

Farmaceutická péče u pacientů s idiopatickými střevními záněty

Petr Červený

Ústavní lékárna FN Plzeň Bory

Idiopatické střevní záněty jsou chronické zánětlivé procesy postihující primárně sliznici střeva. Chronický průběh onemocnění je typický střídáním klidových fází s akutními vzplanutími choroby. Idiopatické střevní záněty jsou onemocnění s narůstající závažností vzhledem k růstu incidence, chronicitě, obtížné terapeutické ovlivnitelnosti a dominanci ve vysoce produktivním věku. Základem konzervativní terapie zůstávají preparáty kyseliny 5-aminosalicylové (5-ASA), kortikosteroidy, imunosupresiva a antibiotika. Cílem léčby je navození remise, její udržení a zlepšení kvality života pacienta. Předmětem tohoto sdělení je shrnutí dosavadních terapeutických možností a aplikace farmaceutické péče u pacientů s idiopatickými střevními záněty.

Klíčová slova: idiopatické střevní záněty, Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, mesalazin, farmaceutická péče.

Pharmaceutical care in patients with inflammatory bowel disease

Inflammatory bowel diseases are chronic inflammatory processes, primarily affecting the intestinal mucosa. The chronic course of the disease is characterized by periods of remission alternating with acute flare-ups of the disease. Inflammatory bowel diseases are conditions with an increasing severity given their growing incidence, chronic nature, difficult therapeutic management, and predominance in the highly productive age. Preparations of 5-aminosalicylic acid (5-ASA), corticosteroids, immunosuppressants, and antibiotics remain the mainstay of conservative treatment. The goal of the treatment is remission induction, its maintenance, and improvement in the quality of life of the patient. The paper aims to summarize the existing therapeutic options and discuss administration of pharmaceutical care in patients with inflammatory bowel disease.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, mesalazine, pharmaceutical care.

Prakt. lékař. 2014; 10(1): 26–29

Definice, etiopatogeneze a klinické projevy idiopatických střevních zánětů

Idiopatické střevní záněty (ISZ) jsou onemocněním charakterizovaným chronickým zánětlivým procesem, primárně postihujícím střevní sliznici. Dlouhodobý a chronický průběh onemocnění je typický střídáním klidových fází (remise) s akutními fázemi vzplanutí choroby (relapsy). Do skupiny idiopatických střevních zánětů je řazena ulcerózní kolitida (UC), Crohnova nemoc (CN) a tzv. neurčitá kolitida. Etiologie ISZ je stále víceméně nejasná. V současné době je nejvíce akceptován názor, že ISZ vznikají v důsledku porušení slizniční rovnováhy mezi imunitním systémem střeva a lumenálním antigenním potenciálem mikrobiální a potravinovým. Svoji roli hrají i hereditární faktory (1, 2).

Makroskopicko-morfologické znaky obou nemocí se liší v několika bodech. UC postihuje přednostně konečník a v některých případech i jeho přilehlou část – tračník. Zánětlivé změny postihují sliznici a submukózu, k poškození svaloviny ani serózy nedochází. CN postihuje jeden nebo více úseků tenkého nebo tlustého střeva, nebo obou. Zánětlivé změny postihují všechny vrstvy střevní stěny. Vzácně mohou být postiženy i jiné úseky trávicí soustavy (1, 2).

Ulcerózní kolitida se nejčastěji projevuje bolestivým nucením na stoličce s vyprazdňová-

ním krve a hlenu. U nemocných s rozsáhlým postižením tlustého střeva jsou vedle tenesmů přítomny krvavé průjmy. Až u pětiny nemocných se v průběhu nemoci objevují vzdálené komplikace, které jsou imunologicky zprostředkovány. Jde například o zánětlivé postižení očí (episkleritida), kůže (*pyoderma gangrenosum*), kloubů (enteropatická artritida). Klinické projevy Crohnovy nemoci závisí na lokalizaci, rozsahu a aktivitě choroby. Obvyklé jsou bolesti břicha, průjmy a váhový úbytek. Je-li postiženo tlusté střevo, jsou příznaky podobné jako u UC, tj. průjmy s příměsí krve a hlenu. Často jsou v těchto případech ještě přítomny hnisavé projevy v perianální lokalizaci a (nebo) postižení řitního kanálu. U nemocných, u kterých je choroba lokalizovaná na tenké střevo, je v popředí klinického obrazu neprospívání, bolesti břicha a stavy porušené střevní průchodnosti. Mimostřevní projevy jsou u nemocných s CN podobné jako u nemocných s UC (1, 2).

