



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Οι μεταβολές των τελευταίων ετών στη χρήση γενοσήμων σε σύγκριση με τους πρωτότυπους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs) στο νομό Λάρισας

Της φοιτήτριας Πνευματικάκη Ειρήνης Νοσοκομειακού Φαρμακοποιού Π.Γ.Ν. Λάρισας.

ΟΝΟΜΑΠΕΠΩΝΥΜΟ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΑ:

Ανδρέας Ν. Καψωριτάκης Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας – Γαστρεντερολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΑ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Καρατζάς Αναστάσιος Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας Τμήματος Χειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Κοτρώτσιου Στυλιανή Επίκουρος Καθηγήτρια Τμήματος Νοσηλευτικής Τ.Ε.Ι. Θεσσαλίας.

Περιεχόμενα	Σελίδες
Περίληψη	4
1. Εισαγωγή	6
2. Ανταγωνιστές H₂-υποδοχέων	14
3. Ανοχή στην χρήση αντιόξινης αγωγής	17
4. Υπερέκκριση γαστρικού οξέος μετά από την διακοπή της θεραπείας	19
5. Αναστολείς αντλίας πρωτονίων	21
5.1 Ομεπραζόλη	23
5.2 Λανσοπραζόλη	26
5.3 Παντοπραζόλη	29
5.4 Ραβεπραζόλη	32
5.5 Εσομεπραζόλη	33
6. Σύγκριση αναστολέων αντλίας πρωτονίων και αναστολέων υποδοχέων της ισταμίνης	34
7. Φαρμακευτική συνταγογράφηση γενόσημων φαρμάκων	39
8. Σκοπός της παρούσας εργασίας	43
9. Υλικά και μέθοδοι	44
10. Αποτελέσματα	45
11. Συζήτηση	53
12. Συμπεράσματα	61

Περίληψη

Ο όρος «γενόσημα φάρμακα» δεν είναι νέος όρος καθώς στην νομική ορολογία υπάρχει εδώ και αρκετά χρόνια. Το γενόσημο φάρμακο είναι ίδιο με ένα ήδη εγκεκριμένο προϊόν (προϊόν αναφοράς/πρωτότυπο), περιέχει την ίδια δραστική ουσία όπως το προϊόν αναφοράς, σε ίδια ποσότητα (ΕΟΦ 2012), πωλείται όμως σε χαμηλότερη τιμή από τα φάρμακα στα οποία βρίσκονται σε ισχύ δικαιώματα ευρεσιτεχνίας. Τα γενόσημα έχουν την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες και την ίδια φαρμακευτική μορφή.

Υλικά & Μέθοδοι

Στην παρούσα ερευνητική εργασία έγινε αξιολόγηση στοιχείων από τις 2 φαρμακαποθήκες της Λάρισας όσον αφορά τη συνολική διάθεση των PPIs τα τελευταία πέντε χρόνια, την συχνότητα διάθεσης και το κόστος των εν λόγω φαρμακευτικών ουσιών, η σύγκριση των ποσοστών πρωτότυπων φαρμάκων με τα αντίστοιχα γενόσημα φάρμακα και οι τυχόν αλλαγές, που έχουν συμβεί την περίοδο της οικονομικής κρίσης.

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι παρά το γεγονός της υψηλής συχνότητας συνταγογράφησης των πραζολών στην καθημερινή ιατρική πρακτική, η διαχείριση και η χορήγηση των γενόσημων πραζολών είναι αρκετά περιορισμένη και στην ουσία δεν παρατηρείται κάποια σημαντική αύξηση παρά την δύσκολη οικονομική συγκυρία που διανύουμε και την ανάγκη για καλύτερη οικονομική διαχείριση.

Συμπεράσματα

Από τα δεδομένα μας υπάρχει η διαπίστωση για μια μη σαφή αύξηση της συνταγογράφησης των γενόσημων φαρμάκων και μη συνοδός μείωση των

πρωτότυπων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Με στόχο να μεταβληθεί αυτή η εικόνα πρέπει να ακολουθηθούν προγράμματα ενημέρωσης των επαγγελματιών υγείας με βάση το κόστος συνταγογράφησης των δραστικών ουσιών.

Abstract

Introduction

The term "generic" is a term that has existed for several years. The generic drug is identical to an already approved product (reference product/originator), containing the same active substance as the reference product in the same quantity (AEO 2012), but is sold at a lower price than the drugs that are currently valid patents. Generics have the same qualitative and quantitative composition in active substances and the same pharmaceutical form.

Materials & Methods

In the present study we evaluate data from two wholesalers of Larissa prefecture regarding the overall term of PPIs in the last five years. Also estimated the distribution frequency and the cost of these drugs, comparing the original rates with corresponding generics and changes that have occurred during this period of financial crisis.

Results

The results indicate that despite the high prevalence of prescription of PPIs in everyday medical practice, management and administration of generic PPIs is quite limited and is not actually increased despite the difficult economic situation.

Conclusions

According to our data revealed a non-marked increase in prescription of generics and a non-attended reduction of original pharmaceuticals. In order to reverse the current situation should be initially implemented a strict prescription control program based on the active substance and the cost effectiveness.

1. Εισαγωγή

Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs) είναι η ενδεικνυόμενη θεραπεία, που σχετίζεται με δυσπεψία και πεπτικό έλκος και είναι από τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα στον κόσμο. Κατατάσσονται στο 6ο πιο συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα που διανέμονται για θεραπευτική χρήση στις ΗΠΑ και το τρίτο στην Ιρλανδία σε μελέτες το 2009 [1, 2].

Ο υψηλός όγκος συνταγογράφησης των αναστολέων αντικατοπτρίζει τη θεραπευτική υπεροχή και τη σχετικά περιορισμένη εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών και επιπτώσεων σε σχέση με τα αντιισταμινικά που χρησιμοποιούνται για τον ίδιο λόγο. Ωστόσο αυτά κοστίζουν περισσότερο από ότι οι αναστολείς έκκρισης γαστρικού οξέος και ο όγκος της συνταγογράφησης έχει σημαντικό αντίκτυπο σε όλο τον κόσμο [3].

Οι δαπάνες των αναστολέων έκκρισης γαστρικού οξέος ήταν €595 εκατ. στην Αγγλία το 2006 και 4,5 δισεκατομμύρια ευρώ σε PPI (Εσομεπραζόλη - NexiumW) στις ΗΠΑ το 2009. Στην Ιρλανδία συνολικά οι δαπάνες των PPIs αυξήθηκαν περίπου από €7 εκατομμύρια το 1995 σε 95 εκατομμύρια € το 2009.

Οι PPIs είναι από τα πιο ακριβά φάρμακα, που αντιπροσωπεύουν περίπου το 10% των συνολικών δαπανών σε φάρμακα στην Ιρλανδία. Επιβάλλοντας κατάλληλες κατευθυντήριες γραμμές έχουν διατυπωθεί σε πολλές χώρες αντίστοιχες οδηγίες για να μειωθούν οι δαπάνες και να εξασφαλιστεί η κατάλληλη χρήση [4].

Το Εθνικό Ινστιτούτο κλινικής αριστείας της Μεγ. Βρετανίας (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE - NICE) διατύπωσε τις κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την κατάλληλη χρήση των PPIs στη θεραπεία του γαστρικού έλκους και συνιστά την τακτική αναθεώρηση των ασθενών στη συνεχιζόμενη ανάγκη για παροχή PPIs ενισχύοντας την χαμηλότερη δόση συντήρησης ή την εναλλακτική φαρμακευτική αγωγή για τον έλεγχο των συμπτωμάτων.

Οι κατευθυντήριες γραμμές επίσης συστήνουν την συνταγογράφηση σε λιγότερο ακριβούς PPIs [4, 5]. Μελέτες μέχρι σήμερα έχουν δείξει ότι οι κατευθυντήριες γραμμές και η θέσπιση τους δεν αποτελούν απόδειξη πρόληψης του περιορισμού της συνταγογράφησης των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων στην πρωτοβάθμια και δευτεροβάθμια περίθαλψη.

Σε μια μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο βρέθηκε ότι χορηγούνταν PPIs στο 24% των ασθενών που νοσηλεύονταν στο νοσοκομείο. Αντίθετα στην κοινότητα στο 54% των ασθενών υπήρχε ένδειξη για τη θεραπευτική χορήγηση ενός PPI [6].

Σε μελέτες που έγιναν σχετικά με την δευτεροβάθμια φροντίδα σε ΗΠΑ, Αυστραλία, νέα Ζηλανδία, Ιταλία, Ηνωμένο Βασίλειο και την Ιρλανδία βρέθηκε ότι 65%, 63%, 40%, 68%, 51% και 33% των νοσηλευόμενων των εξεταζόμενων νοσοκομείων δεν είχαν σημαντική αιτιολογία έναρξης φαρμακευτικής θεραπείας με PPI [7, 8].

Στην Ιρλανδία και την Ιταλία, το 71% και το 66% της συνταγογράφησης των PPIs έγινε στο νοσοκομείο [7, 8]. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, το 54% της συνταγογράφησης των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων έγινε επίσης στο νοσοκομείο και το 51% ξεκίνησε την συνταγογράφηση ήταν χωρίς την κατάλληλη ένδειξη.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των PPIs χρησιμοποιείται συχνά ως δικαιολογία για τη χρήση τους έναντι των αναστολέων έκκρισης γαστρικού οξέος.

Η μακροχρόνια χρήση των PPIs έχει συσχετισθεί με μια αύξηση στην κοινότητα της νοσοκομειακής πνευμονίας, της κολίτιδας και των καταγμάτων [9]. Λόγω αυτών των συσχετίσεων, ο περιορισμός της θεραπείας με PPI λαμβάνοντας το ελάχιστο ποσό της μπορεί να θεωρηθεί συνετή θεραπευτική προσέγγιση ακόμη και για μακροχρόνια χρήση [10].

Σε γενικευμένες μελέτες οικονομικής μοντελοποίησης έχει αξιολογηθεί εάν το κόστος της θεραπείας με PPIs σε σύγκριση με αναστολείς έκκρισης γαστρικού οξέος είναι αποδεκτό δεδομένης της αποτελεσματικότητας στην επούλωση και

ανακούφιση των συμπτωμάτων. Μια ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων, για την αντιμετώπιση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων σε επίπεδο πρωτοβάθμιας περίθαλψης έδειξε ότι την αρχική θεραπεία με PPIs ακολούθησε θεραπεία συντήρησης με έναν ανταγωνιστή H₂ για την πρόληψη της συμπτωματικής υποτροπής [11, 12].

Η θεραπεία με ανταγωνιστές των H₂ ήταν επίσης η βέλτιστη στρατηγική για την πρόληψη της τοξικότητας από την χρήση μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων [12]. Η έρευνα μέχρι σήμερα έχει επικεντρωθεί στις κλινικές αποδείξεις, έστω και αν ακολουθούνται από κατευθυντήριες οδηγίες, σε ομάδες ασθενών σε διαφορετικές κλινικές ανάγκες (π.χ. στα νοσοκομεία σε σχέση με την κοινότητα).

Οικονομικά δεδομένα είναι απαραίτητα για να εκσυγχρονίζουμε την πολιτική υγείας σε εθνικό επίπεδο και να καθοδηγήσουμε την πολιτική ανάπτυξης. Οι δαπάνες για τους PPIs μειώθηκαν σημαντικά σε βόρειες ευρωπαϊκές χώρες (Αγγλία, Σκωτία και Σουηδία) μεταξύ 2001 και 2007, παρά την αύξηση της χρησιμοποίησής τους. Η αύξηση αυτή είναι αποτέλεσμα πολλών μεταρρυθμίσεων, ενθαρρύνοντας τη συνταγογράφηση των χαμηλού κόστους PPIs, όπως στην περίπτωση της ομεπραζόλης.

Εξαίρεση αποτέλεσε η Ιρλανδία, όπου οι δαπάνες για την χρήση των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων αυξήθηκαν λόγω της συνταγογράφησης της εσομεπραζόλης και της μειωμένης συνταγογράφησης της γενόσημης ομεπραζόλης [12]. Αν και στις συνταγογραφήσεις των PPIs υπήρχαν περιορισμοί γενικά από τις προτεινόμενες κατευθυντήριες γραμμές, οι στόχοι των μελετών πρέπει να εστιάζουν στην αξιολόγηση της διάρκειας και της δόσης PPI καθώς και την πιθανή εξοικονόμηση κόστους σε μια περίοδο ετών σύμφωνα με κλινικές μελέτες και κατευθυντήριες γραμμές με βάση τη σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας. Τέλος πρέπει να γίνεται αξιολόγηση των δυνατοτήτων και των ιδιοτήτων σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες για την εξοικονόμηση κόστους.

Η έκταση της διάρκειας στην οποία οι ασθενείς συνεχίζουν την μακροπρόθεσμη θεραπεία με PPIs προσδίδει μια σημαντική συμβολή στον όγκο της αθροιστικής συνταγογράφησης και τις αισθητές συνέπειες της. Τα κυριότερα σενάρια διαχείρισης προτείνουν έναν αποτελεσματικό τρόπο μείωσης των συνταγογραφούμενων PPIs με βάση τις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές και προσδιορίζουν τη σημαντική εξοικονόμηση πόρων από την συνταγογράφηση φαρμάκων. Η μεγαλύτερη εξοικονόμηση κόστους πραγματοποιήθηκε με την αλλαγή της θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών με PPIs με λιγότερο ακριβό κόστος διάθεσης και παραγωγής, ενώ σημαντική επίδραση φαίνεται να έχει και η αναπροσαρμογή της θεραπευτικής δόσης με αξιολόγηση των δόσεων συντήρησης μετά από 3 συνεχόμενους μήνες.

Οι κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν τακτική επανεξέταση των ασθενών και αξιολόγηση της θεραπείας με αναστολείς αντλίας πρωτονίων. Η θεραπεία συντήρησης ενδείκνυται για το δωδεκαδακτυλικό έλκος, για τη χρήση από μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) που προκαλούν έλκος και σε καταστάσεις γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (ΓΟΠΝ).

Μια χαμηλή δόση της τακτικής συντήρησης μπορεί να αποτρέψει τα επαναλαμβανόμενα συμπτώματα των ασθενών στο 70-80% [13, 14]. Η ανάλυση των φαρμακευτικών βάσεων δεδομένων έδειξε ότι η πλειοψηφία των ασθενών που βρίσκονται σε μακροχρόνια θεραπεία με PPIs συνταγογραφούνται συνεχώς με μέγιστη θεραπευτική δοσολογία.

Το κόστος δυνητικά μειώνεται κατά ένα τέταρτο με την αξιολόγηση και την τιτλοποίηση της δοσολογίας με βάση την ελάχιστη δόση συντήρησης. Η συνταγογράφηση των PPIs είναι πιο διαδεδομένη σε μεγαλύτερης ηλικίας ομάδες ασθενών (≥ 65 ετών) όπου υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αλληλεπιδράσεων του φαρμάκου [13, 14].

Αρκετές μελέτες έχουν εντοπίσει προβλήματα συνταγογράφησης των γιατρών μεταξύ της πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας περίθαλψης. Στο UK, το

40% των ασθενών που κατέφθασαν στο νοσοκομείο δεν φάνηκε να είχαν μεγαλύτερη ανάγκη για θεραπείες με PPIs [15].

Σε μια μελέτη στην Νέα Ζηλανδία, το 71% των ασθενών που έλαβε PPIs χωρίς κατάλληλη ένδειξη και συνέχισε τη θεραπεία με PPI για 6 μήνες ή περισσότερο [12, 13]. Οι πάροχοι πρωτοβάθμιας περίθαλψης μπορεί να είναι απρόθυμοι να διακόψουν τα φάρμακα που συνταγογραφούνται από ειδικούς του νοσοκομείου λόγω της έλλειψης πληροφοριών που παρέχονται από το νοσοκομείο.

Σε μια μελέτη σε κέντρο πρωτοβάθμιας περίθαλψης, το 88% των ασθενών δεν κατέβαλε καμία τεκμηριωμένη προσπάθεια ελάττωσης της θεραπείας με αναστολέα αντλίας πρωτονίων [12, 13]. Στη Νορβηγία, οι ειδικοί σε νοσοκομεία υποχρεούνται να επαληθεύσουν την διάγνωση και στην περίπτωση που είναι ορθή να συστήσουν την θεραπεία που προτείνεται [12, 13].

Έρευνα στο πλαίσιο της υγειονομικής περίθαλψης δείχνει ότι οι ασθενείς είναι σε θέση να υιοθετήσουν την ελάττωση της θεραπείας και την διακοπή των PPIs, όταν αυτό συσταθεί από τον γιατρό. Στις ΗΠΑ 48% των ασθενών, που μελετήθηκαν για την διακοπή της θεραπείας είχε επιτυχημένο αποτέλεσμα, ενώ το 58% των ασθενών, που μελετήθηκαν σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις των PPIs στην θεραπευτική προσέγγιση παρέμειναν ασυμπτωματικοί χωρίς καμία σημαντική αλλαγή στην ποιότητα ζωής μετά από 1 χρόνο [12, 13].

Στην Ευρώπη, σε σχετικές μελέτες στην Ολλανδία και την Σουηδία έδειξαν ότι το 24% των Ολλανδών και το 37% των Σουηδών ασθενών σταμάτησε ή μείωσε την χρήση PPI χωρίς σοβαρές επιπτώσεις στην εμφάνιση συμπτωμάτων και σε αλλαγή στην ποιότητας ζωής [12, 13].

Η πιθανή εξοικονόμηση πόρων και η διαχείριση της συνταγογράφησης στην Ιρλανδία για μια περίοδο ενός έτους (2007-2008) υπολογίστηκε με βάση τα στοιχεία που δείχνουν ότι το 40-70% των ασθενών έχουν καταφέρει να οδηγηθούν σε σημαντική μείωση στην χορήγηση και στην χρήση αναστολέων εκκρίσεων γαστρικού οξέος και αρκετοί οδηγήθηκαν σε μια δόση συντήρησης [12, 13].

Οι γενικοί προσανατολισμοί και οι θεραπευτικές οδηγίες προτείνουν επίσης την συνταγογράφηση με λιγότερο ακριβούς PPIs ή με εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα [12, 13]. Η θεραπευτική αποτελεσματικότητα των αναστολέων αντλίας πρωτονίων σε σχέση με άλλες μορφές αναστολέων εκκρίσεων γαστρικού οξέος ως σχήματα θεραπευτικής υποκατάστασης μπορεί να μην είναι αποδεκτή επιλογή για πολλούς ασθενείς [12, 13].

Η θεραπευτική μετάβαση σε ένα ισοδύναμο φθηνότερο ή η γενική χρήση PPI με όμοια θεραπευτικό αποτέλεσμα παρέχει μια μέθοδο ελέγχου του κόστους, που δεν επηρεάζει την ποιότητα φροντίδας του ασθενούς. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, το 64% των συνταγογραφήσεων αφορούσε πρωτότυπα φάρμακα, ενώ στην Ιρλανδία το 19% των φαρμάκων, που διανέμονται και το 25% των ειδών συνταγογραφήσεων αφορούσε ένα διαθέσιμο ισοδύναμο [12, 13].

Οι βιβλιογραφικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη γενική συνταγογράφηση των PPIs και η υποκατάστασή τους με γενόσημα ισοδύναμα έχει τη δυνατότητα να παράγει σημαντική εξοικονόμηση πόρων. Στη Σουηδία, το ποσοστό εξοικονόμησης έφτασε το 60% των συνολικών δαπανών και επιτεύχθηκαν κατά το πρώτο έτος, όπου εφαρμόστηκε μια γενικευμένη χρήση θεραπευτικών γενόσημων [12, 13, 16].

Τα βιβλιογραφικά στοιχεία λοιπόν δείχνουν τρία κύρια ευρήματα. Πρώτο, ότι τα σκευάσματα με PPIs, που διατίθενται με βάση το εμπορικό σήμα και τις σχετικές συνταγογραφήσεις αντιπροσωπεύουν ένα σημαντικό ποσοστό (> 50%) των PPIs. Δεύτερον, το ποσοστό της συνταγογράφησης με την εμπορική ονομασία του φαρμάκου μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου σημαντικά για ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς αντλίας πρωτονίων, πιθανόν λόγω της αύξησης της διαθεσιμότητας των άλλων γενόσημων σκευασμάτων. Επιπρόσθετα η προτίμηση του γιατρού συνδέεται άμεσα με την δυνατότητα χρήσης και συνταγογράφησης αναστολέων αντλίας πρωτονίων σε μεγαλύτερη κλίμακα.

Ένας πιθανός λόγος για την συνολική μείωση στην συνταγογράφηση με βάση το εμπορικό σήμα με την πάροδο του χρόνου μπορεί να είναι απλά λόγω της

αύξησης του αριθμού των διαθέσιμων γενόσημων σκευασμάτων ειδικά κατά τη χρονική περίοδο μελέτης των εκάστοτε μελετών. Η ομεπραζόλη είναι ο πρώτος αναστολέας αντλίας πρωτονίων που είναι διαθέσιμος από το 2002, ενώ η παντοπραζόλη διατίθεται από το 2007 μέσω της Teva Industries LTD. Αυτό το γεγονός οδήγησε σε σημαντικό κίνδυνο την εταιρεία η οποία μηνύθηκε για παραβίαση πατέντας από την Pfizer, αλλά συνέχισε να πουλά την γενόσημη μορφή έως και το 2010.

