

*Pregled kliničkih ispitivanja s
Krkinim inhibitorima protonske pumpe
u liječenju gastroezofagealne
refluksne bolesti*



Krka

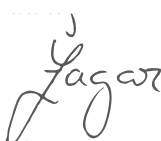
u medicini
i farmaciji

Uvod

U svojoj povijesti dugoj 60 godina, Krka se iz malog farmaceutskeg laboratorija razvila u jednu od vodećih generičkih farmaceutskih tvrtki u svijetu. Krkini inovativni generički lijekovi, odnosno generički lijekovi s dodanom vrijednosti, razvijaju se temeljem tvrtkinih vlastitih znanja i umijeća (know-how). Time se osigurava da se Krkini proizvodi istaknu ključnim prednostima pred konkurentnim proizvodima, što je rezultat razvoja novih tehnologija koje se primjenjuju u proizvodnji djelatnih sastojaka i farmaceutskih oblika. U Krki razvijamo nove farmaceutske oblike (raspadljive tablete za usta, tablete s produljenim oslobađanjem, kapsule s peletama itd.), koji olakšavaju primjenu lijekova i omogućuju nove načine njihove upotrebe. Prilikom planiranja svog asortimana proizvoda, pozorno pratimo najčešće bolesti modernoga svijeta. Omogućujemo liječnicima i bolesnicima odabir između širokog spektra pakiranja, koncentracija i fiksnih kombinacija doza. Terapijska ekvivalentnost Krkinih proizvoda s proizvodom originatora dokazana je u in vivo ispitivanjima bioekvivalentnosti.

U Krki provodimo međunarodna interventna klinička ispitivanja (INTER-ARS, HEMERA, PAN-STAR, ESOLAS, ROSU-PATH, VICTORY), kojima pružamo odgovore na razna pitanja. U neinterventnim kliničkim ispitivanjima pratimo bolesnike u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U ovim ispitivanjima, odabir bolesnika, metode liječenja, odabir lijeka i njegova režima propisivanja, dizajn ispitivanja i praćenje bolesnika ne razlikuju se ni na koji način od utvrđenog liječenja. Rezultati ispitivanja koja su obuhvatila više od 250 000 bolesnika u 27 zemalja pokazuju da su Krkini lijekovi djelotvorni i sigurni u različitim grupama bolesnika. Rezultati ispitivanja dokumentiraju se, analiziraju i objavljuju u međunarodnim medicinskim časopisima i već desetljećima pridonose povjerenju koje stručna javnost i bolesnici imaju u Krkine lijekove. Sastavili smo zbirku znanstvenih radova pod naslovom „Krka u medicini i farmaciji“, u kojoj predstavljamo bogato iskustvo koje smo stekli u kliničkim ispitivanjima Krkinih lijekova. Ispred vas je jedan odabrani članak iz ove publikacije. Nadamo se da će vam poslužiti kao još jedan dodatak u mozaiku Krkinih dodanih vrijednosti.

Breda Barbič-Žagar
medicinska direktorica i
glavna urednica izdanja „Krka u medicini i farmaciji“



Pregled kliničkih ispitivanja s Krkinim inhibitorima protonske pumpe u liječenju gastroezofagealne refluksne bolesti

Ronald Korthouwer,
Nataša Lebar,
Breda Barbič-Žagar

Ključne riječi

Gastroezofagealna
refluksna bolest, inhibitor
protonske pumpe,
kvaliteta života, sigurnost,
PAN-STAR, WIN

Sažetak

Inhibitori protonske pumpe (IPP-i) predstavljaju najučinkovitije liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB-a), koja je jedna od najčešćih bolesti koju susrećemo u gastroenterologiji. Klinička ispitivanja s Krkinim omeprazolom, lanzoprazolom i pantoprazolom potvrdila su njihovu djelotvornost i dobru podnošljivost u liječenju GERB-a u stvarnom kliničkom okruženju. Krkini IPP-i poboljšavaju kvalitetu života tako što ublažavaju tegobe i ograničavajuće simptome GERB-a. Dokazano je da oboljeli od GERB-a imaju koristi od produženja terapije s 4 na 8 tjedana. U bolesnika kojima treba terapija održavanja, kontinuirana terapija održavanja bolje sprječava relapse GERB-a nego terapija po potrebi. Također je zabilježeno da bolesnici s erozivnom refluksnom bolesti bolje odgovaraju na terapiju IPP-ima nego bolesnici s neerozivnom refluksnom bolesti. Ono što je važno jest da ovi rezultati Krkinih ispitivanja IV faze podupiru optimizaciju liječenja GERB-a.

Uvod

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) jedna je od bolesti koje najčešće susrećemo u gastroenterologiji, s prevalencijom do 30%. U industrijski razvijenim zemljama prevalencija GERB-a obično iznosi oko 20%. Incidencija bolesti je oko 5 na 1000 bolesnik-godina.¹

Prema montrealskoj definiciji, GERB je stanje koje se razvija kada refluks želučanog sadržaja uzrokuje simptome smetnji i/ili komplikacije.² Glavni simptomi koji se također koriste za dijagnozu GERB-a su žgaravica i regurgitacija kiseline. Populacija s GERB-om redovito ima žgaravicu: 43% čak jednom ili dva puta tjedno te 24% jednom ili nekoliko puta dnevno.³ Visoka prevalencija bolesti potencijalno ima ozbiljne društvene posljedice jer bol i neugoda uzrokovane GERB-om imaju negativan utjecaj na kvalitetu života, povećavaju odsutnost s posla i smanjuju radnu produktivnost.^{4, 5, 6} Prisutnost GERB-a utječe na osjećaj blagostanja pojedinca jer je zdravlje stanje potpunog fizičkog, mentalnog i društvenog blagostanja.⁷ Kod velike većine bolesnika s GERB-om, bolest ne dovodi do komplikacija, ali se manifestira često ozbiljnim simptomima. Otprilike 60% bolesnika u primarnoj skrbi s ometajućim simptomima refluksa nema endoskopski prepoznatljive lezije ezofagealne sluznice, a 35% ima erozivni ezofagitis (75% slučajeva su blagi i odgovaraju stupnju A/B klasifikacije Los Angeles (LA), a 25% su teški i odgovaraju stupnju C/D LA klasifikacije). Kod otprilike 5% bolesnika treba očekivati komplikacije, poput striktura, ulkusa te posebice Barrettova jednjaka ili čak adenokarcinoma.⁸ Epidemiološki podaci podupiru hipotezu da GERB nije bolest s povremenim simptomima refluksa

