

Fytoterapie funkční dyspepsie: přehled klinických důkazů pro rostlinný přípravek STW 5

W. Rösch^a, T. Liebrechts^b, K.-J. Gundermann^c, B. Vinson^d, G. Holtmann^{b,*}

^a *Medical Department, North West Hospital, Frankfurt, Germany*

^b *Department of Gastroenterology, Hepatology and General Medicine, Royal Adelaide Hospital, University of Adelaide, Adelaide, Australia*

^c *Department of Pharmacology and Toxicology, Chair of Pharmacology, Pomeranian Medical Academy, Szczecin, Poland*

^d *Research Department, Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Dormstadt, Germany*

Shrnutí

Funkční gastrointestinální onemocnění typu funkční (nebo neulcerózní) dyspepsie jsou charakterizována širokým spektrem symptomů lokalizovaných v horní oblasti břicha bez příčiny zjištěné rutinními diagnostickými prostředky. V současnosti se věří, že porušená funkce střev hraje v manifestaci těchto onemocnění klíčovou úlohu (včetně abnormalit jako jsou poruchy motility typu postprandiální relaxace fundu, vyprazdňování žaludky a narušené viscerální senzory). Patofyziologie, která je podkladem, není stále plně objasněna. Dostupná data nicméně naznačují, že k manifestaci symptomů může přispět řada faktorů. Tyto faktory zahrnují environmentální faktory, kde může sloužit jako spouštěcí událost akutní infekce, psychologické stresory, které mohou předcházet akutním exacerbacím, a genetickou predispozici. Pokud vezmeme v úvahu velké množství mechanismů, je nepravděpodobné, že cílení léčby na jeden mechanismus by bylo efektivní u všech pacientů. V souladu s tím vede chemicky definovaná léčba obvykle k 10-15% nadřazenosti nad placebem. V posledních letech ukázaly placebem kontrolované studie nadřazenost složeného rostlinného přípravku, STW 5, s obchodním názvem Iberogast® v léčbě pacientů s funkční dyspepsií a syndromem dráždivého tračníku. Toto fytofarmakum je kombinací devíti rostlinných extraktů, z nichž každý obsahuje různé aktivní látky. Farmakologické studie prokázaly různé efekty jednotlivých rostlinných extraktů na (molekulární) mechanismy, které jsou probírány jakožto podklad manifestace symptomů. Různé kvalitně kontrolované klinické studie nezávisle potvrdily klinickou účinnost a bezpečnost.

Klinická účinnost tohoto složeného rostlinného přípravku zpochybňuje současný trend vysoce cílených molekul léčiv, která obvykle míří pouze na jednu populaci receptorů, zatímco nebylo prokázáno, že pouze jedna skupina receptorů hraje v kontrole symptomů klíčovou roli. Rostlinné léky se získávají z různých rostlin a obsahují komplexní extrakty s velkým počtem různých aktivních látek. Zatímco tedy existují pouze omezené množství přímých srovnání s konvenčními chemicky definovanými léky, kombinace extraktů s různými ingrediencemi s gastrointestinální účinností se jeví u heterogenního onemocnění jako je funkční dyspepsie výhodou.

© 2006 Elsevier, GmbH. Všechna práva vyhrazena.

Klíčová slova: Lékařská terapie, Fytofarmaka, STW 5 (Iberogast®), Klinická studie, Funkční dyspepsie

*Korespondující autor. Tel. +496188222 2412; fax: + 4961882222414
E-mailová adresa: gholtman@mail.rah.sa.gov.au (G. Holtmann).

Úvod

Funkční gastrointestinální onemocnění (např. funkční dyspepsie nebo syndrom dráždivého tračníku) jsou charakterizována příznaky a chyběním strukturálních lézí identifikovatelných pomocí rutinního klinického diagnostického vyšetření (Allescher 2006).

Na základě vzorce převládajících symptomů se tato onemocnění dělí do kategorie funkční dyspepsie (symptomy zahrnují bolest a dyskomfort krátce po jídle, nadýmání a nauzeu centralizovanou v horní části břicha) nebo syndrom dráždivého tračníku (symptomy v podbřišku spojené s poruchami vyprazdňování).

Terapeutické možnosti

Funkční gastrointestinální onemocnění a zvláště funkční dyspepsie patří mezi nejčastější onemocnění, se kterými se lze setkat v lékařské praxi (Gschossmann et al, 2001). Velké množství pacientů silně trpí těmito příznaky, které narušují běžný každodenní život a mají velký dopad na kvalitu, jakož i na schopnost pracovat. Epidemiologické studie uvádějí hodnoty incidence v západních zemích mezi 15-25% (Allescher 2006).

Dosud neexistuje léčba vedoucí k vyléčení pacientů s funkční dyspepsií a nebyla zatím ustavena standardní terapie (Talley et al, 1998 a,b). K léčbě pacientů s funkční dyspepsií jsou často používány látky inhibující sekreci kyseliny, jako jsou inhibitory protonové pumpy. Tyto látky prokazují v klinických studiích signifikantní nadřazenost nad placebem, ačkoli rozdíl mezi účinkem placebo a aktivní látky v těchto studiích byly pouze 10-15% (Talley et al, 1998 a,b). Výsledky u prokinetik jsou podobné (Holtmann et al, 2002). S ohledem na různé příčiny, které jsou diskutovány jakožto možný podklad symptomů funkční dyspepsie, se zdá vhodné terapeutické řešení dané kombinací různých látek s různými gastrointestinálními účinky.

