенных на рабочем месте составила от 0,4 до 7 ч/нед (в среднем 2,5 ч/нед) и коррелировала со степенью интенсивности изжоги. Эффективность труда опрошенных пациентов была снижена в среднем на 23%, эффективность их повседневной деятельности была снижена на 30%. На фоне изжоги пациенты отмечали уменьшение удовольствия от еды, влияние изжоги на такие аспекты повседневной жизни, как занятие спортом, туризм, работа в саду, общение с детьми, сексуальная жизнь [33]. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) является основным методом диагностики ГЭРБ, в том числе и эндоскопически негативной стадии. ЭГДС позволяет подтвердить наличие рефлюкс-эзофагита, оценить степень его тяжести и осуществить забор материала для гистологического исследования. Повреждение СО пищевода и появление симптомов ГЭРБ является следствием воздействия соляной кислоты и пепсина. Активность пепсина желудочного сока зависит от pH и резко снижается при увеличении pH выше 4. Таким образом, СО пищевода наиболее подвержена повреждению соляной кислотой и пепсином при pH меньше 4. Выявляемое при внутрипищеводной pH-метрии количество патологических гастроэзофагеальных рефлюксов и их длительность при значении pH ниже 4 четко коррелируют с тяжестью повреждения СО пищевода. Так, эзофагит может не выявляться эндоскопически при внутрипищеводном pH ниже 4

в течение 5–10% времени суток, при 10–15% времени наблюдаются характерные воспалительные изменения СО и эрозии пищевода, а при 15–20% от времени мониторинга – язвенные поражения. Продолжительность закисления дистального отдела пищевода более 20% времени суток ведет к тяжелым циркулярным поражениям [7]. У здоровых лиц давление в зоне нижнего пищеводного сфинктера составляет  $20,8 \pm 3$  мм рт. ст. У больных ГЭРБ эти цифры снижаются до  $8,9 \pm 2,3$  мм рт. ст. Омепразоловый тест используется для диагностики внепищеводных проявлений ГЭРБ. Он основан на возможности уменьшения или купирования внепищеводных симптомов, связанных с ГЭРБ, и может проводиться не только гастроэнтерологами амбулаторного звена, но и врачами-терапевтами участковыми, врачами общей практики. Эффективный контроль внутригастрального и внутрипищеводного рН с поддержанием его выше критического уровня 4 является необходимым условием предотвращения агрессивного воздействия пепсина на СО пищевода.

Общепризнанным базисным средством фармакотерапии ГЭРБ являются антисекреторные препараты класса ингибиторов протонной помпы (ИПП). Ингибиторы протонной помпы подавляют секрецию ионов водорода в желудке путем ингибирования фермента (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-АТФазы (протонной помпы) на секреторной поверхности париетальных клеток желудка, что приводит к выраженному снижению секреции кислоты в желудке с последующим длительным повышением уровня рН желудка. Кислото-супрессивный эффект ИПП по отношению как к базальной, так и к стимулированной секреции может длиться до 24 ч и более. Показано, что однократный прием ИПП в средней терапевтической дозе приводит к угнетению желудочной кислотопродукции на 80–98%, что существенно больше по сравнению с блокаторами гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов – 4,17. Более высокая эффективность ИПП при терапии ГЭРБ по сравнению с блокаторами гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов была продемонстрирована в ряде клинических исследований и метаанализах [11, 17]. В большинстве случаев применение ИПП эффективно купирует симптомы ГЭРБ, способствует заживлению эрозивно-язвенных повреждений пищевода и предотвращает осложнения [6, 10, 15]. Однако в ряде случаев встречается рефрактерная ГЭРБ, предположительно обусловленная вариативной эффективностью ИПП для различных пациентов, с эпизодами ночного кислотного прорыва, которые характеризуются снижением интрагастрального рН < 4,0 в ночное время продолжительностью более часа [9, 20]. По данным отечественных авторов, 20% пациентов, получающих адекватную терапию ИПП, продолжают испытывать эпизоды ночного кислотного прорыва, что нередко требует корректировки назначенного лечения [4]. Однако зарубежные данные свидетельствуют о наличии ночных симптомов в 89% случаях среди пациентов с симптомами ГЭРБ [34–37]. В результате этого снижается качество жизни и значительно ухудшается качество сна, приводящее к дневной сонливости, снижению работоспособности и ухудшению способности выполнять обычные повседневные обязанности [38–41]. В проведенном под

эгидой Американской гастроэнтерологической ассоциации исследовании Gallup показано, что большинство пациентов с ГЭРБ не были полностью удовлетворены принимаемыми безрецептурными или выписанными им препаратами из-за сохраняющихся ночных симптомов [37]. Помимо нарушений качества жизни, сна и трудоспособности, пациенты с ночными симптомами ГЭРБ имеют ряд определенных рисков: развитие аденокарциномы пищевода, развитие внепищеводных проявлений ГЭРБ во время сна, таких как ларингоспазм, ларингологический кашель, бронхиальная астма, не купирующаяся бронходилататорами, стенокардия, имитация стенокардии, а также рефлекторное апноэ во время сна [42–46]. При терапии таких пациентов необходимо назначать ИПП, максимально длительно поддерживающие рН более 4 в течение суток.

