

Možnosti farmaceutické péče u pacientů se systémovou sklerodermií

Lucie Hromádková

Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Nemocniční lékárna, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem

Systémová sklerodermie je vzácné chronické onemocnění pojivové tkáně. Přístup k pacientovi by měl být komplexní a individualizován dle klinické manifestace nemoci. Léčebné možnosti jsou prozatím pouze symptomatické a vycházejí z doporučení Evropské ligy proti revmatismu. Farmakoterapii lze podporovat dodržováním některých nefarmakologických a režimových opatření. Rolí farmaceuta je především edukace pacienta, identifikace a řešení lékových problémů a podpora adherence k léčbě.

Klíčová slova: systémová sklerodermie, terapie, revmatické nemoci.

Possibilities of pharmaceutical care in patients with systemic sclerosis

Systemic sclerosis is a rare chronic connective tissue disease. Approach to the patient should be comprehensive and individualized according to the clinical manifestation of the disease. Treatment options are still only symptomatic and are based on the European League Against Rheumatism recommendations. Pharmacotherapy should be further encouraged with non-pharmacological and lifestyle changes. The role of the pharmacist is especially in patient education, in identification and management of drug problems and in increasing adherence to treatment.

Key words: systemic sclerosis, therapy, rheumatic diseases.

Prakt. lékáren. 2014; 10(2): 74–76

Úvod

Cílem předkládaného článku je představit čtenářům jedno z méně se vyskytujících revmatických onemocnění, systémovou sklerodermii. Snahou je shrnout vhodná nefarmakologická opatření a současné možnosti farmakoterapie a nastínit možné způsoby zapojení farmaceuta do péče o pacienty s touto nemocí.

Systémová sklerodermie (SSc) je vzácné chronické autoimunitní onemocnění (prevalence 3–25 případů na 100 tisíc obyvatel) (1), které se řadí do skupiny tzv. nemocí pojivové tkáně. Příčina vzniku SSc zůstává neznámá, i když se podobně jako u příbuzných revmatických nemocí předpokládá určitý podíl genetické predispozice spolu s vlivy prostředí. Klinický obraz nemoci, její průběh, rozsah postižení a prognóza se mohou u jednotlivých pacientů významně lišit. V patofyziologii SSc se uplatňují tři základní pochody: autoimunitní zánět, orgánová fibróza a postižení cév.

Nejtypičtějšími příznaky SSc, od kterých je odvozen název onemocnění, jsou kožní projevy. Vyskytují se u většiny pacientů. Zpočátku bývá patrný difúzní edém kůže, po jehož odeznění je kůže tuhá, lesklá a ztluštělá. Na kůži můžeme dále pozorovat barevné změny na podkladě Raynaudova fenoménu, který se často objevuje i daleko dříve, než je stanovena samotná diagnóza SSc. Při Raynaudovu fenoménu dochází k neadekvátní reakci cév na chlad následované

sníženým prokrvením dané oblasti. Pacient při atace obvykle pociťuje brnění či mravenčení a velmi častá je bolest nebo necitlivost postižené oblasti. Kůže postižená sklerodermií je náchylná k tvorbě defektů a akrálních ulcerací, které se díky přítomné ischemii špatně hojí a mohou přecházet v nekrózy. Na kůži někdy dále pozorujeme teleangiektázie a podkožní kalcifikace, obličej bývá maskovitý s typickou mikrostomií a radiálním rýhováním kolem úst. Kožní projevy bývají pro pacienta velmi nepříjemné, a to jak z důvodu omezení hybnosti postižené části a vysoké bolestivosti při rozvoji digitálních ulcerací, tak i z důvodu estetického. Bohužel nejsou jedinou manifestací SSc. Nejčastější příčinou smrti bývá postižení vnitřních orgánů, především plic. Postižení plic intersticiální plicní fibrózou (IPF) se projevuje progredující námahovou dušností, ke které se někdy přidává i suchý kašel. Špatnou prognostickou známkou je rozvoj plicní arteriální hypertenze (PAH) s následným vznikem pravostřanného srdečního selhání. Srdce může být postiženo i vlastním fibrotizujícím procesem, který pak většinou vede ke vzniku arytmií či kardiomyopatie. Časté a obtěžující je postižení gastrointestinálního traktu (GIT) projevující se např. dysfagií, pyrózou, gastroezofageálním refluxem, malabsorbci či střídavými stolicemi. SSc může postihovat i další orgány (např. ledviny) a často je provázena i celkovými obtížemi (např. zvýšená únavnost, bolesti kloubů).