Rostlinný kombinovaný přípravek STW 5 (Iberogast®) skládající se z 9 rostlinných extraktů se užívá pro léčbu různých gastrointestinálních onemocnění po více než 40 let.

Za tu dobu byl systematicky hodnocen v mnoha otevřených (Bleimann a Hartmann, 1983; Ohms, 1983; Steimer, 1983, Bremer et al., 1983; Brückel a Gisevius, 1984; Hölscher, 1983; Illing a Sajthy, 1984; Sporrer, 1984; Nicolay, 1984; Mac Lean a Hübner-Steiner, 1985; Mac Lean a Hübner-Steiner, 1987) a později kontrolovaných klinických studiích. Od 90. let se jeho terapeutické použití kromě syndromu dráždivého tračníku (IBS) zaměřuje i na léčbu funkční dyspepsie. Tento přehled se proto soustředí na klinické důkazy pro STW 5 v léčbě pacientů s funkční dyspepsií. Budou shrnuty dosud provedené klinické dvojité zaslepené studie a také metaanalýzy. Budou shrnuta i podpůrná data týkající se zejména bezpečnostní aspektů z retrospektivních a postmarketingových přehledů.

Složky a bezpečnost STW 5

Rostlinný lék STW 5 se skládá z čerstvého rostlinného extraktu iberky hořké (*Iberis amara*), lékových extraktů kořene angeliky, plodů ostřopce, plodů kmínu, kořene vlašovičnicku a lékořice, květů heřmánku, listů meduňky lékařské a listů máty peprné s obsahem etanolu 31%. Vedle farmakologických studií, které osvětlují mechanismus působení, byly provedeny různé toxikologické studie, které pokrývají všechny směrnice ICH, EU, FDA, Japonské MWDH významné pro novou chemickou entitu (NCE), přičemž neprokázaly žádnou úroveň nežádoucích účinků (NOAELs) 600-násobku, ve většině studií 1200-násobku denní dávky pro

člověka (Tabulka 1). V klinickém zkoumání byla úroveň vedlejších efektů nízká a dosud nebyl zdokumentován nežádoucí interakce s jinými látkami nebo systémové vedlejší účinky (Saller et al., 2002).

Výzkumná data u STW 5

Tabulka 1. Toxikologické studie prováděné s STW 5

| Studie na dvou druzích zvířat | Dávka (násobek denní dávk) | Toxicita |
|---|----------------------------------|----------|
| Akutní toxicita | 600-1200 | Žádná |
| Subchronická toxicita | 1200 | Žádná |
| Chronická toxicita | 1200 | Žádná |
| Genotoxicita, mutagenicita, cytotoxicita in vitro/ex vivo | do 1200 | Žádná |
| Reprodukční toxicita (fertilita, teratogenicita, embryotoxicita, postnatální vývoj) | 300-1200 | Žádná |

Studie byly prováděny dle aktuálních ICH-, ICH, EU, FDA, Japonských MWDH směrnic a splňují požadavky pro nové chemické entity (NCE).

Klinická data u STW 5

Kromě tradičního použití v léčbě nejrůznějších gastrointestinálních onemocnění byla podle moderních směrnic zkoumána terapeutická účinnost STW 5 v mnoha klinických studiích, a byla tak potvrzena způsobem založeným na důkazech.

U pacientů s funkční dyspepsií byly provedeny čtyři dvojité zaslepené randomizované klinické studie s STW 5. Data týkající se použití a bezpečnosti tohoto fytofarmaka v obecné praxi a u dětí do 12 let byla získána prostřednictvím postmarketingových a retrospektivních přehledů a také metaanalýzou sloučených dat.

Randomizované, dvojité zaslepené multicentrické klinické studie u pacientů s funkční dyspepsií

Ve všech studiích byl použit ověřený nástroj k hodnocení skóre gastrointestinálních symptomů (GIS) během léčby. GIS zahrnuje 10 specifických symptomů dyspepsie: epigastrickou bolest/bolest horního břicha,; nauzeu; nevolnost; zvracení; nadýmání, křeče břicha; časný pocit sytosti; říhání/pálení žáhy; ztráta chuti k jídlu a retrosternální dyskomfort (Holtmann et al., 2004). Každý symptom je hodnocen za použití pětibodové Likertovy škály (0-4), kde 0 znamená, že symptom ne představuje žádný problém, a intenzita příznaku rovna 4 velmi silně zhoršuje kvalitu života. Nejvyšší hodnota GIS je tak 40 bodů, což znamená, že nižší hodnoty GIS naznačují zlepšení celkové intenzity symptomů a kvality života.

