

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra sociální a klinické farmacie

**ANALÝZA PRESKRIPCE A INTERAKČNÍHO**  
**POTENCIÁLU LÉČIV U PACIENTŮ**  
**S IDIOPATICKÝM STŘEVNÍM ZÁNĚTEM**

ANALYSIS OF PRESCRIPTION AND POTENTIAL DRUG  
INTERACTIONS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL  
DISEASE

(Diplomová práce)

Vedoucí diplomové práce:  
Doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

**HRADEC KRÁLOVÉ, 2007**

**Helena ANTOUŠKOVÁ**

*Poděkování:*

*Doc. RNDr. J. Vlčkovi Csc. za odborné vedení a pomoc při vypracování*

*Mgr. P. Červenému za odborné vedení a pomoc při vypracování*

**Obsah** **DOPLNIT ČÍSLA STRÁNEK**

**OBSAH.....**

**SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK A SYMBOLŮ .....**

**1. ÚVOD .....**

**1.1. Cíl práce .....**

**2. TEORETICKÁ ČÁST .....**

**2.1. Patogeneze a etiologie .....**

2.1.1 Znaky UC a CD .....

2.1.2. Patologická anatomie UC .....

2.1.3. Patologická anatomie CD .....

2.1.4. Vznik zánětu a poškození sliznice .....

2.1.5. Genetika .....

**2.2. Epidemiologie .....**

2.2.1. Incidence, prevalence a mortalita .....

2.2.2. Variace geografické, pohlavní, rasové, genetické .....

2.2.3. Rizikové faktory .....

**2.3. Klinický obraz .....**

2.3.1. Klasifikace UC .....

2.3.2. Příznaky UC .....

2.3.3. Klasifikace CD .....

2.3.4. Příznaky CD .....

**2.4. Komplikace .....**

2.4.1. Komplikace UC .....

2.4.2. Komplikace CD .....

**2.5. Extraintestinální manifestace .....**

**2.6. Diagnostika .....**

**2.7. Terapie .....**

2.7.1. Farmakoterapie

2.7.2. Dietní opatření

2.7.3. Umělá výživa

2.7.4. Chirurgická terapie

**2.8. Lékové interakce**

### **3. PRAKTICKÁ ČÁST**

3.1. Metodika

3.2. Hodnocení dat

3.3. Výsledky

### **4. DISKUZE**

### **5. ZÁVĚR**

### **6. SEZNAM LITERATURY**

#### **SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK A SYMBOLŮ**

**PODLE ABECEDY**

ISZ            idiopatické střevní záněty

UC            ulcerózní kolitida

|       |  |
|-------|--|
| CD    | Crohnova choroba                             |
| TNF   | tumor necrosis factor                        |
| IL    | interleukin                                  |
| Ig G  | imunoglobulin G                              |
| HLA   | human leukocyte antigen                      |
| MHC   | major histocompatibility complex             |
| CDAI  | Crohn's disease activity index               |
| EM    | extraintestinální manifestace                |
| 5-ASA | aminosalicylová kyselina, mesalazin          |
| 6-MP  | 6-merkaptopurin                              |
| TPMT  | thiopurin-S-methyltransferázy                |
| THFA  | kyselina tetrahydrofolistová                 |
| MPA   | mykofenolová kyselina                        |
| DNA   | deoxyribonukleová kyselina                   |
| RNA   | ribonukleová kyselina                        |
| SCFA  | kyseliny s krátkým řetězcem                  |
| LI    | lékové interakce                             |
| GIT   | gastrointestinální trakt                     |
| CYP   | cytochrom                                    |
| PPI   | inhibitory protonové pumpy                   |
| ICHS  | ischemická choroba srdeční                   |
| ACEI  | inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu |

|         |                                |
|---------|--------------------------------|
| TSH     | thyreostimulační hormon        |
| INR     | international normalized ratio |
| AV uzel | atrioventrikulární uzel        |
| PP      | polyfarmacie                   |
| p. o.   | perorálně                      |

## 1. ÚVOD

Idiopatické střevní záněty (ISZ) jsou onemocněním charakterizovaným chronickým zánětlivým procesem primárně postihujícím sliznici střeva, avšak často dochází k systémovým komplikacím imunitní povahy. Dlouhodobý chronický průběh onemocnění je typický střídáním klidových fází (remise) s akutními a hyperakutními i život ohrožujícími

fázemi (relapsy). (1) Do skupiny idiopatických střevních zánětů jsou řazena tato onemocnění: ulcerózní kolitida (UC), Crohnova nemoc (CD), a tzv. neurčitá kolitida. (2)

Incidence ISZ ve světové populaci je mezi 3- 20 novými případy/ 100 000 obyvatel za rok. Etiologie je nejasná. Předpokládá se, že UC a CD jsou heterogenní nemoci s multifaktoriální etiologií, u kterých interakce faktorů hereditárních a faktorů zevního prostředí způsobuje onemocnění. Jsou zjišťovány variace geografické, věkové, pohlavní, rasové a genetické. U nemocných s ISZ jsou prokazatelné změny ve specifické humorální i buněčné odpovědi a imunopatologie je dnes nejpravděpodobnějším faktorem souvisejícím se vznikem ISZ. (3)

Terapie ISZ je v důsledku neobjasněné etiopatogeneze nespecifická a empirická a je zaměřena na supresi imunologických a zánětlivých procesů. Tradiční farmakoterapie zahrnuje aminosalicyláty, kortikoidy podávané systémově nebo lokálně, imunosupresiva, antibiotika a protiprůjmové látky. (4) Novější léčbu tvoří inhibitory TNF (*tumor necrosis factor*), růstové hormony, mykofenolát mofetil, IL-10 a probiotika. (5) Léčba je zaměřená na dvě oblasti: na léčbu aktivního onemocnění a na prevenci vzplanutí v případě, že je nemoc v remisi. K chirurgické léčbě se přistupuje v těžších případech a při komplikacích. (3)

Idiopatické střevní záněty jsou onemocnění s narůstající závažností vzhledem k růstu incidence, chronicitě, obtížné terapeutické ovlivnitelnosti a dominanci ve vysoce produktivním věku. (6) Prognóza je ovlivněna řadou faktorů, např. odpovědí na léčbu, frekvencí spontánních remisí, nutností chirurgického výkonu, komplikacemi a extraintestinalními manifestacemi. (3)

## **1.1. Cíl práce**

Cílem této práce je zhodnotit farmakoterapii ve skupině pacientů s idiopatickým střevním zánětem a zhodnotit kvantitu a charakter v ní identifikovaných potenciálních lékových interakcí.

## 2. TEORETICKÁ ČÁST

### 2.1. Patogeneze a etiologie

#### 2.1.1. Znaky UC a CD

Makroskopicko - morfologické znaky obou nemocí se liší v několika bodech. UC postihuje přednostně konečník a v některých případech i přilehlou část - tračník. Zánětlivé změny postihují sliznici a submukózu, svalovina ani seróza nebývají poškozeny. CD postihuje jeden nebo více úseků střeva tenkého nebo tlustého nebo obou. Histopatologicky zánětlivé změny postihují všechny vrstvy střevní stěny. Vzácně mohou být postiženy i jiné úseky trávicí soustavy. (7)

#### 2.1.2. Patologická anatomie UC

Makroskopický nález závisí především na stádiu nemoci. V akutním stádiu je střevní sliznice nápadně překrvená, případně prokrvácená. V těchto případech je sliznice značně fragilní a snadno krvácí. Ve sliznici se objevují typické drobné eroze, později z nich vznikají hlubší vředy, které mohou splývat a vyvářet tak rozsáhlejší ulcerace. V okrajích vředů se pak nachází i zánětlivé pseudopolypy. V mikroskopickém obraze dominuje překrvení sliznice (někdy s hemorragiemi) a difúzní smíšený zánětlivý infiltrát (složený z lymfocytů, plazmatických buněk a neutrofilních granulocytů). Typickou strukturou jsou kryptové pseudoabscesy, vznikající exsudací granulocytů do lumen krypt. Následkem je poškození krypt a úbytek pohárkových buněk, navíc často dochází k oploštění epitelových buněk. V období remise ubývá zánětlivé infiltrace a dochází k reepitelizaci vředů. Regenerace krypt je však defektní. (2)

#### 2.1.3. Patologická anatomie CD

Makroskopicky je hyperémie méně výrazná nežli u UC, naopak edematózní prosáknutí je u CD výraznější. Slizniční povrch je změněn a má buď granulační vzhled, nebo se objevují zvláštní políčkovaní, připomínající dlažební kameny. V těchto místech jsou poměrně časté úzké štěrbinovité vředy. Ulcerace mohou proniknout i do střevní stěny a vést ke vzniku píštělí nebo až k perforaci střeva. Stěna střeva je v postiženém úseku



nápadně rigidní. V submukóze, svalovině i a subserózním vazivu jsou patrná bělavá ložiska fibrózy. Seróza je překrvená, často se tvoří srůsty s okolními strukturami. Mikroskopický obraz je u CD charakterizován nestejnou intenzitou změn. V některých místech je zánětlivá infiltrace bohatá, jinde je sliznice spíše edematózně prosáklá. V slizničních infiltrátech jsou četné lymfoidní elementy, plazmatické buňky a v oblasti stenóz i eosinofily. V postiženém stenotickém úseku střeva jsou rozsáhlé lymfoidní infiltráty ve všech vrstvách střevní stěny. Na spodině hlubokých vředů je intenzivní proliferace granulační tkáně a exsudace fibrinu s granulocyty. Patrná je také dilatace krypt, úbytek pohárkových buněk a naopak zvýšení počtu Panethových buněk. Kryptové pseudoabscesy nejsou moc časté. Typickou strukturou jsou epiteloidní granulomy z histiocytárních elementů, mohou se vyskytovat ve všech vrstvách stěny. Drobná ložiska těchto granulomů se označují jako mikrogranulomy. Aftózní vředy jsou drobné ulcerace vznikající v místě hyperplastických lymfatických folikulů. (2)

#### 2.1.4. Vznik zánětu a poškození sliznice

Funkce střevní bariéry je založena na komplexní souhře mezi mechanickou bariérou a imunitním systémem střeva. Mechanická bariéra je tvořena vrstvou hlenu a buňkami epitelu. U nemocných s ISZ je epiteliární bariéra defektní a její permeabilita je zvýšená. (1) Poškození epitelu je bezpochyby vyvoláváno mnoha faktory. Není však jasné, které z nich a v jakých souvislostech jsou významné. Jsou to imunitní komplexy, krevní buňky, chemotaktické peptidy, bakteriální produkty, cytokiny, oxidanty, komplement, interferon, HLA, koagulační faktor atd. (2)

Chorobný proces ve střevní sliznici vyvolá imunologickou aktivaci lymfocytů T a B. Imunitní buňky se nacházejí hlavně ve třech anatomických oblastech stěny střeva: uvnitř epitelu, v *lamina propria* a podslizničně ve strukturách podobných lymfatickým folikulům - Peyerových plátech. Spontánní produkce imunoglobulinů B buňkami je u pacientů s ISZ výraznější, převládajícím izotypem je IgG. Normální buňky epitelu exprimují především histokompatibilní antigeny třídy I a indukují tak supresivně působící cytotoxické T-buňky. V zanícené sliznici pacientů s ISZ jsou však na epitelových buňkách předkládány molekuly MHC třídy II, tím se aktivují pomocné T-buňky. Důležitou roli hraje také endotel krevních cév, který exprimuje adhezní molekuly a řídí tak akumulaci leukocytů v oblasti zánětu. Pacienti s ISZ mají zvýšenou expresi všech dosud sledovaných

adhezivních molekul, pravděpodobně jako následek uvolňování cytokinů. Monocyty a makrofágy jsou hlavními producenty prozánětlivých cytokinů. Hrají důležitou roli při fagocytóze patogenů, prezentaci antigenů, syntéze kyslíkových radikálů, oxidu dusíku, leukotrienů a cytokinů. Tyto efektorové funkce jsou zvýšeny u pacientů s ISZ. Přispívají tím k udržení zánětlivé reakci a jsou výrazným producentem prozánětlivých cytokinů (TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-6). Ty jsou přirozeným protihráčem protizánětlivým cytokinům (IL-4, IL-13, IL-10). Ve střevní *lamina propria* u pacientů s ISZ je posunuta rovnováha mezi protizánětlivé a prozánětlivými cytokiny ve prospěch prozánětlivých. Zároveň je výrazně aktivován transkripční faktor kappa B, který přímo řídí expresi genů účastnících se vzniku zánětu. (1)

#### 2.1.5. Genetika

Genetické vlivy se odvozovaly od studia jednovaječných dvojčat, z asociace s jinými geneticky podmíněnými nemocemi a podle familiárního výskytu ISZ. Byly identifikovány alely spojené s UC (DR51, DR103). (7) Asi u 60% pacientů s UC byly diagnostikované protilátky proti cytoplazmě neutrofilů (pANCA) a další zvláštní antiepiteliální protilátky. (5) Pro obě choroby jsou zkoumány lokusy zodpovědné za náchylnost k onemocnění, tzv. susceptibility. Jedná se o lokus na 16. a na 12. chromozomu. (7) U CD byla Hugotem v roce 1996 popsána tzv. NOD2 mutace, lokalizovaná na 16. chromozomu. Tento gen se vyskytuje u zdravé populace asi ve 4%, u nemocných s ISZ ve 10-20%. Mechanismus jeho působení zřejmě souvisí s abnormální reakcí na endotoxiny bakterií v trávicím traktu, tedy s lipopolysacharidovými komplexy gramnegativních bakterií, cestou přes nukleární faktor kappa B. (6)

## 2.2. Epidemiologie

### 2.2.1. Incidence, prevalence a mortalita

Incidence ISZ ve světové populaci je mezi 3-20 novými případy/ 100 000 obyvatel za rok UC má vrchol výskytu v severní Evropě, v USA a v Izraeli, střední výskyt ve střední Evropě a Austrálii, naopak málo častá je v Jižní Americe, Asii a Africe. V zemích s anglosaskou populací je roční incidence 5-8/100 000. Incidence v ČR je 5-10/100 000. V posledních 30 letech je pozorován stálý mírný vzestup incidence, což může být způsobeno zlepšenou diagnostikou. CD má vysokou incidenci v severní Evropě a USA, střední incidenci na Středním Východě a v Austrálii a nízkou v Jižní Americe, Asii a Africe. V ČR je vzestupná tendence, incidence je 1.7-2/100 000. (2)

Prevalence symptomatické UC se odhaduje na 34/100 000. V ČR je prevalence 40-45 a SZ Evropě 35-70. Prevalence CD v ČR je 18-22/100 000. (2)

Mortalita na ISZ je v USA, Severní Evropě a VB 0.2-0.4/100 000. Přes pokroky v léčbě není v posledních letech pokles mortality znatelný. (2)

### 2.2.2. Variace geografické, pohlavní, rasové, genetické

Jsou nalézány i geografické variace. ISZ se častěji vyskytují na severu než na jihu a jsou častější u obyvatelstva městského nežli venkovského. Vrchol začátku ISZ je nejčastěji v období dospívání a v mladém dospělém věku. Obě onemocnění mají bimodální věkovou distribuce, druhý vrchol je mezi 50-80 lety. Pohlavní diference je známá u UC ve Velké Británii, USA a severní Evropě, kde onemocní o 30 % více mužů než žen. V ostatních místech je výskyt u obou pohlaví stejný. Vyskytují se i rasové rozdíly. ISZ jsou častější u obyvatelstva bělošského než černošského. Zvýšená je také incidence u Židů. Svou roli hrají i genetické faktory. (2)

### 2.2.3. Rizikové faktory

Z faktorů zevního prostředí je předpokládán vliv stravy, infekčních agens, psychologických faktorů, délka kojení mateřským mlékem, příslušnost k socioekonomické třídě, pobyt v klimatizovaných místnostech, stres, pracovní doby, kontraceptiva, hygienické návyky ale i alergie, leváctví atd. Nemocní s ISZ mají nižší spotřebu zeleniny

a ovoce a vyšší spotřebu masa, mléka a vajec. Spotřeba čokolády a nápojů typu coca-coly ukazuje na pozitivní spojení s rozvojem UC a negativní spojení s používáním citrusových plodů. Za protektivní proti vzniku ISZ jsou považovány mastné kyseliny obsažené v rybím oleji. Kouření je protektivním faktorem u vzniku UC a naopak zvyšuje riziko vzniku CD. (2)

## **2.3. Klinický obraz**

### 2.3.1. Klasifikace UC

Stále užívaná klasifikace dle Truela a Wittse řadí nemocné do skupin s lehkým, středně těžkým a těžkým onemocněním, na základě symptomů, fyzikálního a laboratorního nálezu. Přihlíží tak znakům objektivním i subjektivním. (2)

Nejčastěji užívaná klasifikace UC je dle rozsahu postižení (2)

1. pankolitida - postižení celého tračníku
2. subtotální forma - tračník je postižen od rekta až po hepatální ohbí
3. levostranná forma - tračník je postižen od rekta až po lienální ohbí
4. proktosigmoiditida - postižení rekta a sigmoidea
5. proktitida - postiženo je jen rektum.