Еще одной проблемой при выборе ИПП является межлекарственное взаимодействие. Известно, что ИПП метаболизируются в микросомах печени с участием цитохрома P450 – CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4; при этом наблюдается конкуренция с другими субстратами. Ген CYP2C19 отличается полиморфизмом, что влияет на выраженность терапевтического эффекта ИПП, участвует в метаболизме многих лекарств. Один из важнейших аспектов применения ИПП – вероятность снижения эффекта антитромбоцитарного препарата клопидогрела за счет конкуренции за взаимодействие с CYP2C19 и снижения скорости образования активных метаболитов клопидогрела. По выраженности угнетения функции CYP2C19 лидирует лансопризол, далее следуют омепразол, эзомепразол, рабепразол и пантопризол. Существенно варьирует активность и гена CYP3A4, который также играет важную роль в метаболизме лекарств. CYP3A4 экспрессируется также на апикальной мембране кишечного эпителия, что может влиять на биодоступность лекарств и «эффект первого прохождения через печень» [2]. Биодоступность ИПП заметно изменяется у лиц гомозиготных носителей мутантного гена CYP2C19 (медленные метаболитаторы) по сравнению с гетерозиготными носителями мутантного гена и гомозиготным и носителями дикого гена CYP2C19 с высокой активностью (быстрые метаболитаторы). Это различие в биодоступности ИПП весьма актуально для жителей европейских стран, среди которых согласно результатам исследований 2–6% популяции являются медленными метаболитаторами, а 70% – быстрыми метаболитаторами [1, 12]. В условиях ограничения возможности проведения рутинного генетического тестирования перед выбором ИПП следует отдавать предпочтение препаратам, биодоступность которых зависит в меньшей мере от типа метаболизма [1, 12]. На фармакокинетику ИПП влияет соотношение содержания лево(S)- и право(R и D)-стереоизомеров действующей молекулы. Так, создание эзомепразола – левовращающего изомера омепразола – способствовало уменьшению различий в биодоступности и эффективности препарата у «быстрых» и «медленных» метаболитаторов [2, 8]. Особенность при преобладании определенного стереоизомера влиять на длительность поддержания терапевтической концентрации в плазме учитывалась при создании деклансопризола – правовращающего изоме-

ра лансопризола [2, 8]. Деклансопризол (Дексилант) был зарегистрирован в России в 2014 г. и представляет собой R-энантиомер молекулы лансопризола [3, 4, 13]. После перорального приема R-энантиомер лансопризола деклансопризол составляет > 80% препарата в крови, характеризуется более низким клиренсом и в пять раз более выраженным системным действием по сравнению с S-энантиомером [16, 33]. Метаболизм лансопризола как рацемата (смесь энантиомеров) происходит под действием как CYP2C19, так и CYP3A4 примерно в равной степени [13]. Для более длительного поддержания концентрации в плазме деклансопризола и продолжительного снижения кислотности желудочного сока была предложена инновационная технология двойного высвобождения активного вещества, которая обеспечивает длительное подавление продукции соляной кислоты в желудке. Такая технология предусматривает наличие гранул с различной растворимостью в зависимости от pH и высвобождение действующего

средства сначала в проксимальном отделе тонкого кишечника, а через несколько часов в дистальном. Технология двойного высвобождения деклансопризола обеспечивает существенное увеличение площади под фармакокинетической кривой и пролонгированное присутствие препарата в плазме крови по сравнению с ИПП с традиционным высвобождением – эзомепразолом (рис. 1 А и Б).

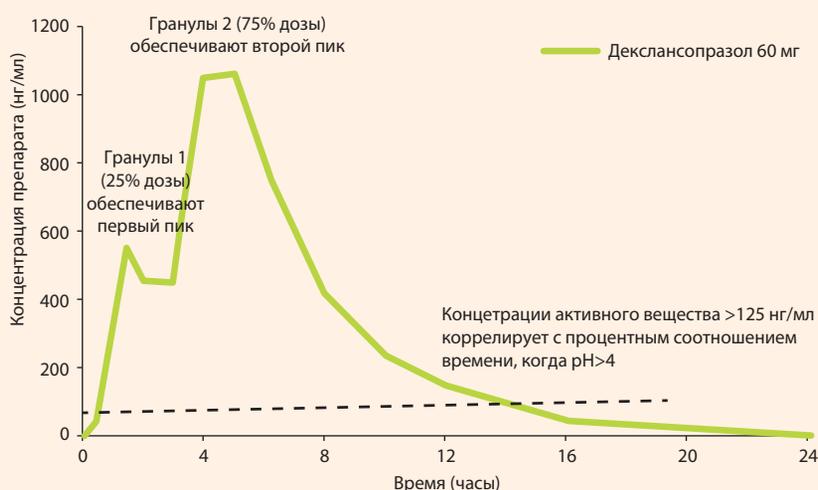
Площадь под фармакокинетической кривой (AUC) коррелирует с продолжительностью антисекреторного эффекта ИПП и отражает количество препарата, достигшего протонной помпы (биодоступность). Фармакокинетический профиль деклансопризола характеризуется наличием двух пиков T<sub>max</sub> через 1–2 и 4–5 ч после приема препарата и обеспечивает устойчивую концентрацию его в крови до 6,4 ч, в то время как традиционная лекарственная форма лансопризола с однократным высвобождением обеспечивает устойчивую концентрацию препарата в крови только до 2,8–3,2 ч [24, 32]. Аналогичные результа-

**Рисунок 1. Технология двойного высвобождения деклансопризола**

А

График зависимости концентрации деклансопризола с модифицированным высвобождением активного вещества от времени характеризуется наличием двух отдельных пиков. Профиль зависимости средней концентрации в плазме от времени (92 здоровых добровольца; 5-й день)

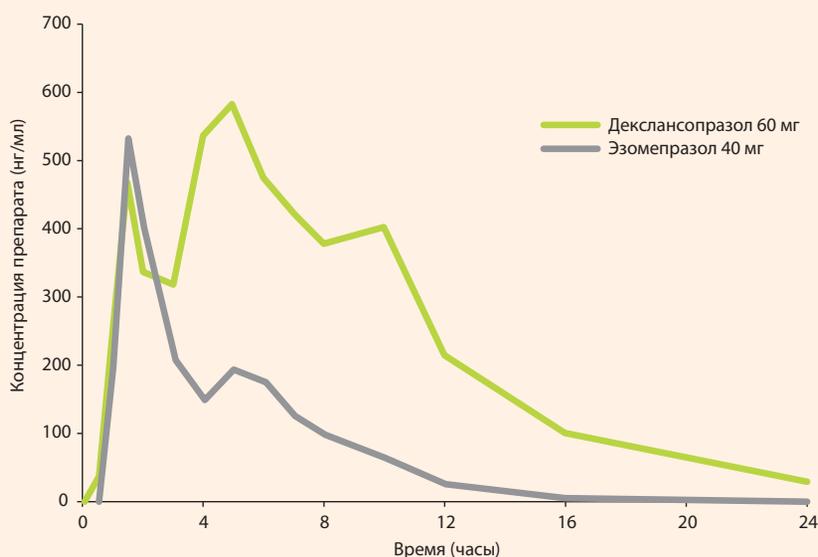
Адаптировано из: 1. Vakily M, et al. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25: 627–38; 2. Wu J, et al. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(Suppl 2): S124



