

OPONENTURA
DIZERTAČNÍ PRÁCE

**ADHERENCE K FARMAKOLOGICKÉ LÉČBĚ
IDIOPATICKÝCH STŘEVNÍCH ZÁNĚTŮ**

**Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradce Králové
Katedra sociální a klinické farmacie**

**Autor: Mgr. Petr Červený
Oponent: doc.MUDr.Vladimír Zbořil,CSc
Interní-hepatogastroenterologická klinika
Fakultní nemocnice Brno
Masarykova univerzita**

2008

Práce je vytvořena na velmi aktuální téma v problematice idiopatických střevních zánětů.

Jedná se o první soubornou práci na uvedené téma v českém písemnictví. Za velmi podstatnou a přínosnou považují také část, která se dotýká problematiky lékových interakcí.

Práce je rozdělena na část teoretickou s počtem 32 stran a část praktickou s 35 stranami.

- Teoretická část shrnuje současné pohledy na definici, etiologii, patogenezu a léčebné principy u IBD. Součástí tohoto oddílu je úvod do problematiky adherence a potenciálních lékových interakcí.
- Praktická část má tři části: analýzu adherence k farmakoterapii IBD na vybraném pracovišti jako pilotní studii, analýzu adherence k farmakoterapii v České republice a konečně analýzu potenciálních lékových interakcí.
- Literatura je vysoce aktuální k danému tématu, cenné je zejména bohaté literární citační zázemí v diskuzích u jednotlivých kapitol

Práce vynikajícím způsobem mapuje současný stav adherence k farmakoterapii u IBD, v diskuzích připojuje často možnou analýzu příčin non-adherence. Připouští však, že složitost této analýzy připouští – stejně jako v pracích zahraničních autorů – pouze spekulativní závěry či náměty k dalším studiím.

K jednotlivým oddílům mám následující poznámky a připomínky:

ÚVOD A CÍL PRÁCE

„Idiopatické střevní záněty jsou chronické zánětlivé procesy postihující sliznici střev.“ Crohnova choroba nepostihuje pouze střeva a nepostihuje pouze sliznici, jedná se o transmurální zánět střeny trávicího traktu. Upřesnění je v kapitole „Definice a etiopatogeneza idiopatických střevních zánětů“. V obecné definici v úvodu k práci by však podle mého názoru měla být přesná formulace např. typu: „Idiopatické střevní záněty jsou chronické zánětlivé procesy postihující v různém rozsahu stěnu trávicí trubice.“

FARMAKOTERAPIE IDIOPATICKÝCH STŘEVNÍCH ZÁNĚTŮ

- Str.11 „...mesalazin dostupný v perorální i parenterální (klyzma, čípky) formě.“ Čípky a klyzmata nejsou parenterální forma podání.

KORTIKOSTEROIDY

- Str.12 „Indikace kortikosteroidů u nemocných s ISZ....u nemocných s CD po resekcí a se syndromem krátkého střeva“. Z této formulace nevyplývá, zda mají kortikosteroidy nasazeny jako terapie relapsu či tzv. profylaxe, což může být zavádějící.
- V celé kapitole by mělo být zdůrazněno, že kortikosteroidy nejsou vhodné jako profylaktická terapie
- Rovněž by měly být uvedeny základní kontraindikace léčby kortikosteroidy a to právě z hlediska IBD
- Str.12 „Doporučená dávka k p.o.užití je 40-60mg prednisonu/den“. Pro správné podávání prednisonu event.metylprednizolonu jsou vytvořena schémata Malchowovo z roku 1984 pro Crohnovu nemoc event.starší Baronové z roku 1962 pro ulcerózní kolitidu. Baronové práce prokazuje, že nízkodávkované režimy jsou spojeny s podstatně menší léčebnou odpovědí a růstem kortikorezistence. V pediatrii se často

používá dávkování dle tělesné hmotnosti. Autorem uvedené dávkování by totiž teoreticky umožňovalo nevhodně volné režimy kortikosteroidní terapie spojené s riziky nedostatečné účinnosti léčby.