Η Teva τελικά συμφώνησε να πληρώσει \$1.6 δισεκατομμύρια για να ικανοποιήσει τις αξιώσεις που σχετίζονται με το γεγονός της συνατογράφησης. Το 2009 ξεκίνησε η διανομή της λανσοπραζόλης, ενώ πρόσφατα η αμερικανική υπηρεσία τροφίμων και φαρμάκων ενέκρινε μια γενική χορήγηση της ραμπεπραζόλης (rabeprazole).

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριών δεκαετιών, υπήρξαν σημαντικές προόδους στην θεραπεία των διαταραχών που σχετίζονται με τη υπερέκκριση γαστρικού οξέος. Αυτές περιλαμβάνουν την ανακάλυψη των ανταγωνιστών των υποδοχέων H₂ και των ανταγωνιστών της αντλίας πρωτονίων για τον έλεγχο της έκκρισης γαστρικού οξέος (H₂RAs) στις αρχές του 1970 και PPIs τη δεκαετία του 1980 και πιο πρόσφατα, την εκτίμηση της σημασίας του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στην εμφάνιση της παθογένειας της νόσου του πεπτικού έλκους. Αν και οι φαρμακολογικές θεραπείες αναστολής της έκκρισης γαστρικού οξέος είναι σημαντικές, η επανεμφάνιση αναπόφευκτα μπορεί να συμβεί σχεδόν σε όλους τους ασθενείς ειδικά όταν η αντι-εκκριτική θεραπεία παύσει.

Υπό το φως των σημερινών ερευνητικών δεδομένων, δύο μεγάλες μορφές του πεπτικού έλκους υπάρχουν: τα έλκη που σχετίζονται με την λοίμωξη από *H. pylori* και τα έλκη που σχετίζονται με τη χρήση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), με αμφότερες τις περιπτώσεις τα αντι-εκκριτικά μέσα να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαχείριση του πεπτικού έλκους.

Επιπλέον, η γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠΝ), είναι η πιο συχνή διαταραχή, που σχετίζεται με την υπερέκκριση οξέος, είτε συνδεδεμένη με την παρουσία *H. pylori* λοίμωξη ή την χρήση ΜΣΑΦ. Ως εκ τούτου, η μείωση του γαστρικού οξέος στην πρόληψη των όξινων γαστρικών περιεχομένων που εισέρχονται στον οισοφάγο, προκαλούν βλάβη στον οισοφαγικό βλεννογόνο και αποτελούν τα κυριότερα μέσα διαχείρισης σε ασθενείς με GORD.

Πολυάριθμες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με αναστολείς έκκρισης γαστρικού οξέος σχετικών διαταραχών, όπως έλκη δωδεκαδακτύλου και στομάχου και διαβρωτική οισοφαγίτιδα έχουν σε υψηλό βαθμό συσχέτιση με τον βαθμό καταστολής του γαστρικού οξέος επιτυγχάνοντας την με την δράση αντι-εκκριτικών μέσων. Μια ολοκληρωμένη ανάλυση των δεδομένων της ενδογαστρικής οξύτητας 24 ωρών, που λαμβάνονται από ασθενείς με πεπτικό έλκος δείχνει ότι η επούλωση του πεπτικού έλκους και η ανακούφιση των συμπτωμάτων στηρίζονται σε τρεις βασικές παραμέτρους της όξινης καταστολής.

Φαίνεται λοιπόν να υπάρχει μια άμεση δυναμική σχέση μεταξύ της καταστολής της έκκρισης γαστρικού οξέος και της επούλωσης του δωδεκαδακτυλικού έλκους, του γαστρικού έλκους και της διαβρωτικής οισοφαγίτιδας. Για παράδειγμα, η επούλωση ενός έλκους του δωδεκαδακτύλου ή η διαβρωτική οισοφαγίτιδα μπορεί να προβλεφθεί από την αναλογία του χρόνου έκθεσης του βλεννογόνου στο γαστρικό οξύ, που εκφράζεται ως ποσοστό στην περίοδο των 24 ωρών με την εκτίμηση του γαστρικού pH άνω του 3 (για δωδεκαδακτυλικό έλκος) ή του ενδο-οισοφαγικού pH άνω από 4 σε ολόκληρη την περίοδο των 24 ωρών.

Τα αποτελέσματα λοιπόν από συγκριτικές κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις αυτών των μελετών έχουν δείξει ότι οι PPIs είναι σημαντικά φάρμακα για την καταστολή της γαστρικής έκκρισης οξέος και την επούλωση του δωδεκαδακτυλικού και γαστρικού έλκους και της διαβρωτικής οισοφαγίτιδα, καθώς και για την ανακούφιση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τα οξέα αυτά.

Στην εργασία αυτή εξετάζουμε τις φαρμακολογικές και φαρμακοδυναμικές θεραπείες πρώτης γραμμής μεταξύ των H2RAs και PPIs και την κλινική σημασία τους στη διαχείριση των σχετικών διαταραχών με την έκκριση του γαστρικού οξέος καθώς και την χρήση γενόσημων φαρμάκων στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων.

2. Ανταγωνιστές H2-υποδοχέων

Πέντε είναι οι κύριοι ανταγωνιστές H2RAs που έχουν χρησιμοποιηθεί σε όλο τον κόσμο για περισσότερο από δύο δεκαετίες. Αυτοί είναι η σιμετιδίνη, η ρανιτιδίνη, η φαμοτιδίνη, η νιζατιδίνη και η ροξατιδίνη. Αυτοί οι παράγοντες αναστέλλουν την έκκριση οξέος με ανταγωνιστικό και αναστρέψιμο τρόπο οδηγώντας στον αποκλεισμό των H2-υποδοχέων στη βασεοπλευρική μεμβράνη του τοιχωματικού κυττάρου. Τα φάρμακα είναι μεταξύ τους ελαφρώς τροποποιημένα ως προς τη δομή, αλλά έχουν πολλές ομοιότητες στις φαρμακολογικές ιδιότητες τους.

Οι H2RAs αναστέλλουν μερικώς την έκκριση οξέος, που διεγείρονται από γαστρίνη και είναι αποτελεσματικοί στην αναστολή της ενδογαστρικής οξύτητας κατά τη διάρκεια της περιόδου έκκρισης [17, 18]. Όπως φαίνεται στην βιβλιογραφία η μεγαλύτερη έκκριση του γαστρικού οξέος γίνεται μετά τα γεύματα και ενώ η βασική έκκριση γίνεται το χρονικό διάστημα μετά από ένα βραδινό γεύμα ή κατά την κατάκλιση [19, 20].

Σε μια πρώιμη μελέτη που συνέκρινε δοσολογικά σχήματα σιμετιδίνης (400 mg δύο φορές την ημέρα ή 300 mg το βράδυ) και ρανιτιδίνης (150 mg δύο φορές ημερησίως ή 300 mg το βράδυ), δεν έδειξε καμία ουσιαστική διαφορά μεταξύ των δύο δοσολογικών σχημάτων σιμετιδίνης και ρανιτιδίνης στη έκκριση του γαστρικού οξέος, μετά από 24ωρη μέτρηση της γαστρικής οξύτητας.

Η έκκριση γαστρικού οξέος, ωστόσο, ελέγχεται καλύτερα με ρανιτιδίνη τα βράδια [19, 20]. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι κατά τον βραδινό ύπνο

η ρανιτιδίνη 150 ή 300 mg είναι πιο δρατική από την ομεπραζόλη 20 mg για τον έλεγχο της υπερέκκρισης του γαστρικού οξέος [21, 22].

Η μείωση του ενδογαστρικού pH σε λιγότερο από 4 μέσα σε 1 ώρα, εμφανίζεται σε περισσότερο από το 90% των ασθενών, που έλαβαν ομεπραζόλη 20 mg δύο φορές ημερησίως. Αυτό το φαινόμενο θεωρείται ότι οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην ισταμίνη, ενώ η κλινική σημασία της έκκρισης του παροξυσμικού νυκτερινού γαστρικού οξέος δεν είναι ακόμη σαφώς προσδιορισμένη [21, 22].

Αν και τα βραδινά σχήματα παρέχουν παρατεταμένη καταστολή της νυκτερινής έκκρισης του γαστρικού οξέος, η αύξηση του γαστρικού οξέος κατά τη διάρκεια της ημέρας δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί εύκολα. Πολλοί ασθενείς με υπερέκκριση οξέος δεν ανταποκρίνονται σε H2RAs παρά την αυξημένη δοσολογία [23]. Επιπλέον, οι H2RAs δεν είναι δραστικοί για την καταστολή της πεπτικής δραστηριότητας και την έκκριση πεψίνης κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπως φαίνεται σε πολλές μελέτες με 24 ώρη παρακολούθηση του pH και της γαστρικής έκκρισης [24, 25].

Η καταστολή της έκκρισης το βράδυ επιτυγχάνεται με μια βραδέα δόση H2RAs, που μπορεί να είναι σημαντική για τη διαχείριση των ασθενών με δωδεκαδακτυλικό έλκος ή με ΓΟΠΝ, αφού η επούλωση της ΓΟΠΝ απαιτεί τον έλεγχο της έκκρισης τόσο κατά την διάρκεια της ημέρας όσο και της έκκρισης κατά την διάρκεια της νύχτας.

Πολλές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες έχουν δημοσιευθεί σχετικά με τους H2RAs και τον ρόλο τους στην καταστολή του γαστρικού οξέος, καθώς και για την σχέση μεταξύ της αναστολής της έκκρισης οξέος και της επούλωσης του πεπτικού έλκους και του περιορισμού της ΓΟΠΝ [26, 27]. Παρόλα αυτά, πολλά ενδιαφέροντα και σημαντικά ζητήματα αξίζουν περαιτέρω συζήτηση, όπως η ανάπτυξη ανοχής σε H2RAs, το φαινόμενο υπερέκκρισης μετά την διακοπή της θεραπείας (φαινόμενο ριμπάουντ), το προσδιορισμό της φαρμακοδυναμικής των εκάστοτε θεραπειών και τις κλινικές μελέτες των H2RAs σε δοσολογίες χαμηλής δόσης.

Η εισαγωγή της σιμετιδίνης, που ακολουθείται σχετικά γρήγορα από την ρανιτιδίνη, την φαμοτιδίνη και την νιζατιδίνη, άλλαξε δραματικά την προσέγγιση για τη θεραπεία της ΓΟΠΝ. Αυτοί οι αντι-εκκριτικοί παράγοντες λοιπόν έχουν οδηγήσει σε τεράστια πρόοδο στην ικανότητά μας για τον έλεγχο των συμπτωμάτων της υπέκκρισης οξέος και της θεραπείας της οισοφαγίτιδας σε συνδυασμό με τις αλλαγές στον τρόπο ζωής.

Οι ανταγωνιστές των H₂-υποδοχέων μπορεί να ανακουφίσουν τα συμπτώματα στο 82% των ασθενών και να θεραπεύσουν την διαβρωτική οισοφαγίτιδα επίσης σε ποσοστό έως 82%, ειδικά σε περιπτώσεις, που χρησιμοποιείται η ρανιτιδίνη 150 mg δύο φορές ημερησίως [28].

Τα πέντε φάρμακα που αναφέρθηκαν είναι ισοδύναμα παρέχοντας προστασία σε συγκρίσιμες δόσεις σε δοσολογικά σχήματα τουλάχιστον δύο φορές την ημέρα. Υψηλές δόσεις νιζατιδίνης (300 mg) και άλλων ανταγωνιστών των H₂-υποδοχέων δεν έχουν βρεθεί να είναι ανώτερα θεραπευτικά από το εικονικό φάρμακο όταν χορηγείται μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση [29].

Τα πιο συχνά δοσολογικά σχήματα (ρανιτιδίνη 150 mg τέσσερις φορές ημερησίως ή φαμοτιδίνη 40 mg δύο φορές ημερησίως) μπορεί να θεραπεύσουν μέχρι και το 70% των περιπτώσεων, όταν δίνονται για 12 εβδομάδες. Η θεραπεία της οισοφαγίτιδας είναι αντιστρόφως ανάλογη με το βαθμό της οισοφαγίτιδας κατά την είσοδο της θεραπείας, έτσι ώστε μια βέλτιστη θεραπεία να έχει ιδανικότερα αποτελέσματα [30].

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων H₂ περιορίζεται από την ανάπτυξη ανοχής (ταχυφυλαξία) και έχει μια σημαντική φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση με το φαγητό. Τα φάρμακα είναι πιο δραστικά όταν χορηγούνται σε έναν ασθενή σε νηστεία, ως εκ τούτου, υπάρχει μια ανώτερη δράση όταν λαμβάνονται πριν από τον ύπνο με άδειο στομάχι [31, 32].

Κατά τη διάρκεια της ημέρας, η αναστολή του γεύματος περιορίζει την έκκριση του οξέος και οδηγεί στην υπεράσπιση της θεραπείας συντήρησης. Οι

ανταγωνιστές H₂ των υποδοχέων είναι λιγότερο ιδανικοί στην θεραπεία, με μόλις το 50% των συμπτωμάτων να έχουν ύφεση στο τέλος του πρώτου χρόνου θεραπείας. Εκτός από το κόστος οι ανταγωνιστές των H₂-υποδοχέων τείνουν να έχουν μικρό ρόλο στη θεραπεία της ΓΟΠΝ, καθώς η θεραπευτική προσέγγιση έχει αντικατασταθεί από τους PPIs [33, 34].

Πρόσφατα στοιχεία σχετικά με την συνδυαστική χορήγηση των ανταγωνιστών των H₂-υποδοχέων σε συνδυασμό με PPIs έχουν οδηγήσει σε αναζωπύρωση του ενδιαφέροντος σε αυτούς τους παράγοντες στην θεραπεία της ΓΟΠΝ.

3. Ανοχή στην χρήση αντιόξινης αγωγής

Η «ανοχή» είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται συχνά στην κλινική φαρμακολογία, αλλά συχνά παρεξηγημένος και δεν επεξηγείται επαρκώς σε μελέτες που εξετάζουν τους H₂RAς στην θεραπεία της υπέκκρισης οξέος και στην εκτίμηση των συναφών διαταραχών. Η ανοχή εμφανίζεται όταν έχει αναπτυχθεί η προβλεπόμενη δόση, όταν καθίσταται αναγκαίο να αυξηθεί η δόση του φαρμάκου για να ληφθεί ένα θεραπευτικό αποτέλεσμα, που προηγουμένως δεν είχε ληφθεί σε χαμηλότερη δόση.

Αυτή η αυστηρή προειδοποίηση δεν ισχύει για τους H₂RAς για διάφορους λόγους:

1. Η αύξηση της δόσης της ρανιτιδίνης δεν επιτυγχάνεται στον ίδιο βαθμό σε κλινικές καταστάσεις ή πειραματικά μοντέλα, σε σχέση με όταν δοθεί θεραπεία με αναστολείς έκκρισης γαστρικού οξέος από το στόματος [35,36].

2. Η κλινική εμπειρία των H₂RAς κατά την διάρκεια χρόνιας θεραπείας, για παράδειγμα στην θεραπεία συντήρησης του έλκους του δωδεκαδακτύλου, δεν υποστηρίζει την προοδευτική φαρμακολογική ανοχή δεδομένου ότι δεν υπάρχει ανάγκη να αυξηθεί η δόση H₂RAς προκειμένου να κρατήσει τους ασθενείς σε βέλτιστη κατάσταση. Ως εκ τούτου, η αλλαγή της απάντησης σε H₂RAς μπορεί να

εξηγηθεί καλύτερα μετά από μια υπερβολική δοσολογική διάρκεια, όπως έχει αποδειχθεί με πολλούς τύπους αντι-υπερτασικών φαρμάκων [35, 36].

Θεωρητικά, η ανάπτυξη ανοχής προς τους H2RAs είναι ιδιαίτερα πιθανό να συμβεί, όταν χρησιμοποιείται υψηλή δόση. Αυτό έχει τεκμηριωθεί από αρκετές πρόσφατες μελέτες, που εξετάζουν την αντι-εκκριτική θεραπεία με ρανιτιδίνη υψηλής δόσης από του στόματος πάνω από διαφορετικές περιόδους συνεχούς θεραπείας [37, 38].

Οι Lachman και Howden εξέτασαν την εξέλιξη της φαρμακολογικής ανοχής στη συνεχή θεραπεία 5 ημερών με ρανιτιδίνη 150 mg τέσσερις φορές την ημέρα, μία συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία των ασθενών με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Οι Thamean σε 24ωρη μέτρηση του ενδογαστρικού pH είδαν ότι αυτό αυξήθηκε από 2,62 σε 4,22 με μια ημέρα χορήγησης της ρανιτιδίνης. Υπήρχε μια σημαντική πτώση της μέσης τιμής ανά 24 ωρο ενδογαστρικού pH μεταξύ 1ης και της 5ης ημέρας θεραπείας με ρανιτιδίνη (P. 0.001) [39, 40].

Παρόμοιες διαφορές παρατηρήθηκαν επίσης στο μέσο ποσοστό του χρόνου, που το ενδογαστρικό pH ήταν πάνω από 3, 4 και 5 μεταξύ της 1ης και της 5ης ημέρας. Ωστόσο, ούτε η διακύμανση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της ρανιτιδίνης διάρκεια 5 ημερών ούτε της υποκείμενης κατάστασης του πυλωρού θα μπορούσε να εξηγήσει τη μείωση της αντι-εκκριτικής ικανότητας της ρανιτιδίνης [41].

Φαίνεται λοιπόν ότι η φαρμακολογική ανοχή αναπτύσσεται ακόμα πιο γρήγορα όταν οι H2RAs χορηγούνται ενδοφλεβίως και όχι από το στόμα. Σε μια μελέτη που συνέκρινε την ενδοφλέβια χορήγηση ρανιτιδίνης και ομεπραζόλης για την αγωγή ασθενών με αιμορραγία από πεπτικό έλκος, οι Labenz et al βρήκαν απώλεια των αντι-εκκριτικών φαινομένων της ρανιτιδίνης (0,25 mg / kg ανά ώρα μετά από γεύμα 50 mg) κατά το δεύτερο ήμισυ της θεραπείας 24 ωρών, όταν το ενδογαστρικό pH ήταν κάτω από 6 σε σύγκριση με την ομεπραζόλη (8 mg ανά ώρα μετά από γεύμα 80 mg). Επιπλέον, ένα άτομο με δόση ρανιτιδίνης έπειτα από τιτλοποίηση έχει αποδειχθεί ότι είναι στο να αντιμετωπίσει την απώλεια

της αντι-εκκριτικής ικανότητας και την εμφάνιση ανοχής [42].

Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών μπορεί να παρέχουν κάποια εξήγηση για τον περιορισμένο έλεγχο των H2RAs στην έκκριση γαστρικού οξέος, ιδιαίτερα σε συνθήκες στις οποίες η επέκταση της αντι-εκκριτικής θεραπείας είναι απαραίτητη.

4. Υπερέκκριση γαστρικού οξέος μετά από την διακοπή της θεραπείας

Η προσωρινή αύξηση της έκκρισης γαστρικού οξέος σε μεγαλύτερες τιμές σε σχέση με αυτές πριν από την θεραπεία με H2RAs έχει αναφερθεί σε πολλές μελέτες τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς με ιστορικό δωδεκαδακτυλικού έλκους. Αυτή η αύξηση της υπερέκκρισης οξέος μπορεί να συμβάλει στην ταχεία αποκατάσταση των συμπτωμάτων του έλκους [43, 44].

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι η αντιδραστική αύξηση του γαστρικού οξέος παρατηρείται πιο συχνά σε ασθενείς, που έλαβαν θεραπεία με σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη και νιζατιδίνη σε σύγκριση με αυτούς που λαμβάνουν φαμοτιδίνη, αν και δεν έχει γίνει άμεση σύγκριση μεταξύ των ασθενών που έλαβαν διαφορετικούς H2RAs. Δεν υπάρχει επίσης διαφορά μεταξύ των ατόμων που είναι θετικά σε H. pylori και σε εκείνα που είναι αρνητικά σε σχέση με τον βαθμό υπερέκκρισης [45, 46].

Ο υποκείμενος μηχανισμός της υπερέκκρισης γαστρικού οξέος δεν είναι σαφώς προσδιορισμένος και μπορεί να συνδέεται σύμφωνα με μελέτες σε ζώα με την υπεργαστριναιμία [47, 48]. Έχει φανεί επίσης ότι η προς τα άνω ρύθμιση της κυκλάσης του H2-υποδοχέα και τα επίπεδα της αδενυλικής κυκλάσης του τοιχωματικού κυττάρου μπορεί να αποτελούν την αιτία της όξινης υπερέκκρισης μετά την απόσυρση της παρατεταμένης θεραπείας με H2RAs.

Αν και η υπερέκκριση γαστρικού οξέος μετά από την θεραπεία είναι ένα παροδικό φαινόμενο, δεν πρέπει να αγνοηθούν οι κλινικές επιπτώσεις του. Η χορήγηση χαμηλής δόσης H2RAs, όπως ρανιτιδίνη 75 mg ή 100 mg φαμοτιδίνης

είναι διαθέσιμα ως φάρμακα πρώτης εκλογής για αρκετά χρόνια και έχει αποδειχθεί ότι είναι μια δραστική και ασφαλής διαδικασία ελέγχου της έκκρισης του γαστρικού οξέος και της υποχώρησης των συμπτωμάτων [47, 48].

Τα αποτελέσματα από μελέτες φαρμακοδυναμικής έχουν δείξει ότι τα H2RAs χαμηλής δόσης είναι σημαντικά ενεργά στην καταστολή της έκκρισης του γαστρικού οξέος σε σχέση με άλλους αναστολείς έκκρισης γαστρικού οξέος και με το εικονικό φάρμακο, ακόμη και αν η έναρξη της θεραπείας έγινε με τη χαμηλή δόση [49, 50].