Б

Сывороточная концентрация деклансопризола сохраняется достоверно выше, чем у эзомепразола. График зависимости средней концентрации от времени (44 здоровых добровольца; однократный прием)

Адаптировано из: Kukulka M, et al. *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



ты демонстрируются и при сравнении профиля концентрации декслансопразола в крови с эзомепразолом, что позволяет декслансопрозолу обеспечивать более длительное снижение кислотной продукции по сравнению с эзомепразолом, особенно ночью, снижая при этом риск ночных кислотных прорывов (рис. 1 б, рис. 2) [4, 9]. Так, в рандомизированном одноцентровом открытом исследовании с перекрестным дизайном и двумя периодами сравнивали фармакодинамические эффекты однократного приема декслансопразола с модифицированным высвобождением 60 мг и эзомепразола 40 мг на 24-часовой профиль рН желудка у здоровых взрослых. В течение 24-часового периода после приема препарата средний процент времени с рН желудка > 4 составил 58% для декслансопразола по сравнению с 48% для эзомепразола; отличия были статистически значимыми ( $p = 0,003$ ). Также спустя > 12–24 ч после приема препарата средний процент времени с рН желудка > 4 был 60% после приема декслансопразола и 42% после приема эзомепразола, отличия были статистически значимыми ( $p = 0,001$ ). В течение 0–12 ч после приема препарата средний процент времени с рН > 4 для декслансопразола и эзомепразола составил 56 и 53% соответственно, и отличия не были статистически значимыми. За 24-часовой период после приема препарата средний уровень рН желудка для декслансопразола составил 4,3 по сравнению с 3,7 для эзомепразола, и отличия были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). Кроме того, спустя > 12–24 ч после приема препарата средний уровень рН желудка составил 4,5 для декслансопразола и 3,5 для эзомепразола; отличия были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). В течение 0–12 ч после приема препарата средний уровень рН желудка для декслансопразола был 4,2 по сравнению с 3,9 для эзомепразола, и отличия не были статистически значимыми (рис. 2).

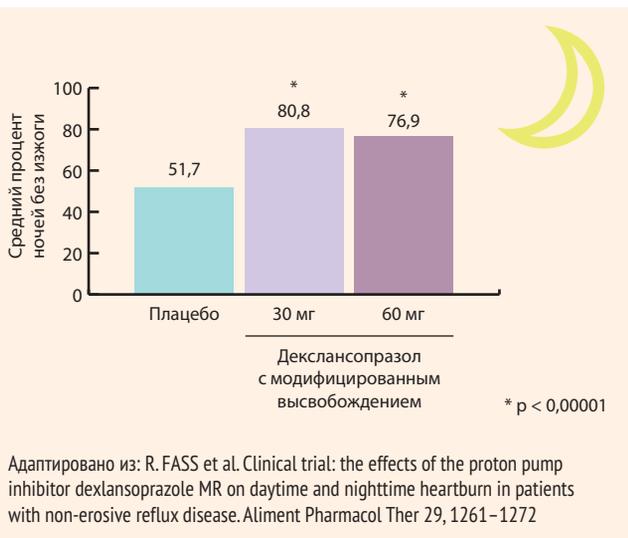
Особенно важно для предотвращения ночных кислотных прорывов, поскольку при декслансопрозоле снижение рН до 3,8, а на эзомепразоле лишь до 2,2. Результаты данного исследования показывают, что технология двойного высвобождения декслансопразола с модифицированным высвобождением приводит к пролонгированию контроля секреции кислоты в желудке в 1-й день по сравнению с эзомепразолом отсроченного высвобождения. После утреннего приема каждого препарата прием декслансопразола с модифицированным высвобождением характеризовался пролонгированным периодом фармакодинамической активности в течение последующих 0–24 ч, в основном за счет значимых отличий на протяжении > 12–24 ч после приема по сравнению с эзомепразолом. Два ингибитора протонной помпы показали сопоставимую фармакодинамическую активность в течение 0–12 ч после приема. Таким образом, однократный прием декслансопразола с модифицированным высвобождением в дозе 60 мг обеспечивал статистически значимо лучше контроль рН в течение всего 24-часового периода после приема препарата по сравнению с однократной дозой эзомепразола 40 мг. Это отличие было в основном обусловлено статистически значимым большим контролем рН после приема декслансопразола с модифицированным высвобождением по сравнению с эзомепразолом спустя > 12–24 ч после приема препаратов (рис. 2) [21].

Потенциальные преимущества декслансопразола с модифицированным высвобождением по сравнению с лансопрозолем обусловлены высокой эффективностью и переносимостью декслансопразола. Эффективность декслансопразола в терапии ГЭРБ была доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях. В проведенном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 4 нед. 947 пациентов

**Рисунок 2.** Дексилант® в отличие от эзомепразола поддерживает рН > 4 в течение суток, в том числе препятствует наступлению ночных кислотных прорывов. Средние значения интрагастрального рН в течение 24 ч после приема однократной дозы декслансопразола составили 4,3, а у эзомепразола – 3,7 ( $p < 0,001$ )



