

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

Katedra sociální a klinické farmacie

**ADHERENCE K FARMAKOLOGICKÉ LÉČBĚ**  
**IDIOPATICKÝCH STŘEVNÍCH ZÁNĚTŮ**

-dizertační práce-

2008

Petr ČERVENÝ

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracoval samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány

Poděkování patří všem, kteří stáli při mně a umožnili tak, že tato práce mohla vzniknout.

## Obsah :

<b>Úvod a cíl práce .....</b>	<b>5</b>
<b>Teoretická část práce .....</b>	<b>6</b>
Definice a etiopatogeneze idiopatických střevních zánětů .....	7
Epidemiologie idiopatických střevních zánětů .....	8
Rizikové faktory idiopatických střevních zánětů .....	9
Farmakoterapie idiopatických střevních zánětů .....	10
<i>Aminosalicyláty .....</i>	<i>10</i>
<i>Kortikosteroidy .....</i>	<i>12</i>
<i>Imunosupresiva .....</i>	<i>14</i>
<i>Inhibitory TNF- <math>\alpha</math> .....</i>	<i>17</i>
<i>Antibiotika .....</i>	<i>19</i>
<i>Prebiotika a probiotika .....</i>	<i>20</i>
<i>Protiprůjmové léky .....</i>	<i>22</i>
<i>Sedativa .....</i>	<i>22</i>
Nefarmakologická léčba idiopatických střevních zánětů .....	23
<i>Dietní opatření .....</i>	<i>23</i>
<i>Umělá výživa .....</i>	<i>23</i>
<i>Chirurgická terapie .....</i>	<i>24</i>
Adherence k farmakologické léčbě .....	25
<i>Meření adherence .....</i>	<i>26</i>
<i>Příčiny non-adherence .....</i>	<i>27</i>
<i>Zvyšování adherence k léčbě .....</i>	<i>28</i>
Potenciální lékové interakce .....	29
<i>Klinický význam lékových interakcí .....</i>	<i>32</i>

<b>Praktická část práce .....</b>	<b>33</b>
Analýza adherence k farmakoterapii idiopatických střevních zánětů ve skupině pacientů Gastroenterologického centra Všeobecné fakultní nemocnice v Praze .....	34
<i>Metodika</i> .....	34
<i>Výsledky</i> .....	36
<i>Diskuze</i> .....	43
<i>Závěr</i> .....	45
Analýza adherence k farmakoterapii idiopatických střevních zánětů v České Republice .....	46
<i>Metodika</i> .....	46
<i>Výsledky</i> .....	48
<i>Diskuze</i> .....	53
<i>Závěr</i> .....	56
Analýza potenciálních lékových interakcí v medikacích pacientů s idiopatickým střevním zánětem .....	57
<i>Metodika</i> .....	57
<i>Výsledky</i> .....	58
<i>Diskuze</i> .....	63
<i>Závěr</i> .....	67
<b>Závěr práce .....</b>	<b>68</b>
<b>Literatura .....</b>	<b>69</b>
<b>Seznam zkratk použitých v textu .....</b>	<b>77</b>
<b>Seznam publikovaných vědeckých a odborných prací .....</b>	<b>78</b>
<b>Souhrn .....</b>	<b>81</b>
<b>Summary .....</b>	<b>85</b>
<b>Přílohy .....</b>	<b>89</b>

## Úvod a cíl práce

Cílem této práce je analyzovat adherenci k farmakoterapii idiopatických střevních zánětů v populaci pacientů v České republice a dále zjistit množství a charakter potenciálních lékových interakcí v medikacích těchto pacientů.

Adherence k léčbě je definována jako míra, se kterou subjekty účastnící se terapie, dodržují doporučení a pravidla spojená s léčbou. V užším významu je pojem adherence zaměřen na pacienta a míru dodržování nařízení a doporučení, daných jemu jeho ošetřujícím lékařem nebo zdravotníkem obecně (1). Termín adherence je v posledních letech preferován před termínem compliance.

Dostatečná adherence pacientů je předpokladem úspěšné léčby, zvláště u onemocnění s chronickým průběhem, vyžadujícím dlouhodobou léčbu. Takovouto skupinou onemocnění jsou i idiopatické střevní záněty, kde bylo u non-adherentních pacientů prokázáno vyšší riziko vzplanutí choroby (2, 3).