Farmakoterapie idiopatických střevních zánětů

Základním cílem konzervativní terapie je co nejrychlejší navození remise, zabránění návratnosti choroby a předcházení vzniku komplikací, resp. udržení dlouhodobé remise choroby. Jedná se o terapii symptomatickou, která zasahuje pouze do určité fáze probíhajícího zánětu,

nikoliv o léčbu kauzální. Ideální terapie by měla být bezpečná, jednoduše aplikovatelná a samozřejmě dostupná (1–3).

Aminosalicyláty

Sulfasalazin

Sulfasalazin je historicky prvním preparátem z této skupiny zavedeným do léčby. Je koncipován jako kombinace derivátu kyseliny acetylsalicylové (5-ASA – mesalazin, v angloamerické literatuře mesalamin) a sulfonamidu sulfapyridinu. Po p. o. podání přechází sulfasalazin do tlustého střeva, kde je mikrobiálním štěpením diazovazby rozkládán na své dvě složky (5-ASA a sulfapyridin). Sulfapyridin je zdrojem nesnášenlivosti a toxických účinků sulfasalazinu. Protrahovaná přítomnost mesalazinu v tlustém střevě je hlavním zdrojem terapeutického účinku (4).

Vedlejší účinky sulfasalazinu jsou způsobeny sulfapyridinem. Patří mezi ně zejména nevolnost, dyspeptické obtíže a zvracení. Pacientům by mělo být dostatečně zdůrazněno, že k minimalizaci těchto nežádoucích účinků je nutno sulfasalazin podávat po nebo během jídla a tablety je nutno polykat celé, nerozkousané. Velmi vysoké dávky sulfasalazinu mohou způsobovat krystalurii, proto je na místě zdůrazňování dostatečného příjmu tekutin během léčby. U mužů sulfasalazin reverzibilně

redukuje počet spermií, proto je u pacientů-mužů na místě upozornění týkající se možného snížení plodnosti během léčby.

Nežádoucí účinky léčby sulfasalazinem postupně vedly k vývoji přípravků 5-ASA pro lokální i systémovou terapii. Samotný mesalazin není účinnější než sulfasalazin, je však mnohem lépe snášen a má méně nežádoucích účinků. Výběr vhodného přípravku s mesalazinem závisí na lékové formě, dosažitelnosti, ceně a samozřejmě i na místních preskripčních zvyklostech a osobních zkušenostech lékaře.

Mesalazin (5-ASA)

Mesalazin je technologicky upravován do formy mikrogramulí, potažených semipermeabilní ethylcelulózovou membránou, komprimovaných do tablet, z nichž se 5-ASA kontinuálně uvolňuje do tenkého a tlustého střeva. Tato úprava je preferována u postižení tenkého střeva u CN (4). Jinou možností je enterosolventní technologická úprava, kdy k uvolňování léčivé látky dochází při pH vyšším než 6 intraluminálně v terminálním ileu a colon. V České republice je mesalazin dostupný v perorální formě i ve formách pro lokální aplikaci (klyzma, čípky) (5).

Dávkování mesalazinu se stanovuje individuálně u každého pacienta, obvyklá denní dávka nepřesahuje 4g v akutní fázi onemocnění, v udržovací fázi se obvykle pohybuje okolo 2g/den. Tablety jsou technologicky upraveny jako enterosolventní, měly by být spolknuty v celku, ideálně před jídlem a zapity dostatečným množstvím tekutiny. V případě pacientů po částečné resekci střeva nebo v případě příliš rychlé střevní pasáže se ojediněle mohou objevovat nerozpuštěné tablety ve stolici. I na to je třeba pacienty upozornit, většinou tímto bývají nepříjemně zaskočení.