**Рисунок 3. Дексилант® (декслансопризол) купирует не только дневную, но и ночную изжогу**



с неэрозивной рефлюксной болезнью были рандомизированы в группы терапии декслансопризолом с модифицированным высвобождением 30 мг, 60 мг и плацебо один раз в день. Оценивались выраженность симптомов, процент 24-часовых дней (суток) без изжоги (первичная конечная точка) и ночей без изжоги (вторичная конечная точка) на основании валидизированных опросников по оценке качества жизни и дневников пациентов. На фоне терапии декслансопризолом с модифицированным высвобождением средний процент 24-часовых дней без изжоги (54,9 и 50,0% для дозы 30 и 60 мг по сравнению с 17,5% для плацебо,  $p < 0,00001$ ) и ночей без изжоги (80,8 и 76,9% по сравнению с 51,7%,  $p < 0,00001$  для плацебо) был статистически значимо больше по сравнению с плацебо (рис. 3). Терапия декслансопризолом с модифицированным высвобождением также сопровождалась уменьшением выраженности симптомов. Улучшение качества жизни у пациентов, получавших декслансопризол с модифицированным высвобождением, соответствовало клиническим критериям эффективности, благодаря поддержанию среднесуточного pH > 4. Доля пациентов, у кого развились нежелательные явления на фоне терапии, была сопоставима между группами [15, 33]. Таким образом, пролонгированный профиль антисекреторного действия декслансопризола позволяет рекомендовать его как эффективное средство терапии при ГЭРБ даже при однократном приеме препарата. В другом многоцентровом одностороннем слепом исследовании оценивалась эффективность декслансопризола с модифицированным высвобождением 30 мг один раз в день в поддержании контроля над изжогой у пациентов, достигших эффективного купирования изжоги при приеме ИПП два раза в день. Пациенты заполняли электронные дневники, а также в начале и в конце исследования – опросник качества жизни у пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (PAGI-QOL) и опросник выраженности симптомов

у пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (PAGI-SYM) для оценки динамики качества жизни и выраженности симптомов. Первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов, у которых изжога оставалась хорошо контролируемой после перевода с терапии ИПП два раза в день на прием деклансопризола с модифицированным высвобождением 30 мг один раз в день на протяжении последних 4 нед. терапии. Изжога была определена как хорошо контролируемая, если в течение последних 4 нед. периода лечения симптомы возникали в среднем 1 раз в неделю или реже. Вторичным критерием эффективности служила динамика к 6-й нед. по сравнению с исходными показателями по каждой из подшкал и суммы баллов по опросникам PAGI-QOL и PAGI-SYM у пациентов с сохраняющейся хорошо контролируемой изжогой при переводе на деклансопризол с модифицированным высвобождением один раз в день. Опросники PAGI-QOL и PAGI-SYM являются валидизированными опросниками, позволяющими оценить качество жизни и тяжесть многочисленных симптомов соответственно у больных с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в том числе ГЭРБ, в течение 2 нед., предшествующих визиту. Баллы по опроснику PAGI-QOL и по подшкалам составляют от 0 (самое низкое качество жизни) до 5 (самое высокое качество жизни). Сумма баллов по опроснику PAGI-SYM и по подшкалам составляет от 0 (нет симптомов) до 5 (очень тяжелые симптомы). Из 96% пациентов когорты FAS ( $n = 137$ ) 90% или более были привержены ведению дневников. Основной показатель эффективности доли пациентов, у которых изжога осталась хорошо контролируемой после перевода с текущей терапии ИПП два раза в день на деклансопризол с модифицированным высвобождением 30 мг один раз в день, был достигнут у 88% пациентов из когорты FAS (95% ДИ 82,7–93,4%;  $n = 125$ ).

**Пролонгированный профиль антисекреторного действия деклансопризола позволяет рекомендовать его как эффективное средство терапии при ГЭРБ даже при однократном приеме препарата**

Независимо от исходного ИПП, не менее чем у 84% пациентов изжога оставалась хорошо контролируемой после смены терапии. Среди пациентов с ГЭРБ, у которых изжога была хорошо контролируемой на терапии ИПП с приемом два раза в день, подавляющее большинство из них были успешно переведены на однократный прием деклансопризола с модифицированным высвобождением 30 мг. Перевод на терапию деклансопризолом с модифицированным высвобождением 30 мг один раз в день хорошо переносился и не вызывал каких-либо серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением. Понижающую терапию при ведении пациентов с ГЭРБ, достигших хорошего контроля изжоги на режиме приема ИПП два раза в день, авторы рассматривали как возможность сократить расходы, возможно, улучшить

приверженность терапии и снизить риск побочных эффектов, связанных с применением высоких доз ИПП [16]. С учетом факта снижения приверженности к терапии и досрочного ее прекращения при приеме ИПП два раза в день, прием декслансопразола один раз в день может способствовать улучшению комплаенса [4].

**Применение декслансопразола обеспечивает эффективный контроль над изжогой в течение суток, полное и стойкое заживление эрозий и язв (в 92–93% случаев) в 8-й нед. терапии и поддержание длительной стойкой ремиссии эрозивного эзофагита**

Эффективность декслансопразола с модифицированным высвобождением 30 мг по сравнению с плацебо для купирования ночной изжоги была показана в проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с параллельным дизайном длительностью 4 нед. В исследование были включены пациенты – мужчины и женщины в возрасте 18–66 лет с ночной изжогой и нарушениями сна в анамнезе, связанными с ГЭРБ, ранее ответившие на антисекреторную терапию (ИПП, антагонисты  $H_2$ -рецепторов или любой другой вид антацидной терапии). Первичной целью исследования определялась оценка эффективности декслансопразола, вторичной целью – оценка безопасности и эффективности декслансопразола с модифицированным высвобождением 30 мг по сравнению с плацебо для уменьшения нарушений сна, связанных с ГЭРБ, и улучшения качества жизни. На протяжении 4 нед. лечения пациенты фиксировали сведения о симптомах ежедневно в электронных дневниках, также заполняли Питсбургский опросник качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) для оценки качества сна, Опросник тяжести и воздействия ночных симптомов ГЭРБ (Nocturnal Gastroesophageal Reflux Disease Symptom Severity and Impact Questionnaire, N-GSSIQ) и Опросник нарушения трудоспособности и повседневной деятельности (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI): опросник состояния здоровья, позволяющий оценить снижение производительности труда из-за нарушений сна, связанных с ГЭРБ. Первичная конечная точка – процент ночей без изжоги, по данным дневников, был значимо выше у пациентов, получающих декслансопразол с модифицированным высвобождением 30 мг в день по сравнению с плацебо (медиана 73,1 по сравнению с 35,7%;  $p < 0,001$ ). После учета различных факторов, таких как возраст, раса, пол, индекс массы тела, окружность шеи, курение, употребление алкоголя и кофеина, исходное количество дней с дневной или ночной изжогой, исходное количество дней с ночной изжогой, исходная интенсивность дневной или ночной изжоги, исходная выраженность ночной изжоги, исходные показатели по опроснику выраженности симптомов ГЭРБ, оцениваемые исследователем, предшествующее применение ИПП, эффективность декслансопразола с модифицированным высвобождением 30 мг была по