Účinnost u celkových dyspeptických symptomů a u specifických bolestivých symptomů

Po 2-týdenním období bez léčby (washout fáze) bylo celkem 243 pacientů s neulcerózní dyspepsií (NUD) po dobu 4 týdnů léčeno v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii denně 3x20 kapkami STW 5, výzkumným přípravkem STW 5 II nebo placebem. Primárním výstupním parametrem byla změna celkového gastrointestinálního skóre, které se

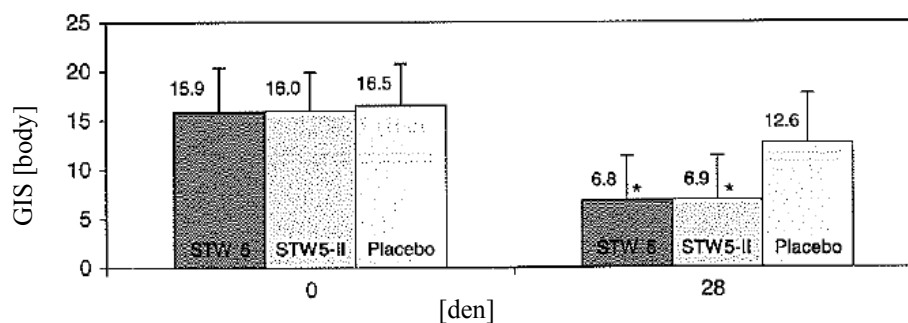
skládalo z výše zmíněných břišních příznaků a příznaků nepravidelného vyprazdňování. Celkové skóre u skupiny pacientů léčených STW 5 se snížilo z $15,9 \pm 4,46$ na začátku terapie na $6,8 \pm 4,55$ po 4-týdenní léčbě a ze $16,5 \pm 4,26$ na $12,6 \pm 5,10$ u skupiny s placebem (Obrázek 1). Tento rozdíl v léčebném účinku byl statisticky signifikantní ($p < 0,0001$). Odpovídající výsledek byl také pozorován u indexu bolesti, který se skládal z příznaků spojených s bolestí u hlavního skóre. U skupiny STW 5 se skóre snížilo z $5,6 \pm 2,2$ na začátku léčby na $2,5 \pm 1,8$ po 4 týdnech léčby a u skupiny léčené placebem z $5,8 \pm 1,7$ na $4,4 \pm 2,2$ skórovacích bodů. Rozdíl mezi oběma léčebnými skupinami byl také signifikantní ($p < 0,0001$).

Celkem vzato, u 89% pacientů ve skupině STW 5 byla úroveň snášenlivosti vynikající nebo dobrá ve srovnání s 60,2% u pacientů ve skupině s placebem. Byly hlášeny celkem tři nežádoucí účinky, u kterých se předpokládal možný příčinný vztah k testované medikaci (ezofagitida, bronchitida a průjem). U jednoho pacienta ve skupině léčené placebem se zhoršily příznaky zvracení. Žádná z hlášených událostí nebyla považována za závažnou. Nebyly dokumentovány klinicky významné změny laboratorních a klinických parametrů.

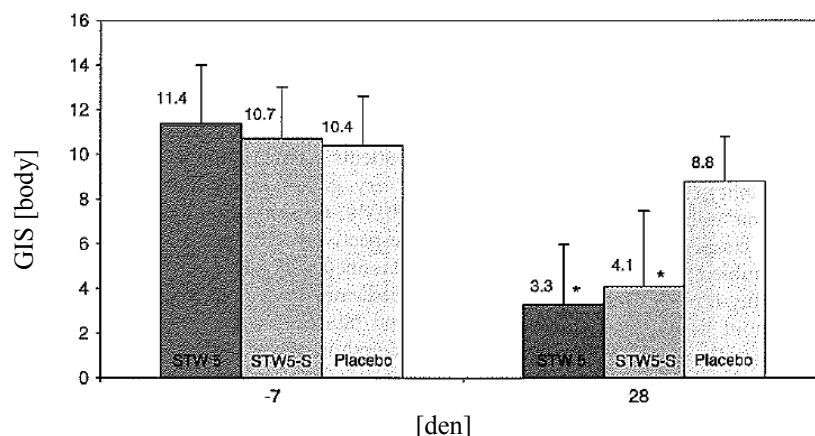
Účinnost u povšechných dyspeptických symptomů vs. placebo

V další multicentrické, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené, randomizované studii fáze II, podstoupilo 60 pacientů s funkční dyspepsií 7-denní období bez léčby (washout fáze) následované 4-týdenní léčbou denně 3 x 20 kapkami STW 5, výzkumným přípravkem STW 5-S nebo placebem [20]. Účinnost byla hodnocena prostřednictvím kontrolovaného profilu gastrointestinálních symptomů (GIS). Hlavním výstupním parametrem byla změna celkového skóre během léčby (po 14 a 28 dnech). Sekundárním parametrem bylo hodnocení účinnosti a snášenlivosti provedené jak pacienty, tak lékaři a také dokumentace nežádoucích účinků a klinických a laboratorních parametrů.