Σε μια διασταυρούμενη μελέτη σύγκρισης των αντι-εκκριτικών φαινομένων της δόσης της ρανιτιδίνης 75 mg και της σιμετιδίνης 200 mg ή του εικονικού φαρμάκου σε 24 υγιείς μάρτυρες, οι Grimley et al βρήκαν ότι η ρανιτιδίνη ήταν πιο ενεργή από την σιμετιδίνη ή το εικονικό φάρμακο για την αναστολή της ενδογαστρικής οξύτητας, τόσο κατά την διάρκεια της ημέρας όσο και της νύχτας [49, 50].

Η μέση σταθμισμένη ενδογαστρική οξύτητα (mmol / l) στη διάρκεια της ημέρας (0 ± 10 ώρες μετά δοσολογίας) ήταν 31.03 με το εικονικό φάρμακο, ενώ μειωνόταν σε 10,37 ($P < 0.001$ έναντι εικονικού φαρμάκου) με την ρανιτιδίνη και σε 16.23 ($P < 0.001$ έναντι εικονικού φαρμάκου) με τη σιμετιδίνη. Η ρανιτιδίνη ήταν σημαντικά περισσότερο αποτελεσματική για τον έλεγχο ενδογαστρικής οξύτητας κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης ($P < 0.001$). Κατά τη διάρκεια της νύχτας (10 ± 20 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης), παρατηρήθηκαν συγκρίσιμα αποτελέσματα μεταξύ σιμετιδίνης και εικονικού φαρμάκου [49, 50].

Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η ανασταλτική έκκριση οξέος, που επιτυγχάνεται με την ρανιτιδίνη 75 mg διαρκεί περισσότερο από ότι με την σιμετιδίνη 100 mg. Η αντι-εκκριτική δράση των H2RAs χαμηλής δόσης μπορεί, ωστόσο, να οφείλεται στο γεγονός ότι τα φάρμακα λαμβάνονται με την διατροφή [51].

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα περισσότερα φαρμακοδυναμικά στοιχεία που δημοσιεύονται στη βιβλιογραφία έχουν ληφθεί από υγιείς εθελοντές. Δεν είναι

σαφές, επομένως, αν τα δεδομένα αυτά μπορεί να μεταφραστούν εύκολα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για τον έλεγχο της έκκρισης οξέος και τα συμπτώματα που σχετίζονται με την νόσο.

Στις περισσότερες μελέτες έχει εκτιμηθεί η αντι-εκκριτική λειτουργία σε δοσολογίες χαμηλής δόσης με H2RAs σε αυτο-θεραπευόμενους πληθυσμούς με συμπτώματα που σχετίζονται με την έκκριση οξέος.

5. Αναστολείς αντλίας πρωτονίων - PPIs

Οι PPIs, ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, παντοπραζόλη και ραμπεπραζόλη είναι ισχυροί καταστολείς της έκκρισης γαστρικού οξέος και αναστέλλουν ένα κοινό μονοπάτι έκκρισης οξέος στα στρωματικά κύτταρα. Όλα περιέχουν ένα τμήμα πυριμιδυλομεθυλοσουλφινίλης, που προκύπτει ως αποτέλεσμα των υποκαταστάσεων τις πυριδίνης ή του βενζιμιδαζόλιου.

Οι PPIs είναι όλοι ασθενείς βάσεις με pK περίπου 4, και μοιράζονται ένα γενικά παρόμοιο μηχανισμό δράσης στο γαστρικό κύτταρο. Ως εκ τούτου, επικεντρώνονται στο όξινο τμήμα της εκκριτικού σωληναρίου των τοιχωματικών κυττάρων και στη συνέχεια υποβάλλονται με μια οξινο-καταλυόμενη μετατροπή σε μια τετρακυκλική κατιονική σουλφαιναμίδη.

Η σουλφαιναμίδη αντιδρά με κυστεΐνες, γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή της έκκρισης οξέος και ιόντων υδρογόνου μέσω της επίδρασης στην αντλία πρωτονίων K-ATPάσης. Η σύνδεση είναι ομοιοπολική με την ομεπραζόλη, την λανσοπραζόλη και την παντοπραζόλη, ενώ η αναστολή της δραστηριότητας της αντλίας πρωτονίων είναι ουσιαστικά μη αναστρέψιμη, έτσι ώστε η καταστολή της έκκρισης οξέος να είναι πιο πλήρης σε σχέση με άλλα αντι-εκκριτικά φάρμακα [52, 53].

Οι υποκατεστημένες βενζιμιδαζόλες, ωστόσο, δεσμεύουν μόνο τις εν λόγω αντλίες οι οποίες εισάγονται στην εκκριτική μεμβράνη και ενεργά εκκρίνουν οξύ, απαλλάσσοντας αυτές τις ανενεργές αντλίες που αναπαύονται στο

κυτταρόπλασμα. Η αναστολή της λειτουργίας των αντλιών οδηγεί σε μία αρχικά έντονη αλλά χρονικά εξαρτώμενη αύξηση του ενδογαστρικού pH [54].

Η ανάκτηση της έκκρισης οξέος εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό με το ρυθμό της de novo σύνθεσης των αντλιών του γαστρικού οξέος και την κατανομή της ομοιοπολικής σύνδεσης. Όταν η συγκέντρωση του φαρμάκου, μετά τη πρώτη δόση, μειωθεί στα κατώτερα επίπεδα τα εκκριτικά κύτταρα είναι σε θέση να εκκρίνουν οξύ μέχρι τη δεύτερη δόση. Πρόσφατα οι δραστικές αντλίες αναστέλλονται από τη δεύτερη δόση, η οποία έχει επίσης μια σωρευτική δράση στις προϋπάρχουσες αντλίες, αν και αυτή η αθροιστική αναστολή της έκκρισης του γαστρικού οξέος τελικά θα εξισορροπηθεί από τις πρόσφατα συντιθέμενες αντλίες. Ως εκ τούτου, η ενδογαστρική οξύτητα γρήγορα αποκαθίσταται μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση ενός PPI [54].

Ωστόσο ο 24ωρος περιορισμός της έκκρισης οξέος δεν παρουσιάζεται, αν ο αναστολέας χορηγείται σε μία ή ακόμη και δύο φορές την ημέρα από του στόματος. Προκειμένου να επιτευχθεί απόλυτος περιορισμός θα χρειαστεί ενδοφλέβια χορήγηση ενός PPI. Η πλήρης αποκατάσταση της έκκρισης οξέος, μετράται με 24ωρες εκτιμήσεις του ενδογαστρικού pH και γενικά λαμβάνει χώρα 72 ώρες μετά την τελευταία δόση του PPI [54].

Ως εκ τούτου, η αναστολή οξέος που επιτυγχάνεται με τους PPIs οδηγεί στην στόχευση της αντλίας πρωτονίων και είναι περισσότερο ακριβής από αυτή, που επιτυγχάνεται με παράγοντες που στοχεύουν σε άλλους κυτταρικούς υποδοχείς. Οι PPIs έχει αποδειχθεί σε πολλές κλινικές δοκιμές ότι είναι σημαντικά περισσότερο αποτελεσματικοί για την καταστολή της ενδογαστρικής οξύτητας [55, 56].

Οι PPIs μπορεί να οδηγήσουν σε μια παρατεταμένη και πολύ ενεργή αναστολή της βασικής και προκαλούμενης έκκρισης γαστρικού οξέος σε όλα τα γνωστά ερεθίσματα, συμπεριλαμβανομένων των γευμάτων. Η δράση των PPIs για τον περιορισμό της ενδογαστρικής οξύτητας είναι εξαιρετικά εξαρτώμενη

διαδικασία και η ταχύτητα έναρξης της δράσης τους είναι ανάλογη με τη βιο-διαθεσιμότητα του κάθε μεμονωμένου PPI [55, 56].

Οι PPIs έχουν επίσης εκλεκτική δράση στο πεπτικό, μειώνοντας την έξοδο και την παραγωγή πεψίνης, μειώνοντας επίσης την εκκριτική ικανότητα των κυττάρων, η οποία αναστέλλει άμεσα την πεπτική δραστηριότητα [57, 58].

Από την άλλη η αύξηση του ενδογαστρικού pH σε επίπεδο μεγαλύτερο από 4 εξαλείφει έμμεσα την πεπτική δραστηριότητα επειδή η ενεργοποίηση της πεψίνης είναι εξαιρετικά pH εξαρτώμενη. Ο μηχανισμός αυτός μπορεί να εξηγήσει εν μέρει τη διαφορά μεταξύ PPIs και H2RAs στην επούλωση του πεπτικού έλκους και ιδιαίτερα σε διαβρωτική οισοφαγίτιδα, επειδή το ενδογαστρικό pH επιτυγχάνεται με H2RAs επί μία περίοδο 24 ωρών και ως επί το πλείστον ακόμη επιτρέπει την έκκριση πεψίνης η οποία μπορεί να δείχνει κάποια πρωτεολυτική δραστικότητα, που οδηγεί στην καθυστερημένη επούλωση του βλεννογόνου [57, 58].

5.1 Ομεπραζόλη

Η ομεπραζόλη ως PPI έχει αποδειχθεί ότι είναι ανώτερη θεραπεία για την καταστολή της έκκρισης γαστρικού οξέος σε σχέση με την δράση των αντισταμινικών, όσον αφορά την ανακούφιση των συμπτωμάτων και την επούλωση των γαστρικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών [59].

Μετα-αναλύσεις των κλινικών μελετών έχουν δείξει ένα σαφές πλεονέκτημα για την θεραπεία με ομεπραζόλη σε διάφορα δοσολογικά σχήματα σχετικά με την αναστολή της 24 ωρης ενδο-γαστρικής οξύτητας και την επούλωση του πεπτικού έλκους και της GORD [59].

Η ομεπραζόλη 20 mg σε πρωινή δόση καταστέλλει το 90% της ενδογαστρικής οξύτητας εντός των 24ωρών, το 88% των επεισοδίων οξύτητας το βράδυ οξύτητας και το 92% της οξύτητας κατά την διάρκεια της ημέρας, ενώ η καλύτερη καταστολή της έκκρισης του οξέος, που επιτυγχάνεται με H2RAs συμβαίνει με δόση ρανιτιδίνης 300 mg κατά την κατάκλιση, η οποία αναστέλλει

την ενδογαστρική οξύτητα κατά 68%, ειδικά το βράδυ κατά 90% και την οξύτητα κατά την διάρκεια της ημέρας κατά 50% [59].

Παρά το γεγονός ότι η μείωση των νυκτερινών επεισοδίων ενδογαστρικής οξύτητας αποτελεί σημαντικό και κύριο παράγοντα της επούλωσης του έλκους, η καταστολή της έκκρισης της ενδογαστρικής οξύτητας έχει αποδειχθεί να είναι πιο κρίσιμη, ειδικά για την αντιμετώπιση των ασθενών με ΓΟΠΝ. Εάν, για παράδειγμα, η καταστολή της νυκτερινής οξύτητας αυξάνεται από 24 έως 95%, μετά από την χρήση ενός H2RA, το θεραπευτικό κέρδος ανέρχεται σε 21% στην επούλωση του δωδεκαδακτυλικό έλκους, που μπορεί να αναμένεται στις 4 επόμενες εβδομάδες [59].

Ωστόσο, όταν η καταστολή της συνολικής 24ωρης οξύτητας αυξάνεται από 40 έως 100% με την ένταξη της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης, το θεραπευτικό όφελος έχει σχεδόν διπλασιαστεί σε 40%. Η ομεπραζόλη αναστέλλει τη βασική και τη μέγιστη έκκριση οξέος, που διεγείρεται από γνωστά ερεθίσματα και με δοσο-εξαρτώμενο τρόπο, αν και υπάρχουν σημαντικές διακυμάνσεις και μεμονωμένες απαντήσεις με την ομεπραζόλη σε χαμηλότερες δόσεις των 5 ± 10 mg [60, 61].

Σε μια πρώιμη μελέτη, οι Howden et al μελέτησαν τις επιπτώσεις από την εφάπαξ και τις επαναλαμβανόμενες δόσεις της ομεπραζόλης 10 mg στην έκκριση γαστρικού οξέος σε έξι υγιείς ενήλικες. Η έκκριση γαστρικού οξέος που μελετήθηκε κατά την έβδομη ημέρα της θεραπείας, έδειξε αποτελέσματα, που είναι σε σύγκριση με εκείνα που λαμβάνονται από μία προηγούμενη μελέτη με εικονικό φάρμακο [60, 61].

Μετά από εφάπαξ δόσεις ομεπραζόλης, καμία σημαντική αλλαγή στην παραγωγή του βασικού οξέος και της πενταγαστρίνης δεν παρατηρήθηκε σε σύγκριση με τα αποτελέσματα που έχουν επιτευχθεί με εικονικό φάρμακο. Μετά τη θεραπεία 7 ημερών, ωστόσο, υπήρχε μια σημαντική μείωση στην έκκριση της τάξης του 93,1%. Φαρμακοκινητικές μελέτες έδειξαν σημαντική αύξηση της βιο-διαθεσιμότητας της ομεπραζόλης μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση της

δόσης με την μέγιστη συγκέντρωση να αυξάνεται από 92 mg / l ανά ώρα έως 193 mg / l ανά ώρα την έβδομη ημέρα [60, 61].

Υψηλότερες δόσεις ομεπραζόλης (20 ± 80 mg ημερησίως) παρέχουν μια πολύ πιο προβλέψιμη αναστολή στην έκκριση και στον υπολογισμό της ενδογαστρικής οξύτητας. Η ομεπραζόλη 40 mg χορηγούμενη το πρωί και το βράδυ αύξησε το ενδογαστρικό pH από 2.0 σε 4.5, σε σύγκριση με την διαφορά 1,9 με το εικονικό φάρμακο, μετά από 5 ημέρες θεραπείας σε οκτώ υγιείς εθελοντές που μελετήθηκαν.

Το στοιχείο αυτό είναι ισοδύναμο με μια αναστολή της δραστηριότητας των ιόντων υδρογόνου άνω του 99% για την χορήγηση της ομεπραζόλης. Η αύξηση της αντι-εκκριτικής δράσης της ομεπραζόλης προκαλείται από την αυξημένη απορρόφηση του φαρμάκου. Αυτή η ενισχυμένη απορρόφηση του φαρμάκου μπορεί, εν μέρει, να προκύψει από τα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά της ομεπραζόλης ως ένα ασταθές σε ένωση οξύ, έτσι ώστε η απορρόφηση του να αυξάνεται καθώς η ενδογαστρική οξύτητα μειώνεται [62].

Πράγματι, όπως αναφέρθηκε σε πολλές άλλες μελέτες, η βιοδιαθεσιμότητα της ομεπραζόλης αυξάνεται με τη διάρκεια της θεραπείας. Σε υγιείς εθελοντές, η βιο-διαθεσιμότητα της ομεπραζόλης 20 mg ήταν 40% για την πρώτη μέρα μελέτης και αυξανόταν σε 65% την έβδομη ημέρα της δόσης [60, 61, 62].

Σε αντίθεση με την χρήση των H2RAs, η χορήγηση πρωινής δόσης ομεπραζόλης είναι καλύτερα ανεκτή από ότι μια βραδινή δοσολογία για την καταστολή της 24 ώρης ενδογαστρικής οξύτητας. Οι Chiverton et al. διαπίστωσαν ότι σε ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος που έχει επουλωθεί, η χορήγηση ομεπραζόλης 20 mg το πρωί ήταν καλύτερη από την χορήγηση το βράδυ για την αναστολή της έκκρισης του γαστρικού οξέος [60, 61, 62].

Η μέση εκτίμηση της 24 ώρης οξύτητας του ενδογαστρικού pH ήταν $3.9 + 1.8$ για τη χορήγησή το πρωί, $2.9 + 1.1$ για την βραδινή δόση και $1,7 + 0,1$ για το εικονικό φάρμακο (P 5.0,01). Η βαθιά καταστολή της έκκρισης του γαστρικού οξέος έχει επίσης σημαντικό αντίκτυπο στην πεπτική δραστηριότητα. Από τη

γραφική παράσταση της κατανομής της συχνότητας έκκρισης του γαστρικού οξέος φαίνεται ότι η γαστρική οξύτητα επηρεάζει την πεπτική δραστηριότητα.

Οι Hirschowitz et al έδειξαν ότι η πλειοψηφία τιμών pH που επιτυγχάνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιμετιδίνη 1 g και ρανιτιδίνη 300 mg ημερησίως ήταν κάτω από το 3, δίνοντας εντός των ορίων πεπτική δραστηριότητα, ενώ η χορήγηση ομεπραζόλης 30 mg ημερησίως αύξησε σταθερά το ενδογαστρικό pH σε πάνω από 4, σε τιμή κατά την οποία η πεπτική δραστηριότητα μεταβάλλεται [63, 64].

Ουσιαστικά αυτό το επιπρόσθετο πλεονέκτημα της ομεπραζόλης σε σχέση με τους H2RAs μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικό για την επούλωση τόσο των πεπτικών ελκών όσο και ιδιαίτερα της διαβρωτικής οισοφαγίτιδας.

5.2 Λανσοπραζόλη

Η λανσοπραζόλη είναι ο δεύτερος αναστολέας αντλίας πρωτονίων, που έχει εγκριθεί για τη θεραπεία ασθενών με διαταραχές στην έκκριση του γαστρικού οξέος. Σε συγκεκριμένες θεραπευτικές δόσεις, η λανσοπραζόλη, χορηγείται από του στόματος, έχει υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα και ταχύτερη έναρξη της αντι-εκκριτικής θεραπείας από ότι η ομεπραζόλη, αν και οι δύο παράγοντες έχουν πολλές ομοιότητες στη δομή και το μηχανισμό δράση.

Τα αποτελέσματα από φαρμακοκινητικές μελέτες έχουν δείξει ότι, μετά από μία εφάπαξ δόση λανσοπραζόλης, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 81% για τα 15 mg και $85 \pm 91\%$ για τις δόσεις των 30 mg, ενώ παραμένει σταθερή μετά από επανειλημμένες δοσολογίες [65, 66]. Η ταχεία έναρξη δράσης με λανσοπραζόλη έχει εκτιμηθεί σε μια πρόσφατη μελέτη σε εννέα υγιείς εθελοντές, στους οποίους χορηγήθηκε ημερησίως λανσοπραζόλη 30 mg για 4 ημέρες, με την μέγιστη αντι-εκκριτική δραστηριότητα να λαμβάνεται 6 ώρες μετά την πρώτη δόση και πάντα σύμφωνα με τις επόμενες δόσεις [65, 66].

Φαρμακοδυναμικές μελέτες έχουν δείξει ότι η λανσοπραζόλη αναστέλλει την βασική έκκριση και διεγείρει την έκκριση γαστρικού οξέος δοσοεξαρτώμενα. Σε μια πρώιμη μελέτη εκτίμησης των δόσεων της λανσοπραζόλης (15, 30 και 60 mg που δίνονται για 1 εβδομάδα) φαίνεται να διεγείρεται η έκκριση γαστρίνης και να διεγείρεται επίσης και η μέγιστη παραγωγή γαστρικού οξέος (MAO). Τις ημέρες 2 και 8, παρατηρείται μια σημαντική μείωση στην έκκριση γαστρικού οξέος σε τρεις δόσεις λανσοπραζόλης, με την μείωση της MAO να είναι εντονότερη την 8^η σε σύγκριση με την προ-θεραπεία και οι αντίστοιχες πτώσεις οξύτητας 94% για τα 60 mg, 90% για τα 30 mg και 69% για τη δόση 15 mg λανσοπραζόλης αντίστοιχα [67, 68].

Μαζί με τη μείωση της γαστρικής οξύτητας, ο όγκος της γαστρικής έκκρισης ήταν επίσης σημαντικά μειωμένος. Όλες αυτές οι αλλαγές έχουν επιτρέψει την επιστροφή σε φυσιολογικά επίπεδα έκκρισης 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας, γεγονός που υποδηλώνει το τέλος της αναστολής της έκκρισης οξέος με την θεραπεία με λανσοπραζόλη [67, 68].

Σε ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος που έχει επούλωθεί, η λανσοπραζόλη ανέστειλε με σημαντικά δοσο-εξαρτώμενο τρόπο την έκκριση πενταγαστρίνης. Τρεις δόσεις λανσοπραζόλης (10, 20 και 30 mg χορηγούμενη ως εφάπαξ δόση το βράδυ) ανέστειλαν την γαστρική έκκριση μετά την πρώτη δόση την 1η ημέρα και μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις σε 7 ημέρες. Φαίνεται, ωστόσο, ότι η λανσοπραζόλη σε μια δόση 10 mg δεν είναι επαρκής για την αναστολή της έκκρισης, ακόμη και μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις για 7 ημέρες, ενώ καταστολή με δόσεις των 20 και 30 mg, αλλά μόνο την 7^η ημέρα [69, 70].

Η λανσοπραζόλη 30 mg δύο φορές την ημέρα έχει αποδειχθεί ότι είναι η μέγιστη δόση ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη αντι-εκκριτική θεραπεία σε σύγκριση με άλλες δοσολογικές συχνότητες. Δόσεις μεγαλύτερες από 30 mg δύο φορές ημερησίως δεν παρουσιάζουν οποιοδήποτε σημαντικό πλεονέκτημα σε σχέση με την λανσοπραζόλη 30 mg δύο φορές ημερησίως σύμφωνα με την εκτίμηση της καταστολής του ενδογαστρικού οξέος που γίνεται ανά 24ωρο.