Idiopatické střevní záněty jsou chronické zánětlivé procesy postihující sliznici střeva. Dlouhodobý chronický průběh onemocnění je typický střídáním klidových fází s akutními, až život ohrožujícími vzplanutími choroby. Idiopatické střevní záněty jsou onemocnění s narůstající závažností vzhledem k růstu incidence, chronicitě, obtížné terapeutické ovlivnitelnosti a dominanci ve vysoce produktivním věku (4)

Cílem naší práce bylo ve skupině pacientů s diagnózou idiopatického střevního zánětu analyzovat:

- 1/ adherenci k farmakoterapii
- 2/ výskyt potenciálních lékových interakcí v medikacích

## **Teoretická část práce**

## **Definice a etiopatogeneze idiopatických střevních zánětů**

Idiopatické střevní záněty (ISZ) jsou onemocněním charakterizovaná chronickým zánětlivým procesem primárně postihujícím střevní sliznici, kdy však často dochází k systémovým komplikacím imunitní povahy. Dlouhodobý a chronický průběh onemocnění je typický střídáním klidových fází (remise) s akutními, hyperakutními i život ohrožujícími fázemi vzplanutí choroby (relapsy) (5). Do skupiny idiopatických střevních zánětů jsou řazena tato onemocnění: ulcerózní kolitida (UC), Crohnova choroba (CD), a tzv. neurčitá kolitida. Etiologie ISZ je stále nejasná (4).

Makroskopicko - morfologické znaky obou nemocí se liší v několika bodech. UC postihuje přednostně konečník a v některých případech i jeho přilehlou část - tračník. Zánětlivé změny postihují sliznici a submukózu, k poškození svaloviny ani serózy nedochází. CD postihuje jeden nebo více úseků tenkého nebo tlustého střeva, nebo obou. Histopatologicky zánětlivé změny postihují všechny vrstvy střevní stěny. Vzácně mohou být postiženy i jiné úseky trávicí soustavy (6).

Při poškození sliznice a vzniku idiopatického střevního zánětu hraje důležitou roli střevní bariéra. Její funkce 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 tato epiteliární bariéra defektní a její propustnost je zvýšená. (5) Poškození epitelu je bezpochyby vyvoláváno mnoha faktory. Není však doposud jasné, které z nich a v jakých souvislostech jsou významné. (4).

Z hlediska idiopatických střevních zánětů jsou významné i genetické vlivy. Byla popsána tzv. NOD2 mutace, lokalizovaná na 16. chromozomu. Tento gen se vyskytuje u zdravé populace asi ve 4%, u nemocných s ISZ však až v 10-20%. Mechanismus jeho působení zřejmě souvisí s abnormální reakcí na endotoxiny bakterií v systému trávicího traktu (7)

## Epidemiologie idiopatických střevních zánětů

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 je 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.

V posledních 30 letech je pozorován stálý mírný vzestup incidence UC, což může být způsobeno přejímáním „západního“ stylu života včetně stravování, zeměmi Východní Evropy, Asie a Centrální Ameriky, stejně jako neustálým zlepšováním diagnostiky ISZ (8).

CD má vysokou incidenci v severní Evropě, USA, střední incidenci na Středním Východě a v Austrálii a nízkou v Jižní Americe, Asii a Africe. Prevalence symptomatické UC se odhaduje na 34/100 000 (4).

Vzestupný trend je pozorovatelný i v České Republice. Počátkem sedmdesátých let byla u UC stanovena incidence na 1,4/100 000 obyvatel a prevalence na 10,4/100 000 obyvatel. Na začátku let devadesátých byla incidence již 3,1/100 000 a prevalence 39,2/100 000. U dětí do 15 let došlo k nárůstu incidence z 0,55 na 1,43/100 000 obyvatel v letech 1990 – 1999, u adolescentů ve věku 16 – 18 let ve stejném období se jednalo o nárůst z 0,0 na 2,19/100 000 obyvatel (9).

Dramatický nárůst byl v České republice pozorován i v případě CD. U adolescentů došlo v rámci jedné dekády (1990 – 1999) k nárůstu incidence z 0,3 na 1,5/100 000 obyvatel. U dětí do 15 let došlo ve stejné době k nárůstu incidence z 0,11 na 0,91/100 000 obyvatel (9).

Mortalita na ISZ je v USA, Severní Evropě a Velké Británii 0,2-0,4/100 000. Přes pokroky v léčbě není v posledních letech pokles mortality znatelný (4).

Popsány byly i geografické variace tohoto onemocnění. 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 distribuci, 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 židovské populace (4).



## **Rizikové faktory idiopatických střevních zánětů**

Z faktorů zevního prostředí je nejčastěji předpokládán vliv stravy a infekčních agens, dále vliv psychologických faktorů, délka kojení mateřským mlékem, příslušnost k socioekonomické třídě, pobyt v klimatizovaných místnostech, stres, pracovní doba, perorální kontraceptiva a hygienické návyky. ISZ jsou ale například spojovány i s alergiemi, leváctvím atd. Nemocní s ISZ mají nižší spotřebu zeleniny a ovoce a vyšší spotřebu masa, mléka a vajec (4).

Spotřeba čokolády a nápojů typu coca-coly ukazuje na pozitivní spojení s rozvojem UC, naopak tato choroba je v negativním 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 (4).

