ARTYKUŁ **POGLĄDOWY**

Piotr Eder
Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Dekslansoprazol w praktyce lekarza rodzinnego

Dexlansoprazole – a new drug in general practice

Streszczenie

Inhibitory pompy protonowej są jednymi z najczęściej stosowanych leków w praktyce lekarza rodzinnego. Dekslansoprazol jest nowym preparatem z tej grupy, charakteryzującym się unikatową budową i właściwościami farmakokinetycznymi. W związku z podwójnym uwalnianiem substancji czynnej po przyjęciu jednej dawki leku daje możliwość uzyskania bardziej trwałego zmniejszenia wydzielania kwasu solnego. Ważną zaletą dekslansoprazolu jest brak zależności dawkowania od spożywanych posiłków. W niniejszym opracowaniu zaprezentowano dane dotyczące mechanizmu działania leku, jego skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Słowa kluczowe

choroba refluksowa przełyku, inhibitory pompy protonowej, dekslansoprazol

Abstract

Proton pump inhibitors are commonly used in everyday clinical practice. Dexlansoprazole is a new-generation proton pump inhibitor with unique structure and pharmacokinetics. The dual-delayed-release system of dexlansoprazole prolongs inhibition of proton pump activity in parietal cells of the stomach. It can be dosed without regard to food intake or time of day.
In the current paper data on the efficacy and safety of dexlansoprazole are presented, with emphasis on its utility in everyday clinical practice.

Key words

gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, dexlansoprazole

Wstęp

Inhibitory pompy protonowej (*proton pump inhibitors* – PPI) to jedna z najczęściej stosowanych grup leków w codziennej praktyce lekarza rodzinnego. Pierwszym preparatem wprowadzonym na rynek w 1989 r. był omeprazol [1]. Od tego czasu nastąpiła rewolucja w terapii chorób zależnych od kwasu solnego, takich jak choroba refluksowa przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD), dyspepsja czynnościowa czy choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy. Zwłaszcza w odniesieniu do tej ostatniej jednostki chorobowej powszechne zastosowanie PPI wraz z odkryciem znaczenia zakażenia *Helicobacter pylori* doprowadziło do przełomu, w efekcie którego w sposób dramatyczny spadła liczba wykonywanych zabiegów chirurgicznych z powodu niegojących się i powikłanych owrzodzeń trawiennych żołądka i dwunastnicy [2].

Od 1989 r. wprowadzane są sukcesywnie nowe leki z grupy PPI. Różnią się one między sobą głównie budową, a też parametrami farmakokinetycznymi. Obecnie w użyciu są uwalniane jednofazowo: omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol, oraz dwufazowy dekslansoprazol [3]. Spośród wskazanych preparatów na szczególną uwagę zasługuje dekslansoprazol. Wynika to głównie z jego unikatowych, zupełnie odmiennych w stosunku do pozostałych PPI właściwości farmakokinetycznych. W niniejszym opracowaniu dokonano charakterystyki dekslansoprazolu ze zwróceniem uwagi na cechy decydujące o szczególnej przydatność tego leku w codziennej praktyce lekarskiej.

Problemy i pułapki w terapii inhibitorami pompy protonowej

Mechanizm działania PPI polega na hamowaniu pompy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka. Dzieje się to poprzez nieodwracalne wiązanie aktywowanej posiłkiem H^+/K^+ ATP-azy w obrębie jej reszty cysteinowej od strony światła żołądka. Zmniejsza to dostępność kationów wodorowych, niezbędnych do utworzenia kwasu solnego, co prowadzi do podwyższenia pH soku żołądkowego [3, 4]. Znajomość mechanizmu działania PPI jest niezwykle ważna dla zrozumienia zasad skutecznego dawkowania leków z tej grupy. Jak wspomniano powyżej, PPI hamują tylko aktywowane formy pompy protonowej. Z drugiej strony ekspresja H^+/K^+ ATP-azy w obrębie komórek okładzinowych jest największa po okresie niespożywania posiłków [3]. Z tych dwóch faktów wynika zasadność stosowania PPI na czczo na ok. 30 minut przed posiłkiem. Jeśli jest to konieczne, można zalecić przyjęcie drugiej dawki leku przed wieczornym posiłkiem, choć stopień oddziaływania na hamowanie wydzielania kwasu solnego w takim przypadku jest wówczas mniejszy [3, 4]. Nieprzestrzeganie tak ściśle określonych zasad terapii jednofazowymi PPI jest jedną z przyczyn nieskuteczności bądź niepełnej skuteczności leczenia. Zjawisko to zostało najlepiej opisane w odniesieniu do GERD. Okazuje się bowiem, że problem ten dotyczy ok. 15–20% pacjentów z postacią nadżerkową GERD (*erosive esophagitis* – EE), a nawet do 40% chorych z podtypem nienadżerkowym choroby (*non-erosive reflux disease* – NERD) nadal ma objawy, pomimo leczenia [3, 5]. Szczególnie trudną grupą pacjentów w tym aspekcie są ci, u których występują objawy nocne [3, 6].