bez lezija na jednom i teških komplikacija na drugom kraju spektra, već se može klasificirati u tri različite kategorije – neerozivna refluksna bolest (NERB), erozivna refluksna bolest (ERB) i Barrettov jednjak – a u svakoj od njih bolesnik obično i ostaje, što znači da je progresija bolesti tijekom vremena, općenito govoreći, vrlo rijetka.⁹ Postoji nekoliko uzroka refluksa želučanog sadržaja u jednjak. Najvažniji čimbenici koji doprinose razvoju bolesti su prečesto spontano opuštanje donjeg ezofagealnog sfinktera i hiatalna hernija, koji omogućuju povratni tok kiseline, pepsina i žučnih soli u jednjak te narušeno pročišćavanje jednjaka (propulzivna peristaltika i slina).^{10, 11, 12} Najučinkovitiji lijekovi koji se trenutno koriste za liječenje GERB-a su IPP-i.^{13, 14} Budući da je GERB kronično stanje, ukidanje primjene IPP-a vrlo često rezultira relapsom. Stopa relapsa je 80% do 90% u 6 do 12 mjeseci.^{15, 16, 17} To je dovelo do uvođenja nekoliko terapijskih opcija, od terapije IPP-ima po potrebi i intermitentne terapije, koje se koriste samo kad se pojave problemi, do kontinuiranih režima primjene terapije održavanja. Ako se primjenjuje terapija održavanja, IPP se može koristiti u standardnoj dozi ili u pola standardne doze. Terapija održavanja dovodi do smanjenja ili eliminacije simptoma i do poboljšanja kvalitete života vezane za zdravlje te ima povoljan omjer troška i koristi.¹⁸ Krka je jedna od malobrojnih farmaceutskih tvrtki koje nude pet različitih IPP-a za liječenje GERB-a: omeprazol (Utop), lansoprazol (Lanzul), pantoprazol (Nolpaza), esomeprazol (Emanera) i rabeprazol (Zulbex^A). Utop je uveden na tržište 1989. i postao je dostupan bolesnicima u Europi kao jedan od prvih IPP-a, u to vrijeme potpuno novih lijekova za liječenje poremećaja vezanih uz želučanu kiselinu.¹⁹

Do sad je izvršeno nekoliko kliničkih ispitivanja s Krkinim IPP-ima u bolesnika s poremećajima povezanim s lučenjem želučane kiseline. Ova su klinička ispitivanja pokazala djelotvornost i sigurnost Krkinih IPP-a u više od 9.000 bolesnika u 11 zemalja. Oko 4.000 ovih bolesnika liječeno je lijekom Nolpaza. U ovom ćemo se članku fokusirati na tri klinička ispitivanja IV. faze s Krkinim omeprazolom, lansoprazolom ili pantoprazolom u liječenju GERB-a. Evaluirat će se djelotvornost i sigurnost Krkinih IPP-a u liječenju GERB-a kao i sljedeći aspekti liječenja:

- utjecaj trajanja liječenja IPP-ima na liječenje GERB-a,
- koji terapijski pristup u slučaju terapije održavanja bolje sprječava relaps GERB-a,
- razlike u odgovoru na terapiju između bolesnika s ERB-om i GERB-om,
- učinak IPP-a na kvalitetu života povezanu sa zdravljem.

Terapija održavanja omeprazolom za bolesnike s gastroezofagealnom refluksnom bolesti

Ovo je ispitivanje provedeno da bi razjasnilo koji pristup terapiji održavanja treba koristiti u specifičnim skupinama oboljelih od GERB-a te koja doza IPP-a bi mogla biti najprikladnija za doživotnu terapiju održavanja.²⁰ Cilj ispitivanja bio je utvrditi djelotvornost terapije održavanja (potvrđenu endoskopskim dokazima ili simptomatski u slučaju NERB-a) u bolesnika s različitim stupnjevima GERB-a koji primaju terapiju IPP-ima po potrebi ili kontinuiranu terapiju s niskim ili standardnim dozama IPP-a. Krkin omeprazol (Utop) davan je kao IPP terapija.

Ispitivanje je bilo dizajnirano kao prospektivno, stratificirano, randomizirano ispitivanje, a provodilo se u 24 specijalističke ambulantne klinike i bolnička centra u Sloveniji. Bilo je uključeno 216 bolesnika koji su ispunjavali kriterije za GERB, za ERB i za NERB, a koji su uspješno dovršili akutnu terapiju omeprazolom.

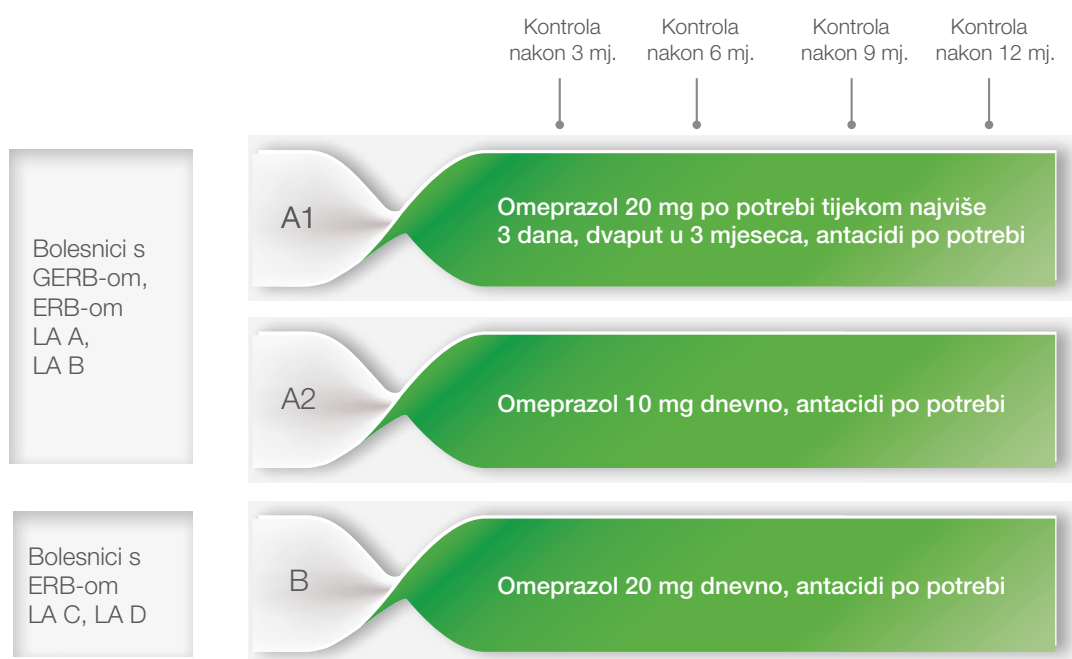
Akutna terapija u svih bolesnika s ERB-om sastojala se od omeprazola od 20 mg (LA stupnjevi A i B) ili 40 mg jednom dnevno (LA stupnjevi C i D). Ako endoskopski potvrđeno izlječenje nije postignuto u 8 tjedana, liječenje je nastavljeno tijekom dodatnih 8 tjedana s 40 mg omeprazola jednom dnevno, a za potvrdu izlječenja opet je korištena endoskopija.