IMUNOSUPRESIVA

- Str.14: „běžná dávka azathioprinu je 1,5-2,5mg/kg/den“. Dávky pod 2,0mg/kg/den jsou spojeny s poklesem účinnosti, dávka 1mg/kg/den byla ve studiích srovnatelná s placebem. Individuální dávkování je možné pouze v případech toxicity azathioprinu.
- Str.14: nelze souhlasit s mechanickým přístupem v dávkování azathioprinu podle aktivity TPMT tak, že bychom u heterozygotů se sníženou aktivitou TPMT dávky redukovali na 1-1,5mg/kg/den. Problém hematotoxicity thiopurinů je mnohem složitější, vyšetření genotypu TPMT s ním často nekoreluje.
- Str.15: k dávkování methotrexátu: „...Pak je možné přejít na perorální podávání nižších dávek“. Klinické studie prokazují signifikantně vyšší účinnost parenterálního podávání methotrexátu a naopak selhávání perorální léčby a to zejména u Crohnovy nemoci.
- Str.15: „Efekt léčby se projeví za 8-10 týdnů“. Doba nástupu účinku methotrexátu činí 4 měsíce, dle některých autorů až 6 měsíců. Za 8 týdnů nenastoupí ani účinek thiopurinů, tím méně pomaleji se projevujícího methotrexátu.
- Str.15: pokud autor zmiňuje riziko hepatotoxicity, je vhodné uvést, že riziko je spojeno především s překročením kumulativní dávky 1500mg.

INHIBITORY TNF- α

- Str.18: autor dokládá citací č.15 vhodnost premedikace „antipyretikem, H1-antihistaminikem a vhodným kortikosteroidem“ k zábraně reakce přecitlivělosti při podávání infliximabu. Na premedikaci nevládne jednotný názor, antipyretika prakticky nejsou používána, premedikace se omezuje na antihistaminika a kortikosteroidy, přičemž vzhledem k biologické povaze účinné látky není uzavřena diskuse, nakolik je vhodné podávat premedikaci vždy či pouze při vzniku reakce přecitlivělosti a nakolik je tato terapie účinná prognosticky. Považoval bych za vhodnější uvést, že premedikace určitými látkami je věcí diskuse a praktických zkušeností jednotlivých pracovišť.
- Str.18: vzhledem k narůstající frekvenci biologické terapie nejen v gastroenterologii neplatí tvrzení, že „...prvních deset minut podávání infúze musí být pacient pod dozorem lékaře...“. Vhodnější se uvést obecnou formulaci nutnosti monitorování během aplikace infliximabu.
- Str.18: navrhol bych přefadit thalidomid ze skupiny „Další biologická léčba“ do perspektivních imunopresiv, kam patří. Nejedná se o lék z kategorie biologické léčby.

ANTIBIOTIKA

- Str.19: při zmínce o použití širokospektrých antibiotik při léčbě komplikace CD, opřenu o citaci z monografie M.Lukáše, bych navrhol upozornit na dvojsečnost antibiotické terapie, která může paradoxně zhoršit průběh IBD vznikem postantibiotického průjmu – kolitidy – až pseudomembranózní kolitidy asociované s přítomností *Clostridia difficile*.

NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA IDIOPATICKÝCH STŘEVNÍCH ZÁNĚTŮ

- Str.23: odstavec „1.Parenterální výživa“, řádek třetí shora drobný překlep „nutriční činek“ – správně „nutriční účinek“

- Str.23 a 24: Pozitivní vlivy na patogenezu a klinický obraz IBD, připsané autorem do odstavce o parenterální výživě, platí z valné části také pro výživu enterální, zejména pokud se jedná o bowel rest – tzv.střevní klid s poklesem antigenní stimulace trávicí trubice. Dnes je tendence preferovat enterální výživu a ponechat parenterální pro vybrané stavy a to pouze po nezbytně nutnou dobu. To se týká také autorem uváděných indikací u CD „...těžké relapsy, průjmy, stenózy a píštěle.“

1. Analýza adherence k farmakoterapii idiopatických střevních zánětů ve skupině pacientů Gastroenterologického centra VFN v Praze