прежнему значимо выше по сравнению с плацебо в отношении облегчения ночной изжоги. У пациентов с исходно более выраженной ночной изжогой более выраженной была и положительная динамика от терапии. Улучшение у пациентов с исходно изжогой легкой – умеренной, умеренной – тяжелой и тяжелой – очень тяжелой выраженности составило 30,2, 32,1 и 65,6% соответственно. В группе терапии декслансопразолом с модифицированным высвобождением 30 мг значимо большее число пациентов отметили облегчение ночной изжоги и уменьшение выраженности расстройств сна, связанных с ГЭРБ, по сравнению с группой плацебо (47,5 по сравнению с 19,6 и 69,7 по сравнению с 47,9% соответственно,  $p < 0,001$  для обеих переменных). Выраженность ночной изжоги на фоне лечения декслансопразолом с модифицированным высвобождением была значительно меньше, чем у пациентов в группе плацебо (медиана выраженности изжоги 0,48 балла по сравнению с 1,15 соответственно;  $p < 0,001$ ). В группе пациентов, получающих декслансопразол с модифицированным высвобождением, доля ночей с расстройствами сна, вызванными ГЭРБ, была значимо ниже по сравнению с группой терапии плацебо (медиана 11,1 по сравнению с 36,8%;  $p < 0,001$ ). Кроме того, у пациентов, получавших декслансопразол с модифицированным высвобождением, значительно меньше было количество ночей с каждым специфическим вариантом нарушения сна, вызванным ГЭРБ ( $p < 0,001$ ), и значительно меньше пробуждений после ночи с нарушениями сна ( $p < 0,001$ ). Доля 24-часовых дней без изжоги была значимо выше у пациентов, получавших декслансопразол с модифицированным высвобождением 30 мг в день, по сравнению с группой плацебо (медиана 53,3 по сравнению с 14,3%;  $p < 0,001$ ). В обеих группах нарушения сна, вызванные другими причинами (стрессом, заболеваниями, помимо ГЭРБ, условиями сна, позывами к мочеиспусканию), возникали нечасто и с одинаковой частотой в группах (медиана 4,0 по сравнению с 3,8% ночей,  $p = 0,377$ ). В другом исследовании с участием 305 пациентов с ночными симптомами ГЭРБ показано, что декслансопразол с модифицированным высвобождением активного вещества за счет среднесуточного поддержания pH более 4 уменьшает нарушения сна у пациентов с клиническими проявлениями ГЭРБ (рис. 4) [15].

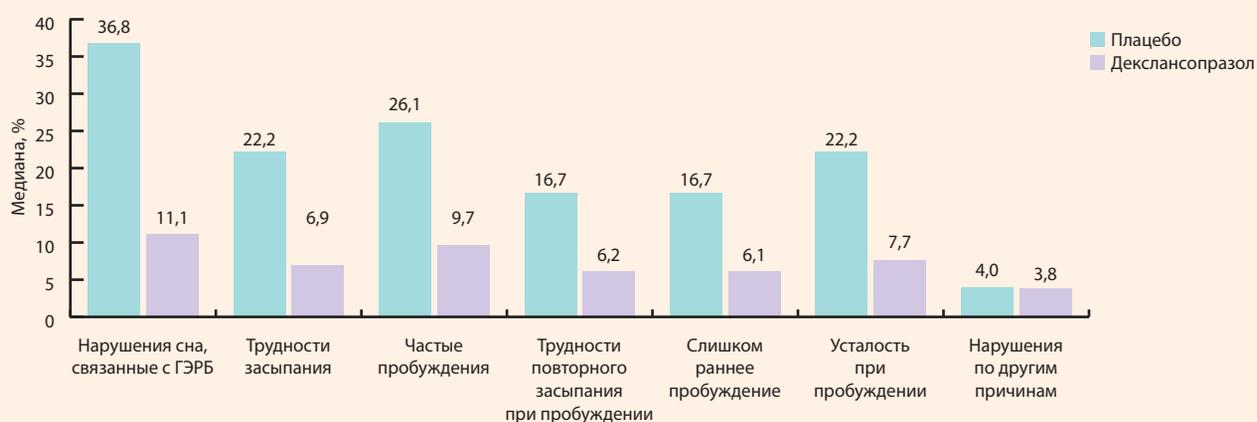
Улучшение качества сна к 4-й нед. по сравнению с исходными значениями по опроснику PSQI было более выраженным в группе терапии декслансопразолом с модифицированным высвобождением 30 мг по сравнению с плацебо (в среднем – 2,70 по сравнению с 1,35),  $p = 0,001$ . В группе терапии декслансопразолом с модифицированным высвобождением было отмечено значительно более выраженное улучшение производительности труда от исходного уровня к 4-й нед. Кроме того, в группе терапии декслансопразолом значительно менее выраженными стали нарушения рабочей и повседневной активности (например, работы по дому, шопинга, ухода за детьми, а также учебы). Число рабочих часов с нарушением активности уменьшилось на 8,25 ч на пациента, по данным за последнюю неделю, среди пациентов в группе

терапии декслансопрозолом с модифицированным высвобождением и на 6,89 ч на пациента среди пациентов, получавших плацебо ( $p = 0,036$ ). Основываясь на средней стоимости почасовой заработной платы работников, исследователи рассчитали, что средняя экономия в расходах в течение последней недели лечения для пациентов в группе декслансопрозола с модифицированным высвобождением была больше по сравнению с плацебо на основе средних отработанных часов [14].