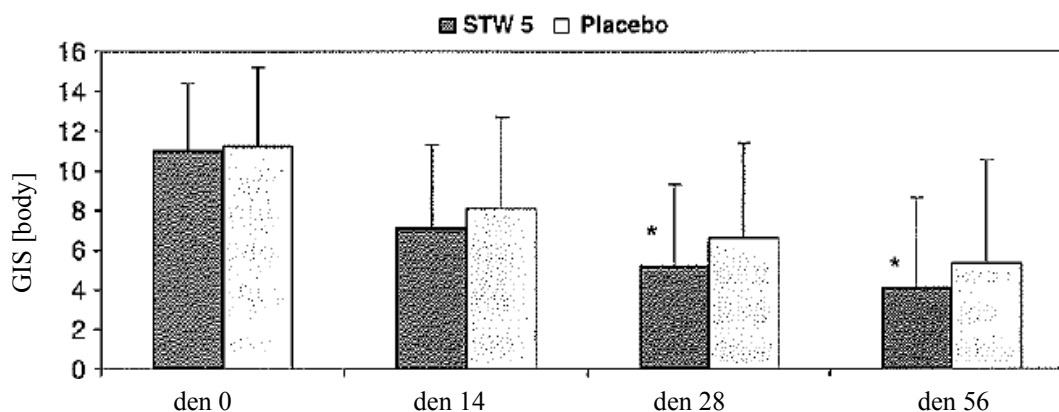
Signifikantně větší pokles GIS byl pozorován po 28 dnech u skupiny STW 5 (z $11,4 \pm 2,5$ na $3,3 \pm 2,2$) ve srovnání se skupinou placebo (z $10,4 \pm 2,7$ na $8,8 \pm 2,0$). Tento rozdíl byl signifikantní ($p < 0,001$) (Obrázek 2).



Obrázek 1. Změna skóre gastrointestinálních příznaků během 4 týdnů terapie STW 5, STW 5-II nebo placebem (Buchert, 1994).



Obrázek 2. Změna skóre gastrointestinálních příznaků během 4 týdnů terapie STW 5, STW 5-II nebo placebem (Madisch et al., 2001).



Obrázek 3. Změna skóre gastrointestinálních příznaků během 8 týdnů terapie STW 5, STW 5-II nebo placebem (v. Arnim et al., 2004).

Celkově 80% lékařů a 75% pacientů hodnotilo účinnost STW 5 jako „velmi dobrou“ nebo „dobrou“, zatímco účinnost placeba hodnotilo jako špatnou nebo velmi špatnou 52,7% lékařů a 57,9% pacientů. Nicméně 75% lékařů a 68% pacientů hodnotilo snášenlivost STW 5 jako „dobrou“ a „velmi dobrou“. Ve skupině placeba byla odpovídající data 75% lékařů a 58% pacientů. U jednoho pacienta byl výzkumníkem hodnocen nežádoucí účinek jako v možném kauzálním vztahu k STW 5 (mírná nauzea). Nebyly dokumentovány klinicky významné změny laboratorních a klinických parametrů (Madisch et al., 2001).

Účinnost vs. placebo u 308 pacientů s funkční dyspepsií podle Římských kritérií II

Do další randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené studie, dokončené v roce 2003, bylo zahrnuto 308 pacientů s funkční dyspepsií podle nových Římských kritérií II a po 7-denním období bez léčby (washout fáze) bylo léčeno po dobu 8 týdnů [21]. Pacienti dostávali denně 3 x 20 kapek STW 5 nebo placebo. Primárním výstupním parametrem byla

změna GIS zaznamenávaného v den 0 a po 2, 4 a 8 týdnech léčby a také dvakrát během 6-měsíčního následného sledování.

Sekundárními parametry bylo celkové hodnocení účinnosti a snášenlivost, jakož i výskyt nežádoucích účinků a změn v laboratorních a klinických parametrech. Střední hodnota GIS na začátku léčby byla $11,0 \pm 3,4$ u skupiny STW 5 a $11,2 \pm 4,0$ u skupiny léčené placebem a snížila se na $4,1 \pm 4,5$ a $5,3 \pm 5,2$ v den 56. Tento rozdíl v léčebném účinku byl statisticky signifikantní ($p < 0,05$) (Obrázek 3).

Účinnost léčby hodnotilo jako „velmi dobrou“ 20,6% (STW5) a 10,8% (placebo) lékařů. 92,1% (placebo) a 84,4% (STW 5) pacientů hodnotilo snášenlivost jako „dobrou“ nebo „velmi dobrou“. Ve skupině STW 5 bylo hlášeno pět nežádoucích účinků s možných kauzálním vztahem k testované medikaci (bolest břicha/gastrointestinální bolest, přecitlivělost, alopecie, hypertenze, svědění). Žádný z těchto účinků nebyl závažný.

U klinických a laboratorních parametrů nebyly během období léčby dokumentovány žádné změny významné z hlediska bezpečnosti (v. Arnim et al., 2004).