Dysponujemy wieloma dowodami na to, że jedną z przyczyn braku skuteczności PPI może być niewłaściwe ich stosowanie. Gunaratnam i wsp. wykazali m.in., że jedynie 46% chorych z GERD właściwie dawkuje leki [7]. Powodem tego zjawiska mogą być trudności z przestrzeganiem zasady przyjmowania leku na czczo pół godziny przed śniadaniem [3]. Wykazano jednak, że w wielu przypadkach część winy za taki stan rzeczy ponoszą lekarze, jako że nierzadko pacjenci nie są we właściwy sposób informowani o zasadach stosowania PPI. W jednym z badań stwierdzono, że aż 1/3 lekarzy udziela niewłaściwych zaleceń chorym przed rozpoczęciem leczenia lub nie udziela ich wcale [8]. Należy jednak podkreślić, że nawet w przypadku przestrzegania zasad terapii PPI jedynie ok. 70% aktywowanych pomp protonowych reaguje z lekiem [3]. Obserwuje się także zjawisko regeneracji pewnej frakcji pomp protonowych pierwotnie zablokowanych przez PPI, co można częściowo tłumaczyć krótkim okresem półtrwania (1–2 godziny) większości z leków z tej grupy [3, 9]. Biorąc pod uwagę te ograniczenia, nie jest możliwe stabilne w czasie, trwające całą dobę zahamowanie aktywności H^+/K^+ ATP-az w komórkach okładzinowych. Zwiększenie dawki leku, stosowanego raz dziennie, tylko nieznacznie wpływa na to zjawisko [3]. Natomiast przyjmowanie leku dwa razy dziennie poprawia kontrolę nad wydzielaniem kwasu solnego, ale taki sposób dawkowania jest często kłopotliwy dla pacjentów [10]. Dotyczy to zwłaszcza chorych z GERD czy z zaburzeniami czynnościowymi górnego odcinka przewodu pokarmowego, jako że są to zwykle ludzie aktywni zawodowo, którym trudno jest na długo utrzymać reżim przyjmowania leków w kilku rozdzielonych dawkach na dobę.