Akutna terapija bolesnika s NERB-om sastojala se od 20 mg omeprazola tijekom 8 tjedana. Ako nije postignuto izlječenje, liječenje je nastavljeno tijekom dodatnih 8 tjedana s omeprazolom od

^A The product is not available in Croatia

40 mg jednom dnevno. U ovoj skupini bolesnika kriteriji za izlječenje bili su izostanak glavnih simptoma (žgaravica, regurgitacija) tijekom posljednjih 7 dana prije posjeta na kraju ispitivanja ili prisutnosti glavnih simptoma blage ozbiljnosti, stupnja 1, tijekom najviše 1 dana na ljestvici od 0 do 3. Bolesnici izliječeni nakon 8 do 16 tjedana akutnog liječenja GERB-a ušli su u fazu liječenja s terapijom održavanja.

Bolesnici s NERB-om i oni s blagim ERB-om (LA stupanj A i LA stupanj B) nasumice su raspodijeljeni u skupine A1 ili A2. Skupine A1 i A2 međusobno su se razlikovale u pristupu liječenju pri terapiji održavanja. Bolesnicima u skupini A1 dodijeljena je terapija omeprazolom po potrebi od 20 mg (koja se uzimala najviše 3 uzastopna dana i ne više od dva puta u 3 mjeseca). Bolesnici skupine A2 primali su kontinuiranu terapiju omeprazolom od 10 mg dnevno. Bolesnici s ERB-om LA stupnja C i LA stupnja D raspodijeljeni su u skupinu B i liječeni su s 20 mg omeprazola dnevno. Klinički kontrolni posjeti bili su zakazani svaka 3 mjeseca. Zadnji posjet, nakon 12 mjeseci, uključivao je obveznu gastroskopiju (pogledajte sliku 1). U slučajevima sumnje na relaps, dodatni kontrolni posjeti i gastroskopija obavljani su izvan redovnog rasporeda.



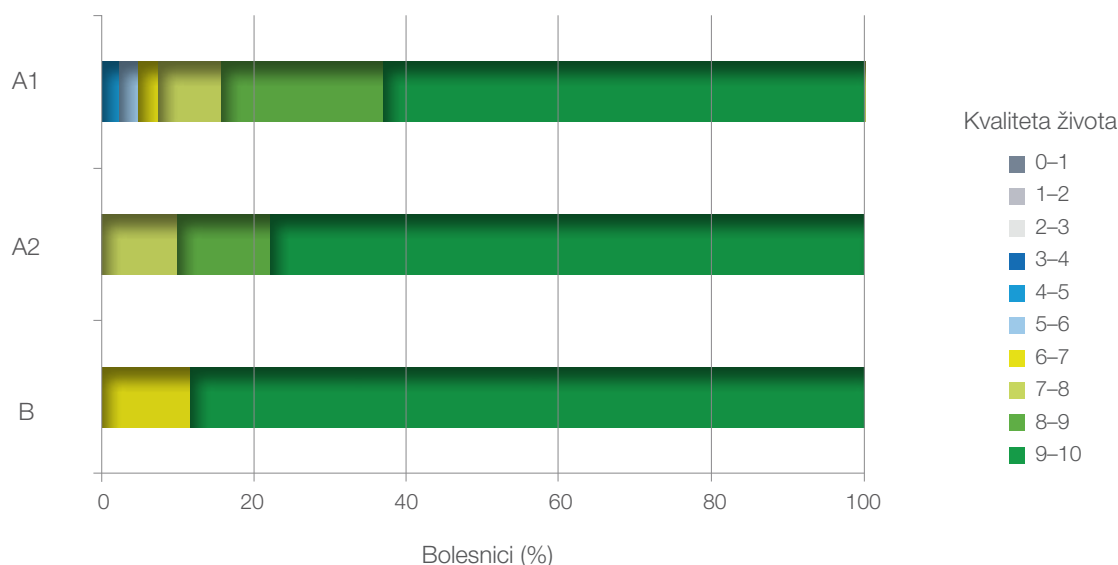
Slika 1. Dijagram raspodjele bolesnika u skupine i 12-mjesečni protokol praćenja

94 bolesnika raspodijeljeno je u skupinu A1, 102 u skupinu A2 i 20 u skupinu B. U analizi bolesnika koje se namjeravalo liječiti, kumulativa stopa relapsa nakon 12 mjeseci bila je 42,5% u skupini A1, 29,4% ($p < 0,05$) u skupini A2 i 40% u skupini B. Nitko od bolesnika nije doživio ozbiljne nuspojave tijekom razdoblja ispitivanja.

U populaciji od 31 bolesnika s NERB-om u skupini A1, 15 (48,4%) bolesnika bilo je u remisiji nakon 12 mjeseci, a u skupini A2, 19 (76%) od 25 bolesnika. Razlika je bila statistički značajna ($p < 0,05$). Statistički značajna razlika ($p < 0,001$) u korist bolesnika na kontinuiranom režimu održavanja s 10 mg omeprazola također je zabilježena između skupina A1 i A2 u bolesnika s GERB-om LA stupnja A. U bolesnika s GERB-om LA stupanj B nisu zabilježene statistički bitne razlike između skupina ($p > 0,05$).

Od 20 bolesnika u skupini B, 12 (60%) bilo je u remisiji nakon 12 mjeseci.

Bolesnici su evaluirali kvalitetu života povezanu sa zdravljem na vizualnoj analognoj skali od 1 (najgora kvaliteta života) do 10 (najbolja kvaliteta života). Rezultati evaluacije nakon 12 mjeseci prikazani su na slici 2. Srednja vrijednost rezultata kvalitete života povezane sa zdravljem na posjetu na kraju ispitivanja nakon 12 mjeseci bila je 9,4 u skupini A1, 9,7 u skupini A2 i 9,8 u skupini B. Razlike između skupina nisu bile statistički značajne.



Slika 2. Evaluacija kvalitete života nakon 12 mjeseci prema liječenoj skupini

Nuspojave su bile razlog prekida liječenja u samo jednog bolesnika u skupini B.

Bolesnici s NERB-om i oni s ERB-om trebaju terapiju održavanja jer je GERB kronična bolest s čestim relapsima. Za liječenje relapsa u ovom ispitivanju postojala je opcija terapije na zahtjev ili kontinuirane terapije. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da kontinuirana terapija dozom održavanja omeprazolom od 10 mg dovodi do statistički značajno niže stope relapsa nego terapija s 20 mg omeprazola po potrebi u bolesnika s NERB-om ili ERB-om LA stupnja A. Bolesnici su dobro podnosili Krkin omeprazol i povezivao se s vrlo visokim rezultatom kvalitete života povezane sa zdravljem u sve tri skupine (A1, A2 i B), s varijacijama od 9,4 do 9,8.

