

Vajadusravi esomeprasooliga – väljakutse ja võimalus gastroösofageaalse reflukshaigusega patsientidele

Riina Salupere¹, Taimi Laur²,
Ljudmilla Jerzhanova³, Ilme Last⁴,
Maarika Kukk⁵, Sirje Reinmets⁶,
Karin Otter⁷ – ¹TÜ sisekliinik,
TÜ Kliinikumi sisekliinik, ²Perearst
Taimi Laur, ³Perearst Ljudmilla Jerzhanova,
⁴Perearst Ilme Last, ⁵Elva Kesklinna
Perearstikeskus, ⁶Kristiine Perearstid,
⁷AstraZeneca, Tallinn

Võtmesõnad: refluksösofagiidita
reflukshaigus, vajadusravi (*on-demand
therapy*), esomeprasool

Gastroösofageaalse reflukshaiguse esinemisel põhjustab gastroösofageaalne refluks patsiendi heaolu häirivaid sümptomeid (kõrvetisi, regurgitatsiooni) ja/või komplikatsioone. Refluksösofagiidita haigeil tugineb diagnoos kõrvetiste esinemisele ning erosioonide puudumisele söögitorus gastroskoopial. Vajadusravi on patsiendi juhitud pikaajaline ravi, kus patsient võtab esomeprasooli kõrvetiste tekkimisel ja jätkab ravimi võtmist, kuni saavutab sümptomite leevendumise. Mitmekeskuselise avatud kliinilise uuringu eesmärgiks oli hinnata vajadusravi kasutamist ning selle efektiivsust ja ohutust refluksösofagiidita haigeil. Patsiendid kasutasid 20 mg esomeprasooli 4 nädalat iga päev ning seejärel 12 nädalat vajadusravina. Vajadusravi esomeprasooliga oli hästi talutav, kõrvaltoimeid esines harva ning need olid kerged. Vajadusravi eso-

meprasooliga on tõhus ja hästi talutav reflukshaiguse sümptomeid leevendav ravi neil patsientidel, kel ei ole refluksösofagiiti.

Gastroösofageaalse reflukshaigusele (edaspidi reflukshaigusele) viitavaid sümptomeid esineb 10–20%-l inimestest Lääne-Euroopas ja Põhja-Ameerikas. Arvestades Montréali klassifikatsiooni (1, 2), peaks arst mõtlema reflukshaiguse diagnoosimisele, kui gastroösofageaalne refluks põhjustab patsiendi elukvaliteeti ning heaolu häirivaid sümptomeid (näiteks kõrvetisi ja regurgitatsiooni) ja/või komplikatsioone (näiteks refluksösofagiiti). Kõrvetised ja regurgitatsioon võivad esineda nii refluksösofagiidi kui ka refluksösofagiidita haigeil. Refluksösofagiidita haigeil diagnoositakse reflukshaigus, tuginedes kõrvetiste esinemisele kahel või enamal päeval nädalas ning normipärasele söögitoru limaskestale gastroskoopial (1). Refluksösofagiit esineb ligikaudu pooltel reflukshaiguse haigeist ning on diagnoosikriteerium, mis gastroskoopial Los Angelese klassifikatsiooni kasutades täpselt kirjeldatav ja dokumenteeritav (2, 3).

Refluksösofagiidi ja refluksösofagiidita haigete ravi erineb nii ravimi (prootonpumba inhibiitorite) annuse kui ka kasutamistaktika poolest. Refluksösofagiidahaige vajab prootonpumba inhibiitori suuremat annust ägenemise ajal ning jätkamist säilitusraviga. Refluksösofagiidita haigeil, kellel kasutatakse esomeprasooli, on uuringuis tõestatud vajadusravi (*on-demand therapy*) efektiivsus (4–6). Vajadusravi on patsiendi

juhitud pikaajaline ravi, kus patsient võtab esomeprasooli kõrvetiste tekkimisel ja jätkab ravimi võtmist, kuni saavutab sümptomite leevendumise (6). Patsient otsustab ravimi alustamise, ravimi võtmise päeva ning ka ravimi lõpetamise üle (6). Vajadusravi põhineb teadmisel, et refluksösofagiidita juhud ei progresseeru refluksösofagiidini (1).