Nefarmakologická opatření

Farmakoterapii SSc je dobré podpořit vhodnými nefarmakologickými opatřeními, o jejichž možnostech by měl farmaceut pacienta informovat a motivovat jej k jejich dodržování. K nefarmakologickým opatřením patří především určité preventivní kroky, které ač nevedou přímo k vyléčení nemoci, mohou zmírnit pacientovy obtíže a usnadnit jeho život se SSc. Většina z těchto opatření je zcela logických vzhledem k charakteru obtíží při SSc.

Základní a velmi důležitou prevencí atak Raynaudova fenoménu je minimalizace expozice chladu a udržování těla, především končetin, v teple. Pacienti by se měli vyhnout chladnému prostředí, dotyku s chladnými či zmrzlými předměty (studená voda, sníh, manipulace s potravinami z mrazáku) a v zimních měsících se pečlivě chránit vhodným zimním oblečením (rukavice, kvalitní zimní boty). Významným krokem je zanechání kouření. Přestože se v klinických hodnoceních kouření nejevilo jako rizikový faktor vzniku SSc (2, 3), je negativně asociováno téměř se všemi vaskulárními, gastrointestinálními a respiračními parametry pacienta se SSc (4). Role farmaceuta při odvykání kouření spočívá především v edukaci a motivaci pacienta, v poskytnutí informací o možnostech léčby ze závislosti na tabáku, případně v pomoci stanovit individuální plán odvykání a nalézt příslušná specializovaná centra.

Farmaceut by měl být rovněž schopen poradit pacientovi při výběru vhodného přípravku k péči o pokožku a poskytnout mu informace, jak o pokožku správně pečovat. Vhodné je varovat se častého kontaktu s klasickými mýdly a čistícími prostředky, které způsobují nadměrné vysušování pokožky podporující vznik kožních defektů a ulcerací. Účelné je naopak použití hydratačních krémů a mýdel, koupelových olejů a emoliencií, např. krémů s obsahem lanolinu. Při výskytu kožních defektů je vhodné jejich pečlivé ošetřování s cílem zabránit infekci – udržovat postiženou oblast v teple (zajištění krevní cirkulace), v případě výskytu infekce používat antiseptické přípravky nebo lokální přípravky s antibiotikem. Pokud jsou ruce postiženy sklerodaktylií, měla by péče rovněž zahrnovat pravidelné cvičení zaměřené na udržení rozsahu pohybu a ohebnosti kloubů (5).

Zhoršená jemná motorika prstů, ať už způsobená sklerodaktylií, vysokou bolestivostí přítomných defektů či atakou Raynaudova fenoménu, může kromě běžných denních činností ztížit i manipulaci s léčivými přípravky a dalšími prostředky. Nevhodná léková forma a ztížená aplikace tak mohou být příčinou nonadherence k léčbě. Problematickým se může stát i samotné vyjmutí tablety z blistry či otevření lékovky. Farmaceut by měl při konzultaci s pacientem tyto problémy odhalit a řešit. Je-li to možné, snažíme se vybrat pro pacienta co nejsnadněji obsluhovatelný přípravek, případně vhodný dávkovač usnadňující manipulaci s léčivými přípravky. Na volbu vhodné lékové formy je dobré myslet i ve vztahu k postižení GIT (např. preference tekutých lékových forem u pacientů s poruchou polykání) a na možnou přítomnost malabsorpce, kdy monitorujeme nejen stav výživy, ale i účinnost podávaných léčiv (hodnocením klinického efektu, kontrolou laboratorních parametrů, monitorováním hladin apod.)