Prema autoru Tepeš i sur., bolesnike s ozbiljnijim tipom ERB-a (LA stupanj C, LA stupanj D) te također bolesnike s LA stupnjem B obično je potrebno liječiti doživotnom kontinuiranom terapijom održavanja standardnim dozama IPP-a (primjerice, omeprazol 20 mg). Barem jedna trećina bolesnika s LA stupnjem C i LA stupnjem D također doživi relaps, obično asimptomatski, uz ovu kontinuiranu terapiju održavanja. Ovi bolesnici traže kontinuirani režim održavanja s višim dozama IPP-a, koje se po mogućnosti daju dvaput dnevno.²⁰ Kasnija su ispitivanja potvrdila ovo saznanje te ovu strategiju učinila dijelom najnovijih smjernica za dijagnozu i liječenje GERB-a, sa ciljem primjene najniže učinkovite doze u bolesnika kojima je potrebna dugoročna terapija IPP-om.¹³

Što je važno u liječenju neerozivne refluksne bolesti (WIN) – ispitivanje s lanzoprazolom

Za razliku od prethodnog ispitivanja s Krkinim omeprazolom, ovo prospektivno, komparativno, kontrolirano, stratificirano, randomizirano multicentrično ispitivanje istraživalo je samo bolesnike s NERB-om. Bolesnici nisu praćeni samo tijekom akutne faze liječenja, već su relapsi praćeni tijekom 3 mjeseca nakon ispunjenja kriterija izlječenja i prekida terapije s Krkinim lanzoprazolom. Primarni ciljevi ovog istraživanja koje je provedeno u Sloveniji i Hrvatskoj bili su dokazati djelotvornost Krkina lanzoprazola (Lanzul) u bolesnika s NERB-om, istražiti učinak trajanja terapije na ishod liječenja i evidentirati broj relapsa nakon prekida terapije. Sekundarni su ciljevi bili utvrditi učinak doze i duljine terapije lanzoprazolom na ishod liječenja u bolesnika s NERB-om, sigurnost terapije lanzoprazolom i njegov utjecaj na kvalitetu života.

Lanzoprazol je bio drugi IPP odobren za kliničku primjenu. Krkin lanzoprazol prvi je put pušten u promet 1997.

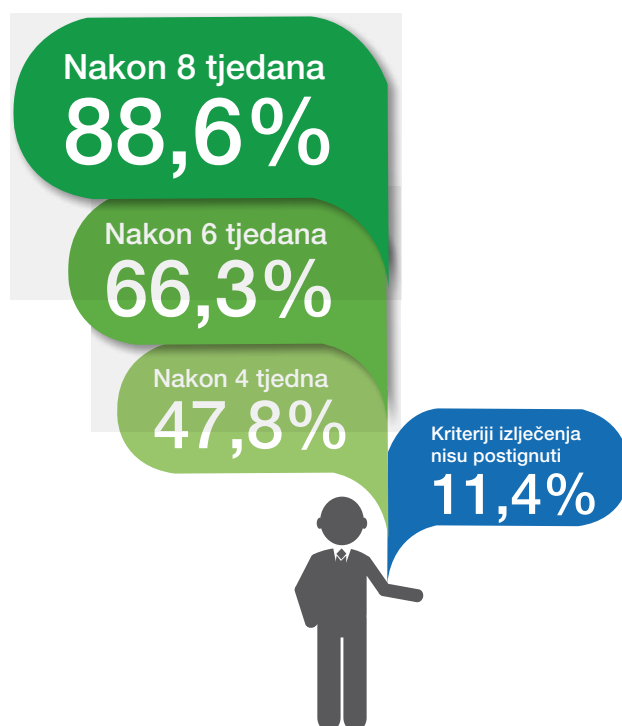
U akutnoj fazi liječenja problema s GERB-om, bolesnici su liječeni lanzoprazolom od 4 do 8 tjedana. Nakon prekida akutne terapije bolesnike se pratilo 3 mjeseca. Prije početka liječenja svi bolesnici su se podvrgnuli endoskopiji, a samo bolesnici s erozivnim ezofagitisom uključeni su u ispitivanje.

Odabrani bolesnici s NERB-om podijeljeni su u dvije skupine: skupina A1 liječena je kapsulama Lanzul S (lanzoprazol, 15 mg), a skupina A2 kapsulama Lanzul (lanzoprazol, 30 mg). U akutnoj fazi liječenja nakon početnog posjeta slijedio je prvi kontrolni posjet nakon 4 tjedna, drugi kontrolni posjet 2 tjedna kasnije i treći kontrolni posjet nakon još 2 tjedna. U bolesnika se ispitivalo dostizanje kriterija izlječenja nakon 4 (prvi kontrolni posjet), 6 (drugi kontrolni posjet) ili 8 tjedana liječenja (treći kontrolni posjet). Bolesnici koji nisu uspješno liječeni nakon 8 tjedana liječenja nastavili su terapiju prema doktrini.

Ispunjavanje kriterija izlječenja u akutnoj fazi liječenja definirano je kao odsutnost glavnih simptoma (žgaravice ili regurgitacije) tijekom posljednjih 7 dana prije kontrolnog posjeta/ili njihova prisutnost ne dulja od 1 dana u zadnjem tjednu prije kontrolnog posjeta, ali u blagom obliku; ni za jedan drugi simptom nije dozvoljeno da bude izraženiji nego što je bio u početku liječenja; tj. nije smio biti ozbiljan.

Samo bolesnici koji su ispunili kriterije izlječenja u akutnoj fazi liječenja bili su uključeni u drugu fazu ispitivanja da bi se pratio relaps nakon prekida terapije. Prvi kontrolni posjet u drugoj fazi ispitivanja obavljen je nakon 4 tjedna, a drugi kontrolni posjet 8 tjedana nakon prvoga. Prilikom svakog kontrolnog posjeta bolesnici su evaluirali ozbiljnost simptoma, javljanje nuspojava i kvalitetu života. U drugoj fazi ispitivanja relapsi su bili definirani kao pojava 2 do 3 epizode refluksa u jednom satu koje su trajale više od 5 minuta i javljale se češće od 1 dana u tjednu ili simptome refluksa koji su trajali više od 1 sata dnevno i javljali su se češće od 1 dana u tjednu.