Pro praxi je vyhovující dělení (2)

1. tvar lehký (rektální) - ve 30-50%,
2. tvar středně těžký (levostranná kolitida) - ve 30-50%
3. tvar těžký (pankolitida) - ve 15-20%

Dlouhodobý vývoj UC může být (3)

1. progresivní - nárazy se prodlužují, zhoršují a vyústí do stavu chronického nebo perakutního
2. stacionární - choroba probíhá s pravidelnou periodicitou
3. regresivní - nemoc probíhá v postupně mírnějších nárazech

### 2.3.2. Příznaky UC

Dominantním příznakem je průjem, který bývá spojen s příměsí krve ve stolici. Vyprazdňování je časté, ale stolice málo objemná. Nemocní si stěžují na tenesmy, rektální bolesti a nucení na stolici. Často se objevují kumulované ranní defekace. Při těžším průběhu mají nemocní i více než 20 vodnatých stolic za den. U starších lidí může dojít k funkční obstrukci a následné zácpě. Z dalších symptomů se mohou vyskytnout bolesti v břiše. Bolest může být tupá nebo ostrá, lokalizovaná v dolní polovině břicha nebo následuje postižený úsek střeva. Teplota se vyskytuje u středně těžké a těžké formy. Večer stoupá na 38-41 stupňů. Anorexie je způsobená nauzeou, časným pocitem sytosti, únavou. Zvracení a úbytek na váze je variabilní. (2)

### 2.3.3. Klasifikace CD

#### *Klasifikace CD dle anatomické lokalizace (2)*

1. Ileitida - projevuje se bolestmi v břiše, krvácením, perforacemi, strikturami, píštělemi. Jejunoileitida se vyskytuje v 5 %.
2. Ileokolitida - ileocekální a ileokolonická forma, je nejčastější formou CD (45 %) s vysokou morbiditou, způsobenou nejspíše tvorbou vnitřních píštělí. Vyžaduje více chirurgické řešení než ostatní formy.
3. Kolitida - ve 30 %, nemocní s postižením tračníku mají často extraintestinální manifestace, komplikací je i toxické megakolon.
4. Anorektální onemocnění - ve 30 – 40 % bývá sdruženo s ileitidou a ileokolitidou, jeho projevy mohou být první manifestací CD.
5. Postižení apendixu - v 50 % při ileokolitidě, izolovaná CD apendixu není častá
6. Orální postižení - zpravidla je spojeno s ileokolitidou
7. Gastroduodenální postižení- v 0.5 – 4 %
8. Miliární CD - neobvyklá varianta CD, na seróze tenkého střeva jsou makroskopicky patrné miliární uzlíky

#### *Existuje i více forem CD nezávislé na anatomické distribuci nemoci (2)*

1. perforující forma - nejagresivnější forma, vyžaduje chirurgické řešení
2. neperforující forma - projevuje se poruchou střevní průchodnosti
3. stenózující forma - je indikovaná k chirurgickému řešení po střevní obstrukci, po resekci nejsou časté recidivy
4. fistulující forma - vyžaduje častěji reoperaci než předchozí forma

#### *Stanovení aktivity*

CD má variabilní klinický obraz a u části nemocných zánětlivá aktivita a symptomatologie nekorelují. Ke stanovení CD je nejčastěji používán Crohn's Disease

Activity Index (CDAI), kdy pacient registruje symptomy během 7 dní. Započítává se 8 proměnných veličin. (2)

#### 2.3.4. Příznaky CD

Převažujícími symptomy je triáda: průjem, bolesti břich a úbytek na váze. Kterýkoliv z těchto příznaků může být dominantní, na rozdíl od UC kde je převládajícím projevem nemoci průjem. Průjem je častý, ale závisí na anatomické lokalizaci CD. Při strikturách na tenkém střevě dochází k bakteriálnímu přerůstání s dekonjugací žlučových solí a k tukové malabsorbci s následnou steatoreou. Okultní krvácení je ve stolici časté. Lokalizace bolesti obvykle koreluje s lokalizací onemocnění. Bolest se objevuje po jídle, pravděpodobně souvisí s částečnou intermitentní obstrukcí zúženého střevního lumen a je způsobena napětím stěny střeva a kontrakcemi střeva, které se snaží protlačit střevní obsah zúženým segmentem. Viscerální bolest vzniká při zánětu serózy. Abdominální dispenze, nauzea a zvracení mohou bolest doprovázet. U anorektální formy jsou ve 40 % tenesmy, 10-20% nemocných má úbytek na váze v důsledku malabsorpce nebo trpí poruchou příjmu potravy. Často jsou prvními příznaky CD extraintestinální manifestace. Postižení jícnu se projeví pyrózou, dysfagií, odynofagií nebo bolestí za sternem. (2)

## 2.4. Komplikace ISZ

### 2.4.1. Komplikace UC

Poruchy anorektální jsou časté, lze sem zahrnout hemeroidy, trhliny, výhřez anu a periproktální absces. Krvácení z rekta je typickou manifestací UC, krvácení je nevelké, ale trvalé a pochází z difúzního zánětu sliznice. Strikтуры nejsou typické, obvykle 2-3 cm, klinicky se projeví inkontinencí stolice a průjmem. (2)

Toxické megakolon je závažnou atakou UC, incidence je uváděna až v 8 %. Při přestupu zánětlivého procesu do hlubších vrstev stěny ztrácí tračník schopnost kontrakce, dilataje se a objevuje se paralytický ileus. Klinicky se rozvíjí septický stav, celková schvácenost, tachykardie. Subjektivně jsou bolesti břicha, slabost, snižuje se počtem stolic. Riziko malignity je kolem 3-5% . (2)

#### 2.4.2. Komplikace CD

Krvácení je u CD méně časté než u UC. Abscesy a píštěle jsou důsledkem extenze slizničních fisur a vředů střevní stěnou do extraintestinálních tkání. Unikání střevního obsahu má za následek tvorbu abscesů, unikání do přilehlých orgánů nebo do stěny břišní vyústí v píštěle. Nejčastější jsou píštěle enteroenterické a enterokutánní. Obstrukce je častou komplikací CD a vyžaduje chirurgické řešení. Perforace jsou spojovány se ztluštěním stěny v sousedství stenózy nebo dlouhé strikтуры. Vyskytují se i perianální postížení a toxické megakolon. Osteoporóza a osteomalacie se vyskytují při malabsorbci s následným deficitem vápníku a vitamínu D. (2)

## 2.5. Extraintestinální manifestace ISZ

Extraintestinální manifestace (EM) jsou rozličné neintestinální symptomy, které se vyskytují u ISZ. Jsou rozdělovány do dvou skupin. První skupinou jsou manifestace,



jejichž klinická aktivita následuje aktivitu střevního zánětu. A druhou skupinou jsou manifestace, jejichž klinická aktivita se neodvíjí od aktivitu zánětu. Jsou nalézány u 21 % pacientů s ISZ. (2)

Kloubní manifestace se v rámci ISZ dělí do tří skupin (2)

1. kolitická artritidy - jednostranné postižení velkých kloubů, zejména dolních končetin
2. polyartritida - symetrické postižení většího počtu periferních kloubů
3. spondylitida

Oční manifestace

Jsou popisovány až u 10 % nemocných s ISZ. Jedná se o konjunktivitidy, episkleroiditidy, iritidy a keratitidy. (2)

Kožní manifestace

Jsou popisovány u nemocných s UC ve 2 – 35 % a u CD v 9 – 23 %. Jsou častější u žen než u mužů. Jasný vztah k ISZ mají *erythema nodosum* a *pyoderma gangrenosum*. Ve vztahu ke komplikacím jsou zmiňovány pelagry, purpura, suchá kůže, abnormální vzhled vlasů a nehtů. Ve vztahu k léčbě jsou to steroidní akné, kandidóza a alergické exantémy. (2)

Slizniční manifestace

Aftózní ulcerace se vyskytují u přibližně 19 % nemocných. Často se objevují před vznikem akutního střevního zánětu. Edémy bukalní sliznice a rtů jsou spojovány s lineárními figurami nebo vředy. (2)

Jaterní a biliární manifestace

Jaterní a biliární manifestace jsou v rozsahu od nespecifické elevace jaterních enzymů až po sklerotizující cholangitidu a jaterní cirhózu. Cholelitiáza vzniká z porušení cirkulace žlučových kyselin. Adenokarcinom žlučových cest je vzácnou komplikací. (2)

Ledvinové manifestace

Urolitiáza je nejčastější manifestací. Kamenné mohou být tvořeny kyselinou močovou nebo oxaláty. Enterourinární píštěle jsou popisovány u 1 – 8 % nemocných s CD.

U některých pacientů může dojít i k chronické renální insuficienci. Mikroalbuminurie je způsobená poškozením bazální membrány glomerulů účinkem TNF-  $\alpha$ . (2)

Plicní manifestace (2)

Nálezy jsou rozděleny do čtyř skupin

1. postižení horních cest dýchacích (laryngitidy, tracheitidy, bronchitidy)
2. zánětlivé změny dolních cest dýchacích (bronchitidy)
3. recidivující infiltráty plicního parenchymu
4. asymptomatické poruchy plicních funkcí, především snížení difúzní plicní kapacity

Cévní manifestace

Venózní trombóza v hlubokém žilním systému dolních končetin je častou a vážnou komplikací. (2)

Anémie

Incidence anémií u ISZ je zjišťována v 30 – 70 % a kolísá s aktivitou nemoci a s komplikujícími faktory jako je krvácení. Anémie je dávana do souvislosti s nedostatkem železa, kyseliny listové a vitamínu B12 při malnutrici a imunosupresivní léčbě. (2)

Srdeční manifestace

Byla popsána myokarditida a perikarditida, někdy se také vyskytují srdeční blokáda, endokarditida a kardiomyopatie. (2)

Pankreatické manifestace

V průběhu CD bývá popisována dysfunkce slinivky břišní a akutní pankreatitida. (2)

## **2.6. Diagnostika ISZ**

V průběhu posledních se objevují stále novější a dokonalejší metody, které mohou napomoci diagnostice ISZ. Přes všechny tyto metody zůstává nezastupitelná dobře a pečlivě provedená anamnéza, která nás může dovést k úvaze, že by mohlo jít o ISZ a nasměruje další vyšetření správným směrem. (8)

Koloskopie se využívá nejen při vyšetření tlustého střeva v celém jeho rozsahu, ale také terminálního ilea. Umožňuje oproti jiným metodám odebrat ze střeva bioptické materiál. (9)

Irrigografie je vyšetření tlustého střeva rektální aplikací baryových suspenzí se současnou insuflací vzduchu. Z rentgenologických vyšetření tenkého střeva jsou důležité klasická pasáž a enteroklýza. Názory na jejich rutinní použití se různí a obě mají své přednosti i nedostatky. Enteroklýza přináší přesnější informace, obraz je kvalitnější. Nevýhodou je zavedení sondy do deudena a čas potřebný pro přípravu vyšetření (noční lačnění). Vyšetření se provádí baryovými preparáty. Enteroklýza je doplňována aplikací vody, metylcelulózy nebo vzduchu. Klasická pasáž může být doplněna insuflací vzduchu do tračníku, čímž dochází k výraznému zkvalitnění obrazu ilea. (2)

Enterokutanní píštěle se zobrazují fistulografií. Tato metoda spočívá v nasondování píštělového otvoru sondou nebo cévkou a aplikací kontrastní látky. Přínosné mohou být i ultrazvuková vyšetření, počítačové tomografie, a metody nukleární medicíny. (2)

V laboratorním vyšetření nacházíme obecné ukazatele zánětu (zvýšená sedimentace, pozitivní reaktanty akutní fáze), vyšší sérové hodnoty imunoglobulinu G, někdy také trombocytózu, leukocytózu, hypoalbuminémii a mikroalbuminurii. (2)

Vyšetření břicha ultrazvukem může odhalit ztlustělé úseky střevní stěny a posoudit změnu střevní peristaltiky. Jde o metodu orientační, spíše screeningovou, ale levnou a nemocného nezatěžující. (8)

## **2.7. Terapie ISZ**

### **2.7.1. Farmakoterapie**

Léčba je zaměřena na dvě oblasti - na léčbu aktivního onemocnění a na prevenci vzplanutí nemoci, v případě že je nemoc v remisi. Základem konzervativní terapie zůstávají preparáty kyseliny 5-aminosalicylové, kortikosteroidy, antibiotika a

imunosupresiva. Pro řadu nemocných je velkým příslibem biologická terapie, především podávání protilátek proti TNF- $\alpha$ . Rozhodující pro úspěch léčby je vhodně zvolená taktika s ohledem na typ, rozsah, lokalizaci a dosavadní průběh ISZ. (10) Cílem léčby je navodit remisi, udržovat ji, minimalizovat vedlejší účinky terapie a zlepšit kvalitu života. Ideální terapie by měla být bezpečná, jednoduše aplikovatelná a dostupná. (2, 11)

### *Aminosalicyláty*

#### Sulfasalazin

Sulfasalazin byl prvním preparátem zavedeným do léčby ISZ před více než 50 lety. Byl koncipován jako kombinace derivátu kyseliny acetylsalicylové (mesalazin, 5-ASA) a sulfonamidu sulfapyridinu. Vstřebává se jen nepatrně v tenkém střevě a enterohepatální cirkulací se dostává zpět do střeva. Více než 90% sulfasalazinu přechází do tlustého střeva, kde se rozkládá mikrobiálním štěpením diazovazby na své dvě složky (5-ASA a sulfapyridin). Sulfapyridin se vstřebává, acetyluje se v játrech a vylučuje močí. Tato látka je zdrojem nesnášenlivosti a toxických účinků sulfasalazinu. 5-ASA se vstřebává v tlustém střevě velmi špatně, vylučuje se převážně stolicí a její protrahovaná přítomnost v tlustém střevě je hlavním zdrojem terapeutického účinku. Působí na mediátory zánětu několika způsoby: inhibicí cyklooxygenázy s následným snížením tvorby prostaglandinů, inhibicí lipooxygenázy se snížením tvorby leukotrienů a inaktivací volných kyslíkových radikálů. (4)

Vedlejší účinky jsou zapříčiněné přítomností sulfapyridinu v molekule. Patří mezi ně nauzea, dyspeptické obtíže, zvracení. K minimalizaci těchto nežádoucích účinků je sulfasalazin podáván po nebo během jídla. Dále jsou to bolesti hlavy, anémie, vyrážky a vzácně i hepatitidy a zánět ledvin. U mužů sulfasalazin reverzibilně redukuje počet spermií. (12)

Nežádoucí účinky léčby sulfasalazinem vedly k vývoji preparátů 5-ASA pro lokální i systémovou terapii. 5-ASA je účinnější a bezpečnější. Výběr vhodného preparátu s 5-ASA závisí na místních preskripčních zvyklostech, osobních zkušenostech s jednotlivými preparáty, dosažitelnosti, ceně, snášenlivosti, vedlejších účincích a lékové formě. Úlohou těchto přípravků je především léčba udržovací. (2)

### Mesalazin (5-ASA)

Mesalazin je technologicky upravován do formy mikrogranulí, potažených semipermeabilní etylcelulózovou membránou, komprimovaných do tablet, z nichž se 5-ASA kontinuálně uvolňuje do tenkého a tlustého střeva. Tato úprava vede k uvolňování 5-ASA v tenkém střevě a je preferovaná u postižení tenkého střeva u CD. (4)

Jinou možnou technologickou úpravou je pokrytí inertní akrylátovou pryskyřicí *Eudagrit L*, která se rozpouští vyšším pH než 6, nebo pryskyřicí *Eudragit S*, která se rozpouští pH vyšším než 7, k čemuž dochází intraluminálně v terminálním ileu a colon. U nás je mesalazin dostupný v perorální i parenterální (klyzma, čípky) formě v přípravcích Pentasa, Salofalk, Asacol. (2, 4)

### Olsalazin

Olsalazin je tvořen dvěma molekulami meselazinu spojenými azo vazbou, která se štěpí v tlustém střevě účinkem reduktáz. Užívá se k léčbě UC a k udržení remise. Vedlejším účinkem je sekreční průjem, způsobený nadměrnou produkcí tekutiny ve střevě. Průjem se objevuje u 5 -10 % pacientů a může být i vážný. (12) Tento přípravek není v České Republice registrován. (13)

### Balsalazid

V tomto případě je mesalazin spojený s 4-aminobenzoyl-B-alaninem. 5-ASA je uvolňována od nosiče v tlustém střevě účinkem enzymu azoreduktázy přítomné ve střevních bakteriích. Molekula nosiče je inertní. 70 % pacientů kteří nesnášejí sulfasalazin dobře tolerují balsalazid. (2) Tento přípravek není v České Republice registrován (13).

