

נייר עמדה מטעם החוג לנוירוגסטרואנטרולוגיה בנושא Prucalopride (רזולור) לנשים הסובלות מעצירות כרונית

רקע: עצירות הינה הפרעה שכיחה ולעיתים רבות כרונית, הפוגעת בעיקר באוכלוסיית הנשים והקשישים. בעולם המערבי שכיחות תופעה זאת מדווחת בממוצע בעד כ-14% מהאוכלוסייה.

עצירות מוגדרת לא רק על פי מספר היציאות לשבוע (פחות משלוש) אלא גם כצבר של סימפטומים מתלולים הכוללים: מרקם קשה של הצואה, מאמץ בצאייה, צאייה כואבת, תחושת תפיחות ואי נוחות בבטן ותחושת התרוקנות לא מלאה לאחר הצאייה. על מנת שהעצירות תוגדר ככרונית עליה להופיע בלפחות 25% מהזמן ולמשך לפחות 3 חודשים חזרת ע"פ Rome III Criteria [1].

עצירות כרונית פוגעת באיכות החיים וקיים מתאם ישיר בין חומרת העצירות לדרגת פגיעה זו. מעבר לכך דרגת הפגיעה באיכות החיים זהה לזו של חולים עם מחלות כרוניות שכיחות אחרות כגון: סוכרת, יתר לחץ דם, מחלות לב או דיכאון [2,3]. עצירות כרונית גם מלווה בפגיעה כספית ישירה (הוצאות על הערכה וטיפול) ובלתי ישירה (היעדרות מעבודה ויעילות מופחתת בעבודה), מה

שהופך אותה לבעיה כלכלית משמעותית הן למטופל והן למערכת הבריאות.

מבחינה פתופיזיולוגית עצירות קשורה בתנועתיות לקויה של מערכת העיכול וליתר דיוק לירידה בעוצמת גלי נייע שנודדים לאורך המעי הגס ושתפקידם לדחוף את הצואה לאורך המעי אל הרקטום. פגיעה בעצבוב של מערכת העצבים האנטרית, נחשבת לגורם אטיולוגי חשוב בהופעה של תנועתיות מעי גס מופחתת. אי לכך הגברת גלי הנייע במעי הגס על ידי גרוי מערכת העצבים האנטרית בדרך פיזיולוגית או פרמקולוגית מהווה מטרה טיפולית בטיפול ופיתוח תרופות לעצירות.

הגישה הטיפולית המקובלת בסובלים מעצירות כוללת המלצות מדורגות כשהמדרגה הראשונה כוללת שינוי בהרגלי חיים ואכילה (מומלץ להרבות בפעילות גופנית, שתייה מספקת וצריכה של לפחות 25 גר' של סיבים תזונתיים ליממה). המדרגה הבאה כוללת שימוש במשלשלים אוסמוטיים מסוג פוליאיתילן גליקול (נורמלקס או פגלקס) ובהמשך שימוש במשלשלים ממריצים בצורת כדורים או בתמיסות.

בגישה מדורגת זאת, תרופות מרשם ניתנות לרוב כאשר האמצעים הלא תרופתיים נכשלים. המשלשלים השכיחים מסוגים לפי סוג פעילותם לקטגוריות של: חומרים יוצרי נפח, חומרים המגרים את המעי, מרכיבי צואה ומשלשלים אוסמוטיים.

השפעתם של המשלשלים הינה קצרת טווח ולא קיימת עדות מחקרית לכך שהשפעתם הינה השפעה ארוכת טווח. משלשלים אינם נותנים מענה למכלול הסימפטומים שציינו והמלווים את הירידה במספר היציאות ולעיתים אף מחמירים אותם (תפיחות וכאבי בטן).

Resolor רזולור (Prucalopride) הינו אנוניסט סלקטיבי לרצפטור 5HT₄ המסייע בהגברת תנועתיות המעי. פעילותו מיועדת להגברת מספר ועוצמת גלי הנייע של המעי ובכך לשחזר את התפקוד התקין של המעי [4-7].

במחקרים [8-12] נמצא שהתרופה יעילה בטיפול בעצירות כרונית בנשים שנכשלו על טיפול במשלשלים. Resolor (Prucalopride) מוגדר כתכשיר אנטרוקינטי או פרוקינטי

שמנגנון פעילותו שונה מזה של המשלשלים הנמצאים בשימוש. הסלקטיביות של רזולור לקולטן 4HT5 מביאה להגברת פעילות גלי הנייע במעי מבלי כמעט להפעיל קולטנים אחרים במעי כגון 5-HT₁, 5-HT₂ ותעלות אשלגן.

בהשוואה לתרופות סרוטוניניות אחרות הפועלות במעי (אנטרוקינטיים) כגון Cisparide (Prepulsid) לרזולור פרופיל בטיחותי גבוה מאחר והוא יותר סלקטיבי (פי 150 מ² Cisparide) לקולטני מערכת העיכול ומופרש כמעט ללא שינוי מטבולי מה שמקטין את הפוטנציאל של אינטראקציות בין תרופתיות.