Účinnost ve srovnání s prokinetikem cisapridem

Účinnost a snášenlivost STW 5 (Iberogast®) a výzkumného přípravku byla vyhodnocena a srovnána s prokinetikem cisapridem ve dvojitě zaslepené, randomizované studii s dvojitým placebem zahrnující 186 pacientů s funkční dyspepsií typu dysmotility. Po týdenním období bez léčby (washout fáze) byli pacienti randomizováni k léčbě buď STW 5, STW 5-II nebo cisapridem a dostávali denně 3 x 20 kapek buď STW 5 nebo STW 5-II plus 3x10 mg cisapridu-placeba nebo 3x10mg cisapridu plus 3x20 kapek STW5/STW 5-II placeba. Za šest měsíců po ukončení léčby bylo u pacientů, kteří byli na konci terapie bez příznaků, provedeno follow-up sledování. Změna GIS po průběhu léčby sloužila jako primární proměnná studie a změna byla testována na non-inferioritu.

Sekundárními parametry bylo hodnocení účinnosti a snášenlivosti léku lékařem a pacientem, jakož i dokumentace nežádoucích účinků a laboratorních a klinických parametrů.

Průměrné skóre příznaků na začátku terapie u STW 5/cisapridu/STW 5-II bylo srovnatelné: $14,3 \pm 4,7$, resp. $14,5 \pm 4,1$, resp. $14,4 \pm 4,0$ skórovacích bodů, po 28 dnech terapie $2,3 \pm 2,7$, resp. $3,6 \pm 4,0$, resp. $2,8 \pm 3,9$ skórovacích bodů. (Obrázek 4). Výsledky terapeutické odpovědi se tak signifikantně nelišily a byl potvrzen srovnatelný efekt obou účinných látek. Pacienti, kteří byli na konci léčby bez příznaků, zůstali během 6-měsíčního follow-upu bez recidivy, přičemž nebyly signifikantní rozdíly mezi skupinami (STW 5 16 ze 21, STW 5-II 12 ze 18, cisaprid 12 z 15).

Následně 96,7 % lékařů a 93,5% pacientů hodnotilo snášenlivost ST W 5 jako „velmi dobrou“ nebo „dobrou“, u STW 5 II 95,1% , resp. 90,3% a u cisapridu 90,5%, resp. 81%.

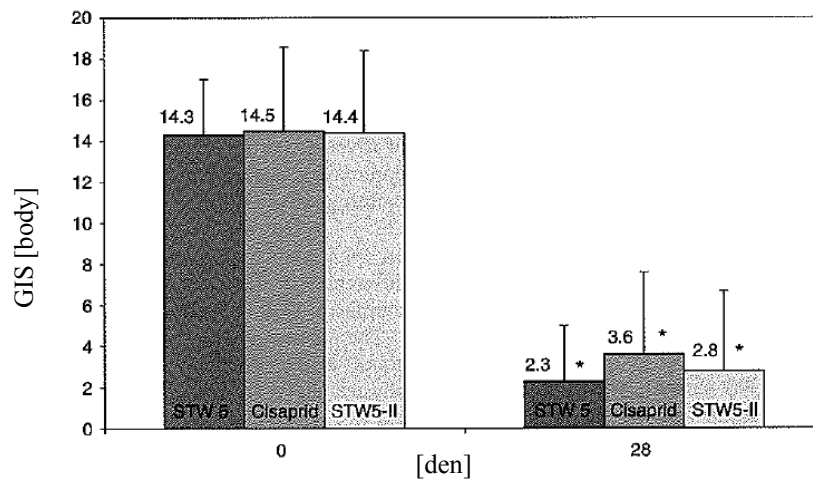
U skupiny STW 5 byly hlášeny 2 nežádoucí účinky klasifikované jako v možném vztahu k testované medikaci (břišní křeče, závratě, nauzea), u skupiny s cisapridem byl hlášen jeden nežádoucí účinek (průjem). Žádný z těchto účinků nebyl klasifikován jako závažný. Nebyly dokumentovány žádné významné změny v laboratorních nebo klinických parametrech (Röscher et al., 2002).

Sledování a analýzy

Abychom verifikovali klinická data, bylo provedeno několik analýz ze sdružených dat. K hodnocení STW 5 v denní praxi bylo provedeno postmarketingové sledování u 2267 pacientů v běžné lékařské praxi, retrospektivní sledování použití STW 5 u dětí pod 12 let věku a epidemiologická kohortová studie zahrnující STW 5 a metoklopramid v denní lékařské praxi.

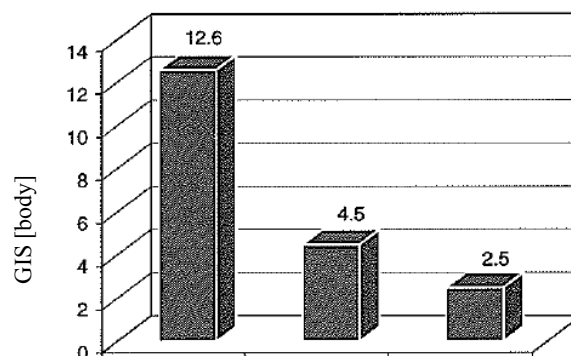
Postmarketingové sledování

Do postmarketingového sledování bylo zahrnuto dva tisíce dvě stě šedesát sedm pacientů s funkční dyspepsií. Pacienti byli hodnoceni pomocí GIS skóre na změnu příznaků během léčby po 2 týdnech a pokud to bylo možné, i po 4 týdnech terapie. Byl hodnocen výskyt nežádoucích účinků a také interakce s jinou medikací.