- 1) str.37 – kap.1. Patrně byli analyzováni zvláště nemocní s remisí, chronickou aktivitou a zejména s relapsem. Nemocní s relapsem nebyli hospitalizováni? Byli po celou dobu pouze ambulantními pacienty? V takovém případě lze předpokládat, že měli vyšší počet návštěv. V relapsu je nemocný pod bezprostředním tlakem nepříznivého stavu nemoci a lze tedy předpokládat, že jeho adherence k léčbě bude zásadně jiná než při remisi. Přitom skupiny s relapsem choroby nejsou zanedbatelné, při CD 14,5%, při UC 10%. Skupina remise a chronicky nemocných se mohou lišit množstvím léků a také zkušenostmi s nežádoucími účinky – což je uváděno jako faktory ovlivňující adherenci. Je tedy otázka, zda by měly být obě skupiny vyhodnoceny samostatně či dohromady – každá z nich může mít odlišné důvody k non-adherenci (u remisí podcenění choroby, u chronické aktivity nežádoucí účinky a pocit nedostatečné léčebné odezvy).
- 2) Str.38 – kap.1. Jak rozumět pojmu nežádoucí účinky? Jedná se o velkou skupinu příčin non-adherence: 33% jako nejčastější důvod vysazení léčby a 25% jako nejčastější důvod snižování dávek léčivých přípravků. Tito nemocní nežádoucími účinky farmakoterapie trpěli nebo se jich pouze obávali?
- 3) Str.42 – kap.3. Analýza biologického materiálu: zde mělo remisi necelých 50% sledovaných, ostatní byli v chronické aktivitě (40,6% CD a 46,7% UC) či relapsu (4% CD a 6,6% UC). 6 nemocných s nedetekovanou přítomností 5-ASA a metabolitů pocházelo ze které skupiny? Vysadil někdo z pacientů léčbu ve fázi relapsu? Na str.44 totiž autor uvádí, že pomocí faktorové analýzy bylo prokázáno, že „...non-adherence k léčbě je spojena s vyšší aktivitou choroby...“. Přitom však jako nejčastější důvod non-adherence je uveden pocit zlepšení zdravotního stavu. Rozumí autor aktivitu IBD hodnocenou dle přesných indexů aktivity či prostě skupinu chronicky aktivní nemoci a relaps?

2. Analýza adherence k farmakoterapii idiopatických střevních zánětů v České republice

- Tab.9 str.49: rozbor vztahu terapie a aktivity nemoci přináší data navozující otazníky buď nad léčbou nebo hodnocením aktivity. Uvádím příklad CD:
 - 12 pacientů bylo v relapsu choroby, ale léčbu systémovými kortikosteroidy mělo 34. I kdybychom předpokládali, že byli léčeni kortikoidy všichni nemocní v relapsu, pak zbývá 22 dalších nemocných. Znamená to, že z 50 pacientů s chronickou aktivitou bylo léčeno 22 systémovými kortikosteroidy? To by bylo neobvykle vysoké číslo kortikodependence (téměř 50% neuvádí žádné literární údaje, maximum je 35% Munkholmová). Nepředpokládám

ovšem, že by nemocní byli v remisi choroby léčení systémovým kortikosteroidem.

- Imunosupresiva dostávalo 81 pacientů. Ze 12 nemocných s relapsem je užívalo pravděpodobně minimum, protože mimo cyklosporinu A (který se užívá u CD raritně) nemají thiopuriny ani metotrexát dostatečně rychlý nástup účinku. Patrně tedy byla imunosupresiva indikována převážně ve skupině chronicky aktivní CD – 50 nemocných. Přesto zůstávali ve stadiu chronické aktivity? To by však znamenalo selhání profylaxe imunosupresivy lege artis a zvažování změny terapie. I tak zbývá teoreticky ještě 31 případů, kdy byla imunosupresiva použita – tedy jako profylaxi v remisi (148 pacientů) ? Přitom však profylaxe thiopuriny (neboť metotrexát se v profylaxi užívá daleko méně) má význam především u perforujícího typu CD – těchto nemocných je uvedeno 43. Při vzájemném porovnání těchto skupin vznikají tedy otázky buď nad indikací imunosupresivní terapie nebo hodnocením choroby.

Překvapivá je do jisté míry také analýza UC.

- 39 nemocných bylo ve fázi chronické aktivity a pouze 25 pacientů obdrželo imunosupresiva? Znamená to, že minimálně u 14 pacientů s chronickou aktivní UC nebyl učiněn pokus o zvládnutí stavu imunosupresivy? Či u nich imunosupresiva selhala?