KLIINILISE UURINGU EESMÄRGID

Hindamaks vajadusravi kasutamist patsientide poolt, kel on refluksösofagiidita refluksahaigus, korraldati avatud mitmekeskuselise IIIB/IV faasi kliiniline uuring (uuringu kood MA-NEG-001, akronüüm *Go On*).

Uuringuravimina kasutati esomeprasooli. Esomeprasool on protonpumba inhibiitor omeprasooli S-isomeer, millel on võrreldes omeprasooliga suurem biosaadavus, kiirem toime algus ning tõhusam ja kestvam maosoolhappe inhibeerimine (7).

Uuringu **esmaseks eesmärgiks** oli hinnata vajadusravi kasutamist refluksösofagiidita patsientidel. **Teisesteks eesmärkideks** oli hinnata vajadusravi tõhusust kõrvetiste leevendamisel, uuritavate rahulolu vajadusraviga, iseloomustada ravimi kasutamist vajadusravi perioodil, iseloomustada refluksahaiguse sümptomite esinemist nii pideva ravi kui ka vajadusravi ajal ning samuti hinnata esomeprasooli kasutamise ohutust.

UURITAVAD JA METOODIKA

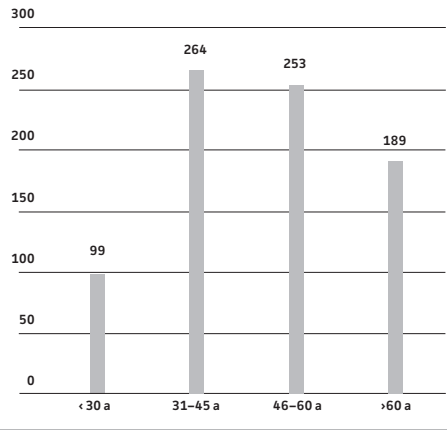
Uuringusse kaasati patsiendid, kellel olid refluksahaiguse sümptomid kestnud kauem kui kolm kuud ning kellel esines kõrvetisi kolmel ja enamal korral esimesele visiidile eelnenud nädalal.

Uuring kestis patsiendi jaoks kokku 16 nädalat. Esmalt kasutasid kõik uuringupatsiendid 20 mg esomeprasooli 4 nädalat pidevalt igapäevase ravina. Neil, kellel 4nädalase ravi järel ei esinenud kõrvetisi või oli neid kuni ühel päeval viimase nädala jooksul, jätkati vajadusravi esomeprasooliga (20 mg kord päevas) veel 12 nädalat.

Uuringus osalemiseks andis informeeritud nõusoleku 929 refluksahaigusega pat-

sienti. Kõigil neil tehti gastroskoopia ning protokollil kohaselt kaasati uuringusse ainult need 805 patsienti, kel ei olnud gastroskoopial refluksösofagiiti.

Refluksösofagiidita patsiendid olid vanuses 18–82 eluaastat (keskmine vanus 48 ± 14 aastat), neist 558 naist oli vanuses 50 ± 14 aastat ja 247 meest vanuses 44 ± 14 aastat. Vanuseline jaotus on toodud joonisel 1.



Joonis 1. Patsientide vanuseline jaotumus.

Enne (nn 0. uuringunädal) ja pärast 4nädalast pidevat ravi (4. uuringunädal) ning 4., 8. ja 12. vajadusravi nädalal hinnati kõrvetiste esinemist (kordades viimase 7 päeva jooksul) ja intensiivsust (vastavalt kerge, mõõdukas, raske) ning düsfaagia ja regurgitatsiooni esinemist (vastavalt kas puudus, kerge, mõõdukas, raske). Rahulolu vajadusraviga hinnati 4., 8. ja 12. vajadusravi nädalal kolmes kategoorias: rahulolu ravimi võtmise viisiga, rahulolu ravimiga ning rahulolu kõrvetiste leevendamise viisiga.

Uuringut viis läbi 142 perearsti ja gastroenteroloogi Eesti erinevatest piirkondadest 30 uuringukeskusest.

