

**Tomasz Wocial**

Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa

# Dekslansoprazol — inhibitor pompy protonowej nowej generacji

## Dexlansoprasole — a new generation proton pump inhibitor

### STRESZCZENIE

„Złotym standardem” w leczeniu choroby refluksowej przełyku są inhibitory pompy protonowej (PPI), 1/3 chorych nie odczuwa jednak pełnej satysfakcji ze stosowania tych leków. Główną przyczyną jest ich krótki okres półtrwania (1–2 godziny) oraz słaby wpływ na nocne wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Lekiem nowej generacji jest deklansoprazol, prawoskrętny izomer optyczny lansoprazolu, który ma znacznie wydłużony okres podwyższonego stężenia w surowicy krwi. Jest to wynikiem podwójnie opóźnionego systemu uwalniania substancji czynnej z kapsulek, które zależą od wartości pH w przewodzie pokarmowym. Pierwsza część leku jest wchłaniana szybko w dwunastnicy, a druga uwalnia się znacznie później w dalszym odcinku jelita cienkiego.

### ABSTRACT

Proton pump inhibitors (PPIs) are recognized as the gold standard in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). However, one-third of GERD patients report persistent symptoms despite treatment and are not fully satisfied with PPI therapy. The main reason for that is PPIs short plasma half-life time (1–2 hours) and their unsatisfactory effectiveness against nocturnal acid breakthrough. Dexlansoprazole, R-enantiomer of lansoprazole, begins the new generation of PPIs with extended plasma concentration. It is due to the unique, pH-dependent, dual delayed-release delivery system in the gastrointestinal tract. The first set of granules is released from the capsule quickly, in the proximal duodenum; the release of the remaining granules occurs further along the small intestine. As a result the plasma concentration profile of the drug is characterized by two

distinct peaks, the second one occurring after a few hours after the first one. An extended duration of therapeutic plasma drug concentration allows to administer this novel PPI at different times of the day (before any food intake), which may be convenient for many patients. Dexlansoprazole better than other PPIs controls gastric acid secretion at night and is highly effective in providing relief from nocturnal heartburn and in reducing GERD-related sleep disturbances. In randomized clinical trials dexlansoprazole was shown effective in healing of erosive esophagitis and symptom relief. Due to the high efficacy of dexlansoprazole, it should be considered as an alternative therapeutic option to address the unmet needs of patients on PPI therapy.

**Gastroenterologia Kliniczna 2016, tom 8, nr 1, 1–7**

**Słowa kluczowe: deklansoprazol, inhibitory pompy protonowej, choroba refluksowa przełyku**

distinct peaks, the second one occurring after a few hours after the first one. An extended duration of therapeutic plasma drug concentration allows to administer this novel PPI at different times of the day (before any food intake), which may be convenient for many patients. Dexlansoprazole better than other PPIs controls gastric acid secretion at night and is highly effective in providing relief from nocturnal heartburn and in reducing GERD-related sleep disturbances. In randomized clinical trials dexlansoprazole was shown effective in healing of erosive esophagitis and symptom relief. Due to the high efficacy of dexlansoprazole, it should be considered as an alternative therapeutic option to address the unmet needs of patients on PPI therapy.

**Gastroenterologia Kliniczna 2016, tom 8, nr 1, 1–7**

**Key words: dexlansoprazole, proton pump inhibitors, gastroesophageal reflux disease**

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Tomasz Wocial  
Klinika Gastroenterologii  
Onkologicznej  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. M. Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5,  
02–781 Warszawa  
tel.: 22 546 23 28, faks: 22 546 30 35  
e-mail: wocialt@op.pl