Одной из причин развития рефрактерной ГЭРБ является недостаточная приверженность пациентов к терапии. На эффективность большинства ИПП влияют еда и время приема пищи. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) ингибируют только активно секретирующие протонные помпы (молекулы  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы париетальных клеток желудка), поэтому антисекреторная терапия действует оптимально при активации протонных помп одновременно с максимальной стимуляцией париетальных клеток, как это происходит постпрандиально. Поскольку абсорбция и биодоступность омепразола, эзомепразола и лансопрозола уменьшается при приеме этих препаратов с пищей, то согласно рекомендациям эти ИПП следует принимать перед едой, с тем чтобы оптимизировать их антисекреторное действие и свести к минимуму возможность отрицательного влияния пищи на их фармакокинетику. Тем не менее опрос 100 пациентов с плохо контролируемой гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью показал, что 54% пациентов принимают ИПП недостаточно правильно (т. е. прием более чем за 60 мин до еды, после еды, по мере необходимости или перед сном). Еще в одном исследовании было показано, что 64% врачей первичного звена рекомендуют пациентам принимать ИПП перед едой, в то время как 36% врачей советуют принимать препарат ИПП после еды или не уточняют время приема препарата. Почти 75% пациентов забывали принимать ИПП за 30 мин до еды и 68% пациентов упоминали, что предпочитают принимать препараты во время еды [22]. В качестве пред-

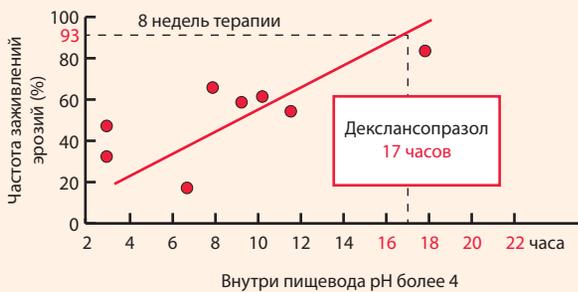
почтительного времени суток для приема ИПП, как правило, рекомендуются утренние часы, с тем чтобы высокая концентрация препарата приходилась на время, когда наибольшее количество молекул  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы накоплено в париетальных клетках, что отмечается в течение ночи после длительного голодания [7, 10]. Тем не менее не все протонные помпы активируются после еды. Это создает потенциальную проблему для ИПП с обычным высвобождением, которые характеризуются коротким периодом полувыведения 1–2 ч и ограниченным средним временем пребывания в системный кровоток. В теории можно было бы улучшить контроль кислотности ИПП, удлиняя время его пребывания, так чтобы препарат был доступен для ингибирования новых, восстановленных или исходно не ингибированных протонных помп [23, 31]. В то время как у некоторых ИПП биодоступность может снижаться под действием пищи, было показано, что содержание декслансопрозола в плазме крови возрастает при приеме его после еды по сравнению с приемом натощак, притом что существенных различий в отношении профиля pH желудочного сока при приеме натощак и после еды отмечено не было. В проведенном открытом рандомизированном перекрестном исследовании с четырьмя периодами и однократным приемом препарата 48 здоровых добровольцев принимали плацебо (день 1) и декслансопрозол с модифицированным высвобождением 90 мг (день 3) натощак за 5 или 30 мин до завтрака с большим количеством жиров или через 30 мин после завтрака с большим количеством жиров. pH желудка (на 1-й и 3-й день) и фармакокинетика (3-й день) декслансопрозола оценивали на протяжении 24 ч после каждой дозы. После приема декслансопрозола с модифицированным высвобождением натощак или после еды было отмечено два пика концентрации декслансопрозола в плазме, что обеспечивалось технологией двойного высвобождения. Увеличение максимальной концентрации декслансопрозола в плазме (12–31%) и площади под плазменной кривой «концентрация – время» (9–21%) наблю-

**Рисунок 4.** Частота нарушений сна у пациентов с клиническими проявлениями ГЭРБ через 4 нед. терапии ( $n = 305$ )



**За счет поддержания pH в среднем более 4 в течение суток Дексилант® уменьшает нарушения сна у пациентов с клиническими проявлениями ГЭРБ**

### Рисунок 5. Правило Белла – заживление эрозий при эзофагите прямо зависит от значений интрагастрального pH в течение суток



Если удастся поддерживать внутрипищеводный pH более 4 в течение 16–22 часов в сутки, заживление эрозий пищевода происходит почти в 100% случаев. Увеличение продолжительности времени в течение суток, когда интрапищеводный pH более 4, означает повышение вероятности выздоровления дополнительного количества пациентов.

Адаптировано из: Bell NJ, Burget D, Howden CW, et al. *Digestion*. 1992; 51(Suppl 1):59-67; Sharma P, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:731-41; Kukulka M, et al. *Clin Exp Gastroenterol* 2011;4:213-20.

далось при приеме препарата в сытом состоянии; однако отличия уровня pH желудка были клинически незначимыми [23, 24]. Независимо от времени приема декслансопразола pH > 4,0 поддерживается в желудке на протяжении 17-часового периода после его приема (полностью укладывается в правило Белла), что выше чем у омепразола – 12,9, рабепразола – 13,3, эзомепразола – 15,3 (рис. 5) [22, 29, 47–49]. Также не отмечено значимых различий во времени приема препарата в течение дня. Капсулу декслансопразола легче применять и у пациентов с затруднением проглатывания твердых лекарственных форм, т. к. ее можно раскрыть, высыпать содержимое капсулы, смешать ее с пищей или жидкостью и проглотить в растворенном виде. Помимо этого, в отличие от омепразола и эзомепразола декслансопризол в меньшей степени снижает биотрансформацию клопидогрела в его активный метаболит при совместном приеме препаратов, что было продемонстрировано в рандомизированном перекрестном исследовании на здоровых добровольцах [17]. В двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях показана высокая эффективность декслансопразола в лечении эрозивного эзофагита любой степени тяжести. В одном исследовании 4 092 пациента были рандомизированы в группы лечения лансопризолом 30 мг, декслансопризолом 60 мг, декслансопризолом 90 мг (указанная дозировка не зарегистрирована в РФ) в день. Частота заживления эрозий в группе получавших декслансопризол 60 мг составила 92–93%, в группе получавших декслансопризол 90 мг – 93–95%, среди получавших лансопризол 30 мг – 86–92% [2, 29]. В другой работе назначение декслансопразола в дозе 60 мг оказалось более эффективным в заживлении эрозий у пациентов с индексом массы тела более 30 мг/м<sup>2</sup> [28]. Показана также эффективность декслансопразола в профилактике эрозивного эзофагита. Пациенты с зажившими эрозиями пищевода были рандомизированы в группу приема декслансопразола в дозах 30 и 60 мг, а также в группу плацебо. Ремиссия