Σε μια συγκριτική μελέτη πολλαπλών δόσεων λανσοπραζόλης (30 mg μία φορά ημερησίως, 30 mg δύο φορές ημερησίως, 45 mg δύο φορές ημερησίως και 60 mg δύο φορές την ημέρα) και ομεπραζόλης 20 mg δύο φορές την ημέρα, οι Timmer et al έχουν δείξει ότι η λανσοπραζόλη 30 mg δύο φορές ημερησίως έχει καλύτερο αντι-εκκριτικό αποτέλεσμα από την άποψη της χρονικής απόκρισης στην θεραπεία, κρίνοντας ότι η ενδογαστρική οξύτητα ήταν πάνω από 4, το οποίο έχει προταθεί ως ένα βέλτιστο ενδογαστρικό pH σε συνδυασμό με την χορήγηση αντιβιοτικών για την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού.

Αρκετές συγκριτικές μελέτες έχουν δείξει ότι μία μόνο δόση 30 mg λανσοπραζόλης έχει μια καλύτερη ανταπόκριση σε σχέση με μια δόση ομεπραζόλης 20 mg στην καταστολή της ενδογαστρικής οξύτητας, λόγω των διαφορών στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες μεταξύ των δύο PPIs [71].

Μετά την πρώτη δόση, η βιοδιαθεσιμότητα της λανσοπραζόλης σημειώνεται πάνω από 85% και παραμένει σταθερή μετά από μια επαναληπτική δοσολογία, ενώ η βιοδιαθεσιμότητα της ομεπραζόλης είναι μόνο 35% μετά από τη δόση και ανέρχεται σε περίπου 60% μετά από επαναλαμβανόμενη δοσολογία. Ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα της λανσοπραζόλης είναι επίσης μεγαλύτερος και η t_{max} σημαντικά μικρότερη. Ως εκ τούτου, η χορήγηση λανσοπραζόλης 30 mg έχει ταχύτερη έναρξη δράσης από την ομεπραζόλη 20 mg, παρέχοντας μέγιστο αντι-εκκριτικό αποτέλεσμα από την πρώτη ημέρα [71, 72].

Τα αποτελέσματα από μια συγκριτική μελέτη έδειξαν ότι σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η λανσοπραζόλη σε δόση 30 mg ανά ημέρα οδηγεί σε μειωμένη έκκριση γαστρικού οξέος μετά το γεύμα σε μια περίοδο 24 ωρών από την πρώτη μέρα με 45,1%, ακολουθούμενη από την ομεπραζόλη 40 mg ανά ημέρα κατά με μείωση κατά 41,7%, την λανσοπραζόλη σε δόση 15 mg ανά ημέρα με μείωση κατά 34,6% και την ομεπραζόλη 20 mg ανά ημέρα κατά 15,6% [71, 72].

Σε σύγκριση με νεότερα σκευάσματα η ομεπραζόλη 20 mg και η 30 mg λανσοπραζόλη έχει επίσης δειχθεί ότι είναι περισσότερο δραστικές για την καταστολή της ενδογαστρικής οξύτητας, με μεταβλητούς ρυθμούς. Ως εκ τούτου,

σύμφωνα με τις φαρμακοδυναμικές μελέτες, υπάρχει μια δόσοεξαρτώμενη σχέση ανάμεσα στην λανσοπραζόλη και την ομεπραζόλη για την καταστολή της ενδογαστρικής οξύτητας με βάση την ισχύ κατά μειούμενο τρόπο (λανσοπραζόλη 60 mg 4, λανσοπραζόλη 30 mg, ομεπραζόλη 40 mg 4, ομεπραζόλη 20 mg λανσοπραζόλη 15 mg) [71, 72].

Ο περιορισμός της έκκρισης γαστρικού οξέος είναι κλινικής σημασίας και σχετίζεται με την χορήγηση PPIs, διότι η ανακούφιση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με οξέα όπως και η επούλωση των γαστρικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών και της διαβρωτικής οισοφαγίτιδας έχει να κάνει με τον βαθμό καταστολής της έκκρισης γαστρικού οξέος [71, 72].

5.3 Παντοπραζόλη

Όπως η ομεπραζόλη και η λανσοπραζόλη, η παντοπραζόλη δεσμεύεται ομοιοπολικά με την αντλία H-K ATPάσης και αναστέλλει την έκκριση οξέος από την αντλία πρωτονίων. Παρά το γεγονός ότι μοιράζεται πολλές ομοιότητες όσον αφορά τη δομή και το μηχανισμό δράσης με τους δύο άλλους αναστολείς PPIs, η παντοπραζόλη είναι χημικά πιο σταθερή δομή από την ομεπραζόλη ή την λανσοπραζόλη κάτω σχεδόν ουδέτερες συνθήκες [73, 74].

Αυτή η μεγαλύτερη σταθερότητα στην έκκριση οξέος μπορεί να βελτιώσει την επιλεκτικότητα του φαρμάκου στην ιστική απορρόφηση του τοιχωματικού κυττάρου, δεδομένου ότι μειώνει την πιθανότητα ένωσης με πρωτεΐνες που περιέχουν θειόλη που βρίσκονται έξω από το βρεγματικό κύτταρο. Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση, η παντοπραζόλη 40 mg απορροφάται ταχέως, με μέση ώρα απορρόφησης τις 2,5 ώρες, χρόνος που είναι ελαφρώς μεγαλύτερος από την T_{max} που επιτυγχάνεται με την ομεπραζόλη (1 ± 3 ώρες) και την λανσοπραζόλη (2 ώρες) [73, 74].

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της παντοπραζόλης έχει αναφερθεί ότι είναι 75 ± 80% [71,72], γεγονός που αυξάνεται σε επαναλαμβανόμενες δόσεις. Η

παντοπραζόλη δείχνει επίσης γραμμικότητα στην ανταπόκριση και επομένως προβλέψιμα αντι-εκκριτικά αποτελέσματα [73, 74].

Η παντοπραζόλη άπαξ ημερησίως από του στόματος παράγει μια δοσοεξαρτώμενη αναστολή της 24-ωρης ενδογαστρικής οξύτητας τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε ασθενείς με πεπτικό έλκος, με το μέγιστο αντι-εκκριτικό αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται σε δόσεις άνω των 60 mg [75, 76, 77].

Οι Hannan et al μελέτησαν τις αντι-εκκριτικές ιδιότητες της παντοπραζόλης 40 mg και 60 mg χορηγούμενες για 5 ημέρες και διαπίστωσαν το μέγιστο αποτέλεσμα κατά την 5η ημέρα, σύμφωνα με μελέτες μεταξύ του εικονικού φαρμάκου (pH 1.4), της παντοπραζόλης 40 mg (pH 2.3) και της παντοπραζόλης 60 mg (pH 3.5) [75, 76, 77].

Ο χρόνος που παραμένει το ενδογαστρικό pH άνω του 3 ήταν σημαντικός για την παντοπραζόλη 40 mg (33%) και την συγκέντρωση των 60 mg (58%) σε συγκριση με το εικονικό φάρμακο (14,9%). Αυτό ήταν ισοδύναμο με μια μείωση στην 24ωρο ενδογαστρική οξύτητα άνω του 87% με την παντοπραζόλη 40 mg και άνω του 99% με την παντοπραζόλη 60 mg [75, 76, 77].

Ωστόσο, σε μια πιο πρόσφατη μελέτη αναφέρεται από τους Koop et al, η παντοπραζόλη σε συγκεντρώσεις 40, 80 και 120 mg βρέθηκε να είναι εξίσου αποτελεσματική στην αναστολή της έκκρισης του γαστρικού οξέος. Σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την παντοπραζόλη, οι Fitton και Wiseman διαπίστωσαν ότι η μέση 24 ωρη μείωση του ενδογαστρικού pH επιτυγχάνεται με επαναλαμβανόμενη δοσολογίες παντοπραζόλης 40 mg και πλησιάζει το 4.3, γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη σημαντικών διαφορών στην αντι-εκκριτική δράση της παντοπραζόλης μετά την από του στόματος χορήγηση [78, 79].

Όπως και τα δύο πρώτα PPIs, έτσι και η παντοπραζόλη μπορεί να δοθεί το πρωί με καλύτερο αντιεκκριτικό αποτέλεσμα σε σχέση με το απόγευμα. Αυτή η διαφορά, ωστόσο μπορεί να προκαλέσει σε μεγάλο βαθμό μια μεγαλύτερη καταστολή της έκκρισης γαστρικού οξέος σε σύγκριση με την δοσολογία που λαμβάνονται το απόγευμα [78, 79].

Σε σύγκριση με τους H2RAs, η παντοπραζόλη 40 mg είναι ανώτερη από τη ρανιτιδίνη 300 mg μία φορά την ημέρα σε σχέση με την αναστολή της 24 ωρης ενδογαστρικής έκκρισης pH. Σε ασθενείς με βαθμό οισοφαγίτιδας II ± III, η παντοπραζόλη 40 mg ήταν σημαντικά περισσότερο αποτελεσματική από την ρανιτιδίνη 150 mg δύο φορές ημερησίως για την αύξηση του ενδογαστρικού οξέος [78, 79].

Σε σύγκριση με την ομεπραζόλη 20 mg και την λανσοπραζόλη 30 mg, η παντοπραζόλη 40 mg ήταν καλύτερα ανεκτή και δραστική από την ομεπραζόλη 20 mg για την καταστολή της έκκρισης γαστρικού οξέος, χωρίς ωστόσο να είναι καλύτερη από την λανσοπραζόλη 30 mg ημερησίως [80].

5.4 Ραβεπραζόλη

Η Ραβεπραζόλη είναι ο τέταρτος αναστολέας αντλίας πρωτονίων, που έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της υπερέκκρισης του γαστρικού οξέος. Αν και η ραβεπραζόλη σχεδιάστηκε για να είναι πιο ισχυρή από την ομεπραζόλη στην καταστολή της έκκρισης του γαστρικού οξέος, φαίνεται να μπορεί να καταστέλει πιο γρήγορα την έκκριση του οξέος επηρεάζοντας την δομή της H-K ATPάσης περισσότερο από ό, τι η ομεπραζόλη ή η λανσοπραζόλη, γεγονός που υποδηλώνει μια μερικώς αναστρέψιμη αναστολή στην δράση της αντλίας [81, 82].

Σε *in vitro* μελέτες σε ζώα, η ραβεπραζόλη ήταν πιο ισχυρή από ότι η ομεπραζόλη για την αναστολή της αντλίας πρωτονίων, αλλά η διάρκεια της αναστολής είναι σημαντικά μικρότερη από εκείνη που παρατηρείται με την ομεπραζόλη και την λανσοπραζόλη, λόγω της ταχείας διάσπασης. Σε υγιείς εθελοντές, μετά από εφάπαξ από του στόματος δόσεις ραμπεπραζόλης 80 mg, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα αυξήθηκε σημαντικά [83].

Μετά από μια εφάπαξ δόση 20 mg ραβεπραζόλης, η C_{max} ήταν 0,406 mg / l, η t_{max} 3,1 ώρες, η AUC 0.809 mg / l και η ημιζωή στο πλάσμα 1,02 ώρες σε

υγιείς εθελοντές [83]. Η αντι-εκκριτική δράση της ραβεπραζόλης έχει εξεταστεί σε αρκετές τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες [84, 85].

Σε μια μελέτη που περιελάμβανε 7 ημέρες θεραπείας με δόσεις ραμπεραζόλης για τον περιορισμό της ενδογαστρικής οξύτητας, οι Blanshard et al διαπίστωσαν ότι κατά την 7η ημέρα, η δοσολογία ραμπεπραζόλης σε δόσεις 10, 20 και 40 mg μείωσε σημαντικά την ενδογαστρική οξύτητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [86].

5.5 Εσομεπραζόλη

Η εσομεπραζόλη, είναι ένα οπτικό ισομερές της ομεπραζόλης, που έχει πρόσφατα εγκριθεί στην Ευρώπη για τη θεραπεία διαταραχών που σχετίζονται με την έκκριση οξέων. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα δείχνουν ότι η εσομεπραζόλη 20 ή 40 mg ανά ημέρα επιτυγχάνει ένα υψηλότερο ποσοστό επούλωσης της διαβρωτικής οισοφαγίτιδας και παρέχει ταχύτερη ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΓΟΠΝ από ό, τι η ομεπραζόλη 20 mg [87].

Αν και εσομεπραζόλη σχεδιάστηκε με διαφορετικό τρόπο από τους υπάρχοντες PPIs και έχει διαφορετικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες, που, όπως η ομεπραζόλη, δρά αναστέλλοντας την H- K ATPάση και επηρεάζει με τον ίδιο τρόπο την έκκριση γαστρικού οξέος από το εκκριτικό κύτταρο.

Προκαταρκτικά αποτελέσματα από διάφορες φαρμακοδυναμικές μελέτες έχουν δείξει ότι μια δόση από του στόματος χορήγηση της εσομεπραζόλης είναι σημαντικότερη από ότι η ομεπραζόλη, η λανσοπραζόλη και η παντοπραζόλη για τον έλεγχο της ενδογαστρικής οξύτητας σε ασθενείς με GORD [88, 89, 90].

Οι Lind et al ανέφεραν μια διασταυρούμενη μελέτη σύγκρισης των αντι-εκκριτικών ιδιοτήτων της εσομεπραζόλης 20 mg και 40 mg, με την ομεπραζόλη 20 mg να χορηγείται μια φορά ημερησίως για 5 ημέρες σε 36 ασθενείς με GORD. Η εσομεπραζόλη 20 mg και αυτή των 40 mg είναι ιδιαίτερα ανθεκτική στην διαχείριση της έκκρισης του ενδογαστρικού pH σε τιμή πάνω από 4 για ένα μέσο

όρο 12,7 και 16,8 ωρών κατά τη διάρκεια της περιόδου 24 ωρών παρακολούθησης, σε σύγκριση με τις 10,5 ώρες με την θεραπεία ομεπραζόλης 20 mg [88, 89, 90].

Η διάμεση 24 ώρες εκτίμηση του ενδογαστρικού pH, που επιτυγχάνεται με εσομεπραζόλη 20 mg (pH. 4.1) και 40 mg (pH. 4.9) ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερη από την τιμή, που επιτυγχάνεται με ομεπραζόλη 20 mg (pH. 3.6) [88, 89, 90].

Επιπλέον, η μεταβλητότητα μεταξύ των ασθενών με ενδογαστρικό pH ήταν σταθερά λιγότερη από ότι με την εσομεπραζόλη και την ομεπραζόλη. Η σημαντική βελτίωση της φαρμακολογικής δυναμικής της εσομεπραζόλης σε σχέση με τους υπάρχοντες PPIs δίνει μεγάλες δυνατότητες για την καλύτερη διαχείριση των διαταραχών, που σχετίζονται με την έκκριση οξέων, αν και οι περισσότερες μελέτες που απαιτούνται για την αξιολόγηση της εσομεπραζόλης σε πληθυσμούς διαφορετικών ασθενών, όσο αφορά το κόστος και την μακροπρόθεσμη ασφάλεια [88, 89, 90].

6. Σύγκριση αναστολέων αντλίας πρωτονίων και αναστολέων υποδοχέων της

Τα αποτελέσματα από 33 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων άνω των 3000 ασθενών έχουν καταδείξει την επούλωση της οισοφαγίτιδας σε ποσοστό 78% με την χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων και σε ποσοστό 50% με αναστολείς των υποδοχέων της ισταμίνης. Σε μια μετα-ανάλυση, που εξέτασε 7635 ασθενείς με ενδοσκοπικά στοιχεία οισοφαγίτιδας ποικίλης σοβαρότητας (βαθμού 2 σε 61,8%, βαθμού 3 στο 31,7% και βαθμού 4 στο 6,5% των ασθενών), οι PPIs παρείχαν καλύτερη ανακούφιση των συμπτωμάτων και επούλωση από ό,τι οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ισταμίνης [91].

Η ταχύτητα επούλωσης με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων ήταν δύο φορές πιο γρήγορη από ότι με τους ανταγωνιστές υποδοχέων της ισταμίνης, με την μεγαλύτερη αύξηση να έχει παρατηρηθεί στις αρχές της θεραπείας. Μια άλλη μετα-ανάλυση έδειξε επίσης παρόμοια ευρήματα, με σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ίασης με τους PPIs παρά με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της ισταμίνης (95% vs 62% την πρώτη εβδομάδα θεραπείας) ανεξάρτητα από το βαθμό της οισοφαγίτιδας [92, 93].

Αν και τα ποσοστά επούλωσης για τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων είναι ανώτερα από εκείνα των ανταγωνιστών υποδοχέων της ισταμίνης 2, μια πρόσφατη έρευνα έδειξε περισσότερο από 50% επούλωση σε περιπτώσεις διαβρωτικής οισοφαγίτιδας σε 242 ασθενείς με ΓΟΠΝ, ενώ οι ασθενείς που έλαβαν ρανιτιδίνη 150 mg δύο φορές την ημέρα είχαν 70% επούλωση [92, 93].

Μια σημαντική επιπλοκή της ΓΟΠΝ είναι ο οισοφάγος Barrett, η οποία χαρακτηρίζεται από την αντικατάσταση του κατεστραμμένου πλακώδους επιθηλιακού βλεννογόνου με μεταπλαστικό επιθήλιο. Ο οισοφάγος Barrett είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση αδενοκαρκινώματος και έχει προταθεί ότι η έκθεση του οισοφάγου σε γαστρικό οξύ παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου [93].

Αν και τα οφέλη των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων στον περιορισμό της μετάπλασης του βλεννογόνου και στην κυτταρική διαφοροποίηση δεν έχουν ακόμη αποδειχτεί, η καταστολή της έκκρισης οξέος προάγει την συμπτωματική ανακούφιση και μπορεί να προκαλέσει μερική υποχώρηση του μεταπλαστικού επιθηλίου και αποκατάσταση του πλακώδους [93].

Παρά το γεγονός ότι η ανάπτυξη και η χρονιότητα του κλασικού δωδεκαδακτυλικού έλκους έχει σε μεγάλο βαθμό αποδοθεί στο *H. pylori*, οι ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος εκκρίνουν περισσότερο οξύ από ότι τα υγιή άτομα, λόγω της αυξημένης δραστηριότητας των στρωματικών κυττάρων, που προκαλείται τουλάχιστον εν μέρει από την υπεργαστρειναιμία [94, 95].

Η μη φυσιολογική γαστρική οξύτητα φαίνεται να είναι ένας σημαντικός παράγοντας για την ανάπτυξη του δωδεκαδακτύλου έλκους. Ωστόσο, η 24-h αναστολή της οξύτητας είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας για την επούλωση των βλαβών. Έχει αποδειχθεί ότι η διατήρηση ενός ενδογαστρικού pH > 3 για 18-20 ώρες κάθε μέρα είναι απαραίτητη για την επίτευξη της επούλωσης σε χρονικό διάστημα 4 εβδομάδων [94, 95].

Κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει με συνέπεια την υπεροχή των αναστολέων αντλίας πρωτονίων σε σχέση με τους αναστολείς των υποδοχέων ισταμίνης στην ταχύτερη επούλωση και στα υψηλότερα ποσοστά ίασης του δωδεκαδακτυλικού έλκους. Η επούλωση επιτυγχάνεται μετά από 2-4 εβδομάδες με μια δόση θεραπείας με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων σε σύγκριση με τις 4-8 εβδομάδες για τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της ισταμίνης [96, 97, 98].

Μια μετα-ανάλυση, συμπεριλαμβανομένων 3504 ασθενών με δωδεκαδακτυλικό έλκος έδειξε ότι σε δύο εβδομάδες ο ρυθμός ίασης ήταν 61,7% με την ομεπραζόλη (20 mg ημερησίως) και 46,5% με την ρανιτιδίνη (300 mg ημερησίως) και η επούλωση ήταν 87,4% και 76,5% για την ομεπραζόλη και την ρανιτιδίνη αντίστοιχα (P <0.001 σε αμφότερα 2 και 4 εβδομάδες θεραπείας) [96, 97, 98].

Συγκεντρωτικά δεδομένα από 384 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με 44870 ασθενείς έδειξαν ότι ο PPI (ομεπραζόλη) ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματικοί ($P < 0,001$) σε σχέση με άλλες κατηγορίες φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των ανταγωνιστών των υποδοχέων ισταμίνης όσον αφορά την επίτευξη epούλωσης δωδεκαδακτυλικού έλκους [98, 99].

Τα συνολικά ποσοστά epούλωσης ήταν 80,8% για την ομεπραζόλη σε σύγκριση με 74,7% τους αναστολείς των υποδοχέων της ισταμίνης. Επιπλέον, το ποσοστό των ασθενών, που θεραπεύονταν ανά εβδομάδα ήταν περίπου τέσσερις φορές μεγαλύτερο με την ομεπραζόλη σε σχέση με τους ανταγωνιστές υποδοχέων της ισταμίνης (84% έναντι 20%) [98, 99].

Μετά από 4 βδομάδες θεραπείας, τα ποσοστά epούλωσης ήταν σημαντικά μεγαλύτερα καθώς μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ραμπεπραζόλη ήταν 83% έναντι 73%, καθώς και η συνολική ποιότητα ζωής ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα ραμπεπραζόλης από ότι στην ομάδα ρανιτιδίνης (45% έναντι 29%, $P < 0.003$) [98, 99].