Léčba aminosalicyláty podle aktivity nemoci je shrnuta v Tabulkách 1. a 2. (2)

1. terapie aktivní UC a CD
2. udržovací terapie UC a CD

---

#### **Léčba aktivních ISZ**

---

|                                |   |                  |
|--------------------------------|---|------------------|
| proktitida, proktosigmoiditida | čípky 2×250 mg- 3×500 mg/ den nebo klyzma | 1 - 4 g/ den     |
| UC                             |   | tbl 1 - 4 g/ den |

---

|    |                  |
|----|------------------|
| CD | tbl 3 - 4 g/ den |
|----|------------------|

Tabulka 1. Dávkování aminosalicylátů při léčbě aktivních ISZ

| <b>Udržovací léčba aminosalicyláty</b>   |                    |   |
|--|--------------------|---|
| <b>Udržovací léčby distální kolitidy</b> |                    |   |
| 5-ASA                                    | klyzma (1-4 g/den) | aplikace na noc                               |
|  | klyzma (4g)        | 1 týden / měsíc                               |
|  | čípky (250 mg- 1g) | den, každý druhý den, atd.                    |
|  | klyzma (4g)        | 3×/ týden + p.o. tbl 5-ASA 1.5 g den          |
| <b>Udržovací léčba UC</b>                |                    |   |
| 5-ASA                                    | 0.5 g/den          | pacienti u nichž je remise déle než 12 měsíců |
|  | 1 g/ den           |   |
|  | 2 g den            | optimální udržovací terapie                   |
|  |                    | pacienti u kterých remise nedosáhla 1 roku    |
|  | 1.5 g/ den         |   |
|  | 2 g/den            | proktitidy, proktosigmoiditidy                |
|  |                    | klyzma 4 g 3×/týden                           |
| sulfasalazin                             | 2 g/den            |   |
| <b>Udržovací léčba CD</b>                |                    |   |
| 5-ASA                                    | 1-3 g/den          |   |
|  | 3 g/den            | po resekci                                    |

Tabulka 2. Dávkování aminosalicylátů při udržovací léčbě ISZ

### ***Kortikosteroidy***

Kortikoidy svými mnohočetnými účinky ovlivňují většinu fyziologických funkcí. Většina účinků je přímých, vyplývajících z aktivace steroidních receptorů cílových tkání. Některé účinky jsou nepřímé a jsou důsledkem odpovědí zprostředkovaných především inzulinem a glukagonem. (14)

#### **Metabolické účinky**

Kortikoidy zásadním způsobem ovlivňují metabolismus tuků, proteinů i glycidů. (14)

#### **Protizánětlivé a imunosupresivní účinky**

Dochází k mohutné inhibici jak časných manifestací zánětu (vazodilatace, zvýšení teploty, bolest, exsudace), tak pozdních proliferativních příznaků chronického zánětu. Bohužel jsou zároveň inhibovány i hojící a reparativní procesy. Kortikoidy ovlivňují

všechny typy zánětu bez ohledu na příčinu: jsou blokovány odpovědi způsobené patogeny, chemickými a fyzikálními noxami nebo neadekvátní odpovědi imunitního systému při hypersenzitivní nebo autoimunitních onemocněních. (14)

#### Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky souvisí s mnohočetnými fyziologickými funkcemi kortikoidů v organismu. Patří mezi ně snížení odpovědi na infekci nebo tkáňové poškození, metabolické účinky (osteoporóza, Cushingův syndrom), adrenální insuficience, exacerbace glaukomu a větší incidence katarakty. Jejich výskyt a intenzita závisí na druhu přípravku, délce podávání a výši aplikovaných dávek. (15)

#### Indikace kortikoidů u nemocných s ISZ (4)

1. nedostatečný efekt sulfasalazinu nebo 5-ASA
2. u těžších akutních relapsů, které nepovažujeme za indikované k operaci
3. systémové komplikace
4. rozsáhlejší postižení tenkého střeva CD, jestliže operace je nevhodná
5. u nemocných s CD po resekci a se syndromem krátkého střeva
6. toxické megakolon, parenterální aplikace
7. rektální postižení, lokální aplikace klyzmat

### **Perorální a parenterální kortikoidy**

#### Prednison

Doporučená dávka k p.o. užití je 40-60 mg prednisonu/den, v jedné ranní dávce. Při této dávce dojde k výraznému zlepšení u většiny pacientů. Následně se dávka může snižovat o 5-10 mg za týden až na 20 mg za den. Pomalé snižování dávek kortikoidů zabrání nejen adrenální insuficienci ale i náhlým relapsům ISZ. Často jsou spolu s kortikoidy předepisovány i aminosalicyláty. Když pacient dosáhne remise léčbou

systemovými kortikoidy následuje udržovací léčba s 5-ASA. V případě že se během snižování dávek u pacienta opět objeví příznaky, dávky se mohou pod dozorem zvýšit. Nemocní, kteří neodpovídají na léčbu kortikoidy, nebo jsou kortikoid-dependentní, jsou indikováni k terapii imunomodulátory. (12)

## **Topické kortikoidy**

### Budesonid

Budesonid se často podává ve formě mikroklyzmat (Entocort enema) a enterosolventních kapslí (2.25 a 3 mg). Je velmi dobře snášen. Kombinován bývá s azothioprinem a antibiotiky. Dávkování u CD pro udržovací léčbu je 6 mg/ den, častěji je používán při vzplanutí nemoci v dávce 9 mg/ den. (2)

Léčivé přípravky s obsahem beklomethasonu, prednisolonu a tixokortolu nejsou v ČR registrovány. (13)

### Výhody topických kortikoidů (2)

1. prodloužená vazba a zvýšená koncentrace v místě aplikace
2. vysoká selektivita ke sliznici
3. vysoká afinita ke kortikosteroidním receptorům
4. zpomalená absorpce z místa aplikace
5. diluce v systémové cirkulaci
6. rychlá metabolická inaktivace
7. nemají mineralokortikoidní účinek

### ***Imunosupresiva***

#### Azathioprin a 6-merkaptopurin

Azathioprin je in vivo metabolizován na 6-MP a ten na kyselinu thioinosinovou, která vstupuje do řetězce DNA. Jako antagonist syntézy purinů *de novo* inhibuje tvorbu DNA a RNA. Brání tak aktivaci T lymfocytů a cytokinů. (2, 14)

### Indikace (2)



1. chronická aktivní UC nebo CD, zejména za účelem šetření vysoké dávky kortikoidů a tím i eliminovat jejich nežádoucí účinky
2. chronická UC a CD dependentní nebo rezistentní k léčbě kortikoidy
3. refrakterní onemocnění k jiné terapii
4. udržování remise u nemocných s obtížně navoditelnými remisemi

#### Dávkování

Dávka azathioprinu je 1.5-2.5/ kg/ den, 6-MP 1.0-1.5 mg/kg/ den. Účinek těchto preparátů nastupuje obvykle až po třech měsících. K urychlení účinku je možná i parenterální aplikace v dávce 1800 mg po dobu 1.5 dne s pokračováním léčby perorální, kdy účinek nastupuje po 14 dnech. (2)

#### 6- MP

Problémem podávání 6-MP je jeho pomalý nástup účinku, obvykle se terapeutický efekt projeví až za několik měsíců. Během této doby jsou podávány kortikoidy jako udržovací protizánětlivá léčba. Důvodem je titrace dávky. (12) Cesty biotransformace mohou být příčinou závažných komplikací. 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, což přináší riziko nedostatečné farmakoterapie. (14) U pacientů s normální aktivitou TPMT se začíná s léčbou na dávce 2-2.5 mg/ kg/ den, ale u heterozygotů se sníženou aktivitou TPMT jsou dávky nižší 1-1.5 mg/ kg/ den. Kontrola krevního obrazu předchází vývoji poruchám krvetvorby a brání hepatotoxicitě. (16)

#### Vedlejší účinky azathioprinu a 6-MP

##### Hypersenzitivní reakce

Ojedinele byly popsány odlišné klinické syndromy, které měly charakter idiosynkrazie. Tyto syndromy zahrnovaly zejména celkovou slabost, závratě, zvracení, ztuhlost, horečku, třesavku, exantémy, svalové a kloubní bolesti, poruchu renálních funkcí a hypotenzi. (13)

##### Vnímavost k infekcím

Pacienti jsou náchylnější k bakteriálním, virovým, mykotickým infekcím. Často se objevují infekce Cytomegaloviry. (12)

Hepatitidy a pankreatitidy se vyskytují zejména na počátku léčby u 3-5 % nemocných. (12)

#### Krvetvorba

Léčebné použití 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. (13)

#### Methotrexát

Methotrexát je imunosupresivní látka známá svými protizánětlivými účinky. Jako derivát kyseliny listové a endogenních tetrahydrofolátů má především schopnost inhibovat děje, pro které je kyselina listová (THFA) nezbytná. (14) Působí hlavně v "S" fázi buněčného dělení kompetitivní inhibicí enzymu dihydrofolát reduktázy a tím brání redukci dihydrofolátu na tetrahydrofolát, což je nezbytný krok v procesu syntézy a buněčné replikace DNA. Snižuje tak produkci řady cytokinů, zejména IL-1, TNF $\alpha$ , IL-6 a IL-8. (17)

#### Indikace

Methotrexát v dávce 25 mg i.m je považován za lék první volby při agresivním průběhu CD nebo pro léčbu refrakterní CD a UC po dobu 12 týdnů. Pak je možno přejít na perorální podávání nižších dávek. Efekt léčby se projeví za 8- 10 týdnů, v závislosti na klinické odpovědi je možno dávku snížit na 12.5 mg/ týden. (2)

#### Vedlejší účinky

Hlavní komplikací při dlouhodobém užívání methotrexátu je jaterní cirhóza, současné užívání alkoholu a těžká obezita zvyšuje incidenci poškození jater. Proto je doporučována jaterní biopsie u pacientů léčených methotrexátem ve vyšších dávkách. Současně se sledují hodnoty aminotransferáz. (2, 12)

#### Cyklosporin

Cyklosporin je polypeptid tvořený 11 aminokyselinami, získávaný z plísně *Tolypocladium inflatum*. Má selektivní inhibiční účinek T-lymfocyty. Potlačuje časnou

odpověď na antigenní a regulační stimuly. Oslabuje i produkci IL-2, v důsledku exprese transformujícího růstového faktoru  $\beta$ , který je silným inhibitorem IL-2 stimulované T-buněčné proliferace. (14)

#### Indikace (2)

1. chronická aktivní CD a refrakterní CD
2. fistulující CD, která neodpovídá na léčbu steroidy, metronidazolem ani antimetabolity
3. silně aktivní UC, refrakterní k vysoké dávce kortikoidů
4. vážné extraintestinální komplikace

#### Dávkování

Při vážné UC je cyklosporin aplikován parenterálně v kontinuální infúzi v dávce 1.5-4 mg/kg/den po dobu 7-14 dní. Při dobré odpovědi na léčbu je možno přejít na léčbu perorální o dávce 5-7 mg/ kg/ den trvající 6 měsíců. Velmi účinná je kombinace cyklosporinu a kortikoidů. Kortikoidy zvyšují koncentraci cyklosporinu a cyklosporin snižuje metabolismus kortikoidů. (2)

#### Toxicita

Častou komplikací bývá hypertenze. Dochází k potenciaci vazokonstrikčního účinku endotelinu 1, dále se uplatňuje snížená syntéza NO, zvýšená produkce tromboxanu a další mechanismy. Závažnou komplikací je výskyt nefrotoxicity, může vyvolat léze tubulů a fibrotické změny v intersticiu. Dále se může objevit nauzea, zvracení, hyperplazie dásní a hirsutismus. (17)

#### Mykofenolát mofetil

Mykofenolát-mofetil je ester mykofenolové kyseliny (MPA). MPA je silný, selektivní, non-kompetitivní a reversibilní inhibitor inosinmonofosfátdehydrogenázy, který inhibuje *de novo* syntézu guanosinových nukleotidů, které tak nemohou být v dostatečné míře inkorporovány do molekuly DNA. Zatímco jiné buňky mohou využít tzv. záchrannou syntézu purinových nukleosidů, proliferace T a B lymfocytů je kriticky závislá na *de novo* syntéze purinů. Proto má MPA silnější cytostatický efekt na lymfocyty než na jiné buňky. (14) K nejčastějším nežádoucím účinkům mykofenolátu mofetilu patří průjemy, leukopenie a sklony k infekčnímu onemocnění. (18)

## ***Inhibitory TNF- $\alpha$***

Přestože spouštěcí mechanismy mnoha autoimunitních chorob nejsou dosud známe, víme, že jeden z klíčových mediátorů zánětu je cytokin označovaný jako *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ). Poškozuje chrupavku i kostní a střevní sliznici. Inhibitory TNF- $\alpha$  vedou ke značnému klinickému zlepšení a redukci postižení. Léčba inhibitory TNF- $\alpha$  je finančně velmi náročná a může vzácně způsobit i vážné zdravotní komplikace. (19)

### Infliximab

Infliximab je rekombinantní chimerická (myší/lidská) monoklonální protilátka. Mechanismus účinku spočívá v kompetitivní inhibici vazby TNF- $\alpha$  na jeho  $\alpha$ -receptory. Jeho aplikace vede ke snížení tvorby cytokinů (především IL-1 a IL-6), k omezení infiltrace zánětlivých buněk do postižených oblastí kloubů a střeva a ke snížení hladiny markerů zánětu. (13)

### Indikace

Infliximab je indikován k léčbě těžké aktivní nebo fistulující CD a UC u pacientů nereagujících na plný a adekvátní léčebný režim kortikosteroidy a imunosupresivy; nebo kteří tuto léčbu netolerují, nebo u kterých je kontraindikována. (13) Kontraindikace léčby infliximabem jsou relativně úzké a patří k nim přítomnost závažného infekčního onemocnění (tuberkulóza), středně závažné a závažné srdeční selhávání a hypersenzitivita na infliximab. (20)

### Dávkování

Iniciální dávka je 5 mg/kg, podávaná ve formě intravenózní infuze trvající 2 hodiny, která je následována dalšími dvěma infuzemi dávky 5 mg/kg ve 2. a 6. týdnu po první infuzi. U pacientů, kteří odpovídali na léčbu je podávána další infúze 5 mg/kg každý 8. týden. (20)

Aplikace infliximabu je spojena s akutními reakcemi po infuzi, včetně anafylaktického šoku a opožděných hypersenzitivních reakcí. Akutní reakce vzniká obvykle během aplikace infúze (nejčastěji první a druhé) či do dvou hodin po jejím ukončení. Při jejím výskytu v průběhu aplikace infúze je nutné snížit její rychlost, případně aplikaci přerušit (v závislosti na závažnosti příznaků), pokračovat v ní lze teprve po

úplném odeznění příznaků. K omezení vzniku reakce přecitlivělosti je vhodné pacienta před každou aplikací premedikovat antipyretikem, H<sub>1</sub>-antihistaminikem a vhodným kortikosteroidem. (13) Prvních deset minut podávání infúze musí být pacient pod dozorem lékaře, dále je sledován zdravotní sestrou v půlhodinových intervalech během infúze a 2 hodiny po jejím skončení. Po aplikaci infliximabu se mohou u některých pacientů tvořit protilátky proti infliximabu, důsledkem jejich tvorby bývá snížená účinnost léčby a mohou také způsobit závažné alergické reakce. Hypersenzitivní reakce opožděného typu je charakterizovaná bolestmi kloubů, myalgiemi, horečkou, kožním exantémem, urtikou, bolestmi hlavy a dechovou tísní. (21)