V případě postižení dolního jícnového svěrače a výskytu refluxu žaludečního obsahu a pyrózy by měl farmaceut kromě základní farmakologické léčby (viz dále) doporučit pacientovi restriktci faktorů přispívajících ke snížení tonu svěrače (např. tučná a kořeněná jídla, čokoláda, káva, alkohol, kouření). Pokud se projevy horší po ulehnutí, může pomoci vyvýšení horní poloviny těla (6).

Farmakoterapie

Současná farmakoterapie SSc se opírá o výsledky výzkumů skupiny EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and Research Group). V roce 2009 byly tyto výsledky shrnuty a Evropskou li-

gou proti revmatismu (EULAR; European League Against Rheumatism) byla formulována doporučení pro léčbu SSc (7). Vzhledem k nedostatku důkazů v některých oblastech byla tato doporučení doplněna i názory expertů.

Úkolem farmaceuta při farmakoterapii pacientů se SSc je především identifikace a řešení lékových problémů a jejich prevence, protože polypragmázie je velmi častá. Kromě již zmíněných nefarmakologických opatření a edukace pacienta by měl farmaceut podpořit dosažení žádoucího efektu léčby poskytnutím dostatečných informací o léčbě, její strategii, možnostech a cílech, o správném užívání léčiv a také posilováním adherence k léčbě. Z našich dat vyplývá, že nonadherence je u pacientů se SSc aktuálním problémem, který však zatím nelze jednoznačně predikovat (8). Kromě problémů s aplikací uvedených výše může k nonadherenci pacientů se SSc přispívat i chronický charakter nemoci, ne vždy jasně patrné výsledky léčby, pověst užívaných léčiv (kortikoidy, imunosupresiva) a obava z jejich nežádoucích účinků. Při správně vedeném hovoru s pacientem by měl farmaceut konkrétní příčinu nonadherence identifikovat a individuálně řešit.

Farmakoterapii používanou u SSc lze rozdělit na celkovou a orgánově specifickou. Základní patofyziologický proces SSc se stále nedaří ovlivnit a celková léčba tak zatím stojí spíše v pozadí a je předmětem intenzivního bádání. Zkoumal se např. vliv látek úspěšných u příbuzných revmatických nemocí (nespecifická imunosupresiva, biologická léčba, kortikoidy). Tyto postupy se bohužel v celkovém ovlivnění SSc zatím ukázaly být málo účinné, avšak některé látky našly své uplatnění v léčbě konkrétních projevů SSc (viz dále) (7, 9, 10). Slibný se zdá být vývoj v oblasti selektivní inhibice fibrózy, kdy v cestě fibrogenese bylo nalezeno mnoho cílových míst. Jednou z takových látek je imatinib, který zatím úspěšně prošel druhou fází klinického výzkumu (11). Vyslovení závěrů o jeho uplatnění v léčbě SSc by však bylo předčasné. I přes dosavadní neúspěch celkové léčby došlo v poslední době k významným pokrokům v ovlivnění konkrétních klinických projevů SSc. Orgánově specifická terapie se tak v léčbě SSc stala dominantní a bude shrnuta v následujícím textu, který vychází ze současných doporučení EULAR (7).

Ovlivnění vaskulárních projevů

Léčba vaskulárních komplikací je stěžejní oblastí symptomatické léčby SSc. Na základě výsledků klinických hodnocení se zde uplatňují především analoga prostacyklinů (prostanoidy),

antagonisté endotelinových receptorů, inhibitory fosfodiesterázy a blokátory kalciových kanálů (BKK).