היעילות והבטיחות של רזולור הוכחה במחקרים שעד כה כללו 6,257 חולים שטופלו בתרופה. בשלושת המחקרים העיקריים שהיו כפולי סמיות ובבקרת פלצבו נכללו עד כה 1,977 מטופלים [8-12]. קבוצת המטופלים כלה בעיקר נשים עם עצירות כרונית עמידה לטיפול במשלשלים.

בתקופת הרצת המחקר (run-in period) 83% מהחולים הגדירו את הטיפול במשלשלים כלא מספק ול-57% מהם לא הייתה יציאה ספונטנית כלל. כמו כן דווח על מספר סימפטומים בטיניים מלווים לא מעטים (נפיחות, התרוקנות לא מלאה וכדומה).

במהלך 12 שבועות המחקר הקבוצה שטופלה ברזולור דיווחה על עליה במספר היציאות הספונטניות המלאות, על הקלה בסימפטומים המלווים ועל שיפור באיכות החיים ובשביעות הרצון מהטיפול. במינון של 2 מ"ג, עד פי שניים מהמטופלות הגיעו למספר ממוצע של מעל 3 יציאות ספונטניות מלאות בשבוע (24% לעומת 11% עם פלצבו) ולעליה ממוצעת של מעל יציאה אחת מלאה וספונטנית בשבוע (43% מול 25% עם פלצבו). בנוסף, ב-73% מהמטופלות הייתה עליה בהופעת יציאה ספונטנית שבועית לעומת ערך הבסיס.

בנוסף, הקבוצה שטופלה ברזולור דיווחה על עליה משמעותית של 21.8% (מול פלצבו)

בשביעות הרצון מהטיפול. בסה"כ, מכלל המחקרים עולה כי השיפור המשמעותי נמצא דווקא בקבוצת הנשים שסבלו מעצירות כרונית לעומת קבוצת הגברים שנכללו במחקרים אלו.

לרזולור יעילות ארוכת טווח. במעקב ממוצע של 2.6 שנים, בשלושת המחקרים, מידת היעילות של הטיפול ברזולור (על פי שאלון PAC-QOL) נשמרה לאורך תקופת המעקב. בנוסף, רוב הנבדקים שהגיבו חיובית לתרופת המחקר (מעל 3 יציאות ספונטניות בשבוע) המשיכו בטיפול ורק 3% הפסיקו את התרופה בשל חוסר יעילות.

תופעות הלוואי שדווחו במחקרים הקליניים היו קשורות לפעילות המצופה של רזולור וכללו בעיקר בחילה ושלשול. כמו כן נצפתה עליה בכאבי ראש, במנגנון לא ברור. תופעות לוואי אלו הופיעו בעיקר ביום הראשון לטיפול, היו בעצמה קלה עד בינונית, לרוב חלפו מאליהם, ולא היוו סיבה להפסקת טיפול ברוב המוחלט של המטופלים (פחות מ-2% של הפסקות טיפול). במחקר המשך שהיה מסוג מחקר פתוח ושנמשך 2.6 שנים, לא היה הבדל בין תופעות הלוואי בין קבוצת המטופלים לקבוצת הפלצבו. תופעות לוואי קרדיאליות ובעיקר הפרעות קצב הנובעות מהארכת מקטע QT (שהיו שכיחות בדורות קודמים של טיפולים תרופתיים) לא נצפו במחקרים אלו. יתרה מזו, במחקר אחר שנערך בבית אבות עם מטופלים שלרובם (מעל 87%) הייתה מחלה קרדיוסקולארית, לא היה הבדל בין הקבוצה שטופלה ברזולור לזו שטופלה בפלצבו מבחינת הפרעות קצב או שינויים במקטע QT.

לסיכום, עצירות כרונית הינה תופעה שכיחה המלווה בהוצאות כספיות רבות (למטופל ולמערכת הבריאות) ובפגיעה קשה באיכות החיים. לאור הנתונים שהובאו מהספרות הרפואית, אנו, חברי ועד החוג לנוירוגסטרואנטרולוגיה, באיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה, מוצאים לנכון לידע בזאת כי רזולור או Resolor

(Prucalopride) במינון 2 מ"ג הינה תרופה יעילה לטיפול בעצירות כרונית בנשים.

בברכה, חברי ועד החוג לנוירוגסטרואנטרולוגיה



ספרות:

1. Longstreth GF et al. Gastroenterology. 2006;130:1480-1491.
2. Eoff JC, Lembo AJ. J Manag Care Pharm 2008;14:1-15.
3. Irvine EJ et al. Am J Gastroenterol. 2002; 97(8): 1986-93.
4. Briejer et al., Eur J Pharmacol 2001; 423: 71.
5. Grider et al., Gastroenterology 1998; 115: 370.
6. Prins et al., Br J Pharmacol 2000; 131: 927.
7. Bouras et al., Gut 1999; 44: 682.
8. Camilleri M, et al. N Engl J Med 2008;358:2344.
9. Tack JF, et al. Gut 2009;58:357.
10. Quigley EM, et al. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:315.
11. Frank L, et al. Scand J Gastroenterol 1999;34(9):870.
12. Marquis P, et al. Scand J Gastroenterol 2005;40(5):540.