

הندון: המלצה להכללת אמיטיזה (Lubiprostone) Amitiza

עיצירות הינה הפרעה שכיחה וברוב המקרים כרונית ועל רקע תפקודי. בעולם המערבי שכיחות העיצירות עומדת על כ 14% מהאוכלוסייה. עיצירות תפקודית מוגדרת ע"פ קriterioן III Rome הכוללים את מספר היציאות לשבע (פחות משלו), מרכיב קשה של הצואה, מאיץ בזאייה, כאב בעת הוצאה, תחושת נפיחות בטנית ואין נוחות בטנית ותחושת התrokerנות לא מלאה לאחר הוצאה. ע"פ III Rome מוצבים אלה צריכים להתקיים לפחות 25% מהזמן ונמשכים לפחות שלושה חודשים טרם האבחון.

הפרעה תפקודית ראשונית של מערכת העיכול הינה הסיבה השכיחה ביותר לעיצירות. במיעוט המקרים העיצירות עשויה להיגרם על ידי גורם שני, בעיקר עקב מחלות מבניות (גידול חום לדוגמא), תופעות לוואי של תרופות (נרכוטיקה לדוגמא), הפרעות אנדוクリיניות (תת תריסיות לדוגמא) או הפרעות נירולוגיות (מחלפת פרקיןסון לדוגמא).

עיצירות קשורה באופן מובהק לירידה באיכות החיים ולירידה בפרקוטיביות בעבודה (היעדריות מהעבודה לדוגמא), ובמקביל לעלייה בהוצאות הרפואיות הן של הסובלים מהם והן של מערכות הבריאות. בחולים עם עיצירות כרונית נצפתה ירידת משמעותית במדדים של הערך פיזיקלית ומנטלית חלק ממדי איכות חיים בהשוואה לקבוצות ביקורת.^{1,2} נמצא כי נפיחות ואין נוחות בטנית הם שני התסמינים שהכי השפיעו על הפגיעה במדי איכות החיים באוכלוסייה הסובלת מעיצירות כרוניות.³ עיקר ההוצאות של מערכות הבריאות הוא על תרופות, אשפוזים ופרוצדורות אנדוסקופיות שהן לרוב מיותרות ושל ניצול לא יעיל של המשאבים. בארה"ב, מספר ביקורי הרופא השנתיים בקהילה כתוצאה מעיצירות הוכפל בין תקופה השנים 6-1993 לשנים 4-2001 כאשר בתקופה הראשונה מספר הביקורים עמד על 4 מיליון ביקורים ובתקופה השנייה המספר עלה ל 7.95 מיליון ביקורים سنually.⁴ חולמים עם עיצירות כרוניות מבקרים אצל רופאים ובחדרי מין באופן משמעותי יותר תדירות מאשר חולמים ללא עיצירות. ממצאים אלה הם הסיבה העיקרית לכך שההוצאות הרפואיותishiות עברו אוכלוסייה עם עיצירות הין כפולות בהשוואה לאוכלוסייה ללא עיצירות.

تسمונת המעי הרגish (בשל הרגימות הגבואה והפטולוגית שמקורה בצר מוח – מעי) הינה הפרעה תפקודית של המעי, ומוגדרת כמשלב של תלונות או תסמים הכלולים: כאב בטני או אי נוחות בטנית (תסמן עיקרי) עם שינוי בהרגיל היציאה (עיצירות או שלשול) ותפיפות בטנית, שנמשכות לפחות שלושה חודשים.تسمונת המעי הרגish הינה הפרעה נפוצה עם שכיחות של 10-17% מהאוכלוסייה.⁵تسمונת המעי הרגish מחולקת לשלווש קטגוריות המבוססות על דפוסי הוצאה:تسمונת מעי רגish עם עיצירות (C-IBS),تسمונת מעי רגish עם שלשול (P-IBS) וتسمונת מעי רגish מעורבת (M-IBS). חולמים עםتسمונת המעי הרגish מדווחים על ירידת משמעותית באיכות החיים הבאה לידי ביטוי בהפרעה לפעולות יומיומיות, הפרעות במצב רוח, הימנעות מأكل וdagga מ מצבם הבריאותי. חולמים הסובלים מتسمונת זאת המלווה בעיצירות: C-IBS מבקרים אצל הרופא ובמיען פי 1.5 וכי 1.6 יותר, בהתאם, בהשוואה לאוכלוסייה שאינה סובלת מעי רגish.^{6,7}

נוסף לכך שחשיבותו של הקשר לעיצירות הוא ההשפעה השילילית שיש בשימוש בנרכוטיקה על הפעולות המוטוריות של המעי. עיצירות כחולה מפחיתים את אופאייטים הינה תופעה שכיחה גם הסיבה הנפוצה ביותר לכך שחולמים מפחיתים את מינון האופאייטים או מפסיקים את נטילתם. בחולים הנזקקים ותלויים במשכך אופאייטים, העיצירות הנובעת מהאופאייטים עלולה להפריע לאפקטיביות ההפחתת הכאב.^{8,9}