## **Farmakoterapie idiopatických střevních zánětů**

Léčba je zaměřena primárně na léčbu aktivního onemocnění a na prevenci vzplanutí v případě, že je nemoc v remisi. Základem konzervativní terapie zůstávají preparáty kyseliny 5-aminosalicylové (5-ASA), 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, 11).

Cílem léčby je navození remise, její udržení, minimalizování vedlejších účinků terapie a zlepšení kvality života pacienta. Ideální terapie by měla být bezpečná, jednoduše aplikovatelná a samozřejmě dostupná (4, 12).

### ***Aminosalicyláty***

#### Sulfasalazin

Sulfasalazin je prvním preparátem zavedeným do léčby ISZ před více než 50 lety. Je koncipován jako kombinace derivátu kyseliny acetylsalicylové (5-ASA, mesalazin) a sulfonamidu sulfapyridinu. Vstřebává se jen velmi málo v tenkém střevě a enterohepatálním oběhem se dostává zpět do střeva. Více než 90 % sulfasalazinu přechází do tlustého střeva, kde je mikrobiálním štěpením diazovazby rozkládán na své dvě složky (5-ASA a sulfapyridin). Sulfapyridin se vstřebává, acetyluje 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 (13).

Vedlejší účinky sulfasalazinu jsou způsobeny sulfapyridinem. Patří mezi ně zejména nevolnost, dyspeptické obtíže a zvracení. K minimalizaci těchto nežádoucích účinků je sulfasalazin podáván po, nebo během jídla. Dále se mohou vyskytnout bolesti hlavy, anémie, vyrážky a vzácně i hepatitidy a zánět ledvin. U mužů sulfasalazin reverzibilně redukuje počet spermií (14).

Nežádoucí účinky léčby sulfasalazinem postupně vedly k vývoji preparátů 5-ASA pro lokální i systémovou terapii. Samotná 5-ASA je účinnější a bezpečnější. Výběr vhodného preparátu s 5-ASA závisí na snášenlivosti, vedlejších účincích a lékové formě,

dosažitelnosti, ceně a samozřejmě i na místních proskripčních zvyklostech a osobních zkušenostech lékaře. Úlohou těchto přípravků je především léčba udržovací (4).

### Mesalazin (5-ASA)

Mesalazin je technologicky upravován do formy mikrogranulí, potažených semipermeabilní ethylcelulózovou membránou, komprimovaných do tablet, z nichž se 5-ASA kontinuálně uvolňuje do tenkého a tlustého střeva. Tato úprava je preferována u postižení tenkého střeva u CD (4, 13). Jinou možnou technologickou úpravou je pokrytí inertní akrylátovou pryskyřicí *Eudagrit L*, která se rozpouští při pH vyšším než 6, nebo pryskyřicí *Eudagrit S*, která se rozpouští při pH vyšším než 7, k čemuž dochází intraluminálně v terminálním ileu a colon.

V České republice je mesalazin dostupný v perorální i parenterální (klyzma, čípky) formě (4, 13, 15).

### Olsalazin

Olsalazin je tvořen dvěma molekulami mesalazinu spojenými azo-vazbou, která se štěpí v tlustém střevě účinkem bakteriálních reductáz. Užívá se k udržení remise u UC. Vedlejším účinkem olsalazinu je sekreční průjem, způsobený nadměrnou produkcí tekutiny ve střevě. Průjem se objevuje u 5 -10 % pacientů (14).

Tento přípravek není v České Republice registrován (15).

## **Kortikosteroidy**

Kortikosteroidy 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 odpovědi zprostředkovaných především inzulinem a glukagonem (16).

Působením kortikosteroidů dochází k mohutné inhibici jak časných projevů zánětu (vazodilatace, zvýšení teploty, bolest a exsudace) tak i pozdních proliferativních příznaků chronického zánětu. Bohužel jsou zároveň inhibovány i hojící a reparativní procesy. Kortikosteroidy ovlivňují všechny typy zánětu bez ohledu na příčinu, blokují odpovědi způsobené patogeny, chemickými i fyzikálními podněty nebo neadekvátní odpovědi imunitního systému při hypersenzitivních nebo autoimunitních onemocněních (16).

Nežádoucí účinky souvisí s mnohočetnými fyziologickými funkcemi kortikosteroidů 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 (11, 17).

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

- nedostatečný účinek sulfasalazinu nebo 5-ASA
- u těžších akutních relapsů které nejsou indikovány k operaci
- systémové komplikace ISZ
- rozsáhlejší postižení tenkého střeva CD při nevhodnosti operace
- u nemocných s CD po resekci a se syndromem krátkého střeva
- toxické megakolon (parenterální aplikace)
- rektální postižení, lokální aplikace klyzmat

### Prednison

Doporučená dávka k p.o. užití je 40-60 mg prednisonu/den, v jedné ranní dávce. Tato dávka je dostačující pro výrazné zlepšení stavu u většiny pacientů. Následně se dávka může snižovat o 5-10 mg týdně až na 20 mg/den. Pomalé snižování dávek kortikosteroidů tak zabrání nejen adrenální insuficienci, ale i náhlým relapsům ISZ. Často jsou spolu s kortikosteroidy aplikovány i aminosalicyláty. Když je u pacienta dosaženo remise léčbou systémovými kortikoidy, je následně indikována udržovací léčba 5-ASA.