### Adalimumab

Adalimumab je humánní monoklonální protilátka proti TNF- $\alpha$ . Svojí specifickou vazbou na tento cytokin neutralizuje jeho biologickou funkci blokováním interakce s p55 a p75 receptorů na povrchu buněk. Rovněž moduluje biologickou odpověď, která je indukována nebo regulována TNF- $\alpha$ , včetně změn hladin adhezních molekul zodpovědných za migraci leukocytů. (13)

### Indikace

Léčivé přípravky s obsahem adalimumabu jsou používány k léčbě revmatoidní artritidy. Klinická účinnost u CD je odvozena od pilotních studií. Pacienti léčení infliximabem s původní dobrou klinickou odezvou a u kterých se následně vyvinula infúzní reakce a hypersenzitivita jsou schopni tolerovat adalimumab. (16)

### Nevýhody terapie TNF- $\alpha$

Hlavní nevýhody léčby inhibitory TNF- $\alpha$  spočívají v riziku akutní infúzní reakce, hypersenzitivitě, dále hrozí zvýšený výskyt infekčního onemocnění (oportunní houbové infekce a tuberkulózy), lymfoproliferativní onemocnění (trombocytopenie, leukemie, anémie), demyelinizační onemocnění (exacerbace roztroušené sklerózy) a srdeční poruchy (zhoršení srdečního měštnání). (19,13)

Terapie je nevhodná pro pacienty s dýchacími infekcemi nebo s močovým katetrem, pro těhotné a kojící ženy a pacienty se srdečním selháváním. (19)

### ***Další imunomodulační léčba***

Další imunomodulační léčba je ve fázi výzkumu a klinických studií. Potenciálně do budoucna využitelnými jsou inhibitory selektivních adhezivních molekul (natalizumab), anti IL-12/IL-23 protilátky (SC ABT 874), anti interferon  $\gamma$  protilátky (fontolizumab), anti CD-25 protilátky (basiliximab, daclizumab), protilátka proti receptoru CD3 receptoru (visilizumab) a thalidomid. (5, 16)

### ***Antibiotika***

Existuje dostatek důkazů pro kvantitativní a kvalitativní odlišnosti mikroflóry trávicího traktu u nemocných s ISZ. U 80 % pacientů je nalézán zvýšený výskyt enteroadhezivních monorezistentních *E. Coli*. Při UC dochází k redukci aerobní a anaerobní mikroflóry s přerůstáním potenciálně patogenních *Klebsiell*, *Enterobacterů*, *Proteí* a kandidových kmenů. Při akutním vzplanutím je systémová endotoxémie přítomna u 88 % pacientů s UC a 94 % pacientů s CD. (6)

Antibiotika působí u ISZ na třech úrovních (2)

1. nespecifickým účinkem redukuje množství antigenních agens ve střevním lumen
2. specifickým účinkem proti mikroorganismům
3. imunosupresivním účinkem metronidazolu

Antibiotika jsou vyhrazena pro akutní zánětlivé komplikace (toxické megakolon, sepse, abscesy, píštěle) a těžké stavy (fulminativní ISZ). Širokospektrá antibiotika se uplatňují při hnisavých komplikacích CD a u průjmů způsobených přerůstáním bakterií. Obvykle se užívá aminoglykosidové antioitikum (gentamycin) účinné na gram-negativní bakterie v kombinaci s klindamycinem, cefoxitinem, tikarcilinem, karbencilinem nebo metronidazolem k pokrytí anaerobních bakterií. (2)

### Metronidazol

Metronidazol se osvědčil při léčbě perianální CD perorální aplikací 10-20 mg/ kg/ den ve čtyřech dílčích dávkách. Při anorektální formě lze podat ve formě čípků. Vyznačuje se nejen antibiotickým ale i imunomodulačním účinkem. (4)

Nevýhodou celkového podávání je povlak jazyka, kovová chuť v ústech, nauzea, intolerance alkoholu s možností disulfiramové reakce a periferní neutropenie, vyskytující se po několika měsíčních aplikacích v denní dávce menší než 1g. (4)

### ***Terapie probiotiky a prebiotiky***

Prebiotika jsou nestravitelné neživé potravinové složky, podávané *p.o.* V lidském organismu účinně a selektivně stimulují růst a aktivitu přirozené mikroflóry trávicího traktu, zejména tlustého střeva. (6)

Probiotika jsou živé mikrobiální doplňky stravy, které příznivě ovlivňují mikrobiální rovnováhu trávicího traktu a působí ve prospěch hostitele. (6)

Eubiotika jsou buď živé bakteriální kultury nebo metabolické produkty mléčného kvašení, které příznivě ovlivňují mikrobiální rovnováhu trávicího traktu a působí ve prospěch hostitele. (6)

Synbiotika představují skupinu prebiotik a probiotik. (6)

### **Prebiotika**

Prebiotika jsou látky na bázi nevstřebatelných substancí, které nesmí být degradovány v horní části trávicího traktu. Musí se dostat v relativně nezměněném stavu až do tlustého střeva. Konečným efektem prebiotik je potlačení růstu škodlivých mikroorganismů, ale i stimulace vlastní přirozené mikroflóry pozitivně ovlivňující nutriční stav a obranyschopnost organismu. (6)

Chemicky sem patří fruktooligosacharidy, transgalaktosylované oligosacharidy a některé polysacharidy. (6)

#### Laktulóza

Laktulóza je rozkládána v tlustém střevě působením bakteriální flóry. Vznikají nízkomolekulární organické kyseliny, jako je kyselina mléčná a octová. V kolon dochází

ke kvalitativním a kvantitativním změnám mikroflóry a poklesu pH. Snížením střevního pH se navozuje řada metabolických změn a různých enzymových aktivit včetně snížení růstu specifických druhů bakterií. Naopak počty *Lactobacilů* a *Bifidobakterií* narůstají. Bakteriální fermentací laktulózy dochází k produkci kyselin s krátkým řetězcem (SCFA), které jsou důležitým substrátem pro výživu kolonocytů. Se zvýšenou nabídkou SCFA klesá potřeba jiného energetického zdroje glutaminu. Glutamin pozitivně ovlivňuje reparaci tkání, imunitní funkce v zažívacím traktu a antioxidační rovnováhu. Laktulóza nepřímo stimuluje prokrvácení, permeabilitu a motilitu, zároveň také pozitivně ovlivňuje produkci prokarcinogenních a cytotoxických látek. (2)

Dalšími preparáty s potenciálem prebiotické aktivity jsou laktitol, inulin a karubin. (2)

## **Probiotika**

Současné teoretické poznatky o probiotické léčbě spolu s výsledky studií řadí jejich použití v terapii ISZ mezi čtyři základní indikace. Vedle ISZ jsou probiotika indikována u digestivní infekce a dysmikrobie, jaterní encefalopatie a nádorových onemocnění. (22)

Nepatogenní *E. coli* má profylaktické účinky v remisi UC srovnatelné s mesalazinem. Skupina laktobacilů a bifidobakterií je indikována v terapii UC při intoleranci aminosalicylátů. Obecně lze dnes v léčbě UC a CD probiotickou terapii považovat za metodu volby. (22)

### Mechanismy účinku probiotické léčby

Historie hledání etiopatogeneze ISZ je provázena obviňováním řady infekčních agens, aniž by však byl nalezen jediný původce. Je pravděpodobné, že takové infekční agens nebude nikdy nalezeno, respektive ani neexistuje. Nicméně spoluúčast mikroflóry trávicího traktu hraje významnou roli v patogenezi onemocnění ISZ. (22)

### Genetické dispozice

Konec minulého století přinesl významný pokrok v genetice ISZ, neboť byly objeveny geny související s těmito chorobami. Především IBD-1 tzv. NOD2 mutace lokalizovaná na chromozomu 16. Tento gen se vyskytuje i ve zdravé populaci asi ve 4%, u židovské rasy je přítomen v 8,4 %. U nemocných s CD byl prokázán v 10-20%. Jeho mechanismus účinku zřejmě souvisí s abnormální reakcí na endotoxiny bakterií v trávicím



traktu cestou přes nukleární faktor kappa B. Zdá se, že i gen IBD-2 a IBD-3 souvisí s UC více než s CD, zatímco IBD-4 naopak. (17)

#### Změny střevní mikroflóry

Existuje dostatek důkazů pro kvantitativní a kvalitativní odlišnost mikroflóry trávicího traktu u nemocných s ISZ. Burke prokázal výrazně větší výskyt monorezistentních *E. coli* s enteroadhezivními vlastnostmi. Nález enteroadhezivních *E. coli* byl u 80% nemocných ISZ, u 27% nemocných infekčními průjmy a u 0% zdravých kontrol. U pacientů s CD bývá pooperační nález mikrobiálních antigenů v mezenteriálních uzlinách. Byla popsána redukce aerobní a anaerobní fyziologické mikroflóry s přerůstáním potenciálně patogenních kmenů *Klebsiella*, *Enterobacter* a *Proteus*. Byly též zkoumány cirkulující bakteriální endotoxiny. Ukázalo se, že při akutním vzplanutí byla systémová endotoxémie přítomna u 88% nemocných UC a u 94% nemocných CD. (22)

Probiotika jsou dělena do třech skupin (6)

1. skupina nepatogenních *E. Coli*
2. skupina laktobacilů a bifidobakterií
3. jiné

#### *E. Coli* kmen Nissle1917

Léčivý přípravek je tvořen lyofilizovanými, životaschopnými nepatogenními *E. Coli* kmen Nissle1917, krytými kapslí z tvrdé želatiny, která je navíc potažena enterosolventním obalem. (6) Původně se používal pouze v terapii infekčního průjmu, později u dysbakterióz a funkčních poruch, zejména obstipace, dále i v léčbě ISZ. Nejnovější použití nachází tento přípravek v nádorové profylaxi. Jeho velkou výhodou je znalost kompletní molekulárně genetické typizace, stejně jako typizace sérologické, mikrobiologické a biochemické. (22)

Vlastnosti a principy účinku *E. Coli* kmen Nissle 1917 (13)

- pomocí zvláštních organel se kmen přichycuje na střevní stěnu
- vytváří antimikrobní látky, na kterých spočívá antagonismus vůči patogenním zárodkům

- produkuje mastné kyseliny s krátkými řetězci, jež jsou důležité pro energetické hospodářství mukózy tlustého střeva, podporují tak jeho motilitu a prokrvení a zvyšují absorpci natria a chloridů
- je schopen odbourávat různé uhlohydráty, alkoholické cukry a jiné substráty za spotřeby kyslíku; tím vzniká v tlustém střevě anaerobní prostředí

Terapie vyniká vysokým stupněm bezpečnosti, což je dáno skutečností, že Mutaflor je geneticky stabilní, nevytváří enterotoxiny, cytotoxiny ani hemolyzin, není enteroinvazivní, nemá patogenní znaky adhezivity, nejeví známky urologické patogenity a jeho adheze na sliznici colon je fyziologická.

Při dodržování doporučeného dávkování obvykle nedochází k nežádoucím účinkům. Pokud se vyskytne nadýmání, jde vždy o příliš vysoké dávkování - obtíže vymizí při snížení dávek. (6)

### VSL-3

Probiotikum VSL-3 obsahuje 500 bilionů/g živých lyofilizovaných mikroorganismů, složených ze 4 kmenů laktobacilů (*L. casei*, *plantarum*, *acidophilus*, *delbruekii*) a 3 kmenů bifidobakterií (*B. longum*, *breve*, *infants*) a jednoho druhu *Streptococcus salivarius*. (6)

Na našem trhu je k dispozici směs tří probiotických kultur BION3, laktobacilové kultury jsou součástí preparátu Lacidofil. (22)

### ***Protiprůjmové léky***

Léčivé látky jako difenoxylát, loperamid, kodein, ethylmorfin mohou být účinné v lehké a středně těžké kolitidy. Kontraindikovány jsou u těžké kolitidy pro možnost vzniku toxického megakolon. Cholestyramin je účinný u průjmů po ileální resekci. (2)

### ***Sedativa***

Benzodiazepiny mohou být užitečné v potlačení anxiety, tricyklická antidepresiva podporují účinek anticholinergik a jsou prospěšná při střevních spasmech. (2)

### 2.7.2. Dietní opatření

Dieta by měla být vyvážená, šetřící, dostatečně kaloricky vydatná a s dostatkem vitamínů. Nutný je individuální přístup dle snášenlivosti jednotlivých pokrmů. Je třeba pomýšlet i na to, že u nemocných s ISZ je častá laktózová intolerance, je třeba dohlížet nad používáním mléka a mléčných výrobků. Zároveň je zapotřebí zachovat dostatečný přísun vápníku. Pacienti s chronickým krvácením vyžadují zvýšenou suplementaci železem. (23)

### 2.7.3. Umělá výživa

Pod pojmem umělá výživa se rozumí parenterální a enterální podávání farmaceuticky připravených nutričních substrátů, které obsahují všechny potřebné makronutrienty (aminokyseliny, glycidy, tuky) a mikronutrienty (vitaminy, ionty, stopové prvky). (2)

Přínos terapie spočívá ve zlepšení nutričních parametrů u podvyživených osob a tím i zvýšení odolnosti organismu k základnímu onemocnění. Dále se využívá cílených, orgánově specifických účinků nutrientů podávaných ve farmakologických dávkách. (2)

#### *Parenterální výživa*

Parenterální výživa docílí funkčního zklidnění střeva omezením motility a sekrece, zeslabením antigenní stimulace, omezením perfúze a propustnosti střeva a omezením trofického účinku gastroduodenálních hormonů. Nutriční čínek spočívá v stimulaci proteosyntézy ve viscerální oblasti, urychlení hojivých procesů a zlepšení buněčné imunity. Výsledným efektem je zmírnění místního zánětu ve střevě, hojení ulcerací ve sliznici, snížení sekrece z píštělí a uvolnění některých zánětlivých střevních obstrukcí. (2)

Parenterální výživa je účinnější u komplikované CD (těžké relapsy, průjmy, stenózy a píštěle) ve srovnání s UC. Zvláště výhodná je po resekci střeva. Při resekci ilea nad 25 cm dochází k malabsorpci žlučových kyselin a průjmu. Při resekci nad 50 cm se přidružuje i malabsorbce vitamínu B 12 a při odebrání více jak 100 cm ilea dochází k depleci žlučových kyselin a steatorhee. (2)

### *Enterální výživa*

Rozlišujeme dva hlavní typy enterálních formulí: polymerní enterální výživu obsahující jako zdroj dusíku čištěnou definovanou bílkovinu (sójový protein, vaječný albumin) a oligopeptidovou výživu obsahující nízkomolekulární peptidy. (2)

Enterální výživu lze pít, ale podmínkou je anatomická a funkční integrita horní části zažívacího traktu. Alternativou je aplikace výživy sondou (nazogastrickou, nazoduodenální, nazojejunální). Zavedení sondy za pylorus, které vyžaduje často endoskopický výkon, je velmi výhodné, protože nemocní nejsou ohroženi na životě regurgitací a aspirací do plic. Enterální výživa se aplikuje kontinuální kapkovou infúzí do sondy pomocí enterální pumpy nebo gravitací. (2)

#### 2.7.4. Chirurgická terapie

Chirurgie UC se vyznačuje určitou výhodou oproti CD, neboť vhodně indikovaným a správně provedeným operačním výkonem moderního typu by měl být nemocný své choroby definitivně zbaven. Ve dvacetiletém průběhu onemocnění UC se chirurgickému výkonu musí podrobit asi 20 % nemocných. V případě CD je to až 90 % pacientů. Indikací k chirurgické léčbě obou chorob je perforace tračníku, střevní obstrukce, masivní krvácení a toxické megakolon. (2)

V případě Crohnovy choroby odstraněním ložiska zánětu není choroba plně vyléčena, často dochází k recidivám (40-70%), a tím úspěšnost léčby výrazně klesá. Možná lokalizace nemoci prakticky v celém gastroduodenálním traktu, postižení lymfatického aparátu a časté šíření zánětu do okolních tkáňových struktur tvoří mnohdy velmi obtížné prostředí pro uplatnění racionální chirurgické léčby. Chronický zánět sliznice u UC postihuje výlučně tlusté střevo a vynechává tenké střevo a anální kanál. (2)

## 2.8. Lékové interakce

Léková interakce (LI) je definována jako ovlivnění vlastnosti léčiva jiným léčivem, potravou, nápojem či vlivem chemických látek z okolí. Lékové interakce mohou být klasifikované podle různých kritérií. (24)