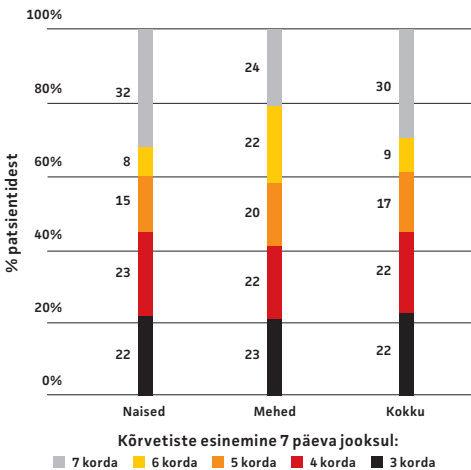
Kliinilise uuringu tegemise kiitis heaks Tallinna meditsiiniuuringute eetikakomitee.

Uuringu tulemuste analüüsimisel kasutati kirjeldava statistika meetodeid.

TULEMUSED

REFLUKSHAIGUSE SÜMPTOMID ENNE 4NÄDALAST PIDEVAT RAVI

Kõrvetiste esinemine refluksösofagiidita uuritavail viimase 7 päeva jooksul enne uuringusse kaasamist on toodud joonisel 2. Kõrvetised esinesid kõigil seitsmel päeval 30%-l uuritavaist. Regurgitatsioon kui tüüpiline refluksshaiguse sümptom puudus vaid 28%-l, kergeks hindas regurgitatsiooni 36% uuritavaist, 34%-l oli regurgitatsioon mõõdukas. Düsfaagia esines vaid vähestel (puudus 70%-l uuritavaist ning 18%-l oli kerge), mis oli refluksösofagiidita haigeil ootuspärane.



Joonis 2. Kõrvetiste esinemine enne uuringusse kaasamist.

Gastroskoopia ei olnud ühelgi uuringusse haaratud 805 patsiendist refluksösofagiiti, kuid siiski esines nii vahelihasesonga (15%-l uuritavaist) kui ka erosioone maos või kaksteistsõrmikuampullis (14%-l uuritavaist). Nimetatud endoskoopialeiud ei olnud vastunäidustuseks uuringusse kaasamisel.

4NÄDALANE PIDEV RAVI

Kõrvetiste esinemist hinnati seitsme viimase ravipäeva jooksul 4nädalase pideva ravi järel. Kõrvetised puudusid täielikult 84%-l uuritavaist ning 15%-l oli kõrvetisi kuni

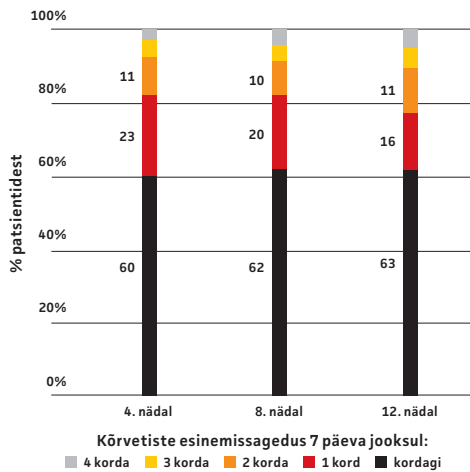
ühel päeval eelneva seitsme päeva jooksul. Kõrvetiste intensiivsust hindas 89% uuritavaist kergeks ning 11% mõõdukaks. Regurgitatsioon ja düsfaagia puudusid 4nädalase pideva ravi järel vastavalt 90%-l ja 95%-l uuritavaist.

Kui kõrvetisi oli sagedamini kui kord seitsme päeva jooksul, siis uuringus osalemine katkestati. Seega jätkati 12nädalase vajadusraviga ainult neil uuritavail, kelle pärast 4nädalast pidevat ravi esines kõrvetisi kuni ühel päeval viimase nädala jooksul. Uuringus osalemise katkestas sel põhjusel 9 patsienti (1%) ja 12nädalasse vajadusravi perioodi kaasati 796 uuritavat.

12NÄDALANE VAJADUSRAVI

Vajadusravi ajal võttis uuritav 20 mg esomeprasooli kõrvetiste tekkimise korral ja jätkas ravimi võtmist, kuni sümptomid leevendusid. Patsient otsustas ise ravimi võtmise päeva ning ka ravimi alustamise ja lõpetamise.