Pouze přípravek Pentasa Slow Release Tablets® je možno pro usnadnění polykání dělit na více částí, event. rozpustit v menším objemu tekutiny a vzniklou suspenzi vypít (5). Relativně nově je k dispozici mesalazin v lékové formě sachetů – dávky drobných granulí s prodlouženým uvolňováním ve fóliovém sáčku. Použití je takové, že se obsah sáčku se vsype rovnou do úst, zapije se trochou tekutiny a polkne. Pacienti by měli být důrazně upozorněni, že pelety by neměly silněji žvýkat nebo drtit mezi zuby. Účinnost přípravku není ovlivněna současným užitím s jídlem (5).

Účinnost mesalazinu v dlouhodobé udržovací léčbě je velmi dobrá u mírné a středně závažné UC (3).

Kortikosteroidy

Kortikosteroidy jsou u nemocných s ISZ indikovány v případech nedostatečného účinku sulfasalazinu nebo 5-ASA, u těžších akutních relapsů, u systémové komplikace ISZ, u rozsáhlejšího postižení tenkého střeva, u nemocných s CN po resekci a se syndromem krátkého střeva a toxického megakolon (parenterální aplikace). Když je u pacienta dosaženo remise léčbou systémovými kortikoidy, je následně indikována udržovací léčba 5-ASA (3).

Nežádoucí účinky souvisí s mnohočetnými fyziologickými funkcemi kortikosteroidů v organismu. Jejich výskyt a intenzita závisí na druhu přípravku, délce podávání a výši aplikovaných dávek. Součástí farmaceutické péče je i vhodné upozornění pacientů na možnost výskytu nežádoucích účinků, zvláště při dlouhodobém užívání vysokých dávek. Zvláště ženy je nutné citlivým způsobem upozornit na možné zvýšení tělesné hmotnosti, zažívací obtíže, jako nevolnost, zvracení, bolest v břiše, nahromadění tuku na krku a trupu, akné, neklid, poruchy spánku, změny nálady a zvýšení krevního tlaku. Upozornění by se mělo týkat i snížení odolnosti vůči infekcím a že dále může dojít ke zhoršení nebo vzniku cukrovky, zpomalenému hojení ran, bolestem v zádech způsobeným řednutím kostí, zvýšením nitroočního tlaku (glaukom), k otokům a krvácení do trávicího ústrojí. Pacientům je vhodné doporučit používat přípravky vždy po jídle, omezit obsah kuchyňské soli ve stravě, naopak ve vyšší míře do stravy zařadit potraviny s vysokým obsahem draslíku. Během léčby se doporučuje vyhnout se slunění, nadměrné námaze, procházení a infekcím. Při případném očkování by měl pacient též upozornit lékaře na užívání kortikosteroidů.

Budesonid

Tento kortikosteroid je často podáván ve formě mikroklyzmat a enterosolventních kapslí a jeho výhodou je, že je velmi dobře snášen. Kombinován bývá nejčastěji s azathioprinem a antibiotiky. Dávkování u CN pro udržovací léčbu je 6mg/den, častěji je používán při vzplanutí nemoci v dávce 9mg/den. Lokálně se používají klyzmata o obsahu 2mg budesonidu u nemocných s UC (5).

Tobolky s obsahem budesonidu se užívají v jedné ranní dávce nejlépe před snídaní, polknuté v celku a zapité dostatečným množstvím tekutiny. Pro usnadnění polykání je možno tobolky otevřít, vzniklý obsah smíchat s trochou ovocné šťávy a takto spolknout. Opět vyspaný obsah nekousat ani nedrtit (5).

Výhody topických kortikoidů spočívají v prodloužené vazbě a zvýšené koncentraci v místě aplikace, vysoké selektivitě ke sliznici a afinitě ke kortikosteroidním receptorům a zpomalené absorpci z místa aplikace. Výhodou je též, že nemají mineralokortikoidní účinek (4).

Imunosupresiva

Azathioprin a 6-merkaptopurin (6-MP)

Imunosupresiva jsou používána především k udržení remise, typickým zástupcem této skupiny léčiv je azathioprin. Azathioprin je indikován k léčbě chronické aktivní UC nebo CN, zejména za účelem šetření vysoké dávky kortikoidů a tím i eliminace jejich nežádoucích účinků. Dále je indikován k léčbě chronické UC a CN dependentní nebo rezistentní k léčbě kortikosteroidy, při onemocněním refrakterní k jiné terapii a slouží k udržení remise u nemocných s jejím obtížným navozením. Běžná dávka azathioprinu je 1,5–2,5/kg/den. Účinek těchto preparátů nastupuje obvykle až po třech měsících, na což je vhodné pacienty při nasazování léčby vždy upozornit.