V případě že se během snižování dávek kortikosteroidů u pacienta opět objeví zhoršování stavu, dávky se mohou pod dozorem opět zvýšit. Nemocní, kteří neodpovídají na léčbu kortikosteroidy nebo jsou kortikoid-dependentní, jsou indikováni k terapii imunosupresivy (14).

### Budesonid

Tento kortikosteroid je často podáván ve formě mikroklyzmat a enterosolventních kapslí a jeho výhodou je, že je velmi dobře snášen. Kombinován bývá nejčastěji s azathioprinem a antibiotiky. Dávkování u CD pro udržovací léčbu je 6 mg/den, častěji je používán při vzplanutí nemoci v dávce 9 mg/den (4).

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

Léčivé přípravky s obsahem beklomethasonu, prednisolonu a tixokortolu nejsou v ČR registrovány (15).

## ***Imunosupresiva***

### Azathioprin a 6-merkaptopurin (6-MP)

Azathioprin je *in vivo* metabolizován na 6-MP a ten následně na kyselinu thioinosinovou, která vstupuje do řetězce DNA a jako antagonist syntézy purinů *de novo* inhibuje tvorbu DNA a RNA. Zabraňuje tak aktivaci T lymfocytů a cytokinů. (4, 16).

Azathioprin je indikován k léčbě chronické aktivní UC nebo CD, zejména za účelem šetření vysoké dávky kortikoidů a tím i eliminace jejich nežádoucích účinků. Dále je indikován k léčbě chronické UC a CD dependentní nebo rezistentní k léčbě kortikosteroidy, při onemocnění refrakterní k jiné terapii a slouží k udržení remise u nemocných s jejím obtížným navozením. Běžná dávka azathioprinu je 1,5-2,5/kg/den. Účinek těchto preparátů nastupuje obvykle až po třech měsících. K urychlení účinku terapie je možná i parenterální aplikace azathioprinu v dávce 1800 mg po dobu 1,5 dne s pokračováním léčby perorální, kdy účinek nastupuje po 14 dnech (4).

Problémem podávání 6-MP je taktéž jeho pomalý nástup účinku, obvykle se terapeutický efekt projeví až v řádu měsíců. Během této doby jsou podávány kortikosteroidy jako udržovací protizánětlivá léčba. Důvodem je titrace dávky (14).

Biotransformace 6-MP může být příčinou závažných komplikací léčby. Genetický polymorfismus thiopurin-S-methyltransferázy (TPMT) může mít za následek nízkou enzymovou aktivitu, kdy se kumulují thioguaninové nukleotidy a nemocní jsou vystaveni riziku zvýšené toxicity. Opačným projevem genetického polymorfismu je naopak zvýšená aktivita tohoto enzymu, kdy je 6-MP rychle metabolizován, což přináší riziko nedostatečné farmakoterapie (16).

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 pouze 1-1,5 mg/kg/den. Kontrola krevního obrazu předchází vývoji poruchám krvetvorby a brání hepatotoxicitě (18).

Léčba azathioprinem, popř. 6-MP je spojena s výskytem celé řady nežádoucích účinků. Je uváděno riziko hypersenzitivních reakcí typu celkové slabosti, závratě, zvracení, ztuhlosti, horečky, třesavky, exantémů, svalové a kloubní bolesti, poruch renálních funkcí a hypotenze. Pacienti jsou též náchylnější k bakteriálním, virovým a mykotickým infekcím. Často se objevují infekce Cytomegaloviry. Zejména na počátku léčby se u přibližně 3-5 % nemocných vyskytují hepatitidy a pankreatitidy. Použití těchto přípravků může být provázáno útlumem funkce kostní dřeně, závislým na velikosti dávky a

obvykle reverzibilním. Obvykle se projevuje jako leukopenie nebo také jako anémie a trombocytopenie (11, 16).

### 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 (16).

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 (19).

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. (4)

Jaterní cirhóza je hlavní komplikací při dlouhodobém užívání methotrexátu. 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 (4, 11, 16).

### 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 (16).

Cyklosporin je indikován k léčbě chronické aktivní CD a refrakterní CD, fistulující CD, která neodpovídá na léčbu steroidy, metronidazolem ani antimetabolity, při silně aktivní UC, refrakterní k vysoké dávce kortikosteroidů a při vážných extraintestinálních komplikacích. Při vážné UC je cyklosporin aplikován parenterálně v kontinuální infuzi 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 trvajících 6 měsíců. Velmi účinná je kombinace cyklosporinu a kortikosteroidů, které zvyšují koncentraci cyklosporinu a cyklosporin naopak snižuje metabolismus kortikoidů (4).