Dekslansoprazol – nowa jakość w terapii choroby refluksowej przełyku

Dekslansoprazol to prawoskrętny enancjomer lansoprazolu. Lek charakteryzuje się mniejszym klirensem wątrobowym niż enancjomer lewoskrętny, przez co osiąga większe stężenia w surowicy [3]. Dostępna forma dekslansoprazolu o zmodyfikowanym uwalnianiu (*modified release* – MR) wykorzystuje nowoczesny system, zapewniający podwójną ekspozycję na lek po przyjęciu jednej jego dawki (*dual-delayed-release* – DDR). Wynika to z unikatowej budowy dwóch typów granulek znajdujących się w kapsułce: jeden z nich uwalniany jest przy osiągnięciu pH 5,5 w proksymalnej części dwunastnicy ok. 1–2 godzin po zastosowaniu leku, drugi natomiast po ok. 4–5 godzinach w dalszej części jelita cienkiego, gdzie pH wynosi ok. 6,8 [11]. W efekcie dwufazowe uwalnianie zapewnia utrzymanie przez dłuższy czas terapeutycznego stężenia leku w surowicy, co skutkuje przedłużonym, w porównaniu z jednofazowymi PPI, hamowaniem wydzielania kwasu solnego [3, 11]. Większa stabilność i trwałość hamowania aktywności pomp protonowych w dużym stopniu uniezależnia stosowanie dekslansoprazolu od spożywanego posiłku. Zostało to udowodnione w badaniu, w którym u zdrowych ochotników podawano lek na czczo, 30 lub 5 minut przed posiłkiem oraz 30 minut po posiłku. Okazało się, że nie było różnic między badanymi grupami w zakresie maksymalnego stężenia leku w surowicy, a także jeśli chodzi o 24-godzinny pomiar pH soku żołądkowego [12]. Dodatkowo, dekslansoprazol istotnie częściej pozwala na utrzymanie wewnątrzżołądkowego pH > 4 przez 24 godziny i wykazuje w tym aspekcie przewagę nad jednofazowymi PPI [13]. Innym potencjalnym efektem wyjątkowej formuły leku może być zastępowanie dwukrotnego w ciągu doby stosowania jednofazowego PPI jedną dawką dekslansoprazolu. Jednym z dowodów na to może być badanie Fassa i wsp., które dotyczyło grupy pacjentów z dobrze kontrolowaną postacią NERD leczonych podwójną dawką klasycznego PPI, u których poranną dawkę zastąpiono 30 mg dekslansoprazolu, a wieczorną – placebo [14]. Okazało się, że u zdecydowanej większości chorych (prawie 90%) kontrola częstości i nasilenia zgagi, a także jakość życia nie uległy pogorszeniu. Modyfikacja leczenia do pojedynczej dawki leku wiązała się natomiast z obniżeniem kosztów terapii. Co więcej wydaje się, że taka strategia terapeutyczna może skutkować zmniejszeniem ryzyka potencjalnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem podwójnej (czyli ponadstandardowej) dawki klasycznego PPI [3]. Niezwykle ważną kwestią jest również zwiększenie szansy na to, że pacjent będzie przestrzegał zaleceń lekarskich, jeśli będzie mógł uzyskać taki sam efekt kliniczny, przyjmując przepisany lek raz dziennie niż z większą częstotliwością.

Skuteczność kliniczna dekslansoprazolu została udowodniona w wielu badaniach. Dowody te dotyczą zwłaszcza GERD [1, 3, 6]. W dwóch największych podwójnie zaślepionych i kontrolowanych placebo badaniach, w których uczestniczyło 4092 pacjentów z nadżerkową postacią GERD, wykazano równorzędną skuteczność 8-tygodniowej terapii z zastosowaniem dobowej dawki 30 mg lansoprazolu, 60 mg oraz 90 mg dekslansoprazolu. Wygojenie się zmian zapalnych zostało odnotowane u odpowiednio 86–92%, 92–93% oraz 93–95% chorych [3, 15]. Dekslansoprazol jest także skuteczny w długotrwałym utrzymaniu poprawy klinicznej i wygojeniu zmian zapalnych w nadżerkowej postaci GERD w perspektywie wielomiesięcznej. Metz i wsp. wykazali, że dawki 30 mg i 60 mg leku są równie efektywne w tym zakresie, chociaż w przypadku chorych z najcięższą postacią EE (wg klasyfikacji Los Angeles – zapalenie przełyku typu C i D) lepszą skutecznością charakteryzowała się większa dawka dekslansoprazolu [16]. Podobne korzystne dowody dotyczą oceny efektywności dekslansoprazolu w leczeniu nienadżerkowej postaci GERD (NERD) [17]. Wyjątkowa formuła uwalniania leku sprzyja także skutecznemu niwelowaniu objawów nocnych GERD [3, 17]. Nie dziwi więc fakt, że w wielu analizach wykazano, że dekslansoprazol poprawia jakość życia, w tym jakość snu, co wpływa na zmniejszenie absencji w pracy [3, 18].

Dotychczasowe badania pokazują także, że dekslansoprazol jest lekiem bezpiecznym. Najczęstszym działaniem niepożądanym są infekcje górnych dróg oddechowych, które były rejestrowane u ok. 10% chorych [3]. Innymi potencjalnymi skutkami ubocznymi terapii mogą być: ból brzucha, biegunka lub zaparcie, wzdęcie czy bóle głowy [3, 19]. Warto jednak podkreślić, że ogólny profil bezpieczeństwa dekslansoprazolu jest podobny do innych PPI [3]. Co więcej, w zbiorczej analizie, która obejmowała dane dotyczące 4207 chorych z sześciu badań klinicznych III fazy, wykazano, że odsetek działań niepożądanych był mniejszy wśród pacjentów otrzymujących dekslansoprazol w porównaniu z lansoprazolem i placebo [3, 19].