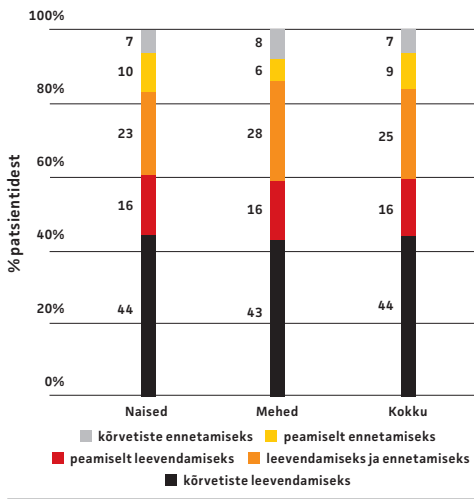
Kõrvetiste olemasolu ja nende intensiivsust, düsfaagia ning regurgitatsiooni olemasolu hinnati vajadusravi 4., 8. ja 12. nädalal. Kõrvetised puudusid 12nädalasel vajadusravi perioodil 60–63%-l uuritavaist (vt jn 3). Düsfaagia puudus vajadusravi ajal 96–94%-l uuritavaist ning regurgitatsioon puudus 84–89%-l uuritavaist.



Joonis 3. Kõrvetiste esinemine 12nädalase vajadusravi jooksul.

12nädalase vajadusravi lõpus tagastasid patsiendid keskmiselt 69 tabletti uuringuravimit. Seega kasutas üks uuritav 12 nädala jooksul keskmiselt 31 tabletti esomeprasooli ehk nädalas keskmiselt 2,6 tabletti (kuus 10 tabletti).

Uuritavate käest küsiti, mille alusel nad tegid otsuse ravimi võtmiseks. Kõrvetiste leevendamiseks kasutas esomeprasooli 60% naistest ja 59% meestest. Nii kõrvetiste leevendamiseks kui ka samaaegselt ennetamiseks (peamiselt ennetamiseks) kasutas esomeprasooli 33% naistest ning 34% meestest. Ainult 7% naistest ja 8% meestest kasutas esomeprasooli üksnes kõrvetiste ennetamiseks. Tulemused on esitatud joonisel 4. Kui võrreldi esomeprasooli kasutamist (peamiselt leevendamiseks, peamiselt ennetamiseks, ennetamiseks) erinevates vanuserühmades (kuni 30 aastat, 31–45 aastat, 46–60 aastat, üle 60 aasta), siis statistiliselt olulist erinevust nii meeste kui ka naiste vanuserühmades ei esinenud.



Joonis 4. Esomeprasooli kasutamine vajadusravi perioodil.

Uuritavad hindasid rahulolu vajadusraviga (rahulolu ravimi võtmise viisiga, rahulolu ravimiga ning rahulolu kõrvetiste leevendamise viisiga) 4., 8. ja 12. vajadusravi nädalal. 12. vajadusravi nädalaks oli 81–92% uurita-

vaist kõrvetiste leevendamise viisiga täiesti rahul ning 8–17% üsna rahul. Kui võrreldi rahulolu vajadusraviga (rahulolu ravimi võtmise viisiga, rahulolu ravimiga ning rahulolu kõrvetiste leevendamise viisiga) erinevates vanuserühmades (kuni 30 aastat, 31–45 aastat, 46–60 aastat, üle 60 aasta) 4., 8. ja 12. vajadusravi nädalal, siis statistiliselt olulist erinevust vanuserühmades ei esinenud. Statistiliselt olulist erinevust rahulolus vajadusraviga ei esinenud ka meeste ning naiste võrdlemisel vanuserühmade siseselt 4., 8. ja 12. vajadusravi nädalal.

UURINGU KÄIGUS ESINENUD KÕRVALTOIMED

Uuringu ajal esines sagedamini (> 0,5%) järgmisi kõrvaltoimeid: peavalu (4,3%-l uuritavaist), kõhulahtisust (3,7%), viirusinfektsioone (2,6%), iiveldust (2,2%), liigesevalu (1,9%), kõhuvalu (1,5%), allergiat (1,2%), kõhupuhitust (0,7%), kõhukinnisust (0,6%).