Ανάλογες διαφορές epούλωσης αναφέρθηκαν επίσης μεταξύ και άλλων αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (lansoprazole και pantoprazole) και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της ισταμίνης. Δεν έχουν γίνει μελέτες σύγκρισης εσομεπραζόλης με αναστολείς υποδοχέων της ισταμίνης. Ωστόσο, καθώς η εσομεπραζόλη είναι ένα ισομερές της ομεπραζόλης, η συγγενής αποτελεσματικότητα της στην epούλωση του δωδεκαδακτυλικού έλκους μπορεί εύκολα να εκτιμηθεί.

Οι περισσότεροι ασθενείς με γαστρικό έλκος έχουν φυσιολογικά ή μειωμένα επίπεδα έκκρισης γαστρικού οξέος εκτιμώντας ότι η καταστολή του γαστρικού οξέος παραμένει ο στυλοβάτης της θεραπείας. Όπως και στο δωδεκαδακτυλικό έλκος, η θεραπεία είναι στενά συνδεδεμένη με την καταστολή της 24-h οξύτητας και τη διατήρηση του γαστρικού pH > 3 για 18-20 ώρες ημερησίως, γεγονός που βεβαιώνεται με την epούλωση στο 100% των ασθενών με γαστρικό έλκος σε 8 εβδομάδες [100].

Το γαστρικό έλκος χρειάζεται περισσότερο χρόνο για να επουλωθεί από ότι το δωδεκαδακτυλικό έλκος. Ως εκ τούτου, η συνολική διάρκεια της πραγματικής θεραπείας είναι ένας σημαντικός παράγοντας στον καθορισμό της πλήρους epούλωσης. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα σε γαστρικό έλκος επηρεάζεται από την δοσολογία και τη συμμόρφωση με την αντιεκκριτική αγωγή κατά τη διάρκεια της θεραπείας [99, 100].

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει σταθερά υψηλότερα ποσοστά epούλωσης του γαστρικού έλκους με PPIs σε σχέση με τους αναστολείς των υποδοχών της ισταμίνης. Οι ανταγωνιστές των υποδοχών της ισταμίνης έχουν ένα θεραπευτικό κέρδος 9,9% στα ποσοστά epούλωσης του γαστρικού έλκους σε 4 εβδομάδες θεραπείας και 6,7% σε 8 εβδομάδες όπως αναφέρθηκαν σε μελέτες σύγκρισης oμepραζόλης (20 mg ημερησίως) με ρανιτιδίνη (300 mg ημερησίως) [96, 97].

Παρόμοια αποτελέσματα epούλωσης αναφέρονται επίσης για την παντοπραζόλη σε σύγκριση με την ρανιτιδίνη, την ραβεπραζόλη με την φαμοτιδίνη και την λανσοπραζόλη εναντίον διαφόρων άλλων ανταγωνιστών [101, 102]. Οι αναστολείς των υποδοχών της ισταμίνης φαίνεται να είναι αποτελεσματικοί στην epούλωση των γαστρικών ελκών, ωστόσο η σχετική αύξηση στην αποτελεσματικότητα, που επιτυγχάνεται με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων έναντι των αναστολέων των υποδοχών της ισταμίνης δεν είναι τόσο δραματική στα γαστρικά έλκη όπως επανειλημμένα έχει φανεί στα δωδεκαδακτυλικά έλκη [101, 102].

Επί του παρόντος, είναι αποδεκτό ότι η μόλυνση με *H. pylori* είναι ένας σημαντικός παράγοντας για την ανάπτυξη του πεπτικού έλκους. Συνιστάται ιδιαίτερα ότι όλοι οι ασθενείς με γαστρικό έλκος ή έλκος του δωδεκαδακτύλου που είναι αποδεδειγμένα μολυνθεί με *H. pylori* πρέπει να αντιμετωπίζονται με ένα αναστολέα αντλίας πρωτονίων μαζί με αντιβιοτικά, ανεξάρτητα από τις αρχικές εκδηλώσεις της νόσου. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι PPIs σε συνδυασμό με αντιβιοτικά παράγουν μια συνεργική επίδραση στην εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού και είναι περισσότερο αποτελεσματικοί σε σχέση με τους αναστολείς των υποδοχών της ισταμίνης [103, 104].

Με την αύξηση του ενδογαστρικού pH, οι PPIs μπορεί να μειώσουν την αποικοδόμηση του ασταθούς στην παρουσία οξέος αντιβιοτικού ή ενδεχομένως να οδηγήσουν στην ενίσχυση της απορρόφησης του αντιβιοτικού, την έκκριση ή την διείσδυση του στον ιστό [104].

Μελέτες *in vitro* έδειξαν επίσης την ανασταλτική δράση των αναστολέων αντλίας πρωτονίων σχετικά με την ανάπτυξη του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, με την ελάχιστη ανασταλτική συγκεντρώση να κυμαίνεται από 6.25-12.5 mg/L για την ομεπραζόλη, με 3.01 έως 6.25 mg / L για τη λανσοπραζόλη και 1.6 έως 3.1 mg / L για την ραμπεπραζόλη. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό αν αυτή η ανασταλτική επίδραση συμβάλλει στην συνεργιστική δράση [104, 105].

Οι PPIs που βασίζονται σε τριπλές θεραπείες γενικά θεωρούνται καλύτερα διαθέσιμοι για την θεραπεία της εκρίζωσης του *H. pylori* [104, 105].

7. Φαρμακευτική συνταγογράφηση γενόσημων φαρμάκων

Αν και η χρήση των γενόσημων φαρμάκων έχει αυξηθεί με την πάροδο του χρόνου, οι πάροχοι της υγειονομικής περίθαλψης συχνά συνταγογραφούν φάρμακα με την εμπορική ονομασία παρά το ότι οι γενικές οδηγίες που είναι διαθέσιμες είναι διαφορετικές. Για παράδειγμα, περισσότερο από το 40% των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο το 2001 χρησιμοποίησαν συνταγές με εμπορικές ονομασίες για τους αναστολείς αγγειοτενσίνης και τους αναστολείς των διαύλων ασβεστίου αντί των δραστικών ουσιών και των όμοιων γενόσημων φαρμάκων [106, 107].

Πιο πρόσφατα, οι Gellad και οι συνεργάτες του μελέτησαν τους δικαιούχους Medicare με διαβήτη και διαπίστωσαν ότι η χρήση επώνυμων φαρμάκων (επώνυμα προϊόντα, για τα οποία πανομοιότυπες συνταγές είναι διαθέσιμες) αντιπροσώπευαν το 23% έως 45% των συνταγών. Το ποσοστό αυτό ήταν σημαντικά υψηλότερο από εκείνο που παρατηρήθηκε μεταξύ των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη που λαμβάνουν φροντίδα από το σύστημα υγείας, το οποίο χαρακτηρίζεται από ένα γενικό συνταγολόγιο, που προωθεί την μεγαλύτερη χρήση των γενόσημων φαρμάκων [108].

Οι προσπάθειες για την αύξηση των ποσοστών της αντικατάστασης με γενόσημα οδηγούν σε σημαντική μείωση του κόστους. Μια μελέτη που εξετάζει όλες τις συνταγογραφήσεις και πραγματοποιήθηκε σε ένα εθνικό αντιπροσωπευτικό δείγμα των ασθενών μεταξύ του 1997 και 2000 εκτιμάται ότι η χρήση πανομοιότυπων γενικών συνταγογραφούμενων φαρμάκων με βάση την δραστική ουσία θα μπορούσε να μειώσει τις δαπάνες φαρμάκων κατά 5,9 δισεκ \$, αν και αυτή η ανάλυση ήταν με βάση τις μέσες τιμές χονδρικής πώλησης και δεν αντιπροσωπεύει τις εκπτώσεις που οι κατασκευαστές παρέχουν στους πληρωτές, οι οποίες πιθανά μειώνουν τις δυνατότητες εξοικονόμησης κόστους [109].

Μια ανάλυση του 2009 για τις φαρμακευτικές δαπάνες υπογράμμισε την ουσιαστική χρήση της εμπορικής ονομασίας των συνταγογραφούμενων φαρμάκων, οδηγώντας σε υπερβολικό κόστος δαπανών άνω των 329.000.000 \$ ετησίως [110]. Η διαδικασία θεραπευτικής ανταλλαγής με γενόσημα φάρμακα (δηλαδή η

υποκατάσταση μια παρομοίως αποτελεσματικής αλλά λιγότερο δαπανηρής χημικής ουσίας στην αντιμετώπιση της ίδιας νόσου) μπορεί να αντιπροσωπεύει ακόμα μεγαλύτερες δυνατότητες για την εξοικονόμηση κόστους [110].

Για τη διαχείριση των κοινών χρόνιων παθήσεων, οι γιατροί συχνά επιλέγουν τα φάρμακα που είναι νεότερα και σχετικά ακριβά, ακόμη και όταν κλινική πράξη συνιστά διαφορετικές οδηγίες. Για παράδειγμα, οι Fischer και Anohn αξιολόγησαν την χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων μελετώντας νεότερα φάρμακα όπως οι θειαζίδες στην αξιολόγηση και την θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος [112].

Ομοίως, οι Desai και οι συνεργάτες του μελέτησαν την διάθεση των εμπορικών σκευασμάτων σε ασφαλισμένους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και διαπίστωσαν ότι 35% των ασθενών στην έναρξη της θεραπείας με από του στόματος υπογλυκαιμικά φάρμακα δεν είχε λάβει συνιστώμενη αρχική θεραπεία με μετφορμίνη και ότι σχεδόν το 10% των ασθενών έλαβε αναστολέας της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4, όπως η σιταγλιπτίνη (Januvia [Merck]), ως αρχική μονοθεραπεία [113].

Αυτά τα πρότυπα συνιστώμενης ιατρικής φροντίδας οδήγησαν σε μια επιβάρυνση της τάξης των \$ 1.100 ανά ασθενή ανά έτος. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι αντενδείξεις ή άλλοι κλινικοί παράγοντες μπορεί να μην έχουν επαρκώς αναλυθεί στα δεδομένα των εκάστοτε μελετών.

Έτσι, μπορούν να υπερεκτιμηθούν οι πραγματικές δημοσιονομικές επιπτώσεις των μεταβαλλόμενων προτύπων πρακτικής συνταγογράφησης. Παρ' όλα αυτά τα αποτελέσματα αυτά είναι συνεπή με τα αποτελέσματα των Gellad et al στην εκτίμηση ότι θα εξοικονομηθούν 1,4 δις \$ για τους ασθενείς με διαβήτη μόνο και μόνο από το γεγονός της συνταγογράφησης γενόσημων φαρμάκων. Μια ανάλυση των εμπορικώς διαθέσιμων φαρμάκων το 2005 στις Ηνωμένες Πολιτείες εκτίμησε ότι η δυνατότητα εξοικονόμησης κόστους ανέρχεται σε περισσότερα από 20 δισεκατομμύρια ετησίως [114].

Σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχουν ούτε υποκατάστατα γενόσημα φάρμακα ούτε θεραπευτική αλλαγή, η χρήση εμπορικώς γενόσημων παραγόντων μπορεί να είναι κλινικά κατάλληλη. Για παράδειγμα, μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχε μοριακά πανομοιότυπες ούτε θεραπευτικά ισοδύναμες εκδοχές της κλοπιδογρέλης (Plavix [Bristol-Myers Squibb και Sanofi]), ενώ σε μερικούς ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, δεν υπάρχει μακράς δράσης εναλλακτική θεραπεία όπως το ιπρατρόπιο (Spiriva [Boehringer Ingelheim]) [114].

Οι περισσότερες, αλλά όχι όλες οι βιβλιογραφικές μελέτες που αξιολογούν τη χρήση την συνταγογράφηση της δραστικής ουσίας δείχνουν ότι οι ασθενείς έχουν σημαντικά υψηλότερη μακροπρόθεσμη προσήλωση μετά την έναρξη της θεραπείας. Για παράδειγμα, οι βιβλιογραφικές μελέτες σε ασφαλισμένους ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία σε μακροπρόθεσμη διάρκεια διαπίστωσαν ότι εκείνοι που άρχισαν την θεραπεία με ένα γενικό φάρμακο εμφάνιζαν μεγαλύτερη συμμόρφωση στην θεραπεία σε σύγκριση με ασθενείς που ξεκίνησαν την θεραπεία με γενόσημα φάρμακα [115, 116].

Η παρατηρητική φύση των μελετών και η σχετικά περιορισμένη προσαρμογή για την συννοσηρότητα του ασθενούς καθιστούν πιθανό το ενδεχόμενο τα αποτελέσματα να εμφανίζουν σύγχυση.

Η πιο πρόσφατη απόδειξη ήρθε από τους Gagne et al, οι οποίοι μελέτησαν μια ομάδα πάνω από 90 000 δικαιούχους του προγράμματος Medicare για την έναρξη μιας στατίνης και σε σύγκριση με την τήρηση μεταξύ των ασθενών ανάμεσα σε εκείνους που είχε συνταγογραφηθεί ένα εμπορικό σκεύασμα και εκείνους που έλαβαν γενόσημο φάρμακο [117].

Οι ασθενείς στην πρώτη ομάδα ήταν 6% περισσότερο προσκολλημένοι στην θεραπεία από εκείνους στην δεύτερη ομάδα. Αν και αυτή η μελέτη χρησιμοποίησε βαθμολογία για ένα μεγάλο αριθμό των χαρακτηριστικών του ασθενούς και σύγκριση μεταξύ των ομάδων ασθενών, ωστόσο στην μελέτη υπήρχαν περιορισμοί [117].

Αξίζει να σημειωθεί επίσης ότι μεγάλες αυξήσεις στις τιμές ορισμένων γενόσημων φαρμάκων έχουν αποδοθεί, εν μέρει στις πρόσφατες ελλείψεις φαρμάκων. Παρά το γεγονός ότι οι τιμές των γενόσημων φαρμάκων φαίνεται να είναι αμετάβλητες συνολικά, οι αυξήσεις αυτές θα μπορούσαν να υπονομεύσουν τα οικονομικά και κλινικά οφέλη από την συνταγογράφηση τους [118, 119].

8. Σκοπός της παρούσας εργασίας

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η καταγραφή της συχνότητας πραζολών στην περιοχή της Λάρισας και η σύγκριση των αποτελεσμάτων με την διεθνή βιβλιογραφία. Η αποτύπωση της εικόνας αυτής θα μας δώσει την δυνατότητα εκτίμησης του κόστους χρήσης των PPIs και το πιθανό κέρδος από την χρήση γενόσημων πραζολών αν και εφόσον υπάρχει αυξανόμενη συχνότητα χορήγησης καθώς και την θέσπιση κανόνων και προτάσεων αλλαγής των συστάσεων συνταγογράφησης με στόχο την αύξηση της συνταγογράφησης γενόσημων φαρμάκων.

Εστίασαμε λοιπόν στην απόδοση των πολιτικών και των ενεργειών που πρέπει να ακολουθηθούν για την βελτίωση της συχνότητα συνταγογράφησης των γενόσημων φαρμάκων που θα έχουν καλύτερη διαχείριση και πιο προσιτό κόστος ειδικά σε περιόδους οικονομικής ύφεσης.

Τέλος προτείνουμε πιθανούς τρόπους ενημέρωσης και καθορισμού προτάσεων συνταγογράφησης PPIs με βάση πάντα και την διεθνή βιβλιογραφία.

9. Υλικά και μέθοδοι

Στην παρούσα ερευνητική εργασία έγινε αξιολόγηση στοιχείων από τις 2 φαρμακαποθήκες της Λάρισας όσον αφορά τη συνολική διάθεση των PPIs τα τελευταία πέντε χρόνια, την συχνότητα διάθεσης και το κόστος των εν λόγω φαρμακευτικών ουσιών, η σύγκριση των ποσοστά πρωτότυπων με τα αντίστοιχα γενόσημα φάρμακα και οι τυχόν αλλαγές που έχουν συμβεί την περίοδο της οικονομικής κρίσης.

Κατηγοριοποιήσαμε τα εμπορικά σκευάσματα ανάλογα με την ενεργό φαρμακευτική ουσία με βάση τη συχνότητα διάθεσης από τις φαρμακαποθήκες όλων των δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται για γαστροπροστασία (Ομεπραζόλη, Ραμπεπραζόλη, Παντοπραζόλη, Λανσοπραζόλη και Εσομεπραζόλη) και τα ποσοστά πρωτότυπων και γενοσήμων φαρμάκων σε κάθε κατηγορία.

Πραγματοποιήσαμε προκαταρκτική έρευνα στη βιβλιογραφία καθώς και ανασκόπηση άρθρων σχετικά με τα πρωτότυπα και τα γενόσημα φάρμακα, τους παράγοντες που επηρεάζουν τη συνταγογράφηση τους και την αξιολόγηση της χρήσης των πρωτότυπων πραζολών και των γενοσήμων μορφών

Προχωρήσαμε σε αξιολόγηση των διαφορών σχετικά με το κόστος της παρεχόμενης φαρμακευτικής αγωγής μεταξύ πρωτοτύπων και γενοσήμων πραζολών και μελετήσαμε με βάση τις οικονομικές συνθήκες της τελευταίας πενταετίας τις πιθανές μεταβολές που έχουν προκύψει τα τελευταία χρόνια και πως έχει επιδράσει σε αυτές η οικονομική κρίση, η δημιουργία της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης, η προώθηση των Ελληνικών γενοσήμων

Τέλος αξιολογήσαμε και προσδιορίσαμε εάν έχει επιδράσει η οικονομική κρίση στον τρόπο συνταγογράφησης και στην επιλογή της θεραπευτικής αγωγής χρησιμοποιώντας τα κριτήρια κόστους συγκρίνοντας αυτά με την συχνότητα συνταγογράφησης. Τέλος συγκρίνουμε τα δεδομένα μας με τα αποτελέσματα άλλων μελετών από άλλες χώρες.

10. Αποτελέσματα

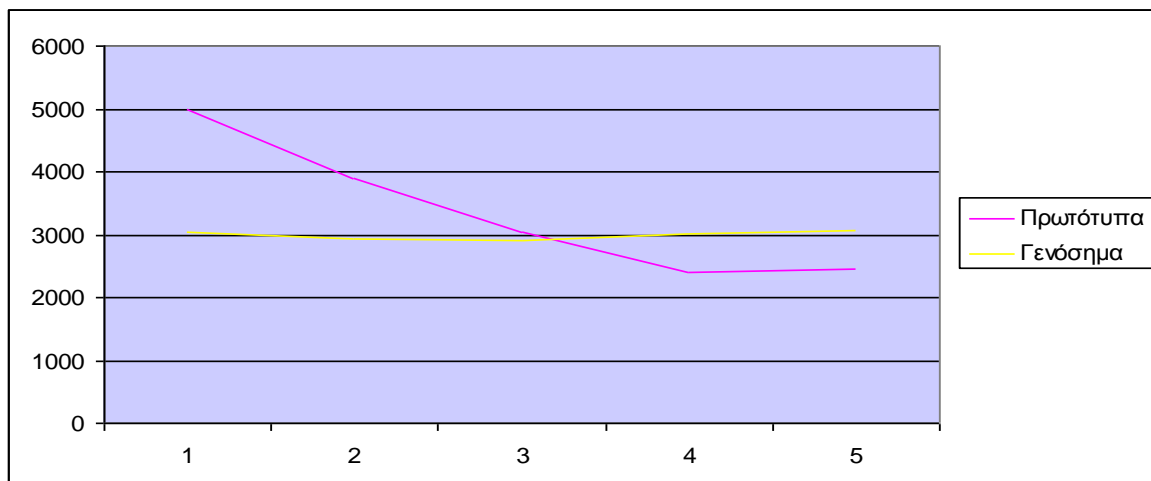
Στην μελέτη αυτή καταγράψαμε την συχνότητα χορήγησης και πώλησης πρωτότυπων και γενόσημων πραζολών στην περιοχή του νομού Λάρισας για τα έτη 2011 έως και 2015. Ως συχνότητα είναι ο αριθμός των ατόμων (ή των πωλήσεων ή συνταγογραφήσεων ή καταναλώσεων) που έλαβαν οποιαδήποτε μορφή πραζόλης στην αντίστοιχη χρονική περίοδο είτε πρωτότυπης είτε γενόσημης μορφής. Στους συγκεντρωτικούς πίνακες είναι ο αριθμός των εκάστοτε πραζολών γενόσημων και πρωτοτύπων σε κάθε έτος.

Στους πίνακες που ακολουθούν αποτυπώνονται οι συχνότητες χορήγησης των πραζολών ξεχωριστά και τα συγκεντρωτικά στοιχεία σε κάθε περίπτωση.