Častou komplikací léčby cyklosporinem 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, kdy může dojít k lézi tubulů a fibrotickým změnám v intersticiu. Může se též objevit nevolnost, zvracení, hyperplazie dásní a hirsutismus (4).

#### Mykofenolát mofetil

Mykofenolát-mofetil je ester kyseliny mykofenolové (MPA), která je silným, selektivním, non-kompetitivním a reverzibilním inhibitorem inosinmonofosfátdehydrogenázy. Inhibuje *de novo* syntézu guanosinových nukleotidů, které tak nemohou být v dostatečné míře začleněny 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. To je důvodem, proč má MPA silnější cytostatický efekt na lymfocyty než na jiné buňky. K nejčastějším nežádoucím účinkům mykofenolátu mofetilu patří průjemy, leukopenie a sklony k infekčním onemocněním. (16, 20).



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

Přestože spouštěcí mechanismy mnoha autoimunitních chorob nejsou dosud známy, jeden z identifikovaných 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 těmito látkami je však finančně velmi náročná (21).

Hlavní nevýhody léčby inhibitory TNF- $\alpha$  spočívají v riziku akutní infuzní 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 městnání). Terapie je nevhodná pro pacienty s dýchacími infekcemi nebo s močovým katetrem, pro těhotné a kojící ženy a pacienty se srdečním selháváním (21).

### Infliximab

Infliximab je rekombinantní chimerická (myší/lidská) monoklonální protilátka. Mechanismus jejího účinku spočívá v kompetitivní inhibici vazby TNF- $\alpha$  na jeho  $\alpha$ -receptory. Jeho aplikace vede ke snížení tvorby cytokinů, k omezení infiltrace zánětlivých buněk do postižených oblastí kloubů a střeva a ke snížení hladiny markerů zánětu. 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. 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 (15, 22).

Iniciální dávka infliximabu 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 infuze 5 mg/kg každý 8. týden (22).

Aplikace infliximabu může být spojena s akutními reakcemi po infuzi, včetně anafylaktického šoku a opožděných hypersenzitivních reakcí. Akutní reakce vzniká obvykle během aplikace infuze (nejčastěji první a druhé) či do dvou hodin po jejím ukončení. Při jejím výskytu v průběhu aplikace infuze je nutné snížit její rychlost, případně aplikaci přerušit (v závislosti na závažnosti příznaků). pokračovat v infuzi 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 (15).

Prvních deset minut podávání infuze musí být pacient pod dozorem lékaře, dále je sledován zdravotní sestrou v půlhodinových intervalech během infuze 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, svalů, horečkou, kožním exantémem, urtikou, bolestmi hlavy a dechovou tísní (23)

### Adalimumab

Adalimumab je humánní monoklonální protilátka proti TNF- $\alpha$ . Svoji specifickou vazbou na tento cytokin neutralizuje jeho biologickou funkci blokováním interakce s receptory na povrchu buněk. Rovněž moduluje biologickou odpověď, která je indukována nebo regulována TNF- $\alpha$ , včetně změn hladin adhezních molekul zodpovědných za migraci leukocytů. 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 infuzní reakce a hypersenzitivita jsou schopni tolerovat adalimumab (15, 18).

### Další biologická 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 (18, 24).

## **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 (7).

Antibiotika působí u ISZ na několika úrovních: nespecifickým účinkem redukuje množství antigenních agens ve střevním lumen a specifickým účinkem působí proti mikroorganismům. Je sem možno zahrnout i imunosupresivní účinek metronidazolu (4).

Antibiotika jsou v případě idiopatických střevních zánětů vyhrazena pro akutní komplikace (toxické megakolon, sepse, abscesy, píštěle) a těžké stavy (fulminantní ISZ). Širokospektrá antibiotika se uplatňují při hnisavých komplikacích CD a u průjmů způsobených přerůstáním bakterií. Obvykle se užívá aminoglykosidové antibiotikum (gentamicin) účinné na gram-negativní bakterie v kombinaci s klindamycinem, tikarcilinem, karbenicilinem nebo metronidazolem k pokrytí anaerobních bakterií (4).

### Metronidazol

Metronidazol se osvědčil při léčbě perianální CD aplikací 10-20 mg/kg/den perorálně ve čtyřech dílčích dávkách. Při anorektální formě jej lze podávat ve formě čípků. Vyznačuje se nejen antibiotickým, ale i imunomodulačním účinkem. Nevýhodou celkového podávání je povlak jazyka, kovová chuť v ústech, nevolnost, intolerance alkoholu s možností disulfiramové reakce a periferní neutropenie, vyskytující se po několikaměsíční aplikaci v denní dávce menší než 1 g (13).