Vajadusravi esomeprasooliga katkestas kõrvaltoimete tõttu 12 (1,5%) uuritavat, nõusoleku võttis tagasi 19 (2,4%), uuringuravimit pidas mitteefektiivseks ja katkestas vajadusravi 6 (0,7%), muu põhjus (näiteks rasedus, reisil viibimine, elukoha muutus) oli 7 uuritaval (0,9%). Ükski patsient ei katkestanud uuringut vajadusravi sobimatuse tõttu.

ARUTELU

Kõrvetised on reflukshaiguse tüüpiline sümptom, kuid nende sagedus ja intensiivsus korreleerub halvasti reflüksosofagiidi olemasolu, endoskoopilise leiu ja selle raskusastmega. Seda kinnitab ka uuringutulemus, kus kõigil uuringusse kaasatuil oli endoskoopial söögitorus normipärane limaskest, kuid neist kolmandikul esines enne uuringusse kaasamist kõrvetisi kõigil nädalapäevadel. Seega on ainult sümptomeile tuginedes reflukshaiguse puhul pikaajalisi raviotsuseid – näiteks kas valida säilitusravi või vajadusravi – raske teha.

Esomeprasooli tõhusus vajadusravis võrreldes platseeboga on tõestatud (4). Käes-

olevast uuringust selgus, et enamik refluks-
haiguse haigeist ootab ära kõrvetiste tekke
ja võtab alles siis ravimit. Kõrvetiste tekke
ennetamiseks kasutas esomeprasooli ainult
7% naistest ja 8% meestest.

Vajadusravi ajal kasutas patsient nädalas
keskmiselt 2,6 tabletti esomeprasooli (20 mg)
ehk päevas keskmiselt 0,37 tabletti. Seda
tulemust kinnitavad ka pikaajalised kuue-
kuulised vajadusravi uuringud, kus pat-
sient kasutas keskmiselt 20 mg igal kol-
mandal päeval ehk keskmiselt päevas 0,33
tabletti (4, 5).

Vajadusravi käsitlevais kliinilistes uurin-
guis on võrreldud esomeprasooli erinevaid
annuseid. Näiteks Talley ja kaasautorid
võrdlesid refluksösofagiidita haigeil 6 kuu
jooksul 20 mg esomeprasooli (282 patsien-
ti), 40 mg esomeprasooli (293) ja platsee-
boravimi (146) kasutamist vajadusravina.
Autorid järeldasid, et vajadusravis on piisav
kasutada esomeprasooli annuses 20 mg,
suurema annuse kasutamine kliinilist tule-
must ei mõjutanud (5). Käesolevas uuringus
kasutasid uuritavad 20 mg esomeprasooli.

Peaegu kõik uuritavad olid kas täiesti
rahul või üsna rahul vajadusraviga – seda
nii ravimiga, ravimi võtmise viisi kui ka
kõrvetiste leevendamise viisiga. Patsientide
rahulolu vajadusraviga kinnitavad ka teised
uuringud. Näiteks katkestas vajadusravi
ravimi mittepiisava toime tõttu ainult 14%
uuritavaist esomeprasoolirühmas (20 mg)
ja 49% uuritavaist platseeborühmas (4).
Samalaadsed tulemused saadi ka uuringus,
kus 11% esomeprasooli kasutavaist uurita-
vaist pidas vajadusravi mittepiisavaks võrrel-
des 42% uuritavatega platseeborühmas (5).
Käesolevas uuringus katkestas uuringus

osalemise vajadusravi mitteeffektiivse toime
tõttu ainult 0,7% uuritavaist.

Esomeprasooli kasutamisega kaas-
nes kõrvaltoimeid vaid vähestel uuringu-
patsientidel. Vajadusravi ohutust on uurit-
tud ka pikema raviperioodi jooksul. Näiteks
osutus Talley ja kaasautorite vajadusravi
6kuulistest uuringutes esomeprasool pat-
sientide poolt hästi talutavaks ning erine-
vusi platseeborühmaga kõrvaltoimete osas
ei esinenud (4, 5).