## WSTĘP

Wprowadzenie inhibitorów pompy protonowej (PPI, *proton pump inhibitors*) do praktyki klinicznej w 1989 roku spowodowało przełom w leczeniu chorób przewodu pokarmowego zależnych od wydzielania kwasu solnego w żołądku. Leki te okazały się skuteczniejsze niż inhibitory receptorów histaminowych H<sub>2</sub>, które są obecnie stosowane jedynie sporadycznie. Mimo że PPI nieodwracalnie blokują ATP-azę zależną od jonów wodorowych i potasowych nie tylko w komórkach okładzinowych żołądka, ale także w wielu innych narządach ustroju, ich długotrwałe stosowanie jest bezpieczne, a leczenie może być prowadzone nawet przez całe życie [1]. Po 26 latach od rejestracji pierwszego PPI — omeprazolu — w ciągu których wprowadzono jeszcze kilka preparatów z tej grupy, trzeba uznać, że skuteczność PPI jest mniejsza, niż wcześniej zakładano. Wskazują na to wyniki badań ankietowych oceniających stopień satysfakcji z leczenia PPI przeprowadzonych drogą elektroniczną w Stanach Zjednoczonych wśród ponad tysiąca osób z rozpoznaną chorobą refluksową przełyku i w takiej samej grupie lekarzy. Ponad 1/3 respondentów (35,4% chorych i 34,8% lekarzy) zgłaszała jedynie częściową satysfakcję ze stosowania PPI, lub była niezadowolona z leczenia [2]. Odsetek osób niezadowolonych był jeszcze większy (54%) w grupie chorych, którzy stosowali PPI dwukrotnie w ciągu dnia. Chorzy, u których objawy refluksowe nie ustępowały w trakcie leczenia, rzadziej polecali stosowanie PPI innym osobom z podobnymi objawami, a częściej narzekali na koszty związane z leczeniem, obawiali się działań niepożądanych i sięgali po dodatkowe leki wspomagające dostępne bez recepty.

## PRZYCZYNY NIEZADOWOLENIA Z LECZENIA PPI

Brak pełnej skuteczności klasycznych PPI (omeprazolu, pantoprazolu, lansoprazolu, rabeprazolu lub esomeprazolu) u tak dużego odsetka chorych może być spowodowany róż-

nymi przyczynami (tab. 1). Większość z nich wynika z krótkiego czasu półtrwania tych leków we krwi, który wynosi od 1 do 2 godzin i powoduje, że obejmują one swoim działaniem jedynie część doby. W efekcie podwyższone pH w żołądku utrzymuje się przez zaledwie 12–16 godzin na dobę. Ponieważ PPI hamują tylko aktywne pompy protonowe w komórkach okładzinowych żołądka, a posiłek jest głównym fizjologicznym stymulatorem tej aktywacji, muszą one być podawane 30–60 minut przed jego spożyciem. Dzięki temu stężenie PPI we krwi jest odpowiednio wysokie w okresie poposiłkowym, czyli wtedy, gdy następuje maksymalna stymulacja pomp protonowych [3]. Absorpcja i biodostępność PPI zmniejszają się jednak, gdy są one przyjmowane w trakcie posiłku. Powszechnie zaleca się stosowanie leków z tej grupy rano, przed śniadaniem, aby ich największe stężenie we krwi zbiegło się również ze wzrostem liczby pomp protonowych, które ulegają akumulacji w żołądku po okresie nocnego postu. Szybki spadek stężenia PPI we krwi po osiągnięciu jego maksymalnych wartości powoduje, że leki te w miarę upływu czasu w ciągu doby wykazują coraz słabszy wpływ na wydzielanie kwasu solnego. Po kolejnych posiłkach aktywacji ulegają bowiem nowe pompy protonowe syntetyzowane *de novo* w żołądku. Tymczasem duża grupa chorych, oceniana nawet na 89%, miewa objawy refluksowe w nocy, które powodują obniżenie jakości życia poprzez pogorszenie komfortu snu [4]. Powtarzające się i często nieuświadomiane przez chorych zaburzenia ciągłości snu powodują uczucie senności następnego dnia, a przez to obniżają sprawność wykonywania codziennych czynności i produktywność pracy zawodowej.