Lékové interakce jsou stejně jako nežádoucí účinky léčiv podceňovaným zdrojem nemocnosti populace. Opakovaně se v klinických studiích potvrdilo, že s rostoucím počtem užívaných léčiv se zvyšuje incidence nežádoucích účinků a riziko výskytu lékových interakcí. Výskyt nežádoucích účinků při průměrné konzumaci 6-10 léků činil 7%, toto procento se zvýšilo na 40 při současném používání 16-20 léků. (25, 24) Jiná studie zjistila, že přibližně 10% hospitalizací souviselo s farmakoterapií a 4 % byla v důsledku lékových interakcí. (26)

Z pohledu lékových interakcí skýtají volně prodejná léčiva stejné nebezpečí jako léky vázané na recept. Ještě více podceňovanou skupinou z pohledu rizik jsou fytofarmaka (například extrakt z třezalky nebo grapefruitová šťáva), potravinové doplňky a různé složky potravy. (25)

V základní rovině se podle převažujícího interakčního mechanismu dělí interakce na farmakokinetické, farmakodynamické a farmaceutické. (27)

V případě interakcí farmaceutických se jedná o farmaceutické inkompatibility. Nastávají mimo vlastní organismus. Při nevhodně zvolené lékové formě nebo kombinaci léčiv mohou probíhat interakce fyzikálního a chemického charakteru mezi jednotlivými složkami. (14)

K farmakodynamickým interakcím dochází na specifických receptorech. Po vazbě na receptor je spuštěn řetězec reakcí, na jehož konci je konkrétní účinek podaného léku. U specifického účinku léku jde podstatě o aktivaci nebo inhibici enzymových systémů nebo o ovlivnění jevů na aktivních membránách. Receptorem je myšlena makromolekula s vazebnými místy pro konkrétní endogenní nebo exogenní látku. Při interakci na této úrovni, jde o soutěžení dvou či více látek o stejný receptor, přičemž rozhodující je vzájemný poměr selektivní afinity mezi těmito látkami a daným recepčním místem a vzájemný poměr mezi jejich agonistickou či antagonistickou kapacitou. (25)

Rovinu farmakokinetických interakcí lze rozdělit podle etáží organismu, kterými musí látka projít, než se dostane k cílovému místu účinku nebo k místu její eliminace. Jde o interakce vznikající při absorpci léčivé látky z trávicího traktu, při jejím průniku přes biologické membrány, při její transportní vazbě s krevními bílkovinami, při biochemické přeměně a při její exkreci. (25)

**A- Interakce během absorpce.** Komplexní prostředí trávicího ústrojí umožňuje přímé nebo nepřímé interakce látek ovlivněním fyziologie trávicího ústrojí. Zvláště je důležité pH v různých segmentech GIT, motilita GIT, střevní mikroflóra a průtok krve v mezenteriu. Výsledné eventuální ovlivnění absorpce je pak třeba diferencovat podle toho, zda jde o ovlivnění rychlosti vstřebávání daných léčiv nebo o ovlivnění jejich celkového vstřebaného množství. (27)

**B- Interakce během distribuce.** Vstřebané léčivo se v krvi rozděluje na frakci volnou a na frakci vázanou na plazmatické proteiny. Volná frakce je účinná a může být biotransformována nebo z organismu vyloučena. Vázaná frakce vytváří v těle „přechodné depo“. Transportní krevní vazba farmak je reverzibilní, a tak se mezi volnou a vázanou frakcí léčiva vytváří v ustáleném stavu ekvilibrium. Intenzita těchto transportních vazeb závisí na charakteru léčivé látky a na kapacitě vazebních míst. Některá léčiva se vážou na stejná vazebná místa, mohou se tak z vazby vytlačovat a zvyšovat koncentraci volné druhého farmaka, tím zvýší i jeho farmakologickou efektivitu. (27)

**C- Interakce během metabolismu.** Společnou cestou biodegradace nebo bioaktivace běžně užívaných léků je změna funkčních skupin výchozí molekuly cytochromovým systémem. Cytochromový systém P450 je rodina enzymů oxygenáz, obsahující protoporfínové jádro, které přidáním nebo změnou funkční skupiny mění polaritu endogenních i exogenních molekul. (28) Je lokalizován hlavně v játrech, ale i v ledvinách, tenkém střevě a mozku. V buňce se nachází v endoplazmatickém retikulu a v mitochondriích. CYP3A4 je jeho nejrozšířenější izoformou, v lidských játrech tvoří průměrně 30% obsahu všech cytochromů P450. Jeho důležitost je dána tím, že se podílí na většině (asi 52%) známých přeměn léčiv, které probíhají za účasti cytochromů P450. Hladiny CYP3A4 se zvyšují po podání řady látek. Mezi ně patří např. barbituráty, steroidy, extrakt z třezalky a další. Důsledkem tohoto typu interakce je snížení hladiny metabolizované látky a vzrůst hladiny metabolitu. Dalším typem lékové interakce na základě metabolismu cestou CYP3A4, je vlastně soutěž dvou či více léčiv vázících se na tento cytochrom o volné vazebné místo na enzymu. (29) Důležitou roli z hlediska interakčního potenciálu cytochromu hraje genotyp pacienta. Na úrovni cytochromového systému je dnes odhaleno téměř 80 různých polymorfismů. Některé vedou ke snížení aktivity enzymu až k jeho naprosté neúčinnosti, jiný naopak efekt enzymu zvyšuje. Podle genotypu pro daný cytochrom pak rozlišujeme populaci na pomalé, střední a rychlé metabolizátory. Běžná dávkovací schémata léčivých přípravků často vyhovují pro střední metabolizátory, u pomalých dochází ke kumulaci a toxickým účinkům. U rychlých metabolizátorů dochází ke snížení efektu terapie, jelikož hladina léku nedosáhne terapeutické úrovně. (28)

**D- Interakce během exkrece.** Tyto interakce nabývají na důležitosti například při vylučování ledvinami. Na transportu léčivých látek a jejich metabolitů ledvinovými

systemy se uplatňuje jednak glomerulární filtrace, a jednak transport přes stěnu ledvinových tubulů. Protože glomerulární bariérou mohou prostupovat pouze volné frakce léčiva, je logické, že jakákoliv meziléková interakce na úrovni krevních vazeb ovlivní i míru tohoto transportu látek. (27)

Jiným pohledem na interakce je jejich dělení na žádoucí a nežádoucí. V podstatě může většina lékových interakcí za určitých podmínek pacienta ohrozit. Někdy lze však vzájemné zvýšení či snížení účinku léku terapeuticky využít. (24)

Z praktického hlediska je přínosem rozdělení dle závažnosti a klinické významnosti. (24) Obecně ale jen malé procento pacientů exponovaných potenciální lékové interakci vykazuje klinické symptomy interakce. Pacienti jsou individuální a též individuálně reagují. Léková interakce klasifikovaná jako závažná nemusí u jednoho pacienta způsobit žádné komplikace, zatímco další interakce klasifikovaná jako málo závažná může u jiného pacienta způsobit velmi závažné komplikace. (26)

### **Klinický význam lékových interakcí**

Vznik klinicky významných lékových interakcí je pravděpodobný v následujících případech (14)

1. u léčiv se strmou křivkou závislosti účinku na dávce a nízkým terapeutickým indexem, u kterého relativně malé kvantitativní změny koncentrace v cílovém místě vyvolají podstatné změny v účinku
2. u látek známých jako induktory a inhibitory jaterních mikrozomálních enzymů
3. u látek metabolizovaných kinetikou nultého řádu
4. u dlouhodobě používaných látek a požadavkem precizní kontroly koncentrace v plazmě
5. při užívání více léčiv najednou
6. u pacientů s výrazným postižením ledvin a jater, jakožto hlavními cestami eliminace léčiv



7. u starších pacientů, kteří trpí řadou onemocnění a užívají současně mnoho léčiv

## **3. PRAKTICKÁ ČÁST**

### **3.1. Metodika sběru dat**

K hodnocení potenciálních lékových interakcí byl využit materiál ze studie adherence k léčbě pacientů s diagnózou idiopatického střevního zánětu. Sběr dat pro studii probíhal v Gastroenterologickém centru IV. interní kliniky 1. Lékařské fakulty UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze od dubna do října 2005.

Ambulantní pacienti s diagnózou ulcerózní kolitidy, nebo Crohnovy choroby, přichozí do gastroenterologického centra v daném období, byli po skončení návštěvy gastroenterologa osloveni a byla jim nabídnuta účast ve studii. Pacienti nebyli před návštěvou Gastrocentra upozorněni na probíhající studii. Pacientům byla ve stručnosti nastíněna problematika adherence (compliance) k léčbě ISZ a byli požádáni, zda by svojí účastí ve studii nepřispěli k pochopení této problematiky v podmínkách České republiky. Pacienti byli ujištěni, že veškeré informace, jimi sdělené, budou zpracovány anonymně a v celém průběhu studie po nich nebudou vyžadovány osobní údaje.

Do studie byli následně zařazeni pacienti, kteří s účastí ve studii souhlasili. S těmito pacienty bylo následně provedeno interview, zaměřené na výzkum adherence k medikamentózní (farmakologické) léčbě.

Součástí interview bylo též zjišťování všech momentálně užívaných léčivých přípravků na lékařský předpis od ošetřujícího gastroenterologa a všech momentálně užívaných LP od jiných lékařů (praktici, ostatní specialisté). Pacienti byli v interview dotazováni i na momentální užívání volně prodejných léčivých přípravků a potravních doplňků.

Tato data ohledně užívaných LP sloužila jako základ k zjišťování potenciálních lékových interakcí pro tuto diplomovou práci.

### 3.2. Hodnocení dat

K analýze kompletní medikace každého pacienta, užívajícího 2 a více léčivých přípravků, nebo potravních doplňků, byl použit software Thomson MICROMEDEX<sup>®</sup>, MICROMEDEX<sup>®</sup> Healthcare Series Vol. 129, modul DRUG - REAX<sup>®</sup> System.

Jako léková interakce byl považován každý případ, kdy současné užívání léčivých přípravků bylo označeno Systémem DRUG - REAX<sup>®</sup> jako interakce.

K hodnocení závažnosti a charakteru lékových interakcí byla použita klasifikace Systému DRUG - REAX<sup>®</sup> :

- **„Major“** - závažná léková interakce – interakce je život ohrožující a vyžaduje intervenci k minimalizování, nebo odstranění závažných nežádoucích účinků.
- **„Moderate“** - středně závažná interakce – interakce může vést ke zhoršení stavu pacienta a je třeba změny v terapii.
- **„Minor“** - málo závažná interakce – interakce s omezeným klinickým projevem. Může se projevovat zvýšením frekvence nebo závažnosti vedlejších účinků a zpravidla nevyžaduje změny v terapii.

V případě označené interakce léčivého přípravku s topickým působením, kde se nepředpokládá systémový účinek, nebylo toto hodnoceno jako interakce.

Všechny lékové interakce v této studii byly brány pouze jako potenciální, charakter studie neumožňoval sledování, že by způsobily pacientovi jakékoli komplikace.

Dále byla v testovaném souboru provedena frekvenční analýza pohlaví, druhu choroby a zastoupení jednotlivých léčivých přípravků nebo skupin léčivých přípravků.

### 3.3. Výsledky

#### *Charakteristika testovaného souboru*

Demografická charakteristika testovaného souboru je uvedena v Tabulce 3. Klinické údaje jsou shrnuty v Tabulce 4.

| <b>Charakteristika</b> | <b>N (%)</b> |
|------------------------|--------------|
| Muži                   | 84 (47.5)    |
| Ženy                   | 93 (52.5)    |
| <i>Věkový průměr</i>   | 36.9 let     |
| Min.                   | 16           |
| Max.                   | 78           |
| <i>Vzdělání</i>        |              |
| Základní               | 15 (8.5)     |
| Vyučen                 | 44 (24.9)    |
| Maturita               | 88 (49.7)    |
| VŠ                     | 30 (16.9)    |
| <i>Status</i>          |              |
| Student                | 20 (11.3)    |
| Pracující              | 112 (63.3)   |
| Důchodce               | 45 (25.4)    |
| <i>Rodinný stav</i>    |              |
| Svobodný               | 66 (37.3)    |
| Ženatý/vdaná           | 82 (46.3)    |

|                                  |                   |
|----------------------------------|-------------------|
| Vdovec/vdova                     | 5 (2.8)           |
| Rozvedený/á                      | 24 (13.6)         |
| <i>Kuřáci</i>                    | 38 (21.4)         |
| <i>Prům. věk diagnostiky ISZ</i> | 28.1 roku         |
| Min.                             | 7 let             |
| Max                              | 73 let            |
| <i>Prům. délka léčby</i>         | 9 let             |
| Min.                             | 2 měsíce          |
| Max                              | 34 let            |
| <i>Výskyt ISZ v rodině</i>       | 29 případů (16.4) |

Tabulka 3. Demografická charakteristika testovaného souboru (N = 177)

| <b>Charakteristika choroby</b> | <b>N (%)</b>      |
|--------------------------------|-------------------|
| <b>Crohnova choroba</b>        | <b>117 (66.1)</b> |
| <i>Aktivita</i>                |                   |
| Remise                         | 53 (45.3)         |
| Chron. aktivní                 | 47 (40.2)         |
| Relaps                         | 17 (14.5)         |
| <i>Lokalizace</i>              |                   |
| Terminální ileum               | 31 (26.5)         |
| Tlusté střevo                  | 33 (28.2)         |
| Ileokolická oblast             | 48 (41.0)         |
| Horní GIT                      | 5 (4.3)           |
| <i>Chování nemoci</i>          |                   |
| Nestenózuující/neperforující   | 56 (47.9)         |
| Stenózuující                   | 31 (26.5)         |
| Perforující                    | 30 (25.6)         |
| <b>Ulcerózní kolitida</b>      | <b>60 (33.9)</b>  |
| <i>Aktivita</i>                |                   |
| Remise                         | 23 (38.3)         |
| Chron. aktivní                 | 31 (51.7)         |
| Relaps                         | 6 (10)            |
| <i>Tvar nemoci</i>             |                   |
| Proktitida                     | 6 (10)            |
| Ohraničený tvar                | 16 (26.7)         |
| Levostranný tvar               | 21 (35.0)         |
| Extenzivní tvar                | 17 (28.3)         |

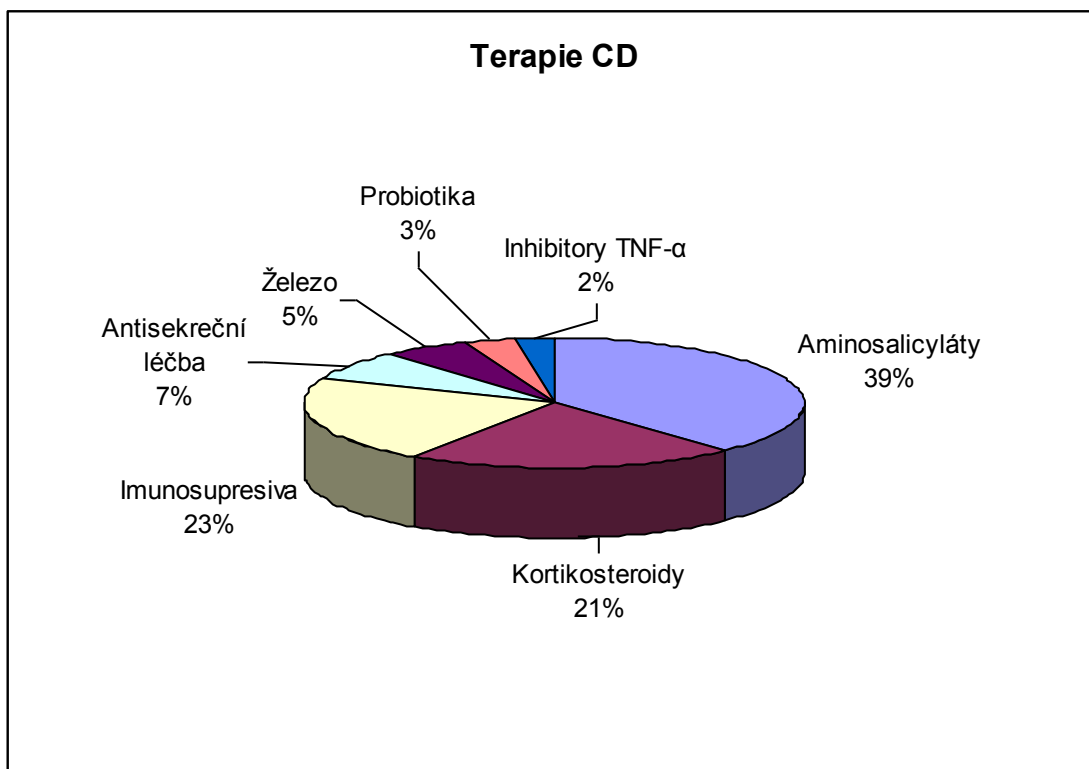
Tabulka 4. Klinické údaje testovaného souboru (N = 177)