V případě Raynaudova fenoménu jsou lékem první volby BKK dihydropyridinového typu, které stejně jako intravenózně podávané prostanoidy (např. alprostadil) prokázaly pozitivní působení na snížení frekvence a závažnosti ischemických atak (12). Oproti prostanoidům je výhodná jejich jednoduchá perorální aplikace a nižší ekonomické náklady. Intravenózní prostanoidy, u kterých byl pozorován jen o něco málo vyšší efekt než u BKK a rovněž vyšší efekt oproti perorálním prostanoidům, se pak uplatňují především u těžších forem Raynaudova fenoménu (13, 14). Kromě BKK a prostanoidů jsou v praxi někdy používány i další látky, které se zdají být u některých pacientů efektivní, ač rozsáhlejší klinická hodnocení jasně prokazující jejich efekt většinou chybí. Jedná se např. o protidišticková léčiva, statiny, nitráty, antioxidanta, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) či sartany (7).

V léčbě aktivních digitálních ulcerací jsou doporučenou terapií intravenózní prostanoidy, které v klinických hodnoceních při porovnání s placebem signifikantně snižovaly počet ulcerací a podporovaly hojení ischemických lézí (15). BKK byly s ohledem na prevenci a léčbu digitálních ulcerací studovány méně. Další látkou, která sice nebyla v klinických hodnoceních efektivní v léčbě aktivních digitálních ulcerací, zato však prokázala schopnost prevenovat tvorbu nových ulcerací, je bosentan, antagonist endotelinových receptorů (ETA) (16). Dle doporučení EULAR by jeho nasazení mělo být zváženo u pacientů s difúzní formou SSc s mnohočetnými digitálními ulceracemi po selhání předešlé terapie BKK a prostanoidy (7).

Vazodilatační látky se velmi významně uplatňují i v léčbě PAH. Zlepšení funkční zdatnosti, třídy funkčního postižení a hemodynamických parametrů bylo prokázáno po podání antagonistů ETA (bosentan, sitaxentan) a kontinuálně aplikovaných prostanoidů (epoprostenol) (17, 18). Výhodou antagonistů ETA je především menší riziko nežádoucích účinků a jejich jednoduchá perorální aplikace spojená s nižšími náklady. Kontinuálně podávané prostanoidy jsou proto určeny spíše pro těžší a rezistentní formy PAH. Další alternativou v léčbě PAH jsou inhibitory fosfodiesterázy 5, především sildenafil. Sildenafil v klinických hodnoceních prokázal podobný účinek jako antagonisté ETA či prostanoidy, avšak vzhledem k tomu, že oproti nim nebyl tak rozsáhle studován, měl by být zvážen

především u pacientů, u nichž selhala léčba bosentanem či jej netolerovali (7). Výsledky klinických hodnocení s tadalafillem zatím přinášejí spíše nejednotné závěry.

Léčba intersticiální plicní fibrózy

Dle výsledků klinických hodnocení lze IPF ovlivnit některými nespecifickými imunosupresivy. Účinek byl potvrzen především u cyklofosfamidů, a to jak u jeho perorální, tak i intravenózní formy (19, 20). Vzhledem k nižšímu riziku nežádoucích účinků po intravenózních pulzech je tento způsob v současné době preferován. Dávka a trvání léčby by měly být vždy stanoveny přísně individuálně, stejně tak jako potenciální přínos léčby ve vztahu k možným rizikům. Další látkou studovanou ve vztahu k IPF je azathioprin. Zkoumán byl především jeho efekt na IPF po indukční léčbě cyklofosfamidem, výsledky jsou však protichůdné. Někteří odborníci vkládají naději do imunosupresiva mykofenolátu mofetilu, který by mohl do budoucna být bezpečnější alternativou cyklofosfamidů. Klinická hodnocení u SSc prokazující jeho účinek však chybí.

Ovlivnění kožních změn

Kožní projevy jsou druhou oblastí uplatnění nespecifických imunosupresiv. Klinická hodnocení ukázala zlepšení kožního skóre v časně fázi difuzní formy SSc po podávání methotrexátu, vliv na orgánovou manifestaci však nebyl pozorován žádný (21). Methotrexát (dávkován 1x týdně) by proto měl být dle doporučení EULAR zvažován právě k ovlivnění kožních změn, a to u časně difuzní formy SSc. Podobný pozitivní efekt na kožní projevy byl pozorován i u dalších imunosupresiv, jako je azathioprin, cyklofosfamid, mykofenolát mofetil či cyklosporin. Tyto látky však zatím nebyly tak intenzivně studovány.