Okazuje się, że tak rygorystyczne zasady stosowania PPI nie są przestrzegane, a konsekwencją przyjmowania tych leków o niewłaściwej porze jest zmniejszenie ich skuteczności. W badaniu oceniającym *ex post* zwyczajnie chorych z uporczywymi objawami, które nie ustępowały w trakcie leczenia, wykazano, że

**Tabela 1.** Główne wady inhibitorów pompy protonowej (PPI)

Wada	Klasyczne PPI*	Deksansoprazol
Krótki okres półtrwania	Tak	Nie
Zalecane stosowanie przed ustalonym posiłkiem (zwykle przed śniadaniem)	Tak	Nie
Zalecane stosowanie ściśle 30–60 minut przed posiłkiem	Tak	Nie
Słaby wpływ na objawy w nocy	Tak	Nie

\*omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol

aż 54% spośród nich stosowało PPI nieodpowiednio, czyli wcześniej niż na godzinę przed śniadaniem, po posiłku, bezpośrednio przed snem lub według własnego uznania [5]. Niekorzystnie pod tym względem wypadła także ocena lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, z której wynikało, że aż 36% udziela nieprawidłowych instrukcji dotyczących stosowania PPI, zaleca ich przyjmowanie w czasie posiłku, po posiłku lub w ogóle nie określa odpowiedniej pory w ciągu dnia.

Inną przyczyną braku skuteczności PPI jest polimorfizm genetyczny cytochromów P450 w wątrobie. W metabolizm tej grupy leków zaangażowany jest przede wszystkim cytochrom CYP2C19, dlatego od jego aktywności zależy stężenie PPI we krwi i końcowy efekt terapeutyczny. W różnych populacjach występują mutacje genetyczne, które determinują aktywność CYP2C19, a co za tym idzie podział na osoby, które szybko, pośrednio lub wolno metabolizują leki w wątrobie. Wykazano, że wśród przedstawicieli rasy kaukaskiej odsetek osób szybko metabolizujących PPI jest duży i przekracza 70% populacji [6]. Po zastosowaniu u takich osób pojedynczej dawki standardowej lansoprazolu jego stężenie we krwi jest znacznie niższe i utrzymuje się krócej niż u tych, którzy wolno metabolizują PPI w wątrobie. Jak się wydaje, rozwiązaniem problemu może być jedynie zmiana sposobu dawkowania lansoprazolu. Niedawno wykazano, że dopiero jego zastosowanie cztery razy na dobę pozwalana utrzymanie takiego stężenia terapeutycznego we krwi, które zapewni wystarczające hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku nawet u osób szybko metabolizujących PPI w wątrobie [6].

Analiza przyczyn niespełnionych oczekiwań związanych ze stosowaniem klasycznych PPI jednoznacznie wskazuje, że nie da się poprawić ich skuteczności bez istotnej poprawy przestrzegania zasad ich stosowania przez chorych lub trudnego do akceptacji zwielokrotnienia dawki dobowej. Dlatego większe nadzieje na poprawę skuteczności leczenia należy wiązać z lekami nowej generacji, które wykazują znacznie dłuższe działanie w ciągu doby. Pierwszy z nich to zarejestrowany w 2009 roku deklansoprazol, który dopiero od niedawna jest dostępny na polskim rynku.

### **CHARAKTERYSTYKA DEKLANSOPRAZOLU**

Deklansoprazol powstał w wyniku trzech istotnych modyfikacji jego pierwotnego od-