### ***Zastoupení jednotlivých LP nebo skupin LP v terapii testovaného souboru***

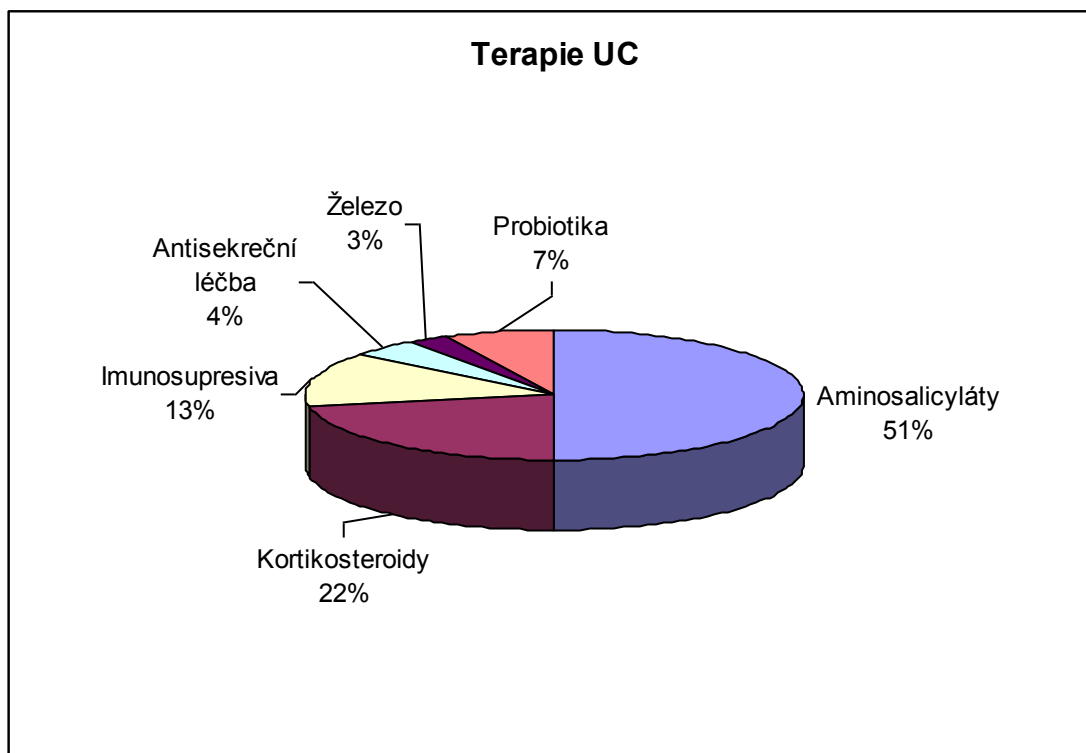
V Tabulce 5. je zobrazeno zastoupení jednotlivých skupin léčivých přípravků, užívaných v terapii ISZ, v testovaném souboru pacientů. Graficky celou situaci zobrazují Graf č. 1 a 2.

| <b><i>Účinnálátka</i></b> | <b><i>CD</i></b> | <b><i>UC</i></b> |
|---------------------------|------------------|------------------|
| Aminosalicyláty           | 77               | 56               |
| Kortikosteroidy           | 43               | 25               |
| Imunosupresiva            | 44               | 15               |
| Antisekreční léčba        | 15               | 5                |
| Železo                    | 11               | 3                |
| Probiotika                | 7                | 8                |
| Inhibitory TNF- $\alpha$  | 5                | 0                |

Tabulka 5. Zastoupení jednotlivých skupin LP v terapii testovaného souboru



Graf. č. 1. Zastoupení jednotlivých skupin LP ve skupině pacientů s CD



Graf. č. 2. Zastoupení jednotlivých skupin LP ve skupině pacientů s UC

Detailnější rozbor medikace testovaného souboru přímo dle jednotlivých účinných látek je uveden v Tabulce 6.

| Účinná látka    | CD | UC |
|-----------------|----|----|
| Mesalazin       | 77 | 50 |
| Sulfasalazin    | 0  | 6  |
| Azathiopin      | 39 | 13 |
| Budesonid       | 25 | 6  |
| Prednison       | 8  | 5  |
| Methylprednison | 9  | 14 |
| Železo          | 11 | 3  |
| Infliximab      | 4  | 0  |
| Thioguanin      | 2  | 0  |
| Cyklosporin     | 1  | 0  |
| Probiotika      | 7  | 8  |
| Antibiotika     | 2  | 1  |
| Antisekretorika | 15 | 5  |
| 6-MP            | 1  | 2  |
| Methotrexat     | 1  | 0  |
| Adalimumab      | 1  | 0  |
| Hydrokortison   | 1  | 0  |

Tabulka 6. Zastoupení jednotlivých účinných látek v terapii testovaného souboru

### **Potenciální lékové interakce**

Pro hodnocení výskytu potenciálních lékových interakcí byly testovány kompletní medikace pacientů testovaného souboru, tedy léčivé přípravky k terapii ISZ, ostatní užívané LP na lékařský předpis, volně prodejné léčivé přípravky a potravní doplňky.

V jednotlivých medikacích 177 pacientů testovaného souboru pacientů s ISZ bylo identifikováno 18 potenciálních lékových interakcí všech stupňů závažnosti. Rozdělení do jednotlivých stupňů závažnosti a jejich počty jsou zobrazeny v Tabulce 7.

| <b>Závažnost</b> | <b>Počet</b> | <b>%</b>   |
|------------------|--------------|------------|
| Málo závažné     | 5            | 28         |
| Středně závažné  | 9            | 50         |
| Závažné          | 4            | 22         |
|                  | <b>18</b>    | <b>100</b> |

Tabulka 7. Počet identifikovaných potenciálních lékových interakcí a jejich závažnost

Konkrétní potenciální lékové interakce jednotlivých stupňů závažnosti od málo závažných až po závažné, včetně popisů jejich možných důsledků, sumarizují tabulky 8. až 10.

| <b>Interakce</b>                       | <b>Možný důsledek interakce</b>  |
|--|--|
| Metronidazol-Omeprazol                 | Mírné snížení plochy pod křivkou a plazmatických koncentrací metronidazolu a jeho metabolitu <sup>30</sup>   |
| Ibuprofen- Cholestyramin               | Současné podávání ibuprofenu a cholestyraminu vede ke snížení biologické dostupnosti ibuprofenu, mezi podáváním oběma léky je vhodné zachovávat odstup alespoň 2 hodiny. <sup>31</sup> |
| Acetylsalicylová kyselina - Metoprolol | Zvýšení plazmatické koncentrace kys. Acetylsalicylové <sup>32</sup>  |
| Teofylin-Cetirizin                     | Mírné zvýšení plochy pod křivkou a plazmatických koncentrací cetirizinu <sup>33</sup>  |
| Cholestyramin - Železo                 | Možnost sníženého účinku suplementace železa <sup>34</sup>   |

Tabulka 8. Potenciální lékové interakce klasifikované jako málo závažné



| <b>Interakce</b>                         | <b>Možný důsledek interakce</b>  |
|--|--|
| Acetylsalicylová kys. -<br>Cilazapril    | Může dojít ke snížení antihypertenzního účinku ACE inhibitorů, především při podávání vysokých dávkách kys. acetylsalicylové. <sup>35,36,37,38,39,40</sup> |
| Azathiotprin- Warfarin                   | Možnost snížení antikoagulačního účinku <sup>41</sup>  |
| Acetylsalicylová kys. –<br>Gingko biloba | Možnost zvýšeného krvácení <sup>42</sup>   |
| Cyklosporin -<br>Methylprednisolon       | Možnost zvýšené toxicity cyklosporinu a nadbytek steroidů <sup>43,44</sup>   |
| Železo-Omeprazol                         | Možnost snížené biologické dostupnosti železa <sup>45,46</sup>   |
| Alprazolam - Omeprazol                   | Možnost zvýšené toxicity benzodiazepinů (deprese, ataxie, letargie) <sup>47</sup>  |
| Cholestyramin -<br>Levothyroxin          | Možnost snížení účinku levothyroxinu <sup>48</sup>   |
| Warfarin- Mesalazin                      | Možnost sníženého účinku warfarinu <sup>49</sup>   |
| Metylprednison-Warfarin                  | Možnost zvýšeno rizika krvácení <sup>50</sup>  |

Tabulka 8. Potenciální lékové interakce klasifikované jako středně závažné

| <b>Interakce</b> | <b>Možný důsledek interakce</b> |
|------------------|---------------------------------|
|------------------|---------------------------------|

---

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| Azathioprin - Perindopril        | Zvýšené riziko myelosuprese, obzvláště anemie a leukopenie. Dochází ke značnému snížení hematokritu a hemoglobinu. <sup>51,52</sup> |
| Amiodaron - Betablokátor         | Možnost zvýšeného rizika hypotenze, bradykardie nebo srdeční zástavy. <sup>53,54</sup>  |
| Draslík - Amilorid               | Možnost zvýšeného rizika hyperkalemie <sup>55</sup>   |
| Draslík šetřící diuretika - ACEI | Možnost zvýšeného rizika hyperkalemie <sup>56,57,58</sup>   |

---

Tabulka 10. Potenciální lékové interakce klasifikované jako závažné

## 4. DISKUZE

V této diplomové práci jsme hodnotili analýzu preskripce a interakčního potenciálu u pacientů s ISZ. Sledovaný soubor obsahoval 177 pacientů.

Celkem 2/3 pacientů trpělo CD a 1/3 UC. V našem souboru bylo 53% žen a 47% mužů. Ženy trpěly onemocněním asi o 10% více než muži u CD i UC. 63% pacientů bylo pracujících, 25% v důchodu a 11% studentů.

Terapie ISZ se opírá o kombinaci aminosalicylátů s kortikosteroidy a aminosalicylátů s azathioprinem. Mesalazin byl indikován celkem u 127 pacientů a azathioprin u 53 nemocných.

V případě CD byl mesalazin indikován u 77 pacientů, z toho u 24 v kombinaci s azathioprinem a u 5 navíc s kortikosteroidy. Z cytostatika byl merkaptopurin a methotrexát podáván dvěma pacientům v monoterapii, cyklosporin v kombinaci s mesalazinem a kortikoidy, thioguanin v kombinaci s kortikosteroidy nebo antibiotiky. Kortikosteroidy byly celkem indikovány u 43 pacientů. Kombinaci kortikoidů a mesalazinu užívali 18 pacientů, z toho 12 z nich užívalo budesonid, 4 prednison a pouze dva metylprednison. PPI užívalo 15 pacientů, nikomu z nemocných CD nebyla indikována terapie H2 antagonisty. 11 pacientů užívalo léčivé přípravky s obsahem železo, z toho 9 z nich v kombinaci s mesalazinem. Hypolipidemika byla indikována u 7 nemocných a antibiotika pouze u dvou. Monoklonální protilátky (infliximab, alalimumab) byli indikovány u 5 pacientů. Probiotika užívalo 7 pacientů.

V případě UC byl mesalazin indikován 50 pacientům, 6 užívalo sulfasalazin a dva z toho kombinaci mesalazinu se sulfasalazinem. Kombinací mesalazinu a azathioprinu bylo léčeno 11 pacientů, z toho 8 z nich navíc užívalo kortikoidy. Žádnému pacientovi s UC nebyli indikovány cytostatika ani TNF inhibitory. PPI užívalo 5 pacientů a pouze 1 pacient byl léčen H2 antagonisty.

V testované skupině 177 pacientů bylo identifikováno celkem 18 potenciálních lékových interakcí všech stupňů závažnosti. Největší procento (50 %) tvořily lékové interakce klasifikované jako „středně závažné“. Zbývající potenciální lékové interakce spadaly pod klasifikaci „závažná“ (28%) nebo „málo závažná“ (22%) (Tabulka 7.).

### ***Málo závažné lékové interakce***

#### **Metronidazol - Omeprazol**

Důsledkem lékové interakce metronidazolu s omeprazolem může být mírné snížení plochy pod křivkou a plazmatických koncentrací metronidazolu a jeho metabolitu. Přesný mechanismus lékové interakce není znám. (30)

#### **Ibuprofen - Cholestyramin**

Důsledkem interakce ibuprofenu s cholestyraminem může být snížení plochy pod křivkou maximálních plazmatických koncentrací ibuprofenu. Přesný mechanismus lékové interakce není znám. (31)

Současné podávání ibuprofenu a cholestyraminu vede ke snížení biologické dostupnosti ibuprofenu, mezi podáváním oběma léky je vhodné zachovávat odstup alespoň 2 hodiny.

#### **Kyselina acetylsalicylová - metoprolol**

Důsledkem této interakce může být zvýšení plazmatické koncentrace kys. acetylsalicylové. Přesný mechanismus lékové interakce není znám. (32)

#### **Teofylin - cetirizin**

Důsledkem interakce teofylinu s cetirizinem může být mírné zvýšení plochy pod křivkou a plazmatických koncentrací cetirizinu. Přesný mechanismus lékové interakce není znám. (33)

#### **Cholestyramin - Železo**

Důsledkem interakce cholestyraminu se železem může být sníženého účinku suplementace železa. Předpokládá se, že cholestyramin váže železo a tak snižuje jeho

účinek v terapii. Doporučuje se podávat železo s časovým odstupem 4-6 hodin po užití cholestyraminu. (34)

### ***Středně závažné lékové interakce***

Acetylsalicylová kyselina - cilazapril

Důsledkem této interakce může být snížení antihypertenzního účinku ACE inhibitorů, především při podávání vysokých dávkách kys. acetylsalicylové. Inhibitory cyklooxygenázy v analgetických dávkách mohou pravděpodobně snížit antihypertenzní účinek ACEI, a to snížením tvorby prostaglandinů. (35,36,37,38,39,40)

Z výsledků některých studií vyplývá, že při pravidelném a dlouhodobém podávání kys. acetylsalicylové v dávkách 325 mg denně nebo vyšších u osob s ICHS by mohlo oslabit příznivé působení ACEI. Z jiných studií vyplývá, že převažuje pozitivní efekt této kombinace. Podávání kys. acetylsalicylové v dávkách 75 mg denně nemá vliv na účinek ACEI.

Azathioprin – warfarin

Důsledkem této interakce může být snížení antikoagulačního účinku warfarinu. Přesný mechanismus interakce není znám, předpokládá se snížená nebo naopak zvýšená absorpce warfarinu. Studie popisují 32 letou ženu trpící hlubokou žilní trombózou, ulcerózní kolitidou a osteoporózou, které byl předepsán azathioprin, ke snížení nežádoucích účinků kortikoidů. Užívala warfarin 35 mg týdně, po dobu 6 týdnů. 10 dní po ukončení terapie warfarinem jí byl indikován azathioprin. Opětná trombóza se u ní objevila po 9 dnech, warfarin byl nasazen ve vyšších dávkách, aby se stabilizoval INR. Pacientka neužívala žádné volně prodejné léky, ani vitamin K, jediný nový indikovaný lék byl azathioprin. Jiný případ popisuje 62 letého muže, který užíval warfarin a merkaptopurin. Po indikaci merkaptopurinu začal stoupat protrombinový test, následně pacientovi zvyšovali dávky warfarinu. Po vysazení merkaptopurinu se krevní hodnoty ustálily. Je možné, že merkaptopurin inhibuje gastrodeudenální absorpci warfarinu, ale pravděpodobnějším efektem je stimulace mikrosomálních enzymů a tím zvýšený metabolismus warfarinu. (41)

Při podávání azathioprinu pacientům léčených warfarinem je třeba monitorovat INR nebo podobný parametr a pátrat po krvácivých komplikacích. Pokud je třeba, je možné zvýšit dávky warafarinu, aby se udržela požadovaná hladina antikoagulace.

#### Acetylsalicylová kyselina – Gingo Biloba

Důsledkem této interakce může být možnost zvýšeného krvácení. Přesný mechanismus interakce není znám. Studie popisují případ 70 letého muže dlouhodobě léčeného kys. acetylsalicylovou v dávkách 325 mg denně, u kterého po zahájení podávání extraktu z Gingo biloba došlo ke krvácení z iris do přední komory oční. (42)

Při současném podávání kys acetylsalicylové a extraktu z Gingo biloba je třeba zvýšené opatrnosti.