Biotransformace 6-MP může být příčinou závažných komplikací léčby. Genetický polymorfismus thiopurin-S-methyltransferázy (TPMT) může mít za následek nízkou enzymovou aktivitu, kdy se kumulují thioguaninové nukleotidy a nemocní jsou vystaveni riziku zvýšené toxicity. Opačným projevem genetického polymorfismu je naopak zvýšená aktivita tohoto enzymu, kdy je 6-MP rychle metabolizován, což přináší riziko nedostatečné farmakoterapie. Léčba azathioprinem, popř. 6-MP, je spojena s výskytem celé řady nežádoucích účinků. Je uváděno riziko hypersenzitivních reakcí typu celkové slabosti, závratě, zvracení, ztuhlosti, horečky, třesavky, exantémů, svalové a kloubní bolesti, poruch renálních funkcí a hypotenze. Pacienti jsou též náchylnější k bakteriálním, virovým a mykotickým infekcím. Často se objevují infekce Cytomegaloviry. Zejména na počátku léčby se u přibližně 3–5% nemocných vyskytují hepatitidy a pankreatitidy. Použití těchto přípravků může být provázeno útlumem funkce kostní dřeně, závislým na velikosti dávky a obvykle reverzibilním. Obvykle se projevuje jako leukopenie nebo také jako anémie a trombocytopenie. Pravidelně by měly být prováděny kontroly krevního obrazu pro včasné odhalení poruch krvetvorby a hepatotoxicity.

Z hlediska farmaceutické péče je vhodné upozornit pacienty zvláště na zvýšenou náchylnost k infekcím a nutnost oznámit lékaři užívání azathioprinu při plánovaném očkování živou vakcínou. Vhodný je též cílený dotaz na event.

současné užívání allopurinolu. Kombinace allopurinolu s azathioprinem je velmi závažnou lékovou interakcí, kdy může dojít k významnému zvýšení plazmatických koncentrací azathioprinu, a tedy i jeho toxicity. Dávku azathioprinu je třeba v těchto případech snížit až na čtvrtinu obvyklé terapeutické dávky.

Biologická léčba idiopatických střevních zánětů

V užším významu se jedná o podávání protilátke proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa (tumor necrosis factor α , TNF α). Pro léčbu CN i UC je v ČR a v zemích EU schválen infliximab a adalimumab (5).

Efektivita infliximabu a adalimumabu je u CN ve střední a vysoké aktivitě srovnatelná. Pozitivní odpověď, zlepšení stavu nebo navození remise u dosud neléčených pacientů jsou časté, těchto kritérií dosahuje přes 90 % pacientů. Remisi onemocnění dosáhne cca 60 % pacientů. Tzv. primární neodpovídatost na biologickou terapii není častá, pohybuje se kolem 10–15 % pacientů. Větším klinickým problémem je dráhotná ztráta odpovědi na léčbu během dlouhodobého podávání, která se vyskytuje u 25–30 % pacientů, kteří původně na léčbu reagovali velmi dobře (6).

V současné době je biologická terapie druhou nebo až třetí volbou v léčbě ISZ. U nemocných s velkým rizikem nepříznivého a komplikovaného průběhu je snaha zahájit léčbu časněji a v některých případech již jako léčbu první volby („step down“ strategie) (7).

Biologická léčba může být spojena se zvýšeným rizikem vzniku infekcí. Jde především o infekce herpetickými viry. U každého pacienta je nutné provést podrobný screening na tuberkulózu a terapii je možné zahájit pouze u těch nemocných, u kterých je TBC vyloučena včetně její latentní formy. U pacientů při opakovaném podání biologické léčby se mohou projevovat alergické reakce, ve většině případů se jedná o dobře zvládnutelné případy. Kontraindikací biologické léčby jsou akutní infekční onemocnění, probíhající sepse, nedrénovaný intraabdominální nebo perineální absces, podezření nebo potvrzení mykobakteriální infekce, nádorové onemocnění v posledních pěti letech, srdeční nedostatečnost těžšího stupně (NYHA III–IV), závažná alergická reakce po podání biologické léčby a autoimunitní komplikace navozené biologickou léčbou (*lupus erymatodes*, psoriáza, artropatie). V případě intolerance infliximabu je možné pacienta převést na terapii adalimumabem (6, 7).