в период 6-месячного наблюдения сохранялась у 27,2% пациентов группы плацебо, у 74,9% пациентов, принимавших декслансопризол 30 мг, и у 82,5% – декслансопризол 60 мг. При выделении пациентов с тяжелым эзофагитом стадий C и D дозировка 60 мг показала статистически значимое преимущество на 30 мг (85 vs 63%) [25]. Показано, что применение декслансопразола повышает качество жизни пациентов с ГЭРБ, в том числе улучшает качество сна, продуктивность на работе, повышает повседневную активность [27]. Таким образом, применение декслансопразола обеспечивает эффективный контроль над изжогой в течение суток, полное и стойкое заживление эрозий и язв (в 92–93% случаев) в 8-й нед. терапии и поддержание длительной стойкой ремиссии эрозивного эзофагита. Для заживления эрозий декслансопризол рекомендуется применять в дозе 60 мг 1 раз в день в течение 8 нед., в качестве поддерживающей терапии – рекомендуемая доза 30 мг 1 раз в день до 6 мес., для лечения неэрозивной рефлюксной болезни – 30 мг 1 раз в день в течение 4 нед. Отмена декслансопразола не приводит к нарастанию симптоматики и не сопровождается усилением гипергастринемии, что служит повышению комплаенса пациентов [2, 27].

Следует помнить об осторожности при назначении препаратов любых классов, в том числе и ИПП, хотя побочные эффекты, связанные с приемом ИПП, до конца не уточнены. При этом, например, анализ врачебных назначений в Дании показал частую необоснованность ИПП и отсутствие соответствующих показаний в медицинской документации. ИПП должны назначаться при наличии показаний, в индивидуальной, но рекомендованной дозе, на протяжении отрезка времени, рекомендованного для конкретного заболевания, но индивидуально для каждого пациента. В режиме безрецептурного отпуска, т.е. приема не более 2 нед., для купирования изжоги, возникающей два раза в неделю, ИПП, в частности декслансопризол, рассматриваются как самый безопасный класс препаратов [2, 18, 26]. Гибкость режима приема может способствовать повышению удобства для пациента и увеличению его приверженности терапии. Гибкость дозирования в сочетании с увеличением продолжительности поддержания терапевтической концентрации препарата в плазме и длительным подавлением секреции кислоты после приема декслансопразола с модифицированным высвобождением позволяет предположить, что этот ИПП обладает дополнительными преимуществами для пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. Пробелы в знаниях врачей в отношении применения ИПП относительно приема пищи приводят к формированию пробелов в знаниях пациентов, и в результате большая часть пациентов получает рекомендации, не соответствующие инструкции по применению ИПП [30]. Понимание пробелов в знаниях врача и пациента может иметь ключевое значение для принятия необходимых мер, направленных на получение большим правильных рекомендаций, с целью улучшения приверженности специфическим инструкциям по приему препарата, достижения положительного исхода терапии. MC