Παντοπραζόλη

Έτη	Πρωτότυπα	Γενόσημα	
2011	4977	3052	7029
2012	3896	2925	6824
2013	3045	2895	5940
2014	2390	3013	5403
2015	2455	3056	5521
	16763	14941	

Πίνακας 1. Η συχνότητα χορήγησης της παντοπραζόλης



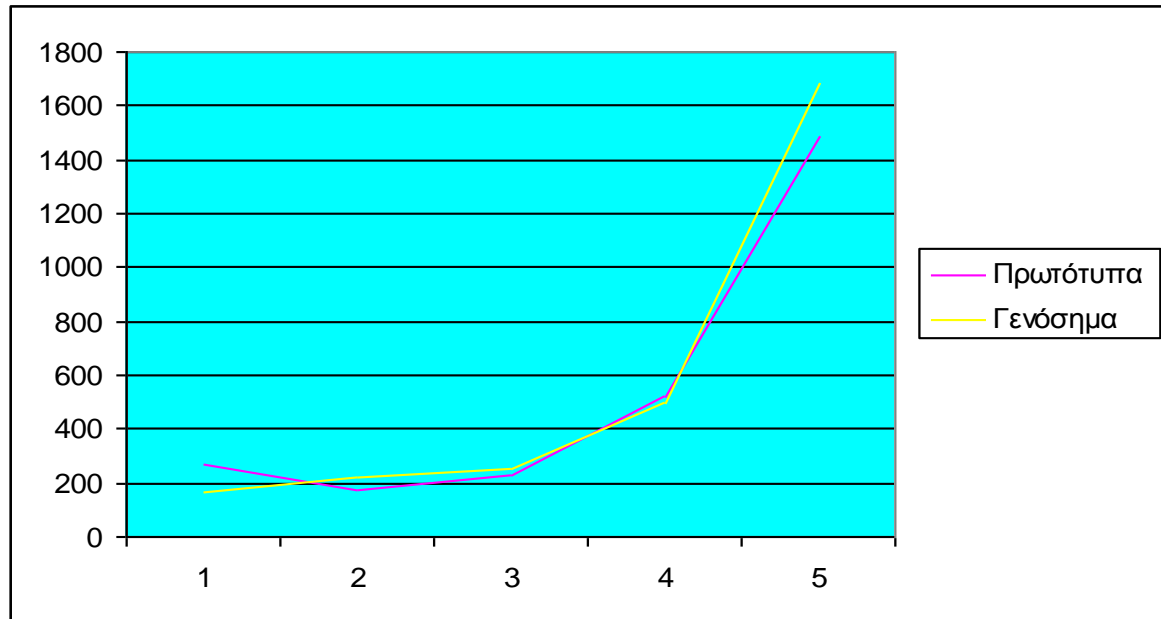
Γράφημα 1. Η συχνότητα χορήγησης της παντοπραζόλης

Στην περίπτωση της παντοπραζόλης παρατηρούμε μια σαφή μείωση της χορήγησης πρωτότυπων φαρμάκων αλλά την σταθερή χορήγηση γενόσημης παντοπραζόλης. Στο άξονα χ φαίνονται τα διαδοχικά έτη καταγραφής από το 2011 έως το 2015.

Λανσοπραζόλη

Έτη	Πρωτότυπα	Γενόσημα	
2011	266	167	453
2012	175	222	397
2013	231	256	487
2014	519	498	1017
2015	1492	1689	3175
	2683	2832	

Πίνακας 2. Η συχνότητας χορήγησης της λανσοπραζόλης σε πρωτότυπη και γενόσημη μορφή.



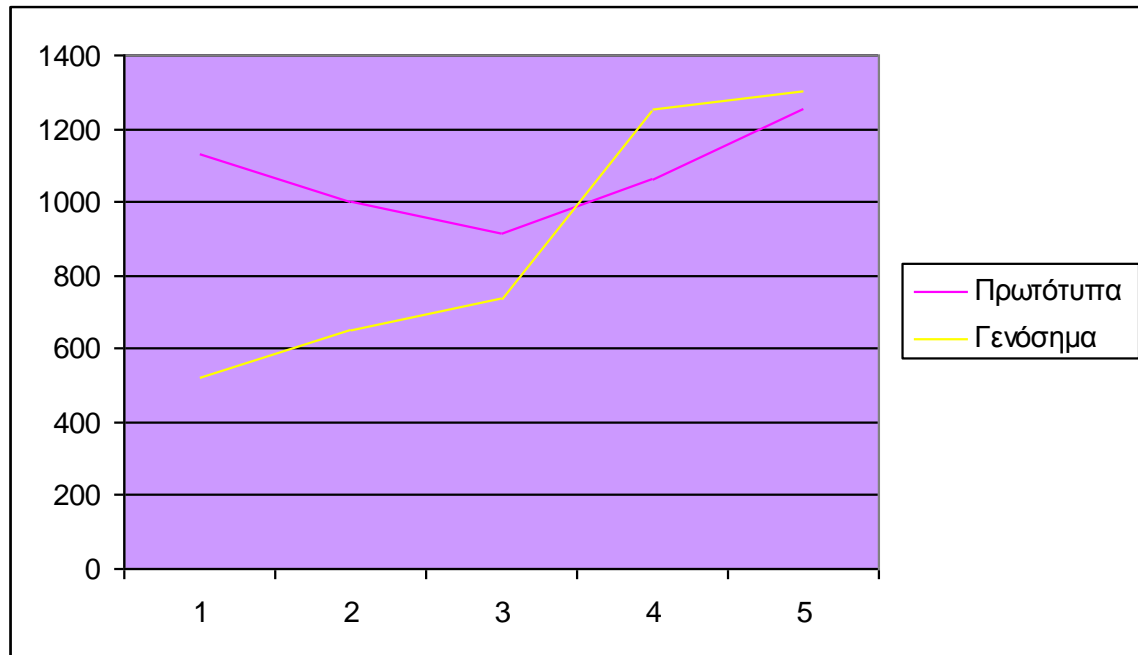
Γράφημα 2. Η συχνότητα χορήγησης της λανσοπραζόλης σε πρωτότυπη και γενόσημη μορφή.

Στην περίπτωση της λανσοπραζόλης (Πίνακας και Γράφημα 2) παρατηρούμε μια σαφή αύξηση της χορήγησης πρωτότυπων και γενόσημων φαρμάκων με μια σταθερή πορεία και για τα δύο είδη φαρμάκων. Στο άξονα χ φαίνονται τα διαδοχικά έτη καταγραφής από το 2011 έως το 2015.

Εσομεπραζόλη

Έτη	Πρωτότυπα	Γενόσημα	
2011	1129	523	1652
2012	1001	648	1647
2013	917	739	1656
2014	1062	1253	2315
2015	1253	1302	2555
	5362	4465	

Πίνακας 3. Η συχνότητα χορήγησης της εσομεπραζόλης σε πρωτότυπη και γενόσημη μορφή.



Γράφημα 3. Η συχνότητα χορήγησης της εσομεπραζόλης σε πρωτότυπη και γενόσημη μορφή.

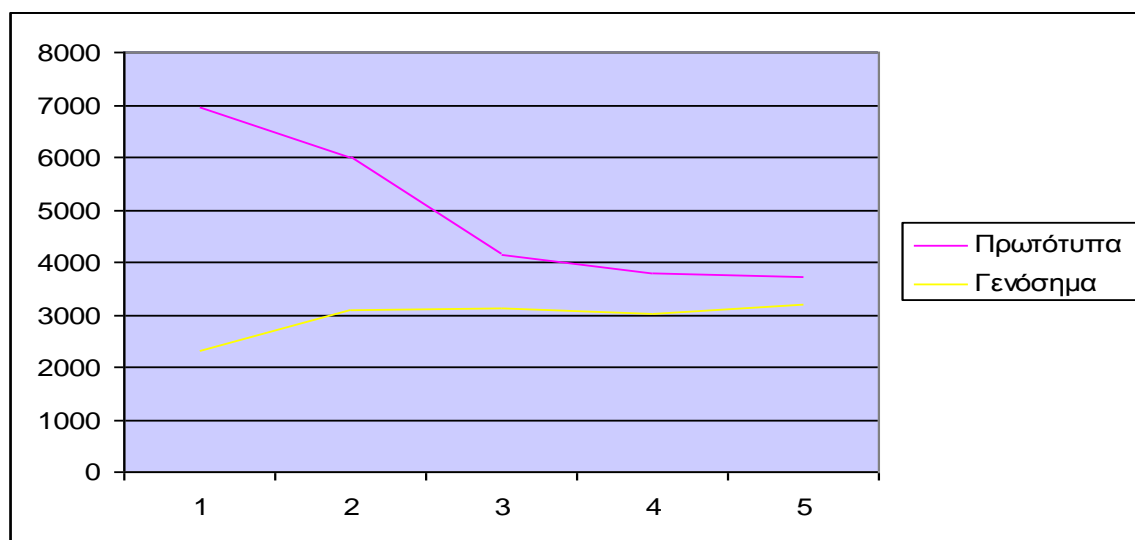
Για την εσομεπραζόλη παρατηρούμε (Πίνακας και Γράφημα 3) μια ενδιαφέρουσα πορεία και κίνηση την τελευταία πενταετία. Ενώ το 2011 οι πρωτότυπη εσομεπραζόλη ήταν χορηγούμενη σε μεγάλο βαθμό η γενόσημες εσομεπραζόλες ήταν πολύ λιγότερες. Ωστόσο την πενταετία αυτή η εσομεπραζόλη σε γενόσημη μορφή έχει ξεπεράσει την πρωτότυπη μορφή χωρίς ωστόσο η χορήγηση του πρωτότυπου φαρμάκου να έχει μειωθεί σε απόλυτους αριθμούς. Στο άξονα χ φαίνονται τα διαδοχικά έτη καταγραφής από το 2011 έως το 2015.

Συνεχίζοντας προχωράμε στην ανάλυση των στοιχείων των δύο περισσότερο δημοφιλών πραζολών της ραμπεπραζόλης και της ομεπραζόλης.

Ραμπεπραζόλη

Έτη	Πρωτότυπα	Γενόσημα	
2011	6941	2310	9251
2012	5997	3076	9075
2013	4123	3123	7245
2014	3774	3035	6610
2015	3722	3203	6925
	24557	14747	

Πίνακας 4. Η συχνότητα χορήγησης της ραμπεπραζόλης σε πρωτότυπη και γενόσημη μορφή.



Γράφημα 4. Η συχνότητα χορήγησης της ραμπεπραζόλης σε πρωτότυπη και γενόσημη μορφή.

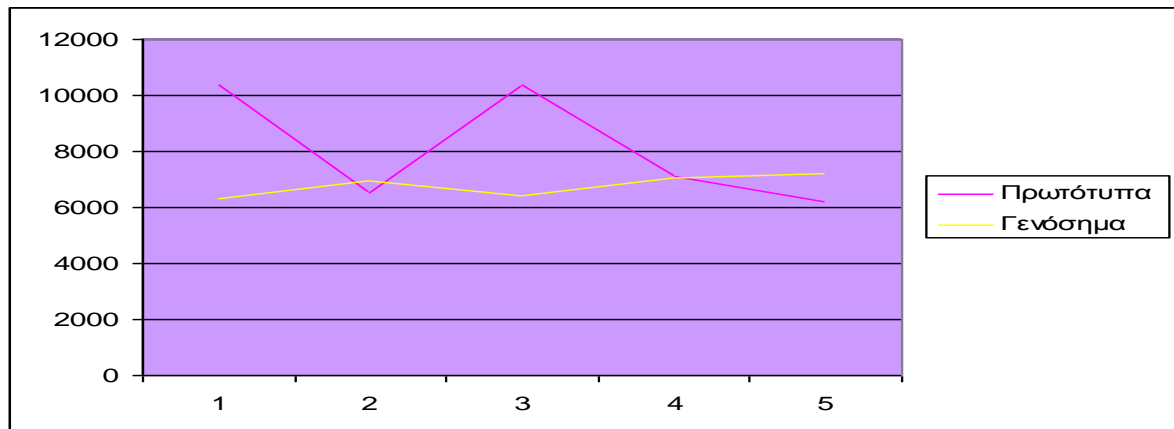
Για την περίπτωση της ραμπεπραζόλης παρατηρούμε μια σαφή μείωση στην συνταγογράφηση την τελευταία τριετία. Στην μείωση αυτή οφείλεται το γεγονός της εξισορρόπησης των γενόσημων και των πρωτότυπων φαρμάκων. Παρά λοιπόν την μείωση του αριθμού συνταγογράφησης της πρωτότυπης μορφής

της ραμπεραζόλης δεν παρατηρείται αντίστοιχη αύξηση στις γενόσημες μορφές η συχνότητα χορήγησης των οποίων παραμένει σταθερή.

Ομεπραζόλη

Έτη	Πρωτότυπα	Γενόσημα	
2011	10366	6325	16711
2012	6539	6925	1464
2013	10366	6428	16794
2014	7101	7041	14142
2015	6233	7236	12490
	40605	33955	

Πίνακας 5. Η συχνότητας χορήγησης της ομεπραζόλης σε πρωτότυπη και γενόσημη μορφή.



Γράφημα 5. Γράφημα συχνότητας χορήγησης της ομεπραζόλης σε πρωτότυπη και γενόσημη μορφή.

Την ίδια εικόνα παρατηρούμε και για την περίπτωση της ομεπραζόλης δηλαδή ότι την τελευταία πενταετία παρά την συνεχή ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας στον υπό μελέτη πληθυσμό της Λάρισας δεν παρατηρούμε σαφή αύξηση της συνταγογράφησης των γενόσημων φαρμάκων και την συνοδό μείωση των πρωτότυπων φαρμακευτικών σκευασμάτων προωθώντας και την αντίστοιχη εξοικονόμηση πόρων.

Πρωτότυπα

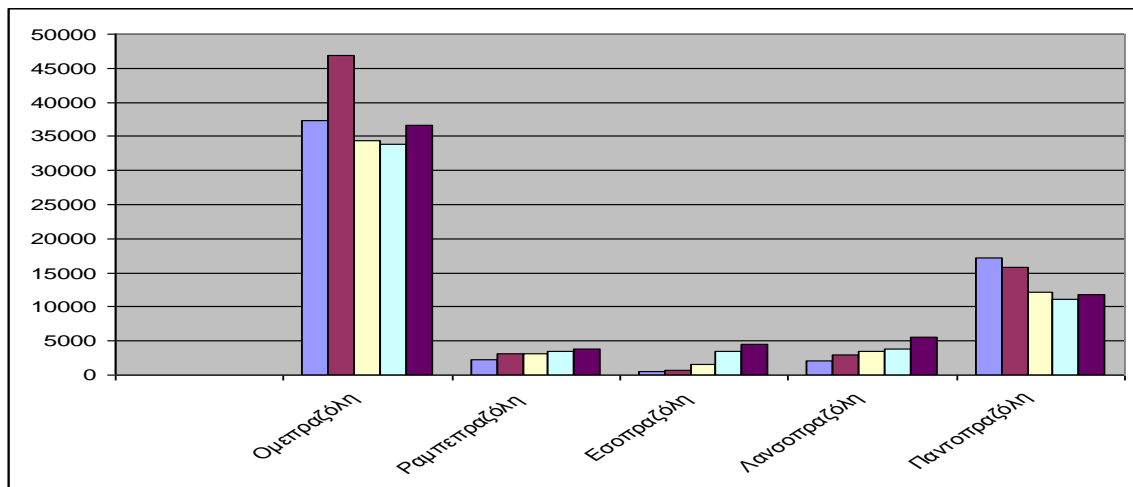
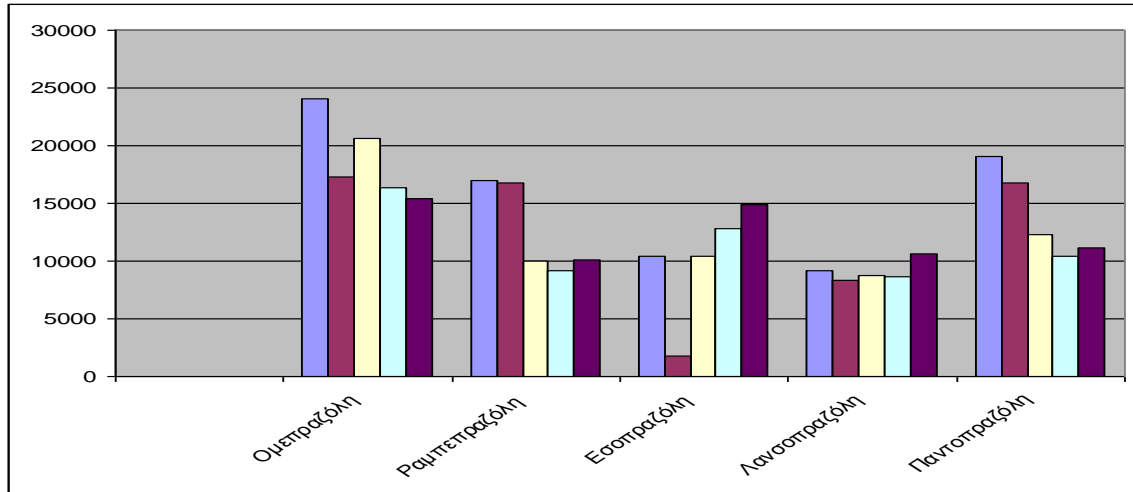
Έτη	Ομεπραζόλη	Ραμπεπραζόλη	Εσοπραζόλη	Λανσοπραζόλη	Παντοπραζόλη
2011	24048	16931	10417	9208	19099
2012	17318	16819	1795	8309	16811
2013	20581	10021	10370	8746	12337
2014	16340	9121	12811	8685	10427
2015	15397	10138	14860	10663	11154

Γενόσημα

Έτη	Ομεπραζόλη	Ραμπεπραζόλη	Εσοπραζόλη	Λανσοπραζόλη	Παντοπραζόλη
2011	37278	2310	523	1997	17174
2012	46864	3076	648	3011	15840
2013	34430	3123	1512	3527	12187
2014	33933	3394	3430	3794	11050
2015	36681	3869	4468	5580	11755

Πίνακας 6. Παρουσιάζονται τα συγκεντρωτικά στοιχεία πωλήσεων ανά δραστική ουσία στο σύνολο των φαρμακαποθηκών που μελετήθηκαν.

Γράφημα 6. Πωλήσεις ανά δραστική ουσία πρωτότυπων φαρμάκων στο σύνολο των φαρμακαποθηκών που μελετήθηκαν (κάθε στήλη περιλαμβάνει διαδοχικά τα έτη 2011-2015 σε κάθε φαρμακευτική ουσία).



Γράφημα 7. Πωλήσεις ανά δραστική ουσία γενόσημων φαρμάκων στο σύνολο των φαρμακαποθηκών που μελετήθηκαν (κάθε στήλη περιλαμβάνει διαδοχικά τα έτη 2011-2015 σε κάθε φαρμακευτική ουσία).

Την ίδια διαπίστωση για την μη σαφή αύξηση της συνταγογράφησης των γενόσημων φαρμάκων και την συνοδό μείωση των πρωτότυπων φαρμακευτικών σκευασμάτων προωθώντας και την αντίστοιχη εξοικονόμηση πόρων, παρατηρούμε και στην συγκεντρωτική αποτύπωση των χορηγούμενων φαρμάκων γενόσημων και πρωτότυπων ανά δραστική ουσία την πενταετία 2011-2015.

11. Συζήτηση

Στην παρούσα εργασία προσπαθήσαμε να μελετήσουμε το ποσοστό κατανάλωσης πρωτότυπων και γενόσημων πραζολών στον εξεταζόμενο πληθυσμό με βάση τα στοιχεία της παραγωγής από τις τοπικές φαρμακαποθήκες και διερευνήσαμε τη σχέση συνταγογράφησης και κόστους της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής.

Τα τελευταία χρόνια η φαρμακευτική βιομηχανία οδηγείται διαρκώς στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων. Τα κέρδη των φαρμακευτικών εταιριών γίνονται όλο και περισσότερα λόγω των αυστηρότερων κανονιστικών διαδικασιών και του αυξανόμενου ανταγωνισμού από τα γενόσημα φάρμακα [120]. Οι φαρμακευτικές εταιρείες εφαρμόζουν μια σειρά από αναπτυσσόμενες τακτικές για να επεκτείνουν το εμπορικό μονοπώλιο στην αγορά. Αυτές είναι γνωστές ως αειφόρες (evergreening) στρατηγικές και έχουν αμφίβολο όφελος για την κοινωνία [120, 121].

Μια κοινή στρατηγική είναι η κατοχύρωση με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας και η εμπορία ενός ήδη εγκεκριμένου φαρμάκου. Όταν αναφερόμαστε σε ευρείας κλίμακας χρησιμοποιούμενα φάρμακα οι διαδικασίες παραγωγής γενόσημων φαρμάκων μεταφράζονται σε άμεσο οικονομικό όφελος αλλά και όφελος για την

υγεία του ασθενούς, όπως π.χ. καλύτερη αποτελεσματικότητα και ανεκτικότητα σε σχέση με τα πρωτότυπα φάρμακα, πράγμα που ωστόσο αμφισβητείται [120, 121].

Με βάση τα διεθνή δεδομένα το κόστος των συνταγογραφούμενων πραζολών είναι περίπου 5 φορές το κόστος των γενόσημων πραζολών όπως η λανσοπραζόλη, η ραμπεπραζόλη, η εσομεπραζόλη και η παντοπραζόλη [122, 123, 124]. Οι Harris et al. υπολόγισαν το κόστος από τις συνταγογραφούμενες πραζόλες περίπου στις 540.879\$ κατά τους δύο πρώτους μήνες μελέτης [125, 126]. Από πλευράς συχνότητας αγωγής η ομεπραζόλη αντιπροσώπευε το 47% του συνόλου των συνταγών για PPIs κατά την πρώτη εβδομάδα και το 60% για 5 εβδομάδες θεραπείας.

Στη βιβλιογραφία έχει αποδειχθεί ότι η μεταβολή στην διαδικασία και στην συχνότητα συνταγογράφησης PPIs προς όφελος των γενόσημων μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική εξοικονόμηση πόρων για το κράτος και ένα ποσό \$40.86 εκατομμυρίων δολλαρίων κατά τους πρώτους δύο μήνες θεραπείας με γενόσημες πραζόλες [127, 128].