powiednika, lansoprazolu, który jest znany od 1995 roku. Lansoprazol, jak wszystkie klasyczne PPI, jest mieszaniną racemiczną dwóch izomerów optycznych, które wykazują różną aktywność biologiczną. W skład deklansoprazolu wchodzi jedynie izomer prawoskrętny, którego cechą charakterystyczną jest wolniejsza eliminacja z ustroju. Drugą zmianą było podwojenie dawki standardowej, która dla deklansoprazolu wynosi 60 mg. Zasadniczą modyfikację stanowi jednak unikalna dla PPI formuła podwójnie opóźnionego uwalniania substancji czynnej z kapsulek w przewodzie pokarmowym [7]. Odgrywa ona bowiem znacznie większą rolę niż zwolniony metabolizm prawoskrętnego izomeru lansoprazolu w wątrobie oraz zwiększenie jego dawki standardowej. W kapsułce deklansoprazolu znajdują się dwa rodzaje granulek, które po rozpuszczeniu ich otoczki zewnętrznej uwalniają lek w zależności od wartości pH. 25% dawki deklansoprazolu uwalnia się szybko, czyli już w dwunastnicy (pH = 5,5), podobnie jak cała dawka innych leków z tej grupy. Pozostałe 75% dawki wchłania się w bardziej zasadowym środowisku, panującym w dystalnym odcinku jelita cienkiego (pH = 6,75). Efektem podwójnego, szybkiego i opóźnionego systemu uwalniania deklansoprazolu występują dwa szczyty stężenia tego leku we krwi. Pierwszy z nich ma miejsce po upływie 1–2 godzin od poknięcia kapsułki, podobnie jak to ma miejsce w przypadku lansoprazolu, a drugi, znacznie wyższy i proporcjonalny do wielkości dawki, jest rejestrowany dopiero po 4–5 godzinach [8]. Oznacza to, że stężenie deklansoprazolu we krwi osiąga maksimum z 3–4-godzinnym opóźnieniem w porównaniu z jego klasycznym odpowiednikiem, a zanika także znacznie później, bo dopiero po upływie 12 godzin od zażycia leku. Dzięki temu pole pod krzywą stężenia deklansoprazolu we krwi jest znacznie większe niż w przypadku klasycznych leków z tej grupy, które wykazują tylko jeden szczyt działania.

### **KORZYSTNE NASTĘPSTWA PODWÓJNEGO — SZYBKIEGO I OPÓŹNIONEGO SYSTEMU UWALNIANIA DEKLANSOPRAZOLU**

Wydłużenie czasu utrzymywania się deklansoprazolu we krwi w porównaniu z pozostałymi PPI spowodowało, że może on być stosowany o różnych porach dnia, co jest znacznie wygodniejsze dla chorych. W badaniu z randomizacją przeprowadzonym u 48 zdrowych

ochotników porównano efekt działania tej samej dawki deklansoprazolu podawanej przed kolejnymi posiłkami w ciągu dnia. Wykazano, że wchłanianie leku jest opóźnione, podobnie jak czas osiągnięcia maksymalnego stężenia we krwi, gdy jest on podawany pół godziny przed obiadem, kolacją lub wieczorną przekąską zamiast tradycyjnie rano, przed śniadaniem [9]. Różnice w wyborze pory dnia zastosowania leku nie wpływają jednak niekorzystnie na 24-godzinny profil średniego pH w żołądku. Gdy deklansoprazol jest stosowany przed śniadaniem, pH w żołądku szybko rośnie do wartości powyżej 4 i utrzymuje się na tym poziomie przez pozostałą część doby, z wyjątkiem krótkiego okresu w nocy. Podobny zapis pH, ale już bez jego obniżenia w nocy, stwierdza się po podaniu leku pół godziny przed obiadem lub kolacją. Natomiast jego zastosowanie przed dodatkową, wieczorną przekąską powoduje, że pH w żołądku osiąga wartość 4 z opóźnieniem około 6 godzin. Oznacza to, że farmakodynamika deklansoprazolu jest podobna, gdy podaje się go o różnych porach dnia przed głównymi posiłkami. Wyjątek stanowi stosowanie leku przed wieczorną przekąską, ponieważ wtedy nie udaje się uzyskać optymalnych wartości pH w żołądku. Z tego powodu deklansoprazol powinien być zalecany przed jednym z wcześniejszych posiłków o większej objętości.