Obrázek 4. Změna skóre gastrointestinálních symptomů během 4 týdnů terapie STW 5, cisapridem nebo STW 5 II (Rösch et al., 2002).

Bylo značné zlepšení symptomů GIS. Celkem vzato, 27% pacientů bylo po jednom týdnu terapie bez příznaků a nevyžadovali další terapii (Obrázek 5). Průměrné zlepšení celkového skóre bylo 78%. Celkem 84% lékařů hodnotilo účinnost jako dobrou nebo velmi dobrou a u snášenlivosti to bylo 95%. Nebyly hlášené žádné nežádoucí účinky nebo interakce s jinou medikací (Sassin and Buchert, 2000).



Obrázek 5. Průměrné GIS u pacientů během léčby STW 5 při návštěvě 1 (začátek), po 1 týdnu (návšteva 2) a po 4 týdnech (návšteva 3) léčby.

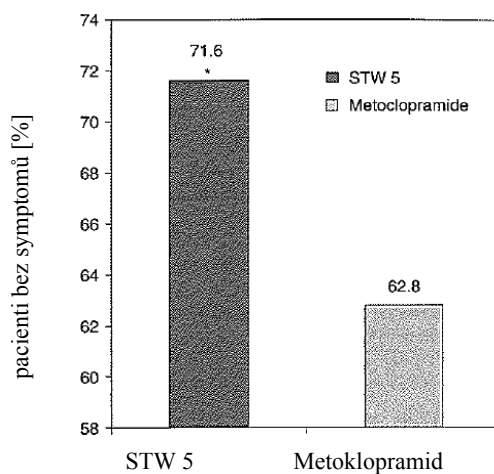
Farmakoepidemiologická kohortová studie – STW 5 ve srovnání s metoklopramidem v denní praxi

Restrospektivní sledování obsahovala data od 961 pacientů s funkční dyspepsií, kterým bylo podáváno STW 5 nebo většinou tekutý metoklopramid v doporučené dávce.

Hlavní výstupní proměnnou bylo množství pacientů bez příznaků po skončení terapie.

Sekundárními cíli bylo trvání pracovní neschopnosti během léčby, hodnocení snášenlivosti a hlášených nežádoucích účinků během terapie.

Bez příznaků bylo signifikantně více pacientů po léčbě STW 5 (71,6%) ve srovnání s metoklopramidem (62,8%), $p < 0.05$ (Obrázek 6). Trvání pracovní neschopnosti bylo signifikantně kratší u léčby STW 5 (medián 1 den) než u metoklopramidu (medián 3 dny) $p < 0,001$. Nicméně 90,0% lékařů hodnotilo snášenlivost STW 5 jako velmi dobrou ve srovnání s 70,6% u metoklopramidu. Během terapie STW 5 nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky. Během terapie metoklopramidem byly hlášeny u 5 pacientů nežádoucí účinky většinou ve spojení s centrálním nervovým systémem (vertigo, závrať) (Hanisch et al., 2005).



Obrázek 6. Pacienti, kteří byli bez příznaků po léčbě STW 5 (Iberogast®) nebo metoklopramidem; $p < 0.05$.

Retrospektivní sledování – léčba dětí do 12 let věku

Během 2 retrospektivních sledování byla hodnocena u více nežli 42 000 dětí do 12 let věku data týkající se účinnosti, snášenlivosti a dávkování stejně jako interakcí a nežádoucích účinků.

Účinnost byla lékaři hodnocena jako velmi dobrá nebo dobrá u 96,8%, respektive 87,5%. Snášenlivost byla lékařem hodnocena jako dobrá a velmi dobrá u celkem 98% dětí. Dětem bylo podáváno STW 5 většinou v dávkování doporučeném v návodu pro uživatele v závislosti na věku. Nebyly dokumentovány nežádoucí účinky s možným nebo pravděpodobným vztahem k testované medikaci. Nebyly hlášeny žádné interakce [25].

Metaanalýzy

Signifikantní nadřazenost léčby funkční dyspepsie: celková účinnost a účinnost u nejvíce obtěžujících příznaků

Množství nezávislých kontrolovaných studií prokázalo klinickou účinnost STW 5 (Iberogast®).

K určení celkové terapeutické účinnosti STW 5 v léčbě funkční dyspepsie byly nicméně provedeny dvě metaanalýzy. Gundermann et al, 2004 analyzovali sloučená data z kontrolovaných studií na STW 5 a výsledky potvrdily signifikantně nadřazenou celkovou účinnost v léčbě pacientů s funkční dyspepsií ve všech studiích ($p < 0.0001$) vs. placebo. (Gundermann et al., 2004a,b).