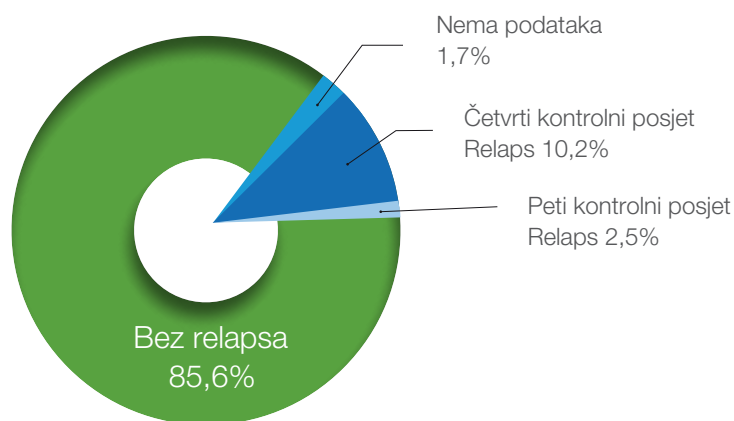
U akutnoj fazi liječenja bilo je uključeno 211 bolesnika, od kojih je 187 (88,6%) uspješno liječeno. Većina ih je ispunila kriterije izlječenja nakon prvog kontrolnog posjeta (47,8%). Na drugom kontrolnom posjetu, dodatnih 18,5% bolesnika ispunilo je kriterije izlječenja, a na trećem kontrolnom posjetu još 22,3% (pogledajte sliku 3).



Slika 3. Postotak bolesnika koji su ispunili kriterije izlječenja u akutnoj fazi liječenja (n = 211)

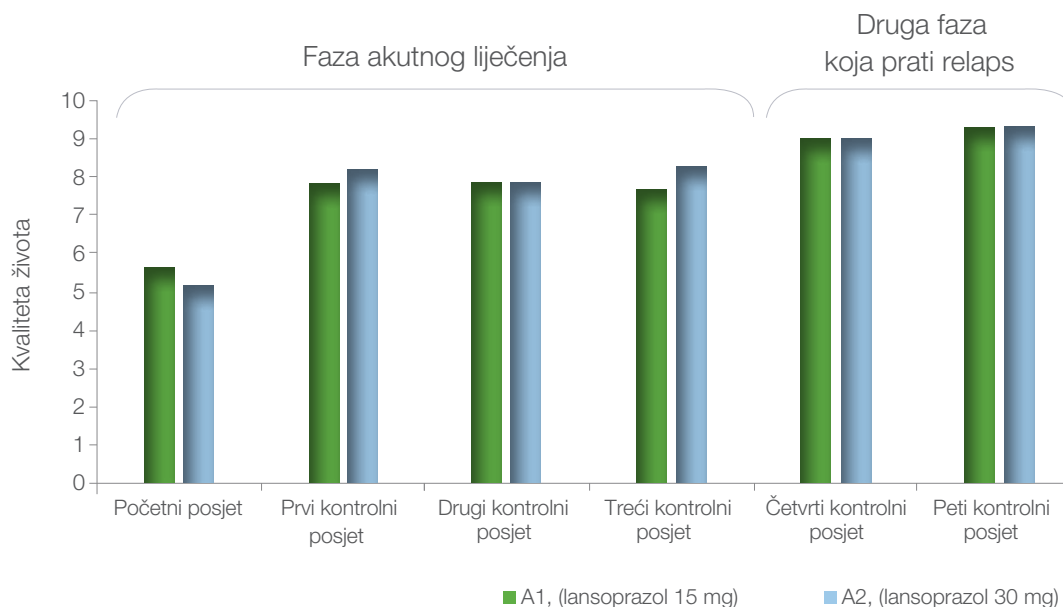
Iako nisu svi bolesnici ispunili kriterije izlječenja, ozbiljnost svih simptoma bila je znatno smanjena.

118 bolesnika bilo je uključeno u drugu fazu ispitivanja kojom su se pratili relapsi GERB-a. Ostalih 69 bolesnika, iako su također postigli kriterije izlječenja, nisu željeli surađivati tijekom druge faze ispitivanja. 101 bolesnik (85,6%) uspješno je završio drugu fazu ispitivanja bez relapsa. Relapsi su zabilježeni u 12,7% bolesnika, preciznije u 12 bolesnika (10,2%) na prvom kontrolnom posjetu druge faze (četvrti kontrolni posjet u cijelom ispitivanju) te u 3 bolesnika (2,5%) na drugom kontrolnom posjetu tijekom druge faze ispitivanja (peti kontrolni posjet) (pogledajte sliku 4).



Slika 4. Postotci bolesnika s relapsom u drugoj fazi ispitivanja nakon prekida uzimanja lijeka iz ispitivanja (n = 118)

Na početku ispitivanja bolesnici su evaluirali svoju kvalitetu života kao 5,4, a na kraju ispitivanja kao 9,3 na ljestvici do 10. Nije bilo razlike između dvije liječene skupine (pogledajte sliku 5).



Slika 5. Evaluacija kvalitete života u obje liječene skupine

Usporedba između skupine A1 (15 mg lansoprazola) i skupine A2 (30 mg lansoprazola) u akutnoj fazi liječenja pokazala je da je 85,1% odnosno 92,3% bolesnika ispunilo kriterije izlječenja. Nije bilo značajnih razlika između liječenih skupina.

Nakon petog kontrolnog posjeta (drugi kontrolni posjet tijekom druge faze ispitivanja), u remisiji je ostalo 87,9% bolesnika iz skupine A1 te 83,3% bolesnika iz skupine A2, ali razlika nije bila značajna.

U obje skupine, najveće smanjenje glavnih simptoma, žgaravice i regurgitacije postignuto je nakon 4 tjedna liječenja.

12 bolesnika (5,5%) imalo je nuspojave povezane s ispitivanim lijekom. Osam bolesnika prekinulo je ispitivano liječenje zbog nuspojava.

Na temelju rezultata ovog ispitivanja možemo zaključiti da treba podržati 8 tjedana liječenja bolesnika s NERB-om umjesto 4 tjedna jer u tom razdoblju dodatnih 40,8% bolesnika dosegne kriterije izlječenja. Razlika u doziranju Krkinog lanzoprazola nije imala utjecaja na ishode liječenja bolesnika s NERB-om u ovom ispitivanju.

Ispitivanje je potvrdilo da je većina bolesnika s NERB-om ispunila kriterije izlječenja s obje jakosti Krkina lanzoprazola; 92,3% oboljelih s NERB-om s lanzoprazolom od 30 mg i 85,1% bolesnika s lanzoprazolom od 15 mg ($p = \text{nema značaja}$).

Tijekom 3 mjeseca promatranja relapsa, 85,6% bolesnika ostalo je u remisiji, što znači da se učinak Krkina lanzoprazola kod velikog dijela bolesnika održao do 3 mjeseca nakon prekida liječenja.

Bolesnici su svoju kvalitetu života procijenili znatno boljom nakon liječenja Krkinim lanzoprazolom, i to rezultatom većim od 9, što znači da je ispitivani lijek omogućio bolesnicima s NERB-om da žive bez smetnji i ograničavajućih simptoma.

Sigurnost Krkina lanzoprazola potvrđena je time što su zabilježene tek rijetke nuspojave.