Podsumowanie

Jednym z kluczowych warunków postępu w medycynie jest stałe ulepszanie dostępnych form terapii

powszechnych chorób. W nurt ten doskonale wpisuje się dwufazowy dekslansoprazol. Nowoczesna i unikatowa formuła uwalniania leku daje szansę na poprawę wyników leczenia szeregu chorób zależnych od wydzielania kwasu solnego. Doskonałym przykładem jest GERD, która – z racji coraz częstszego występowania i możliwych powikłań onkologicznych (gruczolakorak przełyku) – staje się problemem cywilizacyjnym [20]. Poszerzenie dostępnego armamentarium terapeutycznego o dekslansoprazol stanowi odpowiedź na wiele ważnych pytań i problemów związanych z zasadami dawkowania klasycznych PPI. Lek ten bowiem może być przyjmowany o każdej porze dnia, niezależnie od spożywanych posiłków, a przyjęcie jednej jego dawki skutkuje bardziej trwałym w czasie zahamowaniem aktywności pomp protonowych w komórkach okładzinowych żołądka. Te wyjątkowe właściwości dekslansoprazolu powodują, że może być on rozpatrywany w wielu przypadkach jako lek pierwszego wyboru w terapii chorób zależnych od kwasu solnego, w tym przede wszystkim w GERD.

Piśmiennictwo

1. Skrzydło-Radomańska B, Radwan P. Dexlansoprazole – a new-generation proton pump inhibitor. Prz Gastroenterol 2015; 10: 191-196.
2. Hermansson M, Ekedahl A, Ranstam J i wsp. Decreasing incidence of peptic ulcer complications after the introduction of the proton pump inhibitors, a study of the Swedish population from 1974-2002. BMC Gastroenterol 2009; 9: 25.
3. Mermelstein J, Mermelstein AC, Chait M. Proton pump inhibitors for the treatment of patients with erosive esophagitis and gastroesophageal disease: current evidence and safety of dexlansoprazole. Clin Exp Gastroenterol 2016; 9: 163-172.
4. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. J Neurogastroenterol Motil 2013; 19: 25-35.
5. Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease – where next? Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 79-94.
6. Maradey-Romero C, Fass R. New and future drug development for gastroesophageal reflux disease. J Neurogastroenterol Motil 2013; 20: 6-16.
7. Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J, Lascewski DP. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 1473-1477.
8. Chey WD, Inadomi JM, Booher AM i wsp. Primary-care physicians' perceptions and practices on the management of GERD: results of a national survey. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1237-1242.
9. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23 (Suppl 2): 2-8.
10. Kuo B, Castell DO. Optimal dosing of omeprazole 40 mg daily: effects on gastric and esophageal pH and serum gastrin in healthy controls. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1532-1538.
11. Fass R, Frazier R. The role of dexlansoprazole modified-release in the management of gastroesophageal disease. Ther Adv Gastroenterol 2017; 10: 243-251.
12. 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, 1001-1011.
13. Kukulka M, Eisenberg C, Nudurupati S. Comparator pH study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg. Clin Exp Gastroenterol 2011; 4: 213-220.
14. 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: 247-263.
15. Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC i wsp. 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: 731-741.
16. Metz DC, Howden CW, Perez MC 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.
17. Fass R, Chey WD, Zakko SF 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. Revicki DA, Zodet MW, Joshua-Gotlib S i wsp. Health-related quality of life improves with treatment-related GERD symptom resolution after adjusting for baseline severity. Health Qual Life Outcomes 2003; 1: 73.
19. Peura DA, Metz DC, Dabholkar AH 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.
20. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC i wsp. Update on the epidemiology of gastro-esophageal reflux disease: a systemic review. Gut 2014; 63: 871-880.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Piotr Eder
Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki
i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań
e-mail: piotr.eder@op.pl