#### Cyklosporin – Methylprednisolon

Důsledek interakce cyklosporinu s methylprednisolonem může být zvýšená toxicita cyklosporinu a nadbytek steroidů. Mechanismus interakce je vzájemná inhibice metabolismu obou léků, která způsobuje zvýšenou koncentraci v plazmě. (43,44)

Při současném podávání cyklosporinu a methylprednisolonu je třeba sledovat hladiny obou léků v krvi. Zvýšenou pozornost je nutné věnovat funkci ledvin.

#### Železo – Omeprazol

Důsledkem interakce železa a omeprazolu může být snížená biologická dostupnost železa. Omeprazol snižuje pH žaludeční šťávy, což vede ke snížení biologické dostupnosti železa, která je závislá na pH. Studie popisují případ dvou žen (51 a 83 let) trpících anemií z nedostatku železa a gastritidou, u kterých se nezlepšila hladina hemoglobinu po celou dobu podávání (6 měsíců) omeprazolu 20 mg denně, i přes současnou suplementaci železem. Autoři předpokládají, že absorpce železa je snížena v důsledku indukované hypochlorhydrie omeprazolem. (45,46)

Léčivé přípravky s obsahem iontů železa je třeba podávat v dostatečném časovém odstupu od antisekreční léčby.

## Alprazolam – omeprazol

Důsledkem této interakce je možnost zvýšené toxicity benzodiazepinů (deprese, ataxie, letargie). Mechanismem interakce alprazolamu a omeprazolu je snížený metabolismus a eliminace benzodiazepinů, které způsobí zvýšený a prodloužený efekt alprazolamu. Studie popisují sníženou clearance benzodiazepinů u poloviny pacientů, kteří jsou rychlí metabolizátoři omeprazolu, u pomalých metabolizátorů je riziko toxicity menší. (47)

Při současném podávání obou léků je nutné monitorovat pacientovy funkce (sedace, letargie, porucha řeči) a patřičně upravit dávkování. Je také možné zvážit přechod z alprazolamu, metabolizovaného přes systém cytochromů P450, na benzodiazepiny metabolizované glukuronidací (lorazepam, oxazepam, temazepam)

## Cholestyramin - Levothyroxin

Důsledkem interakce cholestyraminu s levothyroxinem je možnost snížení účinku levothyroxinu z důvodu snížení jeho absorpce. Studie popisuje případ 51 letého pacienta s hypofunkcí štítné žlázy, u kterého se značně zvýšila hladina TSH po podání cholestyraminu. Po jeho vysazení se hodnoty TSH vrátily do normálu.(48)

Doporučuje se podávat levothyroxin jednu hodinu před nebo čtyři až šest hodin po užití cholestyraminu, monitorování thyroidální funkce a popřípadě i úprava dávky thyroidálního hormonu k dosažení optimální tělesné hladiny.

## Warfarin – Mesalazin

Důsledkem potenciální interakce warfarinu s mesalazinem je možnost sníženého účinku warfarinu. Přesný mechanismus této interakce není znám. Byl popsán případ 51leté ženy, která byla léčena warfarinem 5 mg denně, s INR v rozmezí 2-3. Po čtyřech týdnech co jí byl předepsán mesalazin 800 mg tři krát denně si začala stěžovat na bolest levé nohy, laboratorní výsledky prokázaly výrazné snížení INR na 0,9. Ženě byl dále indikován heparin, až do ustálení krevních hodnot. Následně byla opět nasazena léčba warfarinem a

INR stouplu během šesti dnů na 1,7. Následoval opětovný pokles, i přes zvyšující se dávky warfarinu. Mesalazin byl jediný nově indikovaný lék u této pacientky, po jeho vysazení se opět INR ustálilo na požadované hodnotě. (49)

Při zahájení nebo při ukončení podávání meselazinu pacientům léčených warfarinem je třeba monitorovat INR nebo podobný parametr a pátrat po krvácivých komplikacích.

#### Metylprednison- antikoagulancia

Důsledkem této interakce je riziko zvýšeného krvácení. Přesný mechanismus lékové interakce není znám. Studie sledovala 10 pacientů léčených antikoagulancii a intravenózně podávaným methylprednisonem, a dále 5 kontrolních pacientů léčených pouze methylprednisonem. U obou skupin byla pečlivě monitorována hladina INR po dobu 12 hodin. Závěrem bylo, že u pacientů dostávajících pouze methylprednisolon se INR nezvýšilo, zatímco u druhé skupiny užívající antikoagulancia významně vzrostlo po podání methylprednisolonu. INR vzrostlo v průměru z 2,75 na 8,04. Ačkoli nebyly zaznamenány žádné krvácivé komplikace, někteří pacienti vyžadovali přerušeni léčby antikoagulancii a jiní podání phytomenadionu. (50)

Pacienty užívající metylprednison a antikoagulancia je třeba pečlivě monitorovat pro včasný záchyt možných krvácivých komplikací.

#### ***Závažné lékové interakce***

##### Azathioprin - Perindopril

Důsledkem interakce azathioprinu s perindopriem může být zvýšené riziko myelosuprese, obzvláště anémie a leukopenie, kdy dochází ke značnému snížení hematokritu a koncentrace hemoglobinu. Přesný mechanismus lékové interakce není znám. Studie prokázaly, že u 9 z 11 pacientů po transplantaci ledvin se vyskytla anemie po změně terapie z cyklosporinu a prednisonu na azathioprin a prednison. Podobné studie prokázaly souvislost anémie a užívání azathioprinu s ACEI. Byly sledovány dvě skupiny po 10



pacientech užívajících azathioprin, jedné byly podán ACEI a druhé ne. U skupiny, které byl podáván ACEI, došlo k výraznému snížení hematokritu a hemoglobinu oproti skupině kontrolní. (51,52)

Při současném užívání této kombinace léků je třeba pečlivě monitorovat pacientův krevní obraz (hemoglobin a hematokrit).

#### Amiodaron – Betablokátory

Důsledkem interakce amiodaronu a betablokátorů může být zvýšené riziko hypotenze, bradykardie nebo srdeční zástavy. Mechanismem této interakce je aditivní efekt amiodaronu a betablokátorů na zpomalení vedení vzruchu v síních, AV uzlu a prodloužení refrakterní fáze AV uzlu. Byl popsán případ, kdy současné podávání amiodaronu a metoprololu způsobilo u 64 leté ženy vážnou sinusovou bradykardii a hypotenzi. Tato interakce se projevila 3 hodiny po té, co byl podán metoprolol místo atenololu a následně amiodaron. Pacientka byla před tím během 5 dnů léčena kombinací atenololu a amiodaronu bez vedlejších účinků. Mechanismus této interakce není znám. Předpokládá se, že amiodaron vytěsňuje metoprolol z tkání a redukuje jeho distribuci, ale na atenolol takové účinky nemá. (53,54)

Amiodaron by měl být indikován s opatrností u pacientů užívajících betablokátory. Zvláštní opatrnost je třeba dávat u pacientů, u kterých je podezření poruchy sinusového rytmu, bradykardie a AV blokády. Tato kombinovaná terapie se nedoporučuje, pokud je nezbytná, musí být pacient pečlivě monitorován.

#### Draslík – Amilorid

Důsledkem interakce draslíku s amiloridem může být zvýšené riziko hyperkalemie. Mechanismem této interakce je snížená clearance draslíku. Studie dokumentovala u dvou pacientů výskyt závažné hyperkalemie a srdeční arytmie po podání draslíku. Oba pacienti měli sníženou schopnost exkrece nadbytku draslíku v důsledku srdečního selhávání, nahromadění dusíkatých látek a podání spironolaktonu. Snížení hladiny draslíku vedlo ke zlepšení stavu pacientů a zabránilo fatálním důsledkům. (55)

Při současném podávání této kombinace léků by měly být sledovány hladiny draslíku v krvi a vhodná je i kontrola funkce ledvin.

#### Kalium šetřící diuretika – ACEI

Důsledkem interakce kalium šetřících diuretik a ACEI může být zvýšené riziko hyperkalemie. ACEI snižují hladinu aldosteronu, což vede k retenci draslíku. V jedné studii bylo sledováno 214 pacientů se srdečním selháváním ve věku 26 – 83 let. Všichni byli léčeni ACEI a někteří současně užívali digoxin. Byli rozděleni do pěti skupin: placebo a podle dávek spironolaktonu 12,5 – 25 – 50 – 75 mg. U všech pacientů se pečlivě sledovaly krevní hodnoty kreatininu, draslíku, reninu, aldosteronu atd. Měření probíhalo 12 týdnů a během této doby byla zaznamenána snížená aktivita reninu, snížená exkrece aldosteronu, pokles systolického i diastolického tlaku. Hypokalemie se objevila u 10 % pacientů užívajících placebo a u 0,5 % pacientů se spironolaktonem. Hyperkalemie byla u 5% placebo kontrolované skupina a u 5%, 13%, 20% a 24% pacientů užívajících spironolakton, podle jejich dávky. (56,57,58)

Závěrem studie bylo, že podávání spironolaktonu v dávkách 12,5 nebo 25 mg denně spolu s ACEI, diuretiky a digitalisem je relativně bezpečné a efektivní v blokadě účinku aldosteronu, při redukci potenciální hypokalemie u pacientů se srdečním selháváním. Nicméně se doporučuje sledovat hladinu draslíku v krvi, zvláště u pacientů s poruchou ledvin, diabetiků a starších pacientů.

Zastoupení potenciálních lékových interakcí v naší testované skupině se blíží 10 %). Tato čísla jsou podobná výsledkům již dříve publikovaných studií.

Cílem studie prováděné v Dánsku bylo zjistit prevalenci potenciálních lékových interakcí u skupiny obyvatel. Studie sledovala přes 400 tisíc osob, což bylo 10 % dánské populace, věkové rozložení i složení žen a mužů odpovídalo průměrné populaci v této zemi, přičemž dánská populace koresponduje s evropským průměrem. Studie prokázala jednoznačnou souvislost mezi rostoucím množstvím potenciálních interakcí a preskripcí od více lékařů. Prokázalo se, že 1/3 populace neužívala žádné léky, 1/3 užívala jeden lék a 1/3

byla vystavena polyfarmacii (PP). Počet současně podávajících léků se lišil od 2 do 23. 85% pacientů vystavených polyfarmacii neneslo riziko potenciálních interakcí, ale 15% pacientů užívalo léky s interakčním potenciálem. Prevalence interakcí rostla s věkem. 62% pacientů vystaveno potenciální interakci bylo ohroženo pouze jednou kombinací léků a se škodlivým efektem. Zbýlých 38 % se mohlo setkat s různými kombinacemi léků se vzájemnou interakcí. Dokonce 2 % lidí užívalo léky s více než 5 možnými interakcemi. (26)

Z jiné dánské studie vyplynulo, že ve věku nad 70 let, jsou pacienti ze dvou třetin vystaveni PP. Ženy byly PP vystaveny o 50% více než muži, tento rozdíl však zmizel na věkovou hranici 70let. U žen stouplu užívání více farmak ve věku 45-59, to nejspíše souvisí s hormonální terapií menopauzy. (59)

Zvýšené riziko potenciálních interakcí může být způsobeno neracionální preskripcí a také tím že se na ní podílí více lékařů. (60) Přítomnost pouze jednoho předepisujícího lékaře by byla zajisté přínosem nejen pro pacienta, z hlediska polyfarmacie, ale také pro zdravotnictví jako komplexní systém. Lékové interakce vedou ke zvýšenému čerpání finančních prostředků na zdravotní péči (laboratorní vyšetření, delší hospitalizace, léčby nežádoucích účinků, atd) i ke zvýšení čerpání sociálních dávek. (61,62) Situace by mohla být zlepšena zavedením zpětné vazby mezi lékařem a zdravotními pojišťovnami, které disponují rozsáhlou databází předepisovaných léčiv. Dosud však k tomuto systému nabyta nalezena cesta. Důraz je tedy třeba klást na komunikaci lékaře s pacientem. Lékař by měl být informován o anamnéze, o dosud užívaných lécích nejen na recept ale i volně prodejných. S tím také souvisí edukace zdravotníků v oblasti interakcí léčiv. Významnou roli v tomto procesu sehraává i farmaceut. V případě, že pacient navštíví více lékařů, mohou být potenciální interakcí léčiv na více receptech od různých doktorů odhaleny při dispenzaci v lékárně. Většina lékáren je v dnešní době vybavena centrálními programy s modulem lékových interakcí, které jim v této oblasti velmi pomáhají. (63,64,65)

Lékové interakce jsou jen zřídka absolutně kontraindikovány a často je současné užívání léků potenciálně interagujících nezbytné. V takové případě by měl být pacient pečlivě monitorován a poučen o možných projevech těchto interakcí, tak aby bylo možné interakce v čas odhalit. (26)

Interakce patří do nežádoucích účinků a musíme k nim přistupovat s velkou interpretační opatrností. Klinická významnost interakci je rozdílná. Od smrti, poškození plodu a hospitalizace až po zvýšené plazmatické koncentrace bez klinických dopadů. Výskyt klinicky významných rizik farmakoterapie je závislý na mnoha faktorech, a proto pouze jejich monitorováním je možno v klinické praxi odhadnout skutečnou klinickou významnost rizika. Cílem zdravotníka je při všem shonu, který vyžaduje denní rutina, poznat kdy je nutná intervence a kdy je možno nechat běžet věci samospádem. V mnoha případech totiž intervence není nutná a její řešení pouze zabírá čas zdravotníkovi. V takovém případě násilně vedená intervence nedosáhne zvýšení terapeutické hodnoty. To však vyžaduje zpětnou vazbu, jak intervence proběhla. (66)

Algoritmus *SAZE* (akronym ze začátečních písmen jednotlivých kroků algoritmu : signál rizika, analýza signálu, změření rizika, eliminace rizika) má pomoci zdravotníkovi, hlavně lékárníkovi v systémovém řešení rizik farmakoterapie – nežádoucích účinků léků včetně interakcí. (66)

*Signál rizika* - na této úrovni řešíme jak identifikovat podezření na interakci. Každý lék má nějaký potenciál interakce. (66)

*Analýza signálu rizika* - na této úrovni odhadujeme klinickou závažnost potenciální interakce. V mnoha případech není pro pacienta nebezpečná. Je třeba analyzovat, jak tomu je v konkrétním případě. Přihlížíme k několika aspektům souvisejících s vlastním léčivem, chováním zdravotníka i pacienta. Informace k analýze nejsou vždy snadno dostupné. Vyžaduje to kontakt s pacientem i lékařem. Je třeba si uvědomit, že informace od pacienta jsou mnohdy nevěrohodné. Pacienti vnímají situaci specificky a jejich výpověď nemusí odrážet realitu. (66)

*Změření rizika* - cílem tohoto kroku je změřit, zda existuje skutečné riziko interakce a prověřit projevy interakce u pacienta na několika úrovních. Interakce se může projevit subjektivními příznaky (bolesti hlavy, únava), změnami ve fyzikálním vyšetření (endoskopie), změnami v biochemických a hematologických testech (jaterní testy, hypokalemie, vzrůst INR), zvýšenou nebo sníženou hladinou léčiv při monitorování léčiv nebo ztrátou účinku. Dále je třeba zvážit rizikové chování pacienta vzhledem k interakční problematice. Pacienti překračují doporučené denní dávky, neinformují lékaře o své

anamnéze a používání volně prodejných léčiv, neinformují lékárníka o farmakoterapii při samoléčení, nedodržují denní sekvence podávání léčiv, samovolně si vysazují a nasazují dávky léčiv a nedodržují dietu. Samozřejmě nestačí znát, jak se interakce projevuje a jak se dá změřit, ale i kdy se interakce objeví a jak dlouho trvá. Znalost jak změřit riziko je nutná i pro zachycení signálu za tázkou v případě subjektivních potíží a pro dobrou a efektivní komunikaci s lékařem. (66)

*Eliminace rizika* - v případě, že riziko interakce snižuje terapeutickou hodnotu kombinace léčiv, je nutno toto riziko snížit nebo přímo eliminovat. Možnosti eliminace je záměna léku, změna cesty podání, změna dávkování, kontrola výskytu nežádoucích účinků. Někdy je třeba léčivo úplně vysadit. Velkým přínosem jsou přednášky o častých rizikových interakcích. (66)

## **5. ZÁVĚR**

Idiopatické střevní záněty jsou onemocnění s nejasnou etiologií a s narůstající závažností vzhledem k růstu incidence, chronicitě a dominanci ve vysoce produktivním věku.

Léčba je zaměřená na dvě oblasti: na léčbu aktivního onemocnění a na prevenci vzplanutí v případě, že je nemoc v remisi. K chirurgické léčbě se přistupuje v těžších případech a při komplikacích.