Tabulka 2. Množství nežádoucích účinků hodnocené jako v možném nebo pravděpodobném příčinném vztahu k STW 5 v klinických studiích, retrospektivních hodnoceních a spontánních hlášeníh během uvedení na trh.

| Klinická studie/sledování (indikace) | Počet pacientů léčených pomocí STW 5 | Počet nežádoucích účinků hodnocených jako v možném nebo pravděpodobném kauzálním vztahu k STW 5 |
|--|--|--|
| 4 kontrolované studie (funkční dyspepsie) | 320 | 10 |
| 12 otevřených klinických studií, jedno postmarketingové sledování (gastrointestinální onemocnění, funkční dyspepsie) | 2 554 | 10 |
| 2 retrospektivní sledování u dětí do 12 let (funkční gastrointestinální onemocnění, funkční dyspepsie) | 24 003 | - |
| 1 retrospektivní kohortová studie (funkční dyspepsie) | 490 | - |
| Pacientů léčených v Německu, nežádoucích účinků (spontánních hlášení) od uvedení na trh | >20 000 000 | 18 |

Druhá metaanalýza se zaměřovala na terapeutický účinek STW 5 u komplexu symptomů, které pacienty nejvíce obtěžovaly. V této analýze Melzer et al. (2004) potvrdil signifikantní nadřazenou účinnost STW 5 vs. placebo ve zlepšení komplexu nejvíce obtěžujících symptomů (Melzer et al., 2004). Obě analýzy tak poskytly další na důkazech založené potvrzení účinnosti tohoto fytofarmaka v léčbě funkční dyspepsie.

Snášelnivost a bezpečnost

Snášelnivost STW 5 byla dokumentována jako velmi dobrá. Ve všech placebem kontrolovaných studiích byla snášelnivost STW 5 hodnocena jako „dobrá“ nebo „velmi dobrá“ u více než 80% pacientů a nelišila se od placebo. Nevyskytly se významné změny laboratorních nebo klinických parametrů zaznamenané v těchto studiích během léčby STW 5 a dokumentované nežádoucí účinky neposkytly východisky pro předpokládané systémové vedlejší účinky nebo interakce, respektive pro STW 5. Dokumentace spontánních hlášení od uvedení na trh potvrdila dále velmi dobrou snášelnivost a bezpečnostní profil STW 5 (Tabulka 2).

Závěr

Na základě těchto dat docházíme k závěru, že rostlinný lék STW 5 je účinná a bezpečná terapeutická možnost v léčbě symptomů funkční dyspepsie. Je tímto pozoruhodné, že rostlinný lék ukázal účinnost velmi konzistentně ve všech studiích, což bylo následně potvrzeno prostřednictvím výsledků dvou metaanalýz. Je pozoruhodné, že velikost vzorku na větev léčby obvykle nepřekročila 200, což je v kontrastu k trendu zaměřeném směrem ke studiím na několika stovkách pacientů. Vedle statistické signifikance toto může sloužit jako argument pro klinickou významnost účinků léčby.

Rostlinné léky jsou získávány z různých rostlin a obsahují komplexní extrakty s velkým množstvím různých aktivních látek. Zatímco existuje pouze omezené množství přímých srovnání s konvenčně chemicky definovanými léky, kombinace extraktů s různými gastrointestinálními aktivními ingrediencemi se jeví u heterogenní onemocnění typu funkční dyspepsie jako výhodná. Klinická účinnost tohoto složeného rostlinného přípravku zpochybňuje současný trend vysoce cílených navržených léků, které jsou obvykle zacíleny na jednu receptorovou populaci, přičemž nebylo prokázáno, že jediná receptorová skupina hraje v kontrole symptomů zásadní úlohu. Rostlinný přípravek STW 5 se používá v léčbě pacientů s gastrointestinálními onemocněními více než 40 let. Existuje obecný trend směrem k molekulám léků navrženým tak, aby cílily na jeden receptor. Přímá srovnání STW 5 (Iberogast®) s nejnovějšími lékovými objevy chybějí. Nicméně je pozoruhodné, že všechny studie s rozumnými velikostmi vzorků ukázaly robustní účinnost. Naopak, mnoho nových chemicky definovaných objevů nepotvrdilo konzistentní nadřazenost a zisk nad placebem byl obvykle velmi malý, což vyžadovalo větší populační vzorky, aby se dosáhlo statistické signifikance. Vysvětlením může být, že takové onemocnění jako je funkční dyspepsie s pravděpodobně se účastnícím větším počtem mechanismů bude pravděpodobně lépe odpovídat na léčbu zacílenou na více cílů než na léčbu zaměřenou na jeden cíl.

LITERATURA

Allescher, H., 2006. Functional dyspepsia – a multicausal disease and its therapy. *Phytomedicine* 13 (Suppl. V), 2–11.

Bleimann, H., Hartmann, R., 1983. Therapie gastrointestinaler Funktionsstörungen mit Iberogast. *Kassenarzt* 23 (25), 52–59.

Bremer, W., Fischer, F., Nicolay, K., 1983. Gastrointestinale Erkrankungen – Therapie mit Iberogast. *Z. Allgemeinmed* 59 (30), 1706–1709.

Brückel, M.H., Gisevius, G., 1984. Bei funktionellen Magenbeschwerden hilft Iberis amara. *Ärztliche Praxis* 36 (21), 494.