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

- Евсютина Ю.В. Эффективность эзомепразола при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, 2017, 27(1): 44-49. /Evsyutina YuV. The efficacy of esomeprazole in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterol., Gepatol., Koloproktol.*, 2017, 27 (1): 44-49.
- Кардашева С.С., Шульпекова Ю.О., Лещенко В.И. Гастроэзофагеальный рефлюкс: новые перспективы лечения. *Медицинский совет*, 2017, 11: 92-99. Kardasheva SS, Shulpeкова YuO, Leshchenko VI, et al. Gastroesophageal reflux: new treatment prospects. *Meditsinsky Sovet*, 2017, 11: 92-99.
- Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения кислотозависимых заболеваний. *Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол.*, 2014, 2: 15-24. /Kucheryavy YuA, Andreev DN Prospects for treatment of acid-dependent diseases. *Klinicheskije Perspektivy Gastroenterol., Gepatol.* 2014, 2: 15-24.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Перспективы применения ингибитора протонной помпы нового поколения деклсанопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Фарматека*, 2015, 2(295): 8-13. /Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. Prospects for the use of the new-generation proton pump inhibitor dexlansoprazole in the therapy of gastroesophageal reflux disease. *Farmateka*, 2015, 2 (295): 8-13.
- Масловский Л.В., Минушкин О.Н. Терапевтические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эффективная фармакология в гастроэнтерологии*, 2008, 1: 2-7. /Maslovsky LV, Minushkin ON. Therapeutic aspects of gastroesophageal reflux disease. *Effektivnaya Farmakoterapiya v Gastroenterologii*, 2008, 1: 2-7.
- Самсонов А. А., Андреев Д.Н., Юренев Г.Л., Лежнева Ю. А. Современные ингибиторы протонной помпы в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Врач*, 2014, 5: 24-28. /Samsonov AA, Andreev DN, Yurenev GL, Lezhneva YuA. Modern proton pump inhibitors in the therapy of gastroesophageal reflux disease. *Vrach*, 2014, 5: 24-28.
- Стремоухов А.А. Семиотика болезней пищевода. Наука, 2006. 139 с. /Stremoukhov AA. Semiotics of esophagus diseases. Science, 2006. 139 p.
- Andersson T, Weidolf L. Stereoselective disposition of proton pump inhibitors. *Clin Drug Investig*, 2008, 28(5): 263-79.
- Boulanger L, Mody R, Bao Y et al. Does the Dosing Frequency of Proton Pump Inhibitors (PPIs) affect medication adherence among patients diagnosed with gastroesophageal reflux disease (GERD)? *Gastroenterology*, 2008, 134(4 Suppl.1): A-321-2.
- Chey WD, Mody RR, Izat E. Patient and physician satisfaction with proton pump inhibitors (PPIs): are there opportunities for improvement? *Dig Dis Sci*, 2010, 55: 3415-3422.
- Chiba N, Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Gastroenterology*, 1997, 112: 1798-1810.
- Chao-Hung K, Chien-Yu Lu, Hsiang-Yao Shih et al. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(43): 16029-16036.
- Dulta U, Armstrong D. Novel pharmaceutical approaches to reflux disease. *Gastroenterol Clin North America*, 2013, 42(1):93-117.
- Fass R, Chey WD, Zakko SF et al. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MRon daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(12): 1261-1272.
- Fass R, Johnson DA, Orr WC et al. The effect of dexlansoprazole MR on nocturnal heartburn and GERD-related sleep disturbances in patients and symptomatic GERD. *Amer J Gastroenterol*, 2011, 106(3): 421-431.
- 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(3): 247-263.
- Frelinger AL, Lee RD, Mulford DJ et al. A randomized, 2-period, cross-over design study to assess the effects of dexlansoprazole, lansoprazole, esomeprazole and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers. *J Amer Coll Cardiol*, 2012, 59(14): 1304-1411.
- Hastrup PF, Paulsen MS, Christensen RD, Sondergaard J, Hansen JM, Jarbol DE. Medical and non-medical predictors of initiating longterm use of proton pump inhibitors: a nationwide cohort study of first-time users during a 10-year period. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(1): 78-87.
- Jaspersen D, Kulig M, Labenz J et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastroesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17(12): 1515-1520.
- Krznaric Z, Ljubas Keletic D, Rustemovic N et al. Pharmaceutical principles of acid inhibitors: unmet needs. *Dis Dis*, 2011, 29(5): 469-475.
- Kukulka M, Corey 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: 213-220.
- Lee RD, Vakily M, Mulford D, Wu J, Atkinson SN. 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(8): 824-833.
- Lee RD, Mulford D, Wu J, Atkinson SN. 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(9): 1001-1011.
- Mayer MD, Vakily M, Witt G, Mulford DJ. 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(Suppl.1): A-176.
- Metz DC, Howden CW, Perez MC 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(7): 742-754.
- Metz DC, Vakily M, Dixit T, Mulford D. Review article dual delayed release formulation of dexlansoprazole MR, a novel approach to overcome the limitation of conventional single release proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(9): 928-937.
- Mermelstein J, Mermelstein AC, Chait MM. Proton pump inhibitors for the treatment of patients with erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease: current evidence and safety of dexlansoprazole. *Clin Exp Gastroenterol*, 2016, 9: 163-170.
- Peura DA, Pilmer B, Hunt B, Mody R, Perez MC. The effects of increasing body mass index on heartburn severity, frequency and response to treatment with dexlansoprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37(8): 810-818.
- Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC, 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(7): 731-741.
- 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 Ass*, 2014, 54(2): 144-153.
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Amer J Gastroenterol*, 2006, 101: 900-920.
- Vakily M, Zhang W, Wu J 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 Res Opin*, 2009, 25: 527-538.
- Wahlqvist P, Carlsson J, Stalhammar NO, Wiklund I. Validity of a Work Productivity and Activity Impairment questionnaire for patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease (WPAI-GERD) - results from a cross-sectional study. *Value Health*, 2002, 5(2): 102-113.
- Farup C, Kleinman L, Sloan S et al. The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Arch Intern Med*, 2001, 161: 45-52.
- Dean BB, Aguilar D, Johnson LF et al. The relationship between the prevalence of nighttime gastroesophageal reflux disease and disease severity. *Dig Dis Sci*, 2009, 55: 952-9.
- Mody R, Bolge SC, Kannan H et al. Effects of gastroesophageal reflux disease on sleep and outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7: 953-9.
- Shaker R, Castell DO, Schoenfeld PS et al. Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98: 1487-93.
- Calleja JL, Bixquert M, Maldonado J. Impact of nocturnal heartburn on quality of life, sleep, and productivity: the SINGER study. *Dig Dis Sci*, 2007, 52: 2858-65.
- Dubois RW, Aguilar D, Fass R et al. Consequences of frequent nocturnal gastroesophageal reflux disease among employed adults: symptom severity, quality of life and work productivity. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25: 487-500.
- Dean BB, Crawley JA, Schmitt CM et al. The burden of illness of gastroesophageal reflux disease: impact on work productivity. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17: 1309-17.
- Manocchia M, Keller S, Ware JE. Sleep problems, health-related quality of life, work functioning and health care utilization among the chronically ill. *Qual Life Res*, 2001, 10: 331-45.
- Peghini PL, Katz PO, Bracy NA, Castell DO. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol*, 1998, 93(5): 763-767.
- Dent J, Tytgat G. Reflux disease management strategy: initial therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17(Suppl. 1): 28-52.
- Castiglione F, Emde C, Armstrong D, Schneider C, Bauerfeind P, Stacker G, Blum AL. Nocturnal oesophageal motor activity is dependent on sleep stage. *Gut*, 1993, 34(12): 1653-1659.
- Or WC, Goodrich S, Fernstrom P, Hasselgren G. Occurrence of nighttime gastroesophageal reflux in disturbed and normal sleepers. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(10): 1099-1104.
- Freidin N, Fisher MJ, Taylor W, Boyd D, Surratt P, McCallum RW, Mittal RK. Sleep and nocturnal acid reflux in normal subjects and patients with reflux oesophagitis. *Gut*, 1991, 32(11): 1275-1279.