Řešení ostatních problémů

Použití léčiv k prevenci a léčbě gastrointestinálních problémů u pacientů se SSc je většinou založeno na názorech expertů, kteří i přes absenci randomizovaných klinických hodnocení u SSc věří v jejich přínos. V případě prevence a léčby gastroezofageálního refluxu se doporučenou terapií logicky staly inhibitory protonové pumpy, v případě poruch motility prokinetika a při mal-

absorpci způsobené bakteriálním přerůstáním antibiotika, příp. jejich rotace (7).

Situace je obdobná i v případě léčby sklerodermické renální krize, kde se experti shodují na přínosu ACEI (7). Retrospektivní klinická hodnocení naopak upozorňují na zvýšené riziko sklerodermické renální krize při užívání kortikoidů, a to především v počátku nemoci při dávkách > 15mg prednisonu či ekvivalentu denně (22). Experti se zároveň domnívají, že nízké dávky kortikoidů (do 10 mg/den prednisonu) by mohly být prospěšné v časném edematózním stadiu kožního postižení nebo u přítomné artritidy. Klinická hodnocení potvrzující účinnost kortikoidů v léčbě orgánového postižení u SSc však chybí a jejich používání u pacientů se SSc je proto stále kontroverzní otázkou.

Závěr

I přes nové možnosti, které medicína v současné době má, je terapie SSc stále limitovaná a SSc tak zůstává i nadále nevyléčitelnou nemocí. Neustálý výzkum a pokroky ve znalostech patogeneze této nemoci a ve vývoji nových látek však mohou být nadějí pro pacienty se SSc.

Literatura

- Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis and related diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 557–561.
- Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(4): R133.
- Chaudhary P, Chen X, Assassi S, et al. Cigarette smoking is not a risk factor for systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63(10): 3098–3102.
- Hudson M, Lo E, Lu Y, et al. Cigarette smoking in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63(1): 230–238.
- Mayes MD, Ho KT. Understanding and managing scleroderma. *Scleroderma foundation*. [online] [cit. 2013-12-19]. Dostupný na WWW: <<http://www.scleroderma.org/site/DocServer/UandM.pdf?docID=326>>.
- Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009; 48(Suppl 3): iii36–39.
- Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 620–628.
- Hromádková L, Soukup T, Cermáková E, Vlček J. Drug compliance in patients with systemic scleroderma. *Clin Rheumatol* 2012; 31(11): 1577–1583.
- Hunzelmann N, Moinzadeh P, Ekkehard G, et al. High frequency of corticosteroid and immunosuppressive therapy

in patients with systemic sclerosis despite limited evidence for efficacy. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R30.

- Quillinan NP, Denton CP. Disease-modifying treatment in systemic sclerosis: current status. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 636–641.
- Spiera RF, Gordon JK, Mersten JN, et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 1-year, phase IIa, single-arm, open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1003–1009.
- Thompson AE, Shea B, Welch V, et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1841–1847.
- Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Iloprost and ciproprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 1998; 2: CD000953.
- Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study. *BMJ* 1989; 298: 561–564.
- Wigley FM, Seibold JF, Wise RA, et al. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1992; 19: 1407–1414.
- Seibold JR, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan prevents occurrence but does not speed healing of digital ulcers in patients with systemic sclerosis (SSc). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 4057.
- Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effect of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119–1123.
- Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425–493.
- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655–2666.
- Hoyle RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3962–3970.
- Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1351–1358.
- Steen VD, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1613–1619.

Článek přijat redakcí: 5. 1. 2014

Článek přijat k publikaci: 9. 3. 2014

PharmDr. Lucie Hromádková, Ph.D.

Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 37/2, 150 30 Praha 5
Nemocniční lékárna, Masarykova nemocnice,
Sociální péče 3 316/12A, 400 11 Ústí nad Labem
lucie.hromadkova@homolka.cz