Meta-analiza djelotvornosti i sigurnosti PANtoprazola u liječenju i ublažavanje SimpToma u bolesnika s gAstRoezofagealnom refluksnom bolesti (GERB) – PAN-STAR

Ispitivanja PAN-STAR, tri ispitivanja sličnog protokola koja su zaključena 2013. u Ruskoj Federaciji, Poljskoj i Sloveniji, analizirana su u meta-analizi. Sva su tri ispitivanja dizajnirana kao multicentrična, otvorena, prospektivna ispitivanja faze IV.

Ispitivanja PAN-STAR istraživala su i bolesnike s ERB-om i NERB-om koji su tijekom 4 do 8 tjedana liječeni pantoprazolom (Nolpaza 40 mg). Ovo je u skladu s najnovijim smjernicama za dijagnozu i liječenje GERB-a koje su za bolesnike s ERB-om preporučivale 8 tjedana liječenja IPP-om.¹³ U literaturi je opisano da je bolesnike s NERB-om teže liječiti nego one s erozivnim ezofagitisom te da je progresija erozivnog ezofagitisa relativno rijetka pojava.²¹ Bolesnicima s NERB-om potrebno je dulje liječenje da bi postigli ublaženje simptoma. Iako su IPP-i učinkoviti lijekovi, 17 do 32% bolesnika s GERB-om ima rezistentne simptome žgaravice i regurgitacije neovisno o terapiji IPP-om.²² IPP-i su prihvaćeni kao glavna terapija za GERB jer ne samo da su se pokazali kao superiorni nad antagonistima histamin² receptora u bolesnika s ERB-om, već također i u bolesnika s NERB-om.^{13, 23} U različitim kliničkim ispitivanjima koja su primjenjivala različite IPP-e, zabilježen je potpuni nestanak kliničkih simptoma nakon 8 tjedana liječenja u 65 do 75% liječenih bolesnika, a endoskopsko izlječenje zabilježeno je u 85 do 90% bolesnika. Stoga je krajnji cilj izlječenja lakše postići nego krajnji cilj potpunog ublaženja simptoma.²⁴

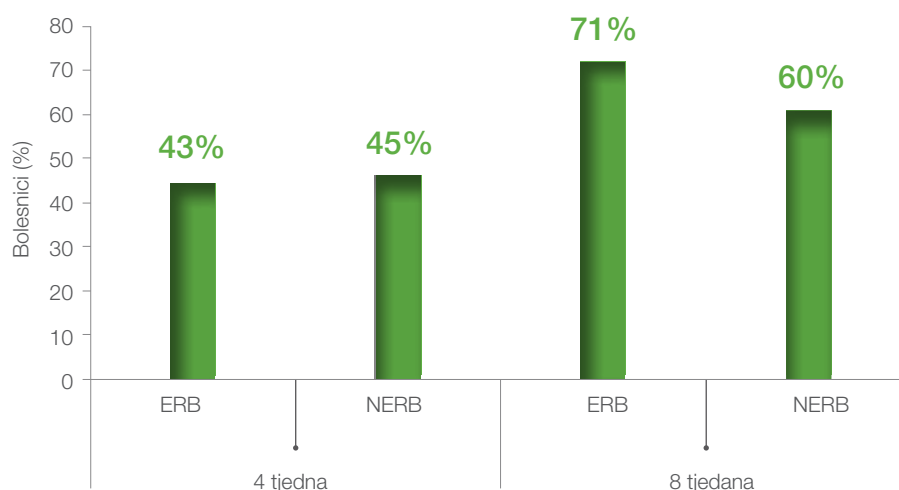
Pantoprazol je bio treći IPP odobren za kliničku primjenu. Krkin pantoprazol najprije je plasiran na tržište 2007. godine.

Meta-analiza ispitivanja PAN-STAR daje dodatne kliničke dokaze za optimalan način liječenja bolesnika s GERB-om.

Tri klinička ispitivanja sa sličnim protokolima provedena su u Sloveniji, Ruskoj Federaciji i Poljskoj. Ispitivana populacija ($n = 252$) odabrana je prema tipičnim simptomima GERB-a (žgaravica/regurgitacija), koji su bolesniku predstavljali smetnju. Prije početka ispitivanja napravljena je gornja endoskopija u svih bolesnika. Bolesnici uključeni u ispitivanje podijeljeni su u dvije skupine, ovisno o prisutnosti ili odsutnosti refluksnog ezofagitisa.

Svi bolesnici započeli su liječenje jednom tabletom Nolpaza 40 mg dnevno. Ako bolesnik nije ispunio kriterije izlječenja (odsutnost primarnog simptoma, žgaravice ili regurgitacije tijekom zadnjih 7 dana prije kontrolnog posjeta/ili njegova prisutnost ne više od 1 dana u zadnjem tjednu prije kontrolnog posjeta, ali u blagom obliku; nikakav drugi simptom koji je izraženiji nego što je bio na početku liječenja; tj. nije ozbiljan) nakon 4 tjedna liječenja, liječenje lijekom Nolpaza 40 mg nastavljeno je još 4 tjedna. Na kraju ispitivanja nakon 8 tjedana, obavljen je kontrolni posjet za obje skupine bolesnika (bolesnici u remisiji i bolesnici liječeni lijekom Nolpaza 40 mg tijekom 8 tjedana). Primarni krajnji cilj bio je učinak pantoprazola (Nolpaza 40 mg) na izlječenje u bolesnika s ERB-om i NERB-om. Sekundarni krajnji ciljevi bili su učinak terapije na kvalitetu života i kvantifikaciju stope nuspojava povezanih s liječenjem pantoprazolom.

U 117 (46%) bolesnika nisu zabilježene endoskopski uočljive promjene na ezofagealnoj sluznici, što znači da nisu imali ezofagitis. Na dan uključenja u ispitivanje, polovica bolesnika već je imala refluksnu bolest 1 do 2 godine, 4% bolesnika dulje od 2 godine, a ostali do 12 mjeseci. Rezultati ispitivanja PAN-STAR pokazuju da je lijek Nolpaza 40 mg vrlo učinkovit u liječenju GERB-a. Čak 44% svih bolesnika ispunilo je kriterije izlječenja nakon 4 tjedna liječenja, a 66% svih bolesnika nakon 8 tjedana liječenja. Usporedbom broja bolesnika s ERB-om te broja onih s NERB-om zamijećeno je da je nakon 8 tjedana liječenja znatno više bolesnika s ERB-om ispunilo kriterije izlječenja prema bolesnika s NERB-om (71% prema 60%; slika 6).