האלגוריתם הטיפולי המקובל כיום בסובלים מעיצירות כרונית כולל המלצה על שינוי בהרגיל חיים (שתייה ופעילות גופנית), בהמשך צריכה סיבים ובמידה ולא חל שינוי מומלץ לסובלים מעיצירות טיפול במששלשים. השלב הראשון כולל טיפול במששלשים אוסמוטיים כגון תרכובות מבוססות פוליאתילן גליקול ללא מלחים ובמידה אין שיפור ממשיכים לטיפול בלקסיטיבים ממיריצים כביסקוידיל. השפעתם של המששלשים הלקסטיבים הינה קצרה טוויה ומעבר לשינוי במספר היציאות הם אינם מחייבים פתרון לכל היסמיפטומים המלווים את העיצירות (תפקידו, תחושת חוסר התrokerנות מלאה, כאב והתאמצות ומרקם צואה קשה) שמצוין לעיל.

השלב הבא באlgorigithm הטיפולי כולל שינוי סוג מריצים פרוקינטיים. הריאונה הינה פרוקלופריד (בשם המסתחר רולור) המיעדת לטיפול בעיצירות כרונית אך רשומה לנשים בלבד. התרפיה השנייה, הנמצאת בשימוש בארה"ב מזהה כעשור בערך, נקראת לוביירוסטן (בשם המסתחר אמיטיזה).

לאמיטיזה (Amitiza) מגננון יחודי המתבסס על שפעול תעלות כלור ברידית המביאות להפרשת נוזל עשיר ביוני כלור ונתרן (המצטרף לכלור) לחיל המעי ולאחריהם מעבר מים מהתוך הבין תאי לתוך חיל המעי. הפרשה זו של נוזל עשיר ביוני כלור ונתרן לחיל המעי מגבירה את תנומתיות המעיים וזרזת את מעבר הצואה. נמצא כי הטיפול באמיטיזה גם מ捨ף את התסמים הנלויים לעיצירות ובכך מושג אפקט גלובלי. אמיטיזה

אושרה לראשונה ע"י FDA בשנת 2006 ועד היום הונפקו מעל 9 מיליון מרשםים ברחבי העולם. בימים אלו נמצאת אמיטיזה בהיליך רישום מתקדם במשרד הבריאות.

לאמיטיזה שלוש התווות:

1. טיפול בתסמונת מעי רגץ עם עצירות (c-IBS) בנשים (מעל גיל 18) במינון של 8 מק"ג פעמיים ביום.
2. טיפול בעצירות כרונית מסיבה לא ידועה (CIC) במוגרים במינון של 24 מק"ג פעמיים ביום.
3. טיפול בעצירות עקב שימוש באופיטים עם כאב כרוני שאינו מקור סרטני (CIO) במוגרים במינון של 24 מק"ג פעמיים ביום.

היעילות והבטיחות של אמיטיזה בחולי עצרות כרונית שמקורה לא ידוע (CIC) במינון 24 מק"ג פעמיים ביום הודגמה בשני מחקרים קליניים, פaza III, רב מרכזים, כפול סמיוט, רנדומאליים שנמשכו 4 שבועות וככלו 479 מטופלים. במקרים אלו נצפה שכ 60% מהמטופלים היויה יצאה ספונטנית תוך 24 שעות. בנוסף, המטופלים שקיבלו אמיטיזה חוות שיפור בסימפטומים קשוריים לעצרות, כגון: נפיחות בטנית, אי נוחות בטנית וחומרת העצרות.^{10,11} בנוסף, בטיחות אמיטיזה נבדקה במחקר שנמשך 12 חודשים. תופעות הלואוי השכיחות היו קלות ולא השפיעו על הפסקת המחקר (בחילה, שלשולים, כאבי ראש, כאב בטן, תפיחות בטנית וגידם).¹²

היעילות והבטיחות של אמיטיזה במינון 8 מק"ג פעמיים ביום לטיפול בעצרות בנשים אשר סובלות מ IBS נבדקה בשני מחקרים קליניים, פaza III, רנדומאליים, כפול סמיוט מול פלצבו אשר נמשכו 12 שבועות וככלו 1171 מטופלות.¹³ בנוסף נערכ מבחן המשך שכ 522 מטופלות ואשר נמשך כשנה. במקרים אלו נצפה כי שיפור המגיבות לטיפול הולך ועולה עם הזמן הטיפול כאשר בחודש הראשון אחוז המגיבות עומד על 17%, לעומת חצי שנה של טיפול האחוז המגיבות עולה ל 35% ולאחר שנה האחוז המגיבות הינו מעל 40%.¹⁴ בטיחות התרופה ופרופיל תופעות הלואוי נמצאה גבוהה כאשר תופעות הלואוי השכיחות שנצפו היו בחילה, שלשולים וכאב בטן. כמו כן, נמצא כי התרופה מפחיתה את כאב הבطن בנוסף על השיפור בתדירות היציאות וגם משפרת את מפרקן בצוואר מובהקת.