Biodostępność klasycznych PPI zmniejsza się, gdy są one przyjmowane razem z posiłkiem. W przypadku lansoprazolu maksymalne stężenie leku we krwi maleje aż o 61%, a pole pod krzywą tego stężenia o 53% [10]. Dlatego zaleca się stosowanie tych leków w ściśle określonym przedziale czasu przed posiłkiem uwzględniającym długość ich okresu półtrwania. Wydaje się, że nie ma takiej potrzeby w przypadku deklansoprazolu. Kolejne badanie z randomizacją wykazało, że charakterystyka stężenia tego leku we krwi jest podobna, gdy jest on stosowany w wysokiej dawce 90 mg, na czczo bez późniejszego posiłku, 30 minut przed bogatym w tłuszcze śniadaniem, 5 minut przed śniadaniem lub 30 minut po posiłku [11]. Wskazuje na to 24-godzinny zapis pH w żołądku w czterech wymienionych sytuacjach po podaniu deklansoprazolu. Na zapis ten składa się wpływ samego posiłku, odstępu czasowego między podaniem leku i posiłkiem, a także efekt działania deklansoprazolu. Różnice w zapisie pH widoczne są głównie przed obiadem, potem stopniowo zanikają, a po kolacji i w ciągu nocy wszystkie cztery krzywe pH już przebiegają bardzo

podobnie. Oznacza to, że deklansoprazol może być zalecany bez przestrzegania konkretnego odstępu czasu od posiłków; takie dane jak na razie dotyczą jednak tylko dawki 90 mg. Dzięki temu należy oczekiwać, że skuteczność leczenia nie będzie w tak dużym stopniu jak dotychczas zależeć od instrukcji lekarskich i ich przestrzegania przez chorych. Większa niż dotychczas dowolność w stosowaniu leku w połączeniu z jego wydłużonym czasem działania powinny przynieść wymierne korzyści. Ta kwestia wymaga jednak kolejnych badań wykonanych przez niezależnych badaczy potwierdzających powyższe przypuszczenie dla niższych dawek leku (w tym dla dawki uznanej za standardową).

Podwójny, szybki i opóźniony system uwalniania deklansoprazolu z kapsułek powoduje jego hamujący wpływ również na nocne wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Dzięki temu jest on skuteczny w leczeniu nocnej zgagi oraz zależnych od niej zaburzeń snu. W badaniu z randomizacją przeprowadzonym u 305 chorych wykazano, że deklansoprazol jest w tym zakresie znacznie skuteczniejszy od placebo [12]. Stosowany rano niezależnie od posiłku w dawce 30 mg przewyższał efekt placebo u chorych z łagodną, umiarkowaną i ciężką zgagą w nocy odpowiednio o 30,2, 32,1 i 65,6%. Oznacza to, że efekt leczenia był najlepiej widoczny u chorych z najbardziej uporczywymi objawami. Wykazano również, że następstwem złagodzenia lub ustąpienia nocnej zgagi było zmniejszenie częstości różnorodnych zaburzeń snu. Obserwowano zmniejszenie częstości kłopotów z zasypianiem, liczby przebudzeń, trudności w ponownym zaśnięciu, a nawet zmniejszenie liczby przedwczesnych przebudzeń rano i złagodzenie uczucia zmęczenia po źle przespanej nocy. Ustąpienie nocnych objawów refluksowych i poprawa jakości snu znajdowały odzwierciedlenie w samopoczuciu chorych następnego dnia i wykazywały istotny wpływ w porównaniu z placebo na produktywność w pracy zawodowej, a nawet sprawność wykonywania codziennych czynności. Wykazano korzystny wpływ leczenia deklansoprazolem na absencję chorobową w pracy, a nawet obliczono wymierny zysk finansowy dla pracodawców. Obserwacje te nie powinny budzić zdziwienia w obecnej rzeczywistości, w której dużą wagę przywiązuje się do jakości życia zależnej od stanu zdrowia. Już dawno temu ustalono, że powtarzający się deficyt snu oraz nadmierna

**Tabela 2.** Wskazania rejestracyjne od stosowania deklansoprazolu

Wskazanie	Dawka	Czas trwania leczenia
Leczenie nadżerkowego zapalenia przełyku	60 mg	8 tygodni
Podtrzymanie remisji zapalenia przełyku	30 mg	6 miesięcy
Leczenie objawowej choroby refluksowej	30 mg	4 tygodnie

senność w ciągu dnia są ważną przyczyną obniżenia tej jakości [13].