Slika 6. Bolesnici s erozivnom i neerozivnom bolesti koji su ispunili kriterije izlječenja

Prosječni ukupni rezultat ozbiljnosti simptoma (zbroy rezultata za svaki simptom ocijenjen na ljestvici od 0 do 3) značajno se smanjio nakon 4 tjedna liječenja s 8,00 na 2,03, prema procjenama 98,4% bolesnika. Nakon 8 tjedana liječenja (uključujući 40% bolesnika u remisiji, koji su završili liječenje lijekom Nolpaza 40 mg nakon 4 tjedna liječenja), prosječni je rezultat bio 1, prema procjenama 93,6% bolesnika.

Bolesnici koji su uzimali lijek Nolpaza tijekom 4 tjedna imali su smanjenje glavnih simptoma (žgaravice i regurgitacije) na prosječan ukupan rezultat 1,11 (prema 4,86 na početnoj vrijednosti). Nakon 8 tjedana prosječni ukupni rezultat glavnih simptoma dodatno se smanjio na 0,54.

Tijekom ispitivanja, kvaliteta života konstantno se i značajno poboljšala. U bolesnika koji su već bili u remisiji nakon 4 tjedna i prestali uzimati ispitivani lijek, poboljšanje kvalitete života bilo je održano, prema ocjenama tijekom trećeg posjeta nakon 8 tjedana (pogledajte sliku 7).

Dokazano je da su bolesnici imali korist od produženja liječenja s 4 na 8 tjedana, što je dokazano većim brojem bolesnika koji su ispunili kriterije izlječenja (44% prema 66%), dodatnim poboljšanjem ukupnog rezultata simptoma (2,03 prema 1,00) i dodatnim poboljšanjem kvalitete života (7,61 prema 8,41).



Slika 7. Kvaliteta života (ljestvica 1–10) u svih bolesnika i prema trajanju liječenja

Ista korist od produženja liječenja s 4 na 8 tjedana mogla se vidjeti ako odvojeno pogledamo bolesnike s ERB-om i NERB-om. Više je bolesnika ispunilo kriterije izlječenja nakon što je liječenje produženo s 4 na 8 tjedana u bolesnika s ERB-om (43% prema 71%) i bolesnika s NERB-om (45% prema 60%). Ukupni rezultat ozbiljnosti simptoma poboljšao se u bolesnika s ERB-om (1,58 prema 0,75) i NERB-om (2,56 prema 1,28), a također se i kvaliteta života poboljšala u bolesnika s ERB-om (7,73 prema 8,64) i NERB-om (7,47 prema 8,15).

Nakon 8 tjedana kvaliteta života bila je neznatno bolja u skupini bolesnika s erozivnom bolešću u usporedbi s bolesnicima s NERB-om (8,64 prema 8,15; $p < 0,05$).

Liječenje lijekom Nolzapa 40 mg dobro se podnosilo, budući da je više od 90% bolesnika bilo bez nuspojava tijekom razdoblja ispitivanja. Nuspojave s uzročnom povezanošću pojavile su se kod ukupno 7,1% bolesnika. Nuspojave su ocijenjene u 7,1% bolesnika tijekom prvog razdoblja, a samo kod 2 (0,8%) bolesnika nuspojave su potrajale tijekom drugog razdoblja. Najčešće nuspojave bile su opstipacija (5 bolesnika, 2%), mučnina (4 bolesnika, 1,6%), flatulencija (3 bolesnika, 1,2%), preosjetljivost (3 bolesnika, 1,2%) i glavobolja (3 bolesnika, 1,2%). Četiri bolesnika prekinula su liječenje zbog nuspojava vezanih za liječenje Nolzazom.

Rezultati ove metaanalize pokazuju da je lijek Nolzapa 40 mg bio povezan s potpunim ublaženjem simptoma povezanih s GERB-om kod većine bolesnika s ERB-om i NERB-om. Nadalje, ozbiljnost simptoma također se značajno smanjila u bolesnika kod kojih simptomi nisu nestali. Ova metaanaliza potvrđuje ne samo da je Nolzapa 40 mg u dozi jednom dnevno učinkovit lijek za liječenje

bolesnika s GERB-om, već da je također i dobro podnošljiv, budući da 90% bolesnika nije imalo nikakve nuspojave tijekom ispitivanja.

Nolpaza je već u roku od 4 tjedna učinkovito ublažila simptome i poboljšala kvalitetu života u bolesnika s GERB-om. Produženje liječenja s 4 na 8 tjedana imalo je dobar utjecaj na obje skupine, bolesnike s ERB-om i bolesnike s NERB-om, budući da je veći broj bolesnika u obje skupine ispunio kriterije izlječenja i doživio dodatno ublaženje simptoma te poboljšanje kvalitete života. U bolesnika koji su bili u remisiji već nakon 4 tjedna te prestali uzimati ispitivani lijek, i ublaženje simptoma i poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravljem održali su se nakon 8 tjedana. Nakon 8 tjedana znatno veći broj bolesnika s ERB-om ispunio je kriterije za izlječenje u usporedbi s bolesnicima s NERB-om, a kvaliteta života bila je neznatno bolja u skupini bolesnika s erozivnom bolešću. To je u skladu s ranijim zapažanjima da je simptome povezane s NERB-om teže liječiti.²¹

Zaključci

Tri ispitivanja faze IV pregledana u ovom članku dokazuju djelotvornost i sigurnost Krkinih IPP-a, omeprazola (Ultop), lanzoprazola (Lanzul) i pantoprazola (Nolpaza) u kliničkom okruženju:

- Terapija održavanja Krkinim omeprazolom spriječila je relapse GERB-a.
- Ispitivanje WIN pokazalo je da je visoka djelotvornost Krkinog lanzoprazola bila održana kod velikog dijela bolesnika tijekom do 3 mjeseca nakon prestanka primjene terapije.
- Rezultati ispitivanja PAN-STAR pokazali su da je Nolpaza 40 mg vrlo učinkovit lijek za liječenje GERB-a.
- U sva tri ispitivanja u ovom pregledu ispitivani lijekovi vrlo su se dobro podnosili.

Sljedeća četiri zaključka iz Krkinih ispitivanja faze IV također pokazuju koji se protokoli liječenja savjetuju za optimizaciju liječenja bolesnika s GERB-om:

Bolesnicima s GERB-om pomaže produženje terapije s 4 na 8 tjedana

Ispitivanje WIN s lanzoprazolom u bolesnika s NERB-om i meta-analiza ispitivanja PAN-STAR s pantoprazolom u bolesnika s ERB-om i NERB-om pokazala je važnost produženja liječenja GERB-a s 4 na 8 tjedana kod većine bolesnika. U ispitivanjima PAN-STAR s Nolzom također je dokazano da produženje liječenja s 4 na 8 tjedana ima povoljan utjecaj i za bolesnike s ERB-om i one s NERB-om, budući da je veći broj bolesnika u obje skupine ispunio kriterije izlječenja te doživio daljnje ublaženje simptoma i poboljšanje kvalitete života.