Στην μελέτη των Cahir et al προσδιορίστηκε ότι το συνολικό κόστος συνταγογράφησης της θεραπείας με PPIs ανερχόταν στα € 88.153.174 κατά τη διάρκεια του 2007 στις ΗΠΑ. Από την μελέτη τους το εκτιμώμενο κόστος μειώθηκε σημαντικά σε €36.943.348 (μείωση 42%) όταν αντικαταστάθηκαν οι πρωτότυπες πραζόλες από γενόσημες. Υπάρχουν λοιπόν δυνατότητες για σημαντική εξοικονόμησης κόστους σε σχέση με την συνταγογράφηση εάν

εφαρμοστούν κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας προς τη χρήση γενόσημων φαρμάκων .

Στις μελέτες των Zeng et al & Truter et al παρατηρήθηκε το ενθαρρυντικό γεγονός υψηλής χρήσης των γενόσημων PPIs με χαμηλότερο κόστος από τα πρωτότυπα φάρμακα. Ωστόσο, υπάρχουν ακόμη σημαντικές δυνατότητες βελτίωσης μέσω της μεγαλύτερης χρήσης από του στόματος γενόσημων πραζολών [129, 130 , 131].

Τέλος στις μελέτες των Gowron et al μελετήθηκαν 9.677 μη σταθμισμένες επισκέψεις ενηλίκων σε γιατρούς και αξιολογήθηκε η συχνότητα συνταγογράφησης των PPIs (2006). Το 76,0% του συνόλου των συνταγών PPIs αφορούσαν πρωτότυπη πραζόλη σε σύγκριση με το 31,6% με γενόσημες πραζόλες. Οι επισκέψεις αφορούσαν ασθενείς ηλικίας 25-44. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά το μεσαίο εισόδημα των ασθενών και το είδος ασφάλισης του ασθενούς. Επομένως οι συνταγογραφήσεις PPIs σχετίζονται με την υποκειμενική προδιάθεση των γιατρών γεγονός που μπορεί να τροποποιηθεί με οικονομικό όφελος [132, 133, 134].

Οι σημερινές κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση των πραζολών έχουν συνδεθεί με σημαντική μείωση του μέσου μηνιαίου κόστους χορήγησης και συνταγογράφησης αναστολέων έκκρισης γαστρικού οξέος ανά κάτοικο. Υπάρχουν αρκετές πιθανές ερμηνείες, που μπορεί να εξηγήσουν αυτά τα ευρήματα. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες και οι συστάσεις μπορεί να έχουν εξασθενήσει με την πάροδο του χρόνου [135].

Στην σύγχρονη ιατρική πρακτική οι PPIs έχουν μπει στην διαδικασία αξιολόγησης σχετικά με την συχνότητα συνταγογράφησης και τα στοιχεία κόστους χορήγησης. Οι κατευθυντήριες γραμμές μπορεί να είναι δύσκολο να βρουν εφαρμογή και η συνέχιση της χρήσης είναι συχνά δύσκολο να διατηρηθεί [136, 137, 138]. Αν και τα τελευταία χρόνια δεν υπήρχε σημαντική μείωση στη χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων, στην διεθνή βιβλιογραφία έχει βρεθεί μια στατιστικά σημαντική αύξηση του συνολικού αριθμού της συνταγογράφησης των γενόσημων φαρμάκων μετά την εφαρμογή ειδικών οδηγιών και αντίστοιχης καθοδήγησης.

Η καθοδήγηση κατά την συνταγογράφηση οδήγησε σε ένα ποσοστό 25% στον περιορισμό της συνταγογράφησης πρωτότυπων φαρμάκων είναι και σύμφωνη με μια αναδρομική μελέτη κοόρτης που βρέθηκε ότι οι PPIs διακόπηκαν εντός 180 ημερών από την εισαγωγή τους με την κατάλληλη καθοδήγηση [139].

Η ανάλυση χρονοσειρών απέδειξε ότι η εφαρμογή των κατευθυντήριων γραμμών μείωσε σημαντικά το μέσο κόστος των αναστολέων αντλίας πρωτονίων ανά κάτοικο στην εξεταζόμενη χρονική περίοδο. Αν και σημαντική εξοικονόμηση κόστους παρατηρείται όταν ακολουθούνται οι σχετικές κατευθυντήριες γραμμές, οι στρατηγικές που οδηγούν στην αλλαγή της συμπεριφοράς πιθανότατα είναι αναγκαίες για τη διατήρηση της μείωσης του κόστους συνταγογράφησης σε λογικά επίπεδα [139, 140].

Η εισαγωγή των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPIs) έχει οδηγήσει σε μια επανάσταση στη διαχείριση των γαστρεντερικών διαταραχών. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, 11 126 000 συνταγές για PPIs διανεμήθηκαν από το 2000 και αυτό αύξησε το κόστος δαπανών σε 43 127 000 ευρώ έως το 2011 [141, 142]. Παρά το γεγονός ότι οι δαπάνες

για τους PPIs έχουν μειωθεί στο Ηνωμένο Βασίλειο από το 2006, ως αποτέλεσμα των προσπαθειών διαχείρισης του κόστους νοσηλείας και της ενθάρρυνσης της χρήση του χαμηλού κόστους για PPIs, παρατηρείται μια συνολική αύξηση του συνολικού αριθμού των συνταγών για PPI. Για παράδειγμα, το 2010, οι PPIs έγιναν ένα από τα κορυφαία 20 φάρμακα σε επίπεδο συνταγογράφησης με το μεγαλύτερο καθαρό κόστος στο Ηνωμένο Βασίλειο [142, 143].

Η σημασία της μείωσης της χρήσης των πρωτότυπων PPIs δεν περιορίζεται μόνο στις σχετικές δαπάνες, αλλά και στο κίνδυνο της λήψης των φαρμάκων σε μακροπρόθεσμη βάση. Καθώς οι PPIs έχουν γίνει ευρέως χρησιμοποιούμενα για μακροπρόθεσμη θεραπεία, έχουν διατυπωθεί ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια τους [142, 143]. Μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση PPIs σχετίζεται με δυσαπορρόφηση βιταμινών και ανόργανων αλάτων, αυξημένο κίνδυνο μολύνσεων, όπως πνευμονία και εντερικών λοιμώξεων [144, 145].

Αυτές οι πιθανές παρενέργειες μπορεί να ελαχιστοποιούνται μέσω των κατάλληλων πρακτικών συνταγογράφησης από την άποψη του περιορισμού της δοσολογίας ή τη διακοπή της μακροπρόθεσμης αγωγής. Ως συνέπεια αυτής της δραματικής αύξησης και τους συναφείς δυνητικούς κινδύνους, οι κλινικές κατευθυντήριες γραμμές στο Ηνωμένο Βασίλειο έχουν συστήσει την ορθολογική τους διαχείριση και τον περιορισμό της συνταγογράφησης στον χώρο της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας [146].

Ωστόσο, πολύ λίγες μελέτες έχουν εξετάσει το βαθμό στον οποίο οι κλινικές οδηγίες ακολουθούνται. Παρόμοιες αυξήσεις στα ποσοστά συνταγογράφησης πραζολών

όπως και στην Ελλάδα έχουν παρατηρηθεί και στις ΗΠΑ, την Αυστραλία και πολλές άλλες ευρωπαϊκές χώρες. Αυτή η αύξηση υποστηρίζει την απόδειξη ότι οι PPIs συνταγές παραμένουν εξαιρετικά διαδεδομένες σε πολλά συστήματα υγείας και στην εκάστοτε υγειονομική κάλυψη [147, 148].

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι επαναλαμβανόμενες πρακτικές συνταγογράφησης μείωσαν από περίπου 32 έως και 81% το συνολικό κόστος των συνταγογραφούμενων φαρμάκων. Η συνεχής αύξηση της χρήσης PPIs και συγκεκριμένα η αύξηση του ποσοστού για μακροχρόνιους χρήστες, μπορεί ως εκ τούτου να έχει σημαντικό κόστος παρά τη διαθεσιμότητα των αναστολέων έκκρισης γαστρικού οξέος με χαμηλό κόστος [149].

Οι PPIs παρέχουν αποτελεσματική συμπτωματική ανακούφιση για ασθενείς που υποφέρουν από τα συμπτώματα παλινδρόμησης. Ωστόσο, ενώ κλινικές κατευθυντήριες γραμμές προτείνουν τη χρήση τους σε μικρές διάρκειες για τη θεραπεία της ΓΟΠ, φαίνεται ότι οι PPIs συνταγογραφούνται ως μορφή θεραπείας συντήρησης χωρίς ειδική υποκείμενη αιτία. Η βιβλιογραφία έχει δείξει ότι τα δυσπεπτικά συμπτώματα ήταν η αρχική ένδειξη στο 23% των μακροπρόθεσμων θεραπειών με PPIs. Αν και η κλινική σημασία δεν έχει αποδειχθεί, έχει προταθεί ότι η υπερέκκριση οξέος μετά από θεραπεία με PPI μπορεί να οδηγήσει στη χρήση σε ασθενείς με αβέβαιες ενδείξεις ή σε ασθενείς που έχουν συμπτωματική ανακούφιση με σχετικά ήπια συμπτώματα για περισσότερο από 6 εβδομάδες [150, 151].

Το θέμα της καταλληλότητας όσον αφορά τις πρακτικές συνταγογράφησης έχει συζητηθεί σε υφιστάμενες μελέτες. Παρά τα αυτά, οι PPIs εξακολουθούν να

χορηγούνται σε ασθενείς για μια ποικιλία λόγων, που δεν είναι απόλυτο να υποδηλώνουν αναγκαιότητα για μια μακροχρόνια βάση θεραπείας. Κατά την άποψη των αναδυόμενων ανησυχιών σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη μακροχρόνια χρήση PPI, οι κλινικές οδηγίες ενθάρρυναν την προσεκτική χρήση των PPIs και την συνεχή επανεξέταση σε ασθενείς που προσπάθησαν να σταματήσουν τη θεραπεία [150, 151].

Το συνολικό κόστος της κάθε θεραπευτικής στρατηγικής εξαρτάται κυρίως από τις τιμές των φαρμάκων. Αν και το κόστος μεταξύ των στρατηγικών θεραπειών μειώνεται οι τιμές των αναστολέων έκκρισης γαστρικού οξέος παραμένουν αμετάβλητες. Μελέτες που συνέκριναν τις στρατηγικές διαχείρισης έχουν αντιφατικά αποτελέσματα. Κατ' αρχάς, η αρχική χορήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων είναι καλύτερη για τους ασθενείς με συμπτώματα αναγωγών και ΓΟΠ. Δεύτερον, οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων είναι γενικά λιγότερο δραστικοί στην ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με δυσπεψία από ότι σε ασθενείς με ΓΟΠ [152, 153].

Αυτά τα αντίθετα αποτελέσματα είναι πιθανό να συμβαίνουν λόγω των διαφορετικών πληθυσμών στις εκάστοτε μελέτες που είχαν κύρια συμπτώματα παλινδρόμησης που φαίνονται σε ενδοσκόπηση. Συνεπώς με τη μελέτη CADET-PN, μια άλλη μελέτη δείχνει ότι το καύσος αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα των συμπτωμάτων δυσπεψίας σε ασθενείς πρωτοβάθμιας περίθαλψης και κυριαρχόν σύμπτωμα σε ένα πολύ μικρό μέρος του πληθυσμού [152, 153].

Αν και η μελέτη CADET-PN έκανε συγκρίσεις σε ασθενείς αρνητικούς για ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού το κόστος των αναλύσεων έδειξε διαφορές μεταξύ ανταγωνιστών των H₂-υποδοχέων και θεραπείας με PPIs [152, 153].

Η δυσπεψία είναι ένα σύνολο από συμπτώματα που προέρχονται από την ανώτερη γαστρεντερική οδό, συμπεριλαμβανομένης της γαστρο-οισοφαγικής συμβολής (αίσθημα καύσου και παλινδρόμησης). Παρά τη σημαντική επικάλυψη μεταξύ των συμπτωμάτων και τον επιγαστρικό πόνο στους περισσότερους ασθενείς με αδιερεύνητη δυσπεψία οι ασθενείς, που έχουν αυτά τα κύρια συμπτώματα, δεν έχουν όλοι ίδια κλινική εικόνα. Τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας δείχνουν για άλλη μια φορά ότι η βέλτιστη στρατηγική για τη διαχείριση της δυσπεψίας, περιπλέκεται από την έλλειψη ενός κατηγορηματικού ορισμού, της ετερογένειας των συμπτωμάτων και την διάφορα των υποκείμενων αιτιών. Για παράδειγμα ένας ασθενής (ηλικίας 60 ετών) που διαγνώστηκε με καρκίνο του στομάχου κατά τη διάρκεια της μελέτης θα πρέπει ιδανικά να έχει ταυτοποιηθεί με έγκαιρη ενδοσκόπηση [154, 155].

Ωστόσο, τα συμπτώματα συναγερού δεν ήταν παρόντα κατά την ένταξη ενός ασθενούς στην εκάστοτε μελέτη. Μια ένδειξη για την έγκαιρη ενδοσκόπηση αποτελεί η ηλικία των 50 ή 55 ετών κατάσταση, που υπό κανονικές συνθήκες θα μπορούσε να έχει εμποδίσει την καθυστέρηση στη διάγνωση [154, 155]. Εν κατακλείδι, η προσέγγιση της αντιμετώπισης και της οικονομικής διαχείρισης των ασθενών με γαστρεντερικές διαταραχές είναι μια προσέγγιση βήμα προς βήμα [154, 155]. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς σε αρχική εμπειρική θεραπεία με PPI δείχνουν μια μικρή απόκριση, ειδικά στα κυρίαρχα συμπτώματα της παλινδρόμησης. Επιπλέον, η διαχείριση του κόστους βασίζεται αποκλειστικά στην δυνατότητα διαχείρισης και συνταγογράφησης γενόσημων φαρμάκων. Αυτά τα δεδομένα παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για τα πρωτόκολλα διαχείρισης ασθενών με ΓΟΠ και την οικονομική διαχείριση του κόστους νοσηλείας και θεραπείας.

12. Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι παρά το γεγονός της υψηλής συχνότητας συνταγογράφησης των πραζολών στην καθημερινή ιατρική πρακτική, η διαχείριση και η χορήγηση των γενόσημων πραζολών είναι αρκετά περιορισμένη και στην ουσία δεν παρατηρείται κάποια σημαντική αύξηση παρά την δύσκολη οικονομική συγκυρία που διανύουμε και την ανάγκη για καλύτερη οικονομική διαχείριση.

Από τα δεδομένα μας υπάρχει η διαπίστωση για μια μη σαφή αύξηση της συνταγογράφησης των γενόσημων φαρμάκων και μη συνοδός μείωση των πρωτότυπων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα να μην έχουμε την αντίστοιχη εξοικονόμηση πόρων κατά την πενταετία μελέτης 2011-2015.

Στην παρούσα μελέτη φάνηκε λοιπόν ότι στο πλαίσιο της οικονομικής κρίσης, κύριος στόχος αποτελεί η μείωση της δημόσιας φαρμακευτικής δαπάνης, οπότε η υιοθέτηση των γενόσημων θα πρέπει να υποστηρίζεται όλο και περισσότερο. Αν και η διείσδυση των γενόσημων φαρμάκων στην ελληνική αγορά είναι ακόμα σε σχετικά χαμηλά επίπεδα, αναμένεται να ενισχυθεί ακολουθώντας τις διεθνείς τάσεις.

Είναι σημαντικό να υπογραμμίσουμε ότι στην Ελλάδα παρατηρείται έλλειψη συνέχειας στις φαρμακευτικές πολιτικές, ελλιπής συντονισμός και στρέβλωση των οικονομικών κινήτρων. Για να μπορέσουμε να ανατρέψουμε την υφιστάμενη κατάσταση θα πρέπει να εφαρμοστεί αρχικά ένα αυστηρό πρόγραμμα ελέγχου της συνταγογράφησης με βάση την δραστική ουσία και το κόστος της αγωγής και να δίνεται σύσταση για πρωτότυπο φάρμακο μόνο αν υπάρχουν απόλυτες ενδείξεις. Επίσης πρέπει να εφαρμοστούν οργανωμένα και εντατικά προγράμματα ενημέρωσης με στόχο το ιατρικό προσωπικό να πειστεί για την αναγκαιότητα αύξησης της συχνότητας συνταγογράφησης των γενόσημων φαρμάκων (πραζολών) και την σημασία της για την διαχείριση του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης.

Βιβλιογραφία

1. Forgacs I, Loganayagam A: Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* 2008, 336(7634):2–3.
2. van Pinxteren B, Sigterman K, Bonis P, Lau J, Numans M: Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, 10(11):CD002095.
3. Moayyedi P, Delaney B: GORD in adults. *BMJ Clinical Evidence* 2008, 6(403):1–20.
4. Health Services Executive (HSE): Primary care reimbursement services: statistical analysis of claims and payments. Dublin, Ireland: Health Services Executive (HSE); 2009.
4. National Health Service (NHS): Drugs for dyspepsia. PACT centre pages. London: NHS; 2006.
5. NHS National Institute for Excellence (NICE): Management of dyspepsia in adults in primary care. London: NICE; 2004.
6. Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, Bartlett RL: Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. *Postgraduate Medical Journal* 2007, 83(975):66–68.
7. Grant K, Al-Adhami N, Tordoff J, Livesey J, Barbezat G, Reith D: Continuation of Proton Pump Inhibitors from Hospital to Community. *Pharmacy World & Science* 2006, 28(4):189–193.
8. Mat Saad AZ, Collins N, Lobo MM, O'Connor HJ: Proton pump inhibitors: a survey of prescribing in an Irish general hospital. *Int J Clin Pract* 2005, 59(1):31–34.
9. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER: Acid-Suppressive Medication Use and the Risk for Hospital-Acquired Pneumonia. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2009, 301(20):2120–2128.

- 10 Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE, et al: Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the women's health initiative. *Arch Intern Med* 2010, 170(9):765–771
11. Goeree R, O'Brien BJ, Blackhouse G, Marshall J, Briggs A, Lad R: Cost-Effectiveness and Cost-Utility of Long-Term Management Strategies for Heartburn. *Value in Health* 2002, 5(4):312–328.
12. Godman B, Shrank W, Andersen M, Berg C, Bishop I, Burkhardt T, et al: Policies to enhance prescribing efficiency in Europe: findings and future implications. *Front Pharmacol* 2011, 1(141):1–16.
13. Mason JM, Delaney B, Moayyedi P, Thomas M, Walt R: Managing dyspepsia without alarm signs in primary care: new national guidance for England and Wales. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 21(9):1135–1143.
14. IMS Health Report: IMS National Prescription Audit. New Jersey: IMS; 2010.
15. Godman B, Sakshaug S, Berg C, Wettermark B, Haycox A: Combination of prescribing restrictions and policies to engineer low prices to reduce reimbursement costs. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 2011, 11(1):121–129.
16. Brown T, Hooper L, Elliott R, Payne K, Webb R, Roberts C, et al: A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. *Health Technology Assessment* 2006, 10(38):1–420.
17. Black JW, Duncan WAM, Durant CJ et al. Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. *Nature* 1972; 236: 385±390.
18. Milton-Thompson GJ, Williams JG, Jenkins DJA & Misiewicz JJ. Inhibition of nocturnal acid secretion in duodenal ulcer by one oral dose of metamide. *Lancet* 1974; i: 693±694.
19. Gledhill T, Howard OM, Buck M et al. Single nocturnal dose of an H₂-receptor antagonist for the treatment of duodenal ulcer. *Gut* 1983; 24: 904±908.

20. Howden CW, Jones DB & Hunt RH. Nocturnal doses of H₂-receptor antagonists for duodenal ulcer. *Lancet* 1985; i: 647±648.

21. Peghini PL, Katz PO & Castell DO. Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects. *Gastroenterology* 1998; 115(6): 1335±1339.

22. Peghini PL, Katz PO, Bracy NA & Castell DO. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice- daily dosing of proton pump inhibitors. *American Journal of Gastroenterology* 1998; 93(5): 763±767.

23. Merki HS, Halter F, Wilder-Smith CH et al. Effect of food on H₂-receptor blockade in normal subjects and duodenal ulcerations. *Gut* 1990; 31: 148±150.

24. Frislid K & Berstad A. Effect of ranitidine on meal-induced gastric pepsin and acid secretion and the influence of adding ethanol to the meal. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1986; 21: 123±128.

25. Hirschowitz BI, Keeling D, Lewin M et al. Pharmacological aspects of acid secretion. *Digestive Diseases and Sciences* 1995; 40(2 supplement): 3S±23S,

26. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM & Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112(6): 1798±1810.

27. Hunt RH, Cederberg C, Dent J et al. Optimizing acid suppression for treatment of acid-related diseases. *Digestive Diseases and Sciences* 1995; 40(2, supplement): 24S±49S.

28. Castell DO & DeVault KR. Guidelines for the diagnosis and therapeutic approach to gastroesophageal reflux disease. *Archives of Internal Medicine* 1995.

29. Cloud ML, O'En WW & Robinson M. Nizatidine versus placebo in gastroesophageal reflux disease: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind study. *American Journal of Gastroenterology* 1991; 86: 1735±1742.

30. DeVault KR. Overview of medical therapy for gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology Clinics of North America* 1999; 28(4): 831±845.