## **Prebiotika a probiotika**

Prebiotika jsou nestravitelné neživé potravinové složky, podávané *per os*. V lidském organismu účinně a selektivně stimulují růst a aktivitu přirozené mikroflóry trávicího traktu, zejména tlustého střeva.

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

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

Synbiotika představují skupinu prebiotik a probiotik. (7)

### 1. Prebiotika

Prebiotika jsou látky na bázi nevstřebatelných substancí, které nesmí být degradovány v horní části trávicího traktu. Požadavkem je, aby se dostaly v relativně nezměněném stavu až do tlustého střeva, kde je jejich konečným efektem potlačení růstu škodlivých mikroorganismů, ale i stimulace vlastní přirozené mikroflóry pozitivně ovlivňující nutriční stav a obranyschopnost organismu. Chemicky sem patří fruktooligosacharidy, transgalaktosylované oligosacharidy a některé polysacharidy (7).

### 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 *Bifidobacilů* 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 permeabilitu a motilitu, zároveň také pozitivně ovlivňuje produkci prokarcinogenních a cytotoxických látek (4, 25).

## 2. Probiotika

Bylo prokázáno, že spoluúčast mikroflory trávicího traktu hraje významnou roli v patogenezi onemocnění ISZ. 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 (26).

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 (26).

Existuje dostatek důkazů pro kvantitativní a kvalitativní odlišnost mikroflory trávicího traktu u nemocných s ISZ. Byl například prokázán výrazně větší výskyt monorezistentních *E. coli* s enteroadhezivními vlastnostmi. U pacientů s CD bývá pooperační nález mikrobiálních antigenů v mezenteriálních uzlinách. Byla popsána redukce aerobní a anaerobní fyziologické mikroflory s přerůstáním potenciálně patogenních kmenů *Klebsiella*, *Enterobacter* a *Proteus*. Byly též zkoumány cirkulující bakteriální endotoxiny. Ukázalo se, že při akutním vzplanutí bývá systémová endotoxémie přítomna u naprosté většiny nemocných UC a CD (26).

### *E. Coli* kmen Nissle-1917

Léčivý přípravek je tvořen lyofilizovanými, životaschopnými a nepatogenními *E. Coli* kmen Nissle-1917, krytými kapslí z tvrdé želatiny, která je navíc potažena enterosolventním obalem. 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 kompetní molekulárně genetické typizace, stejně jako typizace sérologické, mikrobiologické a biochemické (7, 26).

Vlastnosti a principy účinku *E. Coli* kmen Nissle 1917 (27):

- bránění přerůstání patogenů ve střevním lumen a jejich přilnutí na střevní stěně
- sekrece bakteriostatických/baktericidních peptidů
- posilování funkce střevní bariéry
- modulace imunitní odpovědi (lokální i systémové)

Terapie vyniká vysokým stupněm bezpečnosti, což je dáno skutečností, že tento kmen je geneticky stabilní, nevytváří enterotoxiny, cytotoxiny ani hemolysin, 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 (7).

### 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*, *infantis*) a jednoho druhu *Streptococcus salivarius* (26).

### **Protiprůjmové léky**

Léčivé látky jako difenoxylát, loperamid, kodein a ethylmorfin mohou být účinné u lehké a středně těžké kolitidy. Kontraindikovány jsou u těžké kolitidy pro možnost vzniku toxického megakolon. Cholestyramin je účinný u průjmů po ileální resekci (4).

### **Sedativa**

Benzodiazepiny mohou být užitečné v potlačení anxiety, tricyklická antidepresiva podporují účinek anticholinergik a jsou prospěšná při střevních spasmech (4).

## **Nefarmakologická léčba idiopatických střevních zánětů**

### ***Dietní opatření***

Dieta by měla být vyvážená, šetřící, dostatečně kaloricky vydatná a s dostatkem vitamínů. Důležitý je individuální přístup dle snášenlivosti jednotlivých pokrmů. Je třeba pomýšlet i na to, že u nemocných s ISZ je častá laktózová intolerance, tedy je třeba dohlížet na používání mléka a mléčných výrobků. Zároveň je však zapotřebí zachovat dostatečný přísun vápníku. Pacienti s chronickým krvácením vyžadují zvýšenou suplementaci železem (4, 28).

### ***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). 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 (4).

#### **1. Parenterální výživa**

Parenterální výživa docílí funkčního zklidnění střeva omezením motility a sekrece, zeslabením antigenní stimulace, omezením perfuze a propustnosti střeva a omezením trofického účinku gastroduodenálních hormonů. Nutriční činek 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. 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 B12 a při odebrání více jak 100 cm ilea dochází k depleci žlučových kyselin a steatorhee (4).

#### **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. Enterální výživu

Ize 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 (4).

### ***Chirurgická terapie***

UC se z hlediska chirurgie vyznačuje určitou výhodou oproti CD, neboť vhodně indikovaným a správně provedeným operačním výkonem 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. 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 (4).