### SKUTECZNOŚĆ DEKLANSOPRAZOLU W CHOROBY REFLUKSOWEJ PRZEŁYKU

Deklansoprazol jest bardzo skuteczny w leczeniu nadżerkowego zapalenia przełyku. Potwierdzają to wyniki dwóch podobnych badań z randomizacją przeprowadzonych u 4092 chorych, które przedstawiono w jednej publikacji [14]. Po 8 tygodniach leczenia deklansoprazol doprowadził do zagojenia nadżerek u 92–95% chorych, a lansoprazol u 86–92%. Ustalono, że w większości przypadków wystarczająca była jednorazowa dawka dzienna wynosząca 60 mg. Zastosowanie dawki 90 mg pozwoliło natomiast na uzyskanie istotnej przewagi nad lansoprazolem w leczeniu ciężkich postaci zapalenia przełyku (stopeń C lub D według klasyfikacji Los Angeles). Przewaga ta jest bardzo istotna w praktyce klinicznej, ponieważ ciężkie postaci zapalenia stanowią około 20% wszystkich przypadków i występują często u osób leczonych empirycznie bez wcześniejszej oceny endoskopowej. Poza leczeniem zapalenia przełyku deklansoprazol skutecznie likwidował objawy, które towarzyszą zapaleniu u ponad 80% chorych, ale w tym przypadku nie stwierdzono istotnej różnicy między dawką 60 i 90 mg. Przewaga deklansoprazolu nad jego klasycznym odpowiednikiem powinna być jeszcze wyraźniejsza w codziennej praktyce, w której stosowanie kolejnych dawek leków nie jest objęte rygorami badań klinicznych. Możliwość stosowania deklansoprazolu niezależnie od posiłku jest dużym ułatwieniem dla wielu chorych, którzy muszą pamiętać o stosowaniu lansoprazolu w krótkim przedziale czasowym przed śniadaniem, a często im się to nie udaje.

Deklansoprazol w dawce 30 i 60 mg wykazuje znaczną przewagę nad placebo w leczeniu podtrzymującym nadżerkowego zapalenia przełyku. Wykazano, że w ciągu 6 miesięcy leczenia odsetki trwałej remisji zapalenia wynosiły odpowiednio 75%, 83% i 27% [15]. Całkowite ustąpienie objawów

po deklansoprazolu w ciągu dnia i w nocy stwierdzono natomiast u 91–96% i 96–99% chorych. W leczeniu podtrzymującym remisję wystarczającą dawką jest 30 mg deklansoprazolu. Co prawda po zastosowaniu 60 mg uzyskano trend w kierunku większego odsetka remisji zaawansowanych postaci refluksowego zapalenia przełyku, różnica ta nie była jednak znamienna statystycznie.

Znacznie większym wyzwaniem niż zapalenie przełyku jest dla klinicystów nienadżerkowa postać choroby refluksowej ze względu na zbyt niską skuteczność klasycznych PPI. Jak wynika z przeglądu systematycznego wyników badań z użyciem placebo opublikowanych w ciągu kolejnych 12 lat, PPI powodują całkowite ustąpienie objawów po 4 tygodniach leczenia jedynie u 37% chorych [16]. W trakcie leczenia deklansoprazolem w dawce 30 lub 60 mg średnie odsetki dni wolnych od zgagi wynosiły natomiast odpowiednio 55 i 50% [17]. Oznacza to, że efekt działania 30 mg deklansoprazolu jest lepszy od pozostałych PPI, ale stosowanie 60 mg nie powoduje dalszej poprawy jego skuteczności. Stopniowy wzrost tej skuteczności w pierwszych czterech tygodniach leczenia oznacza jednak, że u wielu chorych stosowanie deklansoprazolu powinno być wydłużone powyżej 28 dni, czyli okresu zwykle ocenianego w badaniach klinicznych. Nie należy także oczekiwać tak wysokiego odsetka remisji objawów, jak w przypadku nadżerkowego zapalenia przełyku, ponieważ bez wcześniejszego badania pH-metrycznego nie można wykluczyć, że u części chorych objawy sugerujące chorobę refluksową mogą być jednak spowodowane innymi przyczynami [18].