Základem konzervativní terapie zůstávají preparáty kyseliny 5-aminosalicylové, kortikosteroidy, antibiotika a imunosupresiva. Pro řadu nemocných je velkým příslibem

biologická terapie, především podávání protilátek proti TNF- $\alpha$ . Rozhodující pro úspěch léčby je vhodně zvolená taktika s ohledem na typ, rozsah, lokalizaci a dosavadní průběh ISZ.

Cílem léčby je navodit remisi, udržovat ji, minimalizovat vedlejší účinky terapie a zlepšit kvalitu života. Ideální terapie by měla být bezpečná, jednoduše aplikovatelná a dostupná.

V testované skupině 177 pacientů bylo identifikováno celkem 18 potenciálních lékových interakcí všech stupňů závažnosti. Největší procento (50 %) tvořily lékové interakce klasifikované jako „středně závažné“. Zbývající potenciální lékové interakce spadaly pod klasifikaci „závažná“ (28%) nebo „málo závažná“ (22%).

Lékové interakce jsou jen zřídka absolutně kontraindikovány a často je současné užívání léků potenciálně interagujících nezbytné. V takové případě by měl být pacient pečlivě monitorován a poučen o možných projevech těchto interakcí, tak aby bylo možné interakce v čas odhalit.

## 6. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Folsch, UR., Kochsiek, K., Schmidt, RF: Patologická fyziologie, Grada 2003
2. Lukáš, K.: Idiopatické střevní záněty, Triton 1999
3. Lukáš, K.: Ulcerózní kolitida, Doporučené postupy pro praktické lékaře, dostupné na [http://www.cls.cz/dp/seznam\\_dp.htm](http://www.cls.cz/dp/seznam_dp.htm), navštíveno 5. 3. 2007
4. Marek, J. a kol. : Farmakoterapie vnitřních nemocí, Grada 1998
5. Nayar, M., Rhodes, J.M. : Managment of inflammatory bowel disease, Postgrad. Med. J. 2004; 80; 2006-213
6. Zbořil, V.: Mikroflóra trávicího traktu, Grada 2005

7. Bureš, J., Horáček, J.: *Základy vnitřního lékařství*, Galén 2003
8. Kocián, J. : Diagnostika Crohnovy nemoci, *Čes. a Slov. Gastroenterologie* 1999, roč. 53, č.1., s. 24-26
9. Beneš, Z., Hep, A. : Význam kolonoskopie pro současnou praxi, *Med. Pro Praxi*, 2005; 3, 125 – 127.
10. Konečný, M.: Konzervativní léčba crohnovy nemoci, *Klin Farmakol Farm* 2004; 18: 144-145
11. Gonvers, J., Juillerat, P., Mottet, Ch., at al. : Maintance of remission in Crohn's disease, *Digestion* 2005; 71: 41-48
12. Xu, C.T., Meng, S.Y., Pan, B.R.: Drug therapy for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2004 Aug 15; 10 (16): 2311-7.
13. MV-AISLP
14. Lincová, D., Farghali, H., et al.: *Základní a aplikovaná farmakologie*, Galén 2002
15. Dostál C, Doleřal T. Methylprednisolonum. *Remedia* 2004;14:33–44.
16. Van Assche, G., Vermeire, S., Rutgeerts, P. : Medical treatment of inflammatory bowel diseases, *Curr Opin Gastroentrol* 21; 443-447; 2005
17. Grundman, M., Komzánková, I., Suchý, D.: Základní charakteristiky vybraných imunopresiv, *Klin Farmakol Farm* 2004; 18: 90-95
18. Lüllmann, H., Mohr, K., Wehling, M. : *Farmakologie a toxikologie*, Grada 2002
19. Nash, P.T., Florin, T.H. : Tumor necrosis factor inhibitors, *MJA* 2005; 183: 205-208
20. Zbořil, V.: Infliximab v klinické praxi, *Klin Farmakol Farm* 2005; 19: 67-71
21. Volf V. Infliximab v terapii chronických zánětlivých onemocnění střevních u dětí a dospívajících. *Remedia* 2004;14:429–433.
22. Zbořil, V.: Probiotika v léčbě idiopatických střevních zánětů, dostupné na <http://www.tigis.cz/alergie/aler304/06.htm>, navštíveno 15. 4. 2007
23. Lukáš, K.: Crohnova choroba, Doporučené postupy pro praktické lékaře, dostupné na [http://www.cls.cz/dp/seznam\\_dp.htm](http://www.cls.cz/dp/seznam_dp.htm), navštíveno 15. 4. 2007

24. Doležal, T. Lékové interakce volně prodejných léčiv, PANAX Co, s. r. o., 2001, dostupné na <http://www.pace.cz/doc/4.pdf>, navštíveno 20. 4. 2007
25. Bajerová, J., Tůmová, L.: Možné interakce mezi syntetickými léky a léčivými rostlinami, Prakt. lékáren., 2005; 1, 24 – 26.
26. Andersen, M., Bjerrum, L., Kragstrup, J., Petersen, G. : Exposure to potential drug interactions in primary health care, Scand j health Care 2003; 21: 153-158
27. Grundman, M., Květina, J.: Farmakologické interakce, Klin Farmakol Farm 2003; 1: 17-21
28. Bultas, J.: Farmakogenetika, účinek léků a lékových interakcí, Remedia 2005, 2, 115 – 119.
29. Anzenbacher, P., Baranová, J., Kousalová, L.: Lékové interakce na úrovni cytochromů P450- Část I. Interakce na úrovni CYP3A4, Klin Farmakol Farm 2003; 17 : 151-157
30. Jessa MJ, Goddard AF, Barrett DA, Shaw PN, Spiller RC. The effect of omeprazole on the pharmacokinetics of metronidazole and hydroxymetronidazole in human plasma, saliva and gastric juice. Br J Clin Pharmacol. 1997 Sep;44(3):245-53.
31. al-Meshal MA, el-Sayed YM, al-Balla SR, Gouda MW. The effect of colestipol and cholestyramine on ibuprofen bioavailability in man.. et al: Biopharm Drug Dispos 1994; 15: 463-471
32. Spahn H, Langguth P, Kirch W, Mutschler E, Ohnhaus EE. Pharmacokinetics of salicylates administered with metoprolol. Arzneimittelforschung 1986; 36: 1697-1699
33. Hulhoven, R. et al: Am J ther 1995; 2: 71-74
34. Thomas, F.B., McCullough FS & Greenberger NJ: Inhibition of the intestinal absorption of inorganic and hemoglobin iron by cholestyramine. J Lab Clin Med 1971; 78:70-80.
35. Guazzi, M. et al: Am Heart J 1999: 138: 254-260
36. Leor, J. et al: J Am Coll Cardiol 1999; 33. 1920-1925
37. Hurlen, M. et al: Eur J Heart Fail 2001; 3: 230-207
38. Takkouche, B. et al: Drug Saf 2002; 25: 373-378
39. Zanchetti, A. et al: J Hypertens 2002; 20: 1015-1022



40. Guazzi, M. et al: Arch Intern Med 2003; 163: 1574-1579
41. Havrda, D.E., Rathbun, S., Scheid, D.: A case report of warfarin resistance due to azathioprine and review of the literature, Pharmacotherapy. 2001 Mar;21(3):355-7.
42. Rosenblatt, M., Mindel, J. : N Engl J Med 1997; 336: 1108
43. Klintmalm G & Sawe J: High dose methylprednisolone increases plasma cyclosporin levels in renal transplant recipients (letter). Lancet 1984; 1:731.
44. Kerr, L.E.: Drug interactions with cyclosporine. Clin Pharm 1984; 3:346-348.
45. Product Information: Prilosec(R), omeprazole. Astra Merck Inc., Wayne, PA, 1995.
46. Sharma, V.R., Brannon, M.A. & Carlsson E.A.: Case report: effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. South Med J 2004; 97(9):887-889.
47. Gugler R. & Jensen J.C.: Omeprazole inhibits elimination of diazepam (letter). Lancet 1984; 1:969.
48. Harmon S.M & Seifert C.F.: Levothyroxine-cholestyramine interaction reemphasized. Ann Intern Med 1991; 115:658-659.
49. Marinella, M.A.: Mesalamine and warfarin therapy resulting in decreased warfarin effect (letter). Ann Pharmacother 1998; 32:841-842.
50. Costedoat-Chalumeau, N., Amoura, Z., Aymard, G. et al. : Potentiation of vitamin K antagonists by high-dose intravenous methylprednisolone. Ann Intern Med. 2000 Apr 18;132(8):631-5.
51. Gossmann, J., Kachel, H.G., Schoeppe, W., Scheuermann, E.H.: Anemia in renal transplant recipients caused by concomitant therapy with azathioprine and angiotensin-converting enzyme inhibitors., Transplantation. 1993 Sep;56(3):585-9.
52. Kuriyama, R., Hogue, H., Itoh, S. et al : Angiotensin converting enzyme inhibitor induced anemia in a kidney transplant recipient. Transplant Proc 1996; 28:1635.
53. Leor, J., Levartowsky, D., Sharon, C. et al: Amiodarone and beta-adrenergic blockers: an interaction with metoprolol but not with atenolol. Am Heart J 1988; 116:206-207.
54. Werner, D., Wuttke, H., Fromm, M.F., et al : Effect of amiodarone on the plasma levels of metoprolol. Am J Cardiol. 2004 Nov 15;94(10):1319-21.
55. Yap, V., Patel, A., Thomsen, J.: Hyperkalemia with cardiac arrhythmia. Induction by salt substitutes, spironolactone, and azotemia. JAMA. 1976 Dec 13;236(24):2775-6.

56. Burnakis, T.G., Mioduch, H.J.: Combined therapy with captopril and potassium supplementation. A potential for hyperkalemia. Arch Intern Med. 1984 Dec;144(12):2371-2.
57. Johnston, R.T., de Bono D.P., Nyman, C.R.: Preventable sudden death in patients receiving angiotensin converting enzyme inhibitors and loop/potassium sparing diuretic combinations. Int J Cardiol. 1992 Feb;34(2):213-5.
58. [No authors listed] : Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). Am J Cardiol. 1996 Oct 15;78(8):902-7.
59. Bjerrum, L., Sogaard, J., Hallas, J. et al. : Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen, Eur J Clin Pharmacol (1998) 54: 197-202
60. Bergk, V., Gasse, C., Rothenbacher, D., et al. : Drug interaction in primary care: impact of a new algorithm on risk determination, Clin Pharmacol Ther. 2004 Jul; 76(1) : 85-96
61. Prokeš, M., Vitásek, Z., Suchopár, J., et al. : Výskyt lékových interakcí u klientů Zaměstnanecké pojišťovny Škoda, Prakt. Léč. 2005, 8, 457-460
62. Tamblyn, R. M., McLeod P. J., Abrahamowicz, M. et al : Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. CMAJ. 1996 Apr 15; 154: 117-84
63. Halkin, H., Katzir, I., Kurman, I., et al.: Preventing drug interactions by online prescription screening in community pharmacies and medical practices. Clin Pharmacol Ther. 2001 Apr;69(4):260-5.
64. Buurma, H., De Smet, P.A., Egberts, A.C.: Clinical risk management in Dutch community pharmacies : the case of drug-drug interactions. Drug Saf. 2006;29(8):723-32.
65. Astrand, B., Astrand, E., Antonov, K., et al.: Detection of potential drug interactions - a model for a national pharmacy register. Eur J Clin Pharmacol. 2006 Sep;62(9):749-56. Epub 2006 Jul 29.
66. Vlček, J.: Řešení interakce metodou saze, Solutio 2003/2004, Medon s. r. o., dostupné na <http://www.medon-solutio.cz/online2004/index.php?linkID=txt2&lang=1>, navštíveno 2. 1. 2007

## **Abstrakt**

**Úvod:** Současné užívání více léčivých přípravků zvyšuje terapeutickou účinnost, avšak představuje riziko výskytu lékových interakcí. Tyto mohou vyústit v závažné klinické projevy, pokud jim není věnována dostatečná pozornost a opatření.

**Cíl:** Stanovit procentuální zastoupení potenciálních lékových interakcí ve skupině pacientů s diagnózou idiopatického střevního zánětu (ISZ) a navrhnout opatření k jejich předcházení.

**Metodika:** 177 pacientů s ISZ (84 mužů, 93 žen, prům. věk 36,9, v rozsahu 16 – 78 let, 117 Crohnova choroba, 60 ulcerózní kolitida) bylo zahrnuto. Kompletní medikace pacientů byla získána pomocí interview a zpracována softwarem Thomson MICROMEDEX<sup>®</sup> DRUG - REAX<sup>®</sup> System k identifikování potenciálních lékových interakcí. Všechny lékové interakce byly brány jako potenciální, není známo, zda se klinicky manifestovaly.

**Výsledky:** V případě Crohnovy choroby, nejvíce předepisovnými skupinami léčivých přípravků byly aminosalicyláty (39 %), kortikosteroidy (topické i systémové)(21 %) a imunosupresiva (23 %). Ostatní předepisované skupiny tvořily inhibitory protonové pumpy, přípravky obsahující železo, probiotika a inhibitory TNF- $\alpha$ .

V případě ucerózní kolitidy, nejvíce předepisovanými skupinami léčivých přípravků byly opět aminosalicyláty (51 %), kortikosteroidy (topické i systémové) (22 %) and imunosupresiva (13 %). Ostatní předepisované skupiny tvořily opět inhibitory protonové pumpy, přípravky obsahující železo, probiotika a inhibitory TNF- $\alpha$ .

V kompletních medikacích testované skupiny pacientů bylo celkem identifikováno 18 potenciálních lékových interakcí. 5 z nich (28 %) bylo klasifikováno jako “málo závažné”, 9 (50 %) jako “středně závažné” a 4 z nich (22 %) jako “závažné”.

Ve skupině závažných lékových interakcí tvořila většinu případů kombinace inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu a kalium šetřícího diuretika, nebo kalium šetřícího diuretika a přípravku obsahujícího draslík. Tyto kombinace mohou způsobit závažnou hyperkalémii.

**Závěr:** Lékové interakce mohou představovat závažný klinický problém. V naší testované skupině 177 pacientů bylo identifikováno celkem 18 potenciálních lékových interakcí všech stupňů závažnosti.

Farmaceut může být důležitým prvkem při odhalování lékových interakcí. Je nezastupitelným odborníkem v oblasti léčivých přípravků a jeho znalosti by měly být prohlubovány v rámci celoživotního vzdělávání.

## Summary

**Background:** Concurrent use of multiple drugs often increases therapeutic effectiveness, but very often may also pose a risk for drug interactions. These may result in severe clinical manifestation, if they are not paid an attention and unproperly managed.

**Aim:** To assess percentage of potential drug interactions in the population of patients with diagnosis of inflammatory bowel disease (IBD) and suggest their management.

**Methods:** 177 patients with IBD (84 male, 93 female, mean age 36,9, range 16 – 78, 117 CD, 60 UC) enrolled. Their complete medication was gained by means of an interview and subsequently evaluated and processed with Thomson MICROMEDEX<sup>®</sup> DRUG - REAX<sup>®</sup> System to reveal potential drug interactions. All the identified drug interactions were taken as potential. There was no prove if patient was harmed by them.

**Results:** In CD, the most prescribed drugs were aminosalicylates (39 %), corticosteroids (both topical and systemic)(21 %) and immunosupressants (23 %). The other prescribed medicines were proton pump inhibitors, iron containing preparates, probiotics and TNF- $\alpha$  inhibitors.

In UC, the most prescribed drugs were aminosalicylates (51 %), corticosteroids (both topical and systemic)(22 %) and immunosuppressants again (13 %). The other prescribed medicines were proton pump inhibitors, iron containing preperates, probiotics and TNF- $\alpha$  inhibitors again.

In the complete medications of the tested cohort subjects, overall 18 potential drug interactions were revealed. 5 (28 %) of them were classified as “minor”, 9 (50 %) as “moderate” and 4 (22 %) of them as “major”.

In the group of drug interactions classified as „major“, unsuitable combination of angiotenzine converting enzyme inhibitor and kalium sparing diuretic, or kalium sparing diuretics and kalium supplementation were the most frequent. This combination may cause severe hyperkalemia.

**Conclusions:** Drug interactions may be a serious clinical problem. In our examined cohort of 177 patients, 18 potential drug interactions of any severity were identified.

A pharmacist can be very important in the process of drug interactions detection. He is educated in the problematics of drug interactions and his knowledge should be intensively improved during postgradual education.