## Adherence k farmakologické léčbě

Adherence k léčbě je definována jako míra, se kterou subjekty účastnící se terapie dodržují doporučení a pravidla spojená s léčbou (1, 29). V užším významu je pojem adherence zaměřen na pacienta a míru dodržování nařízení a doporučení, daných jemu jeho ošetřujícím lékařem nebo zdravotníkem obecně. Ještě více lze tento pojem omezit na rozsah, jakým se užívání léčivých přípravků pacientem kryje s jejich předepsaným dávkováním. Pro účely této práce bude tedy termín adherence používán pouze ve vztahu k pacientovi a jeho farmakoterapii.

Vedle adherence je v literatuře původně používán i významově shodný termín compliance. Tento termín ale v poslední době dostává do jisté míry negativní nádech. Evokuje totiž slepou poslušnost a bezmyšlenkovitou submisivnost pacienta před jeho ošetřujícím lékařem a nadřazenost lékaře ve vztahu lékař-pacient (1, 29, 30). Compliance je postupně v literatuře stále častěji nahrazována aktuálním termínem adherence, významově posilujícím aktivní roli pacienta při léčbě a který vztah lékař-pacient popisuje jako rovnovážný, mající charakter spolupráce, namísto paternalistického přístupu lékaře k pacientovi (1, 29, 30).

Opačně pojem non-adherence (non-compliance) značí jistou míru nedodržování doporučení a pravidel spojených s léčbou (1, 30). Opět pro účely této práce bude tento pojem zúžen na pacienta a jeho farmakoterapii.

Proces vyhledávání, přijímání a dodržování léčby pacientem má mnoho úrovní a každá poskytuje mnoho příležitostí k non-adherenci. Projevy non-adherence mohou zahrnovat primárně nevyhledání terapie, její nedodržování, či její úplné odmítnutí pacientem. Konkrétněji se non-adherence může ze strany pacienta projevovat například nevyzvednutím předepsaného léčivého přípravku v lékárně. Toto je některými autory označováno jako primární non-adherence (1). Dále může docházet k užívání nesprávné dávky léčivého přípravku, jeho užívání v nesprávnou denní dobu, opomínání jednotlivých denních dávek, přerušování užívání léčivého přípravku a snižování předepsaných denních dávek. Nedoplňování dalších balení léčivých přípravků je některými autory označováno jako non-adherence sekundární (1).

Adherence, resp. non-adherence se dále dělí na vědomou a nevědomou (1).

Non-adherence je některými autory označována za nejzávažnější problém, kterému musí čelit medicína v dnešní době (29).

## **Měření adherence**

Komplexnost problematiky adherence k terapii znemožňuje zavedení „zlatého standardu“ výzkumu v této oblasti. Obecně nedostatek validních metod je hlavní překážkou výzkumu. Existuje několik tradičních metod měření adherence k farmakoterapii. V zásadě se dají rozdělit na metody přímé a nepřímé. Přímé metody obvykle zahrnují detekci léčivé látky (metabolitu) v biologickém materiálu (nejčastěji krev, moč). Ačkoli jsou považovány za nejpřesnější a o pacientově adherenci nejvíce vypovídající, nejsou vždy vhodné. Tyto metody jsou totiž velice často invazivní a tedy například pro dlouhodobé sledování adherence nepřijatelné. Nemusí též vždy zohledňovat rozdíly ve farmakokinetice jednotlivců, jsou náročné na provedení i ekonomicky. Z těchto důvodů jsou přímé metody uplatnitelné pouze při jediné dávce léčivého přípravku, při občasném podávání, nebo při hospitalizaci (2).

Častěji jsou v literatuře zmiňovány nepřímé metody měření adherence. Zahrnují metodiky jako interview, lékové deníky, počítání tablet, lékové záznamy pacienta z lékárny a nepřímé ukazatele úspěšnosti terapie. Každá z těchto metod má své slabiny. Pacientův zdravotní stav se může například zlepšit i zhoršit nezávisle na léčbě. Interview a jiné dotazníky, ve kterých pacient sám zhodnocuje adherenci k léčbě, jsou citlivé k přeceňování adherence a podceňování non-adherence. Lékové záznamy pacienta jsou zase závislé na kvalitě dat a databází a počítání tablet nadhodnocuje adherenci k léčbě (1).

Vývoj mikroprocesorové technologie umožnil přesnější výzkumy v oblasti adherence. Používání elektronických lékovek MEMS (medication event monitoring system) umožňuje zkoumat adherenci pacienta monitorováním frekvence a času otevření lékovky. Tato zařízení vedla k popsání typů non-adherence jako „drug holidays“ (lékové prázdniny) a „white-coat adherence“, kdy je užívání léčivých přípravků pacientem omezeno jen na dobu před návštěvou lékaře (1).