Antibiotika

Antibiotika jsou v případě idiopatických střevních zánětů vyhrazena pro akutní komplikace a těžké stavy. Nejčastěji jsou používána chinolonová antibiotika (ciprofloxacin) a nitroimidazolová chemoterapeutika (metronidazol) (2). Pro terapii antibiotiky u CN platí, že léčba by měla probíhat nejméně 4–6 týdnů, zvláště je-li indikace pro hnisavé perianální projevy (píštěle a abscesy). U nemocných s UC mají antibiotika podstatně menší význam. Navíc širokospektrá antibiotika penicilinové řady, zvláště kombinovaná s kyselinou klavulanovou, jsou pro nemocné s UC vysloveně nebezpečná. U většiny z těchto pacientů vedou k prudkému zhoršení střevního nálezu a k aktivaci nemoci. Velmi často se na tom podílí oportunní infekce způsobená *Clostridium difficile*, která je právě těmito antibiotiky indukována. Při nutnosti zahájit u nemocných s UC antibiotickou léčbu z jiného důvodu (např. pneumonie, tonsilitida atd.) preferujeme chinolonová chemoterapeutika nebo makrolidy, event. co-trimoxazol.

Metronidazol

Metronidazol se osvědčil v léčbě perianálního CN (10–20 mg/kg/den perorálně ve čtyřech dílčích dávkách). Při anorektální formě jej lze podávat ve formě čípků. Nevýhodou celkového podávání je povlak jazyka, kovová chuť v ústech, nevolnost, intolerance alkoholu s možností disulfiramové reakce a periferní neutropenie, vyskytující se po několikaměsíční aplikaci dokonce i v denní dávce menší než 1 g (4). Tato důležitá upozornění směrem k pacientovi by opět měla být nedílnou součástí farmaceutické péče.

Prebiotika a probiotika

Prebiotika jsou nestravitelné neživé potravinné složky, podávané *per os*. V lidském organismu účinně a selektivně stimulují růst a aktivitu přirozené mikroflóry trávicího traktu, zejména tlustého střeva. Probiotika jsou živé mikrobiální doplňky stravy, které příznivě ovlivňují mikrobiální rovnováhu trávicího traktu a působí ve prospěch hostitele. Eubiotika jsou buď živé bakteriální kultury, nebo metabolické produkty mléčného kvašení, které příznivě ovlivňují mikrobiální rovnováhu trávicího traktu a působí ve prospěch hostitele. Synbiotika představují skupinu prebiotik a probiotik (8).

Prebiotika

Prebiotika jsou látky na bázi nevstřebatelných substancí, které nesmí být degradovány v horní části trávicího traktu. Typickým zástupcem té-

to skupiny je laktulóza. Laktulóza je rozkládána v tlustém střevě působením bakteriální flóry – vznikají nízkomolekulární organické kyseliny, jako je kyselina mléčná a octová. Dochází tak ke kvalitativním a kvantitativním změnám mikroflóry a poklesu pH. Snížením střevního pH se navozuje snížení růstu specifických druhů bakterií. Naopak počty *Lactobacilů* a *Bifidobacilů* narůstají. Laktulóza nepřímo stimuluje permeabilitu a motilitu, zároveň také pozitivně ovlivňuje produkci prokarcinogenních a cytotoxických látek (8).

Probiotika

Nepatogenní *E. coli* má profylaktické účinky v remisi UC srovnatelné s mesalazinem. Léčivý přípravek je tvořen lyofilizovanými, životaschopnými a nepatogenními *E. Coli* kmeny Nissle-1917, krytými kapslí z tvrdé želatiny, která je navíc potažena enterosolventním obalem. Jeho výhodou je znalost kompetentní molekulární genetické typizace. *E. Coli* kmen Nissle 1917 brání přerůstání patogenů ve střevním lumen a jejich přilnutí na střevní stěnu, posiluje funkci střevní bariéry a moduluje imunitní odpovědi (lokální i systémové). Terapie vyniká vysokým stupněm bezpečnosti (8, 9).