Käesoleva kliinilise uuringu eesmärgiks
ei olnud vajadusravi kulutõhususe hindamine,
kuid kirjandusele tuginedes võib väita,
et refluksösofagiidita haigel on vajadusravi
odavam kui pidev ravimi kasutamine. Ku-
lutõhususe uuringus, kus võrreldi 4nädalast
vajadusravi esomeprasooliga (20 mg) vahel-
duva ehk periooditi pidevalt kasutatava eso-
meprasooliga (20 mg) ning esomeprasooli
(20 mg) pideva raviga (ehk säilitusraviga),
oli vajadusravi refluksösofagiidita patsiendi-
le rahaliselt kõige soodsam (8).

JÄRELDUSED

Vajadusravi on efektiivne ja otstarbekas ref-
luksösofagiidita refluksahaiguse patsientide
pikaajalise ravi korral. Selle ravimeetodi ka-
sutamisel soovitatakse patsiendil tarvitada
esomeprasooli vajaduse korral kas kõrvetiste
ennetamiseks või olemasolevate kõrvetiste
leevendamiseks. Vajadusravi on kindlasti ka
väljakutseks patsiendile – patsiendi vastutus
suureneb ning ta peab ise otsustama ravimi
võtmise üle ja ise ka ravitulemust hindama.

Kliinilise uuringu korraldamist toetas AstraZeneca.

riina.salupere@kliinikum.ee

KIRJANDUS

1. Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900–20.
2. Salupere R, Kivi S. Gastroösofageaalse refluksahaiguse Montreali klassifikatsioonist ja refluksösofagiidi Los Angelesi klassifikatsioonist. *Eesti Arst* 2006;85(12):821–4.
3. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45(2):172–80.
4. Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnala H, et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-esophageal reflux disease: a controlled trial of "on-demand" therapy for 6 months. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:347–54.
5. Talley NJ, Venables TL, Green JR, et al. Esomeprazole 40 mg and 20 mg is efficacious in the long-term management

- of subjects with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a placebo-controlled trial of on-demand therapy for 6 months. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:857–63.
6. Bytzer P, Blum AL. Personal view: rationale and proposed algorithms for symptom-based proton pump inhibitor therapy for gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:389–98.
 7. Lind T, Rydberg L, Kylebäck A, et al. Esomeprazole provides improved acid control versus omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:861–7.
 8. Wahlqvist P, Junghard O, Higgins A, et al. Cost effectiveness of proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease without esophagitis: comparison of on-demand esomeprazole with conventional omeprazole strategies. *Pharmacoeconomics* 2002;20:267–77.

SUMMARY

On-demand therapy with esomeprazole – a challenge and a chance for patients with gastroesophageal reflux disease

Gastroesophageal reflux disease is defined as a condition which develops when the reflux of stomach contents causes troublesome symptoms (heartburn, regurgitation) and/or complications. Reflux disease without reflux-esophagitis or endoscopy-negative reflux disease is defined by presence of symptoms and absence of mucosal breaks at endoscopy. In on-demand therapy patients without reflux-esophagitis begin taking esomeprazole on the day they first experience a recurrence of heartburn and then continue to take until symptom relief has been achieved.

AIM. The aim of this multicentre open-label clinical trial was to evaluate the use and clinical efficacy and safety of on-demand therapy in patients without reflux-esophagitis.

METHODS. Altogether 929 patients with reflux disease were enrolled at 30 centres in Estonia.

Gastroscopy was performed and 805 patients were eligible for participation in the study. The patients used 20 mg esomeprazole for 4 weeks daily and for 12 weeks on-demand. The frequency and severity of heartburn, regurgitation and dysphagia were reassessed after the 4th, the 8th and the 12th weeks of on-demand therapy.

RESULTS. Most of the patients (60–63%) had no heartburn during on-demand therapy. The mean intake of esomeprazole was 2.6 tablets per week. Only 0.7% of the patients discontinued due to insufficient control of heartburn. On-demand therapy with esomeprazole was generally well tolerated overall and adverse events were infrequent and mild.

CONCLUSIONS. On-demand therapy with esomeprazole is effective and well tolerated in maintaining symptom control in patients without reflux-esophagitis.