Odpovědi na tyto skutečnosti jsou velmi důležité, protože navozují otázku nad správností terapie či kritérií hodnocení. Těžko totiž můžeme hodnotit adherenci nemocných k terapii, pokud nemáme jistotu v kritériích léčby a jejího hodnocení.

- Str.51: autor rozebírá, jak hodnotí výsledky léčby nemocní. Tato skutečnost má podle něj zásadní vliv na adherenci, což je logický závěr. Je však otázka nakolik byl nemocný s léčebným cílem seznámen. Pokud má jen velmi vágní či zcela mylnou představu (např. úplné vyléčení nemoci), pak tento údaj pacienta není jen subjektivní, ale nevalidní a zkreslující.
- Str.53: autor uvádí, že v případě faktoru charakterizujícího vědomou non-adherenci k léčbě je pozitivní korelace s nežádoucími účinky léčby. Otázka je, jak kvalitní byly informace o nežádoucích účincích – od lékaře? z informačních materiálů? z příbalových letáků? z internetu? nebo jen z doslechu? Má to zásadní dopad na analýzu příčin non-adherence. Autor tuto skutečnosti komentuje na str.55 s tím, že tyto údaje „by neměly být ze strany gastroenterologa podceňovány“.

3. Analýza potenciálních lékových interakcí v medikacích pacientů s idiopatickým střevním zánětem

- Považuji tuto část disertační práce z praktického hlediska za mimořádně závažnou a přínosnou.
- Výsledky studie ukazují, že 67,9% léčených bylo ohroženo jednou potenciální lékovou interakcí, přičemž potenciálně závažné lékové interakce se vyskytovaly především ve vyšší věkové skupině (60-79 let)
- Z analýzy lékových interakcí vyplývá, že ve 12 případech ze 36 se jednalo o interakci, v níž alespoň jeden lék byl zaměřen na terapii IBD. V ostatních případech šlo o léčbu zaměřenou na jiná onemocnění bez zřetelné souvislosti se zánětlivým onemocněním střev.
- Velmi podstatné je upozornění na interakce warfarin + mesalazin, warfarin + azathioprin, kdy ASA a azathioprin snižují efektivitu antikoagulační th. Vzhledem

k riziku tromboembolických komplikací lze u chronicky aktivních IBD předpokládat tuto kombinaci jako relativně častou.

- Kombinace cyklosporin A + metylprednizolon sice hrozí rizikem potenciace toxicity cyklosporinu, ale z vlastních zkušeností můžeme potvrdit, že monitorováním známých nežádoucích účinků je lze eliminovat.
- Překvapivé jsou lékové interakce s NSAID. Tato léková skupina je totiž spojena s rizikem zhoršení průběhu IBD až ve 40% případů. Autor ji registroval v 8 případech. Vysloveně zářející je však kombinace NSAID + SSRI se zvýšeným rizikem krvácení ve dvou případech. Tato kombinace působí dojmem jakoby indikující lékař (patrně nikoli gastroenterolog) zcela opomenul přítomnost IBD.
- Autor sice konstatuje, že role farmaceuta je „neoddiskutovatelná“, nicméně nezmiňuje konkrétně jak ji uplatnit. Předpokládá účast tzv.klinických farmaceutů na terapii v lůžkových zařízeních?

ZÁVĚR

Dizertační práce Mgr.Petra Červeného na téma „Adherence k farmakologické léčbě idiopatických střevních zánětů“ je mimořádně kvalitní, v českých podmínkách prioritní práce na dané téma. Je zpracována velmi přehledně do logicky členěných oddílů, literatura je aktuální, přiměřeně ilustrující probíranou problematiku. Za velmi cenné považuji diskuzní části u každé kapitoly a zařazení problematiky lékových interakcí do celkového kontextu.

Drobné výhrady či otázky se netýkají práce samotné, ale dodaných souborů a jejich klinického zpracování – jako podkladů pro vlastní disertační práci. Ty však autor práce nemohl ovlivnit.

Práci považuji za plně vyhovující k udělení hodnosti PhD.

V Brně 10.3.2008

doc.MUDr.Vladimír Zbořil,CSc