אמיטיזה הציגה יעילות בעצרות עקב שימוש באופיטים בשלושה מחקרים פaza III, רנדומאליים, כפול סמיוט, מבוקר פלצבו. במקרים אלו נצפה שיפור ממשמעותי במספר היציאות הספונטניות בחוליים שקיבלו אמיטיזה ושיפור במדדים נוספים, כגון: חומרת העצרות, מרכיב הצואה ומאמץ בזמן צאייה.¹⁵

לסיכום - אמיטיזה יכולה בהחלט להציג לארסנל התרופות לעצרות והוא תופסת מקום שהוא ייחודי לה (מצבים בהם אין מענה ספציפי ע"י תכשירים דומים) במקרים של עצרות כרונית מסיבה לא ידועה שאינה מגיבה לטיפולים אחרים, תסמנת המעי הרגייש המלאה בעצרות בנשים, עצירות הנגרמת עקב שימוש באופיטים עם כאב כרוני שאינו מקור סרטני. כיום, מרבית הסובלים מעצרות מטופלים במשללים לקסטיבים עדין סובלים מהסימפטומים הנלוויים לה, כגון אי נוחות בטנית ונפיחות בטנית (ללא אפקט גלובאלי) כך שהטיפול באמיטיזה יכול להיות פתרון יעיל במקרים אלו גם כן.

אמיטיזה מהווה חלק אינטגרלי מהטיפולים הקיימים לעצרות לפי ההנחיות הקליניות של American College of Gastroenterology ובפברואר 2016 נדוח על התרופה במהלך מושב החורף של האיגוד לגסטרואנטראולוגיה בישראל. כמו כן ועד החורג לנירוגסטרואנטראולוגיה, בשיתוף עם ועד האיגוד לגסטרואנטראולוגיה, הוציא קווים מנחים לטיפול בעצרות הכלולים גם תכשיר זה.

לאור הנתונים שהובאו בפניהם במסמך זה, אנו, חברי ועד החורג לנירוגסטרואנטראולוגיה ממליצים על הכללת אמיטיזה בסל תרופות השב"¹⁶ בקופה על מנת להנגיש את התרופה למטופלים הדוקרים לה.

ברכה,
חברי ועד החורג לנירוגסטרואנטראולוגיה

1. Sun SX, Di Bonaventura M, Purayidathil FW, Wagner JS, Dabbous O, Mody R. Impact of chronic constipation on health-related quality of life, work productivity, and healthcare resource use: An analysis of the National Health and Wellness Survey. *Dig Dis Sci*. 2011;56:2688-2695. 2. Belsey J, Greenfield S, Candy D, Geraints M. Systematic review: Impact of constipation on quality of life in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:938-949. 3. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: A survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(5):599-608. 4. Shah ND, Chikara DK, Locke GR, Meek PD, Talley NJ. Ambulatory care for constipation in the United States, 1993-2004. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(7):1746-1753. 5. American College of Gastroenterology IBS Task Force. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. 2009;104(S1):S1-S7. 6. Di Bonaventura M, Sun SX, Bolge SC, Wagner JS, Mody R. Health-related quality of life, work productivity and health care resource use associated with constipation predominant irritable bowel syndrome. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(1):2213-2222. 7. Pare P, Gray J, Lam S, Balshaw R, Khorasheh S, Barbeau M, Kelly S, McBurney CR. Health-related quality of life, work productivity, and health care resource utilization of subjects with irritable bowel syndrome: Baseline results from LOGIC, a naturalistic study. *Clin Ther*. 2006;28(10):1726-1735. 8. Panchal SJ, Muller-Schwefe P, Wurzelmann JI. Opioid-induced bowel dysfunction: Prevalence, pathophysiology and burden. *Int J Clin Pract*. 2007;61(7):1181-1187. 9. Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, et al. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: Results of a US and European patient survey (PROBE 1). *Pain Med*. 2009;10(1):35-42. 10. Johanson JF, Morton D, Geenen J, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(1):170-177. 11. Barish CF, Grossman D, et al. Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation. *Dig Dis Sci*. 2010;55:1090-1097. 12. Lembo AI, et al. Long-Term Safety and Effectiveness of Lubiprostone, a Chloride Channel (ClC-2) Activator, in Patients with Chronic Idiopathic Constipation. *Digestive Diseases and Sciences* 2011; 56:2639-2645 13. Grossman DA, Chey WD, et al. Clinical trial: Lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome-results of two randomized, placebo controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(3):329-341. 14. Chey WD, Grossman DA, Johanson JF, Scott C, Panas RM, Ueno R. Safety and patient outcomes with lubiprostone for up to 52 weeks in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Mar;35(5):587-599. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04983.x. Epub 2012 Jan 18. 15. Cryer BL, Katz S, Vallejo R, et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of lubiprostone for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction in patients with chronic, non-cancer pain [Abstract 906]. *Gastroenterol*. 2010;138(5 Suppl 1):S129.