Tobolky se užívají nejlépe s jídlem a dostatečně se zapijí tekutinou. Určitou nevýhodou je nutnost uchovávat tento léčivý přípravek v rozmezí teplot 2–8 °C, na což je vhodné taktéž pacienty dostatečně upozornit (5).

Ostatní léčiva

Protiprůjmové léky (difenoxylát, loperamid, kodein) mohou být účinné u lehké a středně těžké kolitidy. Kontraindikovány jsou u těžké kolitidy pro možnost vzniku toxického megakolonu (2). Benzodiazepiny mohou být užitečné v potlačení anxiety, tricyklická antidepresiva podporují účinek anticholinergik a jsou prospěšná při střevních spazmech (1, 2).

Dietní opatření

Poradenství ohledně výživových opatření pacientům s ISZ jistě patří k farmaceutické péči. Dieta pacientů s ISZ by měla být vyvážená, šetřící, dostatečně kaloricky vydatná a s dostatkem vitaminů. Paušální přístup k dietě neexistuje, důležitý je individuální přístup dle snášenlivosti jednotlivých pokrmů (10). Je třeba pomýšlet i na to, že u nemocných s ISZ je častá laktózová intolerance, tedy je třeba dohlížet na používání mléka a mléčných výrobků. Zároveň je však zapotřebí zachovat dostatečný přísun vápníku. Pacienti s chronickým krvácením vyžadují zvýšenou suplementaci železem (4, 10).

Dalšími postupy jsou léčba endoskopická a chirurgická.

Idiopatické střevní záněty a adherence k léčbě

V několika studiích zabývajících se touto problematikou byl prokázán nízký výskyt adherence v populaci pacientů s ISZ a identifikovány její nejčastější příčiny (11, 12). Podpora adherence k léčbě je taktéž nedílnou součástí konceptu farmaceutické péče.

Závěr

Cílem tohoto sdělení bylo podat přehled o skupinách léčivých přípravků používaných v terapii idiopatických střevních zánětů a poskytnout expedujícímu farmaceutovi určité vodítko, jak postupovat při poskytování farmaceutické péče

u této populace pacientů. Důraz je kladen nejen na správné poučení pacientů o správném používání léčivých přípravků, ale i na nefarmakologická opatření a podporu adherence k léčbě.

Literatura

1. Ehrmann J, Konečný M. Diagnostika a léčba idiopatických střevních zánětů. Med. praxi 2011; 8(10): 435–437.
2. Lukáš K. Několik poznámek k léčbě idiopatických střevních zánětů. Interní Med. 2012; 14(12): 466–469.
3. Lukáš M. Možnosti medikamentózní léčby u Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy. Interní Med. 2011; 13(11): 422–426.
4. Marek J, a kol. Farmakoterapie vnitřních nemocí. 4., zcela přepracované a doplněné vydání, Grada 2010.
5. Mikro-verze AISLP ČR, 3.2013.
6. Lukáš M. Biologická léčba Crohnovy nemoci. Med. praxi 2012; 9(2): 53–56.
7. Bortlík M, et al. Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů: 2. a přepracované vydání. Gastroent Hepatol 2012; 66(1): 12–22.
8. Zbořil V. Mikroflóra trávicího traktu, Grada 2005.

9. Whelan K, Quigley EM. Probiotics in the management of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. Curr Opin Gastroenterol. 2013; 29(2): 184–189.

10. Kohout P, et al. Výživa u pacientů s idiopatickými střevními záněty. Praha: Maxdorf, 2004.

11. Cervený P, et al. Nonadherence in inflammatory bowel disease: Results of factor analysis. Inflamm Bowel Dis 2007; 13: 1244–1249.

12. Cervený P, et al. Non-adherence in inflammatory bowel disease in Czech Republic, J Crohn's Colitis 2007; 1: 77–81.

Článek přijat redakcí: 14. 12. 2013

Článek přijat k publikaci: 20. 1. 2014

PharmDr. Petr Červený, Ph.D.

Ústavní lékárna FN Plzeň Bory
Dr. Edvarda Beneše 13,
605 99 Plzeň – Bory
cervenyp@fnplzen.cz