Buchert, D., 1994. Wirkung einer fixen Kombination bei gesicherter Non-Ulcus-Dyspepsie. *Z. Phytother.* 15, 24–25.

Gschossman, J.M., Haag, S., Holtmann, G., 2001. Epidemiological trends of functional gastrointestinal disorders. *Dig. Dis.* 19, 189–194.

Gundermann, K.-J., Godehardt, E., Ulbrich, M., 2004a. Wirksamkeit eines pflanzlichen Kombinationspräparates bei funktioneller Dyspepsie. Metaanalyse randomisierter Doppelblind Studien auf Basis eines validen gastrointestinalen Symptomprofils. MMW-Fortschr. Med. 146, No. 33/34.

Gundermann, K.-J., Vinson, B., Hänicke, S., 2004b. Die funktionelle Dyspepsie bei Kindern – eine retrospektive Studie mit einem Phytopharmakon. Päd (10), 1–6.

Hanisch, J., Bock, P., Vinson, B., 2005. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von STW 5 versus Metoclopramid oral bei funktioneller Dyspepsie unter Praxisbedingungen. Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; 111 Internistenkongress, Wiesbaden, Abstractband.

Hölscher, H.J., 1984. Therapie unspezifischer Magen-Darm-Beschwerden bei älteren Patienten. Therapiewoche 34, 657–659.

Holtmann, G., Gschossmann, J., Mayr, P., Talley, N.J., 2002. A randomized placebo-controlled trial of simethicone and cisapride for the treatment of patients with functional dyspepsia. Aliment. Pharmacol. Ther. 16, 1641–1648.

Holtmann, G., Adam, B., Grote, E., Saadat-Gilani, K., Vinson, B., 2004. Validation of the Gastrointestinal Symptom Score (GIS) in patients with functional dyspepsia. Gastroenterology 126 (4), A441.

Illing, G., Sajthy, G., 1984. Zur antiemetischen Wirkung von Iberogasts. Kassenarzt 17, 46–49.

Mac Lean, N., Hübner-Steiner, U., 1985. Behandlung gastrointestinaler Beschwerden aufgrund von Arzneimittelunverträglichkeit mit dem Phytotherapeutikum Iberogasts. Gastro-Entero-Hepatology 3 (6), 3–8.

Mac Lean, N., Hübner-Steiner, U., 1987. Behandlung arzneimittelbedingter Magen-Darm-Beschwerden. Fortschr. Med. 105 (12), 239/75–242/78.

Madisch, A., Melderis, H., Mayr, G., Sassin, I., Hotz, J., 2001. A plant extract and its modified preparation in functional dyspepsia. Z. Gastroenterol. 39, 511–517.

Melzer, J., Rösch, W., Reichling, J., Brignoli, R., Saller, R., 2004. Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with STW 5 (Iberogast). Aliment. Pharmacol. Ther. 20, 1–9.

Nicolay, K., 1984. Funktionelle Gastroenteropathien im therapeutischen Blind-Vergleich von Metoclopramid mit dem Phytopharmakon Iberogasts. *Gastro-Entero-Hepatol.* 2, 24–28.

Ohms, P., 1983. Jeden Tag Tabletten: Wie lange macht der Magen mit. *Ärztliche Praxis* 35 (99), 3109–3110.

Rösch, W., Vinson, B., Sassin, I., 2002. A randomized clinical trial comparing the efficacy of a herbal preparation STW5 with the prokinetic drug cisapride in patients with dysmotility type of functional dyspepsia. *Z. Gastroenterol.* 40, 401–408.

Saller, R., Pfister-Hotz, G., Iten, F., Melzer, J., Reichling, J., 2002. Iberogast: a modern phytotherapeutic combined herbal drug for the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract (dyspepsia, irritable bowel syndrome)-from phytomedicine to “evidence based phytotherapy”. A systematic review. *Forsch. Komplementärmed.* 9, 1–20.

Sassin, I., Buchert, D., 2000. Efficacy and tolerability of the herbal preparation Iberogast in the therapy of functional dyspepsia. *Phytomedicine* 7 (Suppl. II), 91–92, (69P).

Sporrer, M., 1984. Phytotherapie bei gastrointestinalen Beschwerden. *Medica* 5, A38.

Steimer, P., 1983. Iberogast-Therapie in der Gastroenterologie Therapeutischer Erfahrungsbericht. *Der Krankenhausarzt* 56, 1005–1008.

Talley, N.J., Silverstein, M.D., Agreus, L., et al., 1998a. AGA technical review: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 114, 582–595.

Talley, N.J., Meineche-Schmidt, V., Pare, P., et al., 1998b. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment. Pharmacol. Ther.* 12, 1055–1065.

v. Arnim, U., Peitz, U., Schumacher, M., Martens, A., Berger, D., Berger, H., Vinson, B., Malfertheiner, P., 2004. Efficacy and tolerability of the phytopharmakon STW 5 compared to placebo for treatment of patients with functional dyspepsia: a randomized, double blind multicenter study. 12th United European Gastroenterology Week, Prague;

Book of Abstracts