Bolesnici u remisiji već nakon 4 tjedna liječenja (i koji su prekinuli liječenje) Krkinim pantoprazolom imali su trajno ublažene simptome na kontrolnom posjetu 4 tjedna kasnije.

Kontinuirana terapija održavanja superiorna je terapiji primijenjenoj po potrebi u sprječavanju pojave relapsa GERB-a

GERB je kronično stanje sa čestim relapsima nakon prekida terapije IPP-ima. Ispitivanje faze IV s omeprazolom dokazalo je da je kontinuirana terapija bolja nego terapija primijenjena po potrebi kad se odabere terapija održavanja IPP-om da bi se spriječio relaps u bolesnika s NERB-om ili ERB-om LA stupnja A.

Bolesnici s ERB-om LA B-D obično trebaju primjenu doživotne kontinuirane terapije održavanja sa standardnim dozama IPP-a, a jedna trećina njih koja doživi (obično asimptomatski) relaps dok je na takvoj terapiji održavanja treba veću dozu IPP-a za održavanje, koja se po mogućnosti primjenjuje dvaput dnevno.²⁰

Bolesnici s ERB-om bolje odgovaraju na terapiju IPP-om nego bolesnici s NERB-om

Nakon 8 tjedana znatno više bolesnika s ERB-om ispunilo je kriterije izlječenja u usporedbi s bolesnicima s NERB-om, a kvaliteta života bila je neznatno bolja u skupini bolesnika s erozivnom bolešću, kao što pokazuju PAN-STAR ispitivanja lijeka Nolpaza.

Krkini IPP (inhibitori protonske pumpe) poboljšavaju kvalitetu života u bolesnika s GERB-om

Sva su tri ispitivanja dokazala da Krkini IPP-i ublažavaju ometajuće i ograničavajuće simptome GERB-a, čime se izravno poboljšava kvaliteta života.

Kao zaključak, rezultati Krkinih ispitivanja faze IV podupiru optimizaciju liječenja GERB-a.

Literatura

- ¹ El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut; doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
- ² Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidencebased consensus. Am J Gastroenterol 2006; 101 (8): 1900-20.
- ³ Tytgat GT, et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27 (3): 249-56.
- ⁴ Dean BB, Crawley JA, Schmitt CM, et al. The burden of illness of GERD: impact on work productivity. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 1309-17.
- ⁵ Johnson DA. Medical Therapy of GERD: current state of the art. Hosp Pract 1996; 31 (10): 135-9, 143-4, 147-8.
- ⁶ Wahlqvist P, Brook RA, Campbell SM, et al. Objective measurement of work absence and on-the-job productivity: a case-control study of US employees with and without gastroesophageal reflux disease. J Occup Environ Med 2008; 50: 25-31.
- ⁷ Wiklund I, Carlsson J, Vakil N. Gastroesophageal reflux symptoms and well-being in a random sample of the general population of a Swedish community. Am J Gastroenterol 2006; 101: 18-28.
- ⁸ Labenz J, Malfertheiner P. Treatment of uncomplicated reflux disease. World J Gastroenterol 2005; 11 (28): 4291-9.
- ⁹ Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease - should we adopt a new conceptual framework? Am J Gastroenterol 2002; 97: 1901-7.
- ¹⁰ Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, et al. Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 1995; 109: 601-10.
- ¹¹ Tobey NA, Powell DW, Schreiner VJ, Orlando RC. Serosal bicarbonate protects against acid injury to rabbit esophagus. Gastroenterology 1989; 96: 1489.
- ¹² Patti MG, Goldberg HL, Arcerito M, et al. Hiatal hernia affects lower esophageal sphincter function, esophageal acid exposure, and the degree of mucosal injury. Am J Surg 1996; 171: 182-6.
- ¹³ Katz PO, Gerson LB and Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2013; 108: 308-8.
- ¹⁴ Chiba T, Malfertheiner P, Satoh H. Frontiers of gastrointestinal research Vol. 32, 2013 - Proton pump inhibitors: a balanced view. ISBN 978-3-318-02415-9.
- ¹⁵ Specler SJ. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. Digestion 1992; 51 (Suppl 1): 24-9.
- ¹⁶ Mc Doughall NI, Johnston BT, Kee F, Collins JS, Mc Farland RJ, Love AH. Natural history of reflux esophagitis: a 10 year follow-up of its effect on patient symptomatology and quality of life. Gut 1996; 38: 481-6.
- ¹⁷ Chiba N, Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade I to IV gastroesophageal reflux disease: a metaanalysis. Gastroenterology 1997; 112: 1798-810.
- ¹⁸ Bardhan KD. Intermittent and on demand use of proton pump inhibitors in the management of symptomatic gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2003; 98 (3 Suppl): S40-8.
- ¹⁹ Ultop (omeprazole, 20mg) Marketing Authorisation No: 06-3809/1, 1989. Yugoslavia.
- ²⁰ Tepeš B, Štabuc B, Kocijančič B, Ivanuša M. Maintenance therapy of gastroesophageal reflux disease patients with omeprazole. Hepatogastroenterology. 2009; 56: 67-74.
- ²¹ Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD) - comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. J Clin Gastroenterol. 2007; 41: 131-7.
- ²² Fass R, Shapiro M, Dekel R, et al. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease - where next? Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 79-94.
- ²³ Ji-Xiang Zhang, Meng-Yao Ji, Jia Song, et al. Proton pump inhibitor for non-erosive reflux disease: A meta-analysis. World J Gastroenterol 2013; 19 (45): 8408-19.
- ²⁴ Boparai V, Rajagopalan J, Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. Drugs 2008; 68 (7): 925-47.

Autori

Ronald Korthouwer

Krka, d.d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana, Slovenija

Nataša Lebar

Krka, d.d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana, Slovenija

Breda Barbič-Žagar

Krka, d.d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana, Slovenija

Krka u medicini i farmaciji**Izdavač**

Krka, d. d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto, Slovenija

Glavni urednik

Breda Barbič-Žagar

Korthouwer R., Lebar N., Barbič-Žagar B. Clinical studies with Krka's proton pump inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux disease reviewed. Krka Med Farm 2014; 26 (38): 92–102.

Abstract available from: <http://cobiss6.izum.si/scripts/cobiss?command=DISPLAY&base=99999&rod=3766385&fmt=11&lani=si>

ISSN 0351-6040

Krkini lijekovi stavljaju se na tržište u različitim zemljama pod različitim zaštićenim imenima.

Neki proizvodi nisu dostupni u svim zemljama zbog važeće patentne zaštite.

SAMO ZA ZDRAVSTVENE DJELATNIKE.

Za detaljnije informacije o lijeku, molimo, pročitati Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) koji je dostupan na internetskoj stranici Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode: www.halmed.hr ili ga možete dobiti od stručnog suradnika Krke.

Krka
u medicini
i farmaciji