31. Frislid K & Berstad A. Prolonged influence of a meal on the effect of ranitidine. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1984; 19: 429±432.
32. Hatlebakk JG & Berstad A. Gastro-esophageal reflux during three months of therapy with ranitidine in reflux esophagitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1996; 31: 954±958.
33. Hatlebakk J, Katz PO & Castell DO. Medical therapy: management of the refractory patient. *Gastroenterology Clinics of North America* 1999; 28(4): 847±860.
34. Fennerty MB & Lieberman D. H₂-receptor antagonists in the treatment of complicated gastroesophageal reflux disease: 'For whom the bell tolls'. *Gastroenterology* 1994; 107: 1545±1548.
35. Lachman L & Howden CW. Twenty-four-hour intragastric pH: tolerance within 5 days of continuous ranitidine administration. *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95(1): 57±61.
36. Hatlebakk JG & Berstad A. Gastro-oesophageal reflux during 3 months of therapy with ranitidine in reflux oesophagitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1996; 31(10): 954±958.
37. Labenz J, Peitz U, Leusing C et al. Efficacy of primed infusions with high dose ranitidine and omeprazole to maintain high intragastric pH in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective randomized controlled study. *Gut* 1997; 40(1): 36±41.
38. Netzer P, Gaia C, Sandoz M et al. Effect of repeated injection and continuous infusion of omeprazole and ranitidine on intragastric pH over 72 hours. *American Journal of Gastroenterology* 1999; 94(2): 351±357.
39. Lind T, Ryderberg L, Kyleback A et al. Esomeprazole provides improved acid control vs omeprazole in patients with symptoms of GORD. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2000; 14: 861±867.
40. Kharilas P, Falk GW, Johnson DA et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux esophagitis patients: a randomized controlled study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2000; 14: 1249±1258.

41. Bensacon M, Simon A, Sachs G et al. Sites of action of the gastric H, K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *Journal of Biological Chemistry* 1997; 272: 22438±22446.
42. Labenz J, Peitz U, Leusing C et al. Efficacy of primed infusions with high dose ranitidine and omeprazole to maintain high intragastric pH in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective randomized controlled study. *Gut* 1997; 40(1): 36±41
43. Kuo B & Castell DO. Optimal dosing of omeprazole 40 mg daily: effects on gastric and esophageal pH and serum gastrin in healthy controls. *American Journal of Gastroenterology* 1996; 91: 1532±1538.
44. Hatlebakk JG, Katz PO, Kuo B et al. Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1998; 12: 1235±1240.
45. Sagar M, Seensalu R, Tybring G et al. CYP2C19 genotype and phenotype determined with omeprazole in patients with acid-related disorders with and without *Helicobacter pylori* infection. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1998; 33: 1034±1038.
46. Andersson T, Roehss K, Hassan-Alin M et al. Pharmacokinetics and dose-response relationship of esomeprazole. *Gastroenterology* 2000; 118(4): A1210.
47. Katz PO, Silman J, Katzka D et al. *H. pylori* infection increases nocturnal acid control on proton pump inhibitors. *American Journal of Gastroenterology* 1998; 93: 1641 (abstract).
48. Katzube T, Adachi K, Kawamura A et al. *Helicobacter pylori* influences nocturnal acid breakthrough. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2000; 14: 1049±1056.
49. Peghini PL, Katz PO & Castell DO. Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects. *Gastroenterology* 1999; 115: 1335±1339.

50. Khoury RM, Katz PO, Hammond R & Castell DO. Bedtime ranitidine does not eliminate the need for a second dose of omeprazole to suppress nocturnal gastric pH. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1999; 13: 675±678.

51. Robinson M, Rodriguez-Stanley S, Miner PB et al. Zantac 75 ^ Prilosec 20 mg to block nighttime acid! *American Journal of Gastroenterology* 1998; 93: 1623.

52. Tutuian R, Katz PO & Castell DO. Ranitidine 75 mg improves control of overnight intragastric pH during omeprazole therapy. *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95: 2437.

53. Fackler WK, Vaezi MF, Ours TM & Richter JE. Nocturnal acid breakthrough and H2RA's ± another viewpoint. *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95: 2419.

54. Xue S, Katz PO, Castell JA & Castell DO. Bedtime H2 blockers control nocturnal gastric acid breakthrough in GORD patients. *Gastroenterology* 2000; 118: A23.

55. Ouatu-Lascar R & Triada@lopoulos G. Complete elimination of re⁻ux symptoms does not guarantee normalization of intraesophageal acid re⁻ux in patients with Barrett's esophagus. *American Journal of Gastroenterology* 1998; 93: 711±716.

56. Fass R, Sampliner RE, Malagon IB et al. Failure of acid control in candidates for Barrett's oesophagus reversal on a very high dose of proton pump inhibitor. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2000; 14: 597±602.

57. Fitzgerald RC, Omary MB & Triada@lopoulos G. Dynamic e□ects of acid on Barrett's esophagus. *American Journal of Gastroenterology* 1994; 89: 1844±1848.

58. Sampliner RE. E□ect of up to 3 years high-dose lansoprazole on Barrett's esophagus. *American Journal of Gastroenterology* 1994; 89: 1844±1848.

59. Brunner G, Hell M, Hengels KJ et al. In⁻uence of lansoprazole on intragastric 24-hour pH, meal- stimulated gastric acid secretion, and concentrations of gastrointestinal hormones and enzymes in serum and gastric juice in healthy volunteers. *Digestion* 1995; 56(2): 137±144.

60. Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors: focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Clinical Pharmacokinetics* 1996; 31(1): 9±28.

61. Blum RA. Lansoprazole and omeprazole in the treatment of acid peptic disorders. *American Journal of Health-System Pharmacology* 1996; 53(12): 1401±1415.

62. Chiverton SG, Howden CW, Burget DW & Hunt RH. Omeprazole (20 mg) daily given in the morning or evening: a comparison of effects on gastric acidity, and plasma gastrin and omeprazole concentration. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1992; 6: 103±111.

63. Sandvik AK, Brenna E, Waldum HL. Review article: the pharmacological inhibition of gastric acid secretion – tolerance and rebound. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 1013–8.

64. Earnest DL, Robinson M. Treatment advances in acid secretory disorders: the promise of rapid symptom relief with disease resolution. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(11 Suppl.): S17–24.

65. Blum RA. Lansoprazole and omeprazole in the treatment of acid peptic disorders. *American Journal of Health-System Pharmacology* 1996; 53(12): 1401±1415.

66. Delhotal Landes B, Petite JP & Flouvat B. Clinical pharmacokinetics of lansoprazole. *Clinical Pharmacokinetics* 1995; 28(6): 458±470.

67. Langtry HD & Wilde MI. Lansoprazole: an update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of acid-related disorders. *Drugs* 1997; 54(3): 473±500.

68. Blum RA, Hunt RH, Kidd SL et al. Dose±response relationship of lansoprazole to gastric acid anti-secretory effects. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1998; 12(4): 321±327.

69. Berlin I, Molinier P, Duchier A et al. Dose ranging study of lansoprazole, a new proton pump inhibitor, in patients with high gastric acid secretion. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1992; 43: 117±119.

70. Sridhar S, Huang JQ, James C et al. Dosing frequency to maximum effect of lansoprazole 30 mg on 24-hour intragastric pH in normal volunteers. *American Journal of Gastroenterology* 1998; 93(9): 1648.

71. Timmer W, Ripke H, Kleist P et al. Effect of four lansoprazole dose levels and one dosage regimen of omeprazole on 24-hour intragastric pH in healthy subjects. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 1995; 17(7): 489±495.

72. Muller P, Goksu MA, Fuchs W et al. Initial potency of lansoprazole and omeprazole tablets on pentagastrin-stimulated gastric acid secretion ± a placebo-controlled study in healthy volunteers. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2000; 14(9): 1225±1229.

72. Zimmermann AE & Katona BG. Lansoprazole: a comprehensive review. *Pharmacotherapy* 1997; 17(2): 308±326.

73. Huber R, Kohl B, Sachs G et al. Review article: the continuing development of proton pump inhibitors with particular reference to pantoprazole. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1995; 9: 363±378.

74. Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors: focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Clinical Pharmacokinetics* 1996; 31(1): 9±28.

75. Savarino V, Mela GS, Zentilin P et al. Comparison of 24-h control of gastric acidity by three different dosages of pantoprazole in patients with duodenal ulcer. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1998; 12(12): 1241±1247.

76. Koop H, Kuly S, FluÈg M et al. Intragastric pH and serum gastrin during administration of different doses of pantoprazole in healthy subjects. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1996; 8: 915±918.

77. Hannan A, Weil J, Broom C & Walt RP. Effects of oral pantoprazole on 24-hour intragastric acidity and plasma gastrin profiles. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1992; 6: 373±380.

78. MuÈ ssig S, Witzel L, LuÈhmann R & Schneider A. Morning and evening administration of pantoprazole: a study to compare the effect on 24-hour intragastric pH. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1997; 9: 599±602.

79. Armbrecht U, Abucar A, Hameeteman W et al. Treatment of reflux oesophagitis of moderate and severe grade with ranitidine or pantoprazole ± comparison of 24-hour

intra-gastric and oesophageal pH. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1997; 11: 959±965.

80. Florent C & Forestier S. Twenty-four-hour monitoring of intra-gastric acidity: comparison between lansoprazole 30 mg and pantoprazole 40 mg. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1997; 9(2): 195±200.

81. Prakash A & Faulds D. Rabeprazole. *Drugs* 1998; 55(2): 261±267.

82. Fujisaki H, Oketani K, Shibata H et al. Inhibitory action of E3810 on H- K-ATPase and gastric acid secretion in vitro. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1993; 102(6): 389±397.

83. Yasuda S, Ohnishi A, Ogawa T et al. Pharmacokinetic properties of E3810, a new proton pump inhibitor, in healthy male volunteers. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1994; 32(9): 466±473.

84. Ohning GV, Barbuti RC, Kovacs TO et al. Rabeprazole produces rapid, potent, and long-acting inhibition of gastric acid secretion in subjects with *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2000; 14(6): 701±708.

85. Dammann HG, Burkhardt F & Wolf N. The effects of oral rabeprazole on endocrine and gastric secretory function in healthy volunteers. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1999; 13(9): 1195±1203.

86. Blanshard C, Millson C, Sercombe J & Pounder RE. The effects of rabeprazole on 24-hour intra-gastric acidity and plasma gastrin concentration in healthy subjects. *Gut* 1996; 39 (supplement 3): A47 (299).

87. Spencer CM & Faulds D. Esomeprazole. *Drugs* 2000; 60(2): 321±329, discussion 330±331.

88. Røhø K, Lundin C, Rydholm H et al. Esomeprazole 40 mg provides more effective acid control than omeprazole 40 mg. XXXIInd Nordic Meeting of Gastroenterology, June 18±21, 2000. Göteborg, Sweden.

89. Wilder-Smith C, Røhø K, Lundin C et al. Esomeprazole (E) 40 mg provides more effective acid control than pantoprazole (P) 40 mg. *Gastroenterology* 2000; 118: A22.

90. RoÈhaa K, Claaar-Nilsson C, Rydholm H et al. Esomeprazole 40 mg provides more efective acid control than lansoprazole 30 mg. *Gastroenterology* 2000; 118: A20.

91. Jones R, Bytzer P. Review article: acid suppression in the management of gastro-oesophageal flux disease – an appraisal of treatment options in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 765–72.

92. Fitzgerald RC, Lascar R, Triadafilopoulos G. Review article: Barrett’s oesophagus, dysplasia and pharmacologic acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 269–76.

93. Sachs G, Shin JM, Munson K, et al. Review article: the control of gastric acid and *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1383–401.

94. Burget DW, Chiverton SG, Hunt RH. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology* 1990; 99: 345–51.

95. Sachs G. Proton pump inhibitors and acid-related diseases. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 22–37.

96. Eriksson S, Langstrom G, Rikner L, Carlsson R, Naesdal J. Omeprazole and H₂-receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflux oesophagitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 467–75.

97. Morgan DG, Burget DW, Howden CW, et al. Rates of duodenal ulcer (DU) healing by drug classes: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1993; 104: A150.

98. Breiter JR, Riff D, Humphries TJ. Rabeprazole is superior to ranitidine in the management of active duodenal ulcer disease: results of a double-blind, randomized North American study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 936–42.

99. Poynard T, Lemaire M, Agostini H. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing lansoprazole with ranitidine or famotidine in the treatment of acute duodenal ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 661–5.

100. Hunt RH, Cederberg C, Dent J, et al. Optimizing acid suppression for treatment of acid-related diseases. *Dig Dis Sci* 1995; 40(Suppl. 2): 24S–49S.

101. Prakash A, Faulds D. Rabeprazole. *Drugs* 1998; 55: 261–7.
102. Tunis SR, Sheinhait IA, Schmid CH, Bishop DJ, Ross SD. Lansoprazole compared with histamine₂-receptor antagonists in healing gastric ulcers: a meta-analysis. *Clin Ther* 1997; 19: 743–57.
103. National Institute of Health. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Statement 7–9 February 1994; 12: 1–22.
104. Welage LS, Berardi RR. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2000; 40: 52–62.
105. Klotz U. Pharmacokinetic considerations in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 243–70.
106. U.S. Department of Health and Human Services. *Expanding the Use of Generic Drugs*. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2010.
107. Federman AD, Halm EA, Siu AL. Use of generic cardiovascular medications by elderly Medicare beneficiaries receiving generalist or cardiologist care. *Med Care*. 2007;45:109-15.
108. Gellad WF, Donohue JM, Zhao X, Mor MK, Thorpe CT, Smith J, et al. Brand-name prescription drug use among Veterans Affairs and Medicare Part D patients with diabetes: a national cohort comparison. *Ann Intern Med*. 2013;159:105-14.
109. Haas JS, Phillips KA, Gerstenberger EP, Seger AC. Potential savings from substituting generic drugs for brand-name drugs: Medical Expenditure Panel Survey, 1997–2000. *Ann Intern Med*. 2005;142: 891-7.
110. Brill A. *Overspending on multi-source drugs in Medicaid*. Washington, DC: American Enterprise Institute; 2011.
111. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2008;300:2514-26.

112. Fischer MA, Avorn J. Economic implications of evidence-based prescribing for hypertension: can better care cost less? *JAMA*. 2004; 291:1850-6.
113. Desai NR, Shrank WH, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, et al. Patterns of medication initiation in newly diagnosed diabetes mellitus: quality and cost implications. *Am J Med*. 2012;125:302.e1-7.
114. Cox E, Behn A, Mager D. Generic drug usage report. Maryland Heights, MO: Express Scripts; 2005.
115. Taira DA, Wong KS, Frech-Tamas F, Chung RS. Copayment level and compliance with antihypertensive medication: analysis and policy implications for managed care. *Am J Manag Care*. 2006;12:678- 83.
116. Sedjo RL, Cox ER. Lowering copayments: impact of simvastatin patent expiration on patient adherence. *Am J Manag Care*. 2008;14: 813-8.
117. Gagne JJ, Choudhry NK, Kesselheim AS, Polinski JM, Hutchins D, Matlin OS, et al. Comparative effectiveness of generic and brandname statins on patient outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2014;161:400-7.
118. Rosenthal E. Officials question the rising costs of generic drugs. *The New York Times*. 8 October 2014:B9.
119. Fein AJ. Retail Generic Drug Inflation Reaches New Heights. *Drug Channels*. 12 August 2014.
120. Burk M, Furmaga E, Dong D, Cunningham F. Multicenter drug use evaluation of tamsulosin and availability of guidance criteria for nonformulary use in a Veterans Affairs health system. *J Manag Care Pharm*. 2004;10(5):423-32.
121. Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of α 1-adrenoreceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol*. 1999;36:1-13.
122. Godman B, Shrank W, Andersen M, Berg C, Bishop I, Burkhardt T, Garuoliene K, Herholz H, Joppi R, Kalaba M, Laius O, McGinn D, Samaluk V, Sermet C,

Schwabe U, Teixeira I, Tilson L, Tulunay FC, Vlahović-Palčevski V, Wendykowska K, Wettermark B, Zara C, Gustafsson LL. Comparing policies to enhance prescribing efficiency in Europe through increasing generic utilization: changes seen and global implications. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2010 Dec;10(6):707-22.

123. Godman B, Sakshaug S, Berg C, Wettermark B, Haycox A. Combination of prescribing restrictions and policies to engineer low prices to reduce reimbursement costs. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2011

124. Godman B, Shrank W, Andersen M, Berg C, Bishop I, Burkhardt T, Garuoliene K, Herholz H, Joppi R, Kalaba M, Laius O, Lonsdale J, Malmström RE, Martikainen JE, Samaluk V, Sermet C, Schwabe U, Teixeira I, Tilson L, Tulunay FC, Vlahović-Palčevski V, Wendykowska K, Wettermark B, Zara C, Gustafsson LL. Policies to enhance prescribing efficiency in europe: findings and future implications. *Front Pharmacol.* 2011 Jan 7;1:141.

125. Achermann R, Suter K, Kronenberg A, Gyger P, Muhlemann K, et al. (2011) Antibiotic use in adult outpatients in Switzerland in relation to regions, seasonality and point of care tests. *Clin Microbiol Infect* 17: 855–861.

126. Grant K, Al-Adhami N, Tordoff J, Livesey J, Barbezat G, et al. (2006) Continuation of proton pump inhibitors from hospital to community. *Pharm World Sci* 28: 189–193.

127. Greene JA, Kesselheim AS (2011) Why do the same drugs look different? Pills, trade dress, and public health. *N Engl J Med* 365: 83–89.

128. Wu EQ, Yu AP, Lauzon V, Ramakrishnan K, Marynchenko M, et al. (2011) Economic impact of therapeutic substitution of a brand selective serotonin reuptake

inhibitor with an alternative generic selective serotonin reuptake inhibitor in patients with major depressive disorder. *Ann Pharmacother* 45: 441– 451.

129. Zeng W, Finlayson A, Shankar S et al Prescribing efficiency of proton pump inhibitors in China: influence and future directions. *BMC Health Services Research* (2015) 15:11.

130. Gawron A, Feinglass J, Pandolfino J, et al BrandNameand Generic Proton Pump Inhibitor Prescriptions in the UnitedStates: Insights from the National Ambulatory MedicalCareSurvey (2006–2010) Hindawi Publishing Corporation Gastroenterology Research and Practice Volume 2015

131. Feely J, Chan R, McManus J, O’Shea B (1999) The influence of hospital-based prescribers on prescribing in general practice. *Pharmacoeconomics* 16: 175–181.

132. Balaban DY, Dhalla IA, Law MR, Bell CM. Private expenditures on brand name prescription drugs after generic entry. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11(5):523-9.

133. Kaur S, Rajagopalan S, Kaur N, Shafiq N, Bhalla A, Pandhi P, Malhotra S. Drug utilization study in medical emergency unit of a tertiary care hospital in north India. *Emerg Med Int*. 2014; 2014:973578.

134. McGinn D, Godman B, Lonsdale J, Way R, Wettermark B, Haycox A. Initiatives to enhance the quality and efficiency of statin and PPI prescribing in the UK: impact and implications. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2010 Feb;10(1):73-85.

135. Bashford JNR, Norwood J, Chapman SR. Why are patients prescribed proton pump inhibitors? Retrospective analysis of link between morbidity and prescribing in the General Practice Research Database. *BMJ* 1998; 317: 452–456.
136. The NHS Information Centre, Prescribing and Primary Care Services. Prescriptions dispensed in the community: England, Statistics for 2000 to 2010. London, 2011.
137. Health and Social Care Information Centre, Prescribing and Primary Care Services. Prescription cost analysis England 2011. London, 2012.
138. Prach A, McGilchrist M, Murray F, Johnston D, MacDonald T. Prescription of acid-suppressing drugs in relation to endoscopic diagnosis: a record-linkage study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 397–405.
139. Linsky A, Hermos JA, Lawler EV, Rudolph JL. Proton pump inhibitor discontinuation in long-term care. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1658e1664
140. Reeve E, Andrews JM, Wiese MD, et al. Feasibility of a patient-centered deprescribing process to reduce inappropriate use of proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother* 2015;49:29e38.
141. Leri F, Ayzenberg M, Voyce SJ, et al. Four-year trends of inappropriate proton pump inhibitor use after hospital discharge. *South Med J* 2013;106:270e273.
142. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: What the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5:219e232.
143. Ladd AM, Panagopoulos G, Cohen J, et al. Potential costs of inappropriate use of proton pump inhibitors. *Am J Med Sci* 2014;347:446e451.

144. Canadian Institute for Health Information. Prescribed drug spending in Canada, 2012: A focus on public drug programs spending and health workforce. 2014.
145. Farrell B, Pottie K, Thompson W, et al. Evidence-based deprescribing algorithm for proton pump inhibitors. 2015. Accessed March 11, 2016.
146. Conklin J, Farrell B, Ward N, et al. Developmental evaluation as a strategy to enhance the uptake and use of deprescribing guidelines: Protocol for a multiple case study. *Implement Sci* 2015;10:91.
147. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* 2008;
148. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5: 219–32.
149. De Smet PAGM, Dautzenberg M. Repeat Prescribing. *Drugs* 2004; 64: 1779–1800.
150. Ahrens D, Behrens G, Himmel W, Kochen MM, Chenot J-F. Appropriateness of proton pump inhibitor recommendations at hospital discharge and continuation in primary care. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 767–773.
151. Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 945–54. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03084.x.
152. Van Soest EM, Siersema PD, Dieleman JP, Sturkenboom MCJM, Kuipers EJ. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 377–85. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02982.x.

153. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 936–47.
154. Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 945–54. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03084.x.
155. Jonasson C, Tvette IF, Hatlebakk JG. Patterns of proton pump inhibitor utilization in gastroesophageal reflux disease and the effect of restrictions on reimbursement: a nationwide prescription database study. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 1010–7.