## ***Příčiny non-adherence***

V literatuře bylo popsáno dosti velké množství faktorů ovlivňujících proces adherence k terapii. Jedná se o faktory spjaté s pacientem, jeho (jejím) lékařem i ostatními faktory týkajícími se léčiva a léčby. Doposud ale žádný z nich nebyl jednoznačně identifikován jako nezávislý prediktor non-adherence. Svoji roli zde hraje i již zmíněná nejednotnost metodik studií. Ty zkoumaly např. charakter onemocnění, proces léčby a režim léčby. Dalšími předměty zkoumání byly například demografické údaje (věk, pohlaví, rodinný stav, počet členů domácnosti, sociální třída) a jejich vztah k adherenci. Mezi ostatní faktory promítající se do procesu adherence patří psychika pacienta, charakter léčby (zejména délka léčby), invalidita nebo snížené rozlišovací schopnosti pacienta a nežádoucí a vedlejší účinky léčby. Výsledky studií zkoumajících tyto faktory jsou krajně nejednotné. Jako pravděpodobné se zdá, že výsledná adherence k léčbě je ovlivňována souhrou všech těchto faktorů. Předpověď pacientovy adherence k léčbě na základě odhadu jeho ošetřujícího lékaře se zdá nedostatečná (1, 29).

Komplexnost léčebného režimu a nedostatečná komunikace mezi pacientem a lékařem je udávána jako bariéra dostatečné adherence k léčbě. Zejména u pacientů-seniorů bývá problém zapamatovat si detaily léčebného režimu. Již zmiňovaný vztah lékař-pacient je shodně autory udáván jako klíčový faktor adherence. Je však extrémně obtížné jakýmkoli způsobem popisovat a hlavně kvantifikovat komponenty tohoto vztahu, publikované práce se tedy většinou omezují na pouhé konstatování tohoto poznatku. (1, 29, 31, 32, 33).

Mezi ostatní faktory ovlivňující adherenci patří například charakter onemocnění, doba mezi užitím léčivého přípravku a jeho účinkem, pacientova očekávání od léčby, jeho informovanost o chorobě a užívaných léčivých přípravcích a prognóza onemocnění (1).

Specifickou roli v procesu adherence hraje počet užívaných léčivých přípravků a jejich denní dávkovací schéma. Adherence se snižuje se zvyšujícím se počtem denních předepsaných dávek (29, 34, 35).

## **Zvyšování adherence k léčbě**

Obtížnost měření adherence k léčbě zcela logicky znesnadňuje i metodiky jak adherenci zvýšit. Mezi metody, které byly zkoumány, patří krátkodobá léčba, snížení počtu dávek léčivého přípravku denně, snížení nákladů na léčbu ze strany pacienta, zjednodušené balení léčivých přípravků, systémy upomínání pacientů, terapie vytvořená přímo pro konkrétního pacienta („tailor made“), edukace pacientů a měření spokojenosti pacientů s léčbou. Žádná z těchto metod však nebyla prokázána jako výrazně přínosná, zvláště pak u chronických asymptomatických onemocnění (1, 29, 36).

Stejně jako u studií zabývajících se obecně problematikou adherence jsou i výsledky studií jejího zvýšení nejednotné. Jako podpůrné faktory adherence ze strany pacienta jsou uváděny vyšší věk, vzdělání a socioekonomický status, rodinný stav ženatý/vdaná, důchodce, lékař i pacient hovořící stejným jazykem, kontinuita lékařské péče, návštěvy ambulance naplánované samotným pacientem, pacientova dostatečná spokojenost s léčbou a kratší doba čekání u lékaře (1).

Jako jedno z nejdůležitějších doporučení se opět objevuje posílení vztahu lékař-pacient. Konkrétně zvýšení přátelského vystupování lékaře vůči pacientovi, posilování spolupráce lékaře a pacienta, zvyšování sebevědomí pacienta ve vztahu lékař-pacient, zlepšování edukačních schopností lékaře, posilování schopnosti empatie lékaře a důsledné rozpoznání pacientových problémů lékařem. Výzkum se taktéž zaměřoval na informace podávané pacientovi jeho lékařem a na způsoby, jakými jsou tyto informace předávány. Vymezení stručného a jasného vztahu mezi nemocí a terapií a zvýšení pacientových znalostí o těchto dvou věcech pravděpodobně zvyšuje adherenci k léčbě (1, 36).

Mezi ostatní praktické pomůcky pro zlepšení adherence k léčbě patří organizéry a upomínací systémy, kalendáře, dávkovače léků, speciální obaly a dávkovací zařízení. Přínosné může být prosté zřetelné označení balení léčivého přípravku, společně s psanou informací, doplněnou o informace mluveným slovem v lékárně. Studie zaměřené na způsoby podání informací pacientovi považují informace podané verbálně za adherenci prospěšné, na rozdíl od