Deklansoprazol, pierwszy PPI o wydłużonym czasie hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku, może stanowić korzystną alternatywę dla tych chorych, u których objawy refluksowe wymagają stosowania klasycznych leków z tej grupy dwa razy dziennie. W badaniu wielośrodkowym dotyczącym 142 chorych wykazano, że aż 88% spośród nich może z powodzeniem zamienić podwójną dawkę omeprazolu, esomeprazolu, pantoprazolu, lansoprazolu lub rabeprazolu na 30 mg deklan-

soprazolu raz dziennie bez ryzyka nawrotu objawów refluksowych w ciągu 6 miesięcy [19]. Takie postępowanie, poza obniżeniem kosztów leczenia, zmniejsza ryzyko wystąpienia objawów ubocznych towarzyszących przewlekłemu stosowaniu ponadstandardowych dawek klasycznych PPI.

### BEZPIECZEŃSTWO LECZENIA DEKSLANSOPRAZOLEM

Dekslansoprazol w dawce od 30 do 60 mg wykazuje podobny profil bezpieczeństwa jak lansoprazol. Dane dotyczące występowania objawów ubocznych pochodzą z badań klinicznych przeprowadzonych u ponad 4 tysięcy chorych, w których najdłuższy okres obserwacji wynosił 12 miesięcy [20]. Jedynym efektem ubocznym, który wykazywał zależność od dawki leku, była biegunka dotycząca zarówno deklansoprazolu, jak i jego macierzystego odpowiednika. Do najczęstszych objawów należały również bóle brzucha, nudności, wzdęcie i bóle głowy. W przeciwieństwie do pozostałych PPI, które na początku leczenia zwiększają ryzyko pozaszpitalnego zapalenia płuc, w trakcie stosowania deklansoprazolu stwierdzano większą częstość infekcji górnych dróg oddechowych, ale tylko w nielicznych przypadkach konieczne było leczenie antybiotykiem. Nie obserwowano natomiast żadnych istotnych problemów wyróżniających deklansoprazol spośród pozostałych PPI i dotyczących objawów klinicznych, wyników badań laboratoryjnych, ryzyka powstawania polipów oraz zmian histopatologicznych w błonie śluzowej żołądka.

Dekslansoprazol jest metabolizowany przez izoenzymy CYP2C19 i CYP3A4 w wątrobie, jego stosowanie nie zaburza jednak farmakokinetyki innych leków metabolizowanych w tym układzie cytochromów, takich jak fenytoina, diazepam, teofilina i clopidogrel; nie wpływa także na wartość INR u osób leczonych równocześnie warfaryną [7]. Deklansoprazol może osłabiać działanie tych leków, których wchłanianie zależy od wartości pH w żołądku (digoxyna, ampicylina, ketokonazol, takrolimus i preparaty żelaza), nie powinien natomiast być stosowany równocześnie z atazanawirem. Nie ma potrzeby redukcji dawki leku u chorych z łagodnym zaburzeniem funkcji wątroby, w umiarkowanych postaciach (klasa B według Childa) należy stosować jedynie 30 mg, a w ciężkich przypadkach niewydolności wątroby metabolizm leku nie był badany. Po-

dobnie jak większość pozostałych PPI deklansoprazol należy do kategorii B leków stosowanych w ciąży. Oznacza to, że nie ma dowodów na temat jego toksyczności dla płodu u zwierząt, ale nie był pod tym kątem oceniany w badaniach klinicznych u kobiet [7].

### WSKAZANIA DO LECZENIA DEKSLANSOPRAZOLEM

Dekslansoprazol został zarejestrowany do stosowania jedynie w trzech sytuacjach klinicznych: w leczeniu nadżerkowego zapalenia przełyku w dawce 60 mg przez 8 tygodni, w leczeniu podtrzymującym remisję zapalenia w dawce 30 mg przez 6 miesięcy oraz w leczeniu objawowej choroby refluksowej w dawce 30 mg przez 4 tygodnie (tab. 2). Nie ulega jednak wątpliwości, że wielu lekarzy praktyków będzie stosować deklansoprazol także w innych przypadkach uzasadniających stosowanie PPI ze względu na jego dłuższy okres działania od klasycznych leków z tej grupy oraz możliwość stosowania niezależnie od posiłku. Może to być szczególnie uzasadnione w innych zespołach przełykowych choroby refluksowej (zwężenie przełyku, przełyk Barretta) oraz zespołach pozaprzełykowych, w których dotychczasowe leczenie jest dalekie od optymalnego, a także w eradykacji *H. pylori*. Ponadto należy brać pod uwagę stosowanie deklansoprazolu u chorych wymagających ponadstandardowych dawek pozostałych PPI, a także w przypadku nieskuteczności klasycznych leków z tej grupy.

W podsumowaniu można stwierdzić, że deklansoprazol otwiera nowy rozdział w leczeniu chorób zależnych od wydzielania kwasu solnego w żołądku poprzez zapewnienie znacznie dłuższego okresu wysokiego stężenia leku we krwi, co odróżnia go pozytywnie od dotychczas dostępnych preparatów.

### Piśmiennictwo:

1. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 308–328.
2. Chey W.D., Mody R.R., Izat E. Patients and physician satisfaction with proton pump inhibitors (PPIs): are there opportunities for improvement? *Dig. Dis. Sci.* 2010; 55: 3415–342.
3. Boparai V., Rajagopalan J., Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. *Drugs* 2008; 68: 925–947.
4. Farup C., Kleinman L., Sloan S. i wsp. The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 45–52.
5. Gunaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J. i wsp. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients

- with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23: 1473–1477.
6. Furuta T., Sugimoto M., Shirai N. Individualized therapy for gastroesophageal reflux disease. Potential impact of pharmacogenetic testing based on CYP2C19. *Mol. Diagn. Ther.* 2012; 16: 223–234.
  7. Behm B.W., Peura D.A. Dexlansoprazole MR for the management of gastroesophageal reflux disease. *Expert. Rev. Hepatol.* 2011; 5: 439–445.
  8. Metz D.C., Vakily M., Dixit T. i wsp. 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: 928–937.
  9. Lee R.D., Mulford D., Wu J. i wsp. 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: 1001–1011.
  10. Bergstrand R., Grind M., Nyberg G. i wsp. Decreased oral bioavailability of lansoprazole in healthy volunteers when given with standard breakfast. *Clin. Drug Invest.* 1995; 9: 67–71.
  11. Lee R.D., Vakily M., Mulford D. i wsp. Clinical trial: the effect and timing of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR, a novel Dual Delayed Release formulation of proton pump inhibitor — evidence for dosing flexibility. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 29: 824–833.
  12. Fass R., Johnson D.A., Orr W.C. i wsp. The effect of dexlansoprazole MR on nocturnal heartburn and GERD-related sleep disturbances in patients with symptomatic GERD. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106: 421–431.
  13. Dean B.B., Crawley J.A., Schmitt C.M. i wsp. The burden of illness of gastro-oesophageal reflux disease: impact on work productivity. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 17: 1309–1317.
  14. Sharma P., Shaheen N.J., Perez M.C. i wsp. Clinical trial: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation — results from two randomized controlled studies. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 29: 731–741.
  15. Metz D.C., Howden C.W., Perez M.C. i wsp. 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: 742–754.
  16. Dean B.B., Gano A.D. Jr, Knight K. i wsp. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 2: 656–664.
  17. Fass R., Chey W.D., Zalko S.F. i wsp. 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: 1261–1272.
  18. Lindt T., Havelund T., Carlsson R. i wsp. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand. J. Gastroenterol.* 1997; 32: 974–979.
  19. Fass R., Inadomi J., Han C. i wsp. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once daily dexlansoprazole modified release. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10: 247–253.
  20. Peura D.A., Metz D.C., Dabholkar A.H. i wsp. Safety profile of dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed release formulation: global clinical trial experience. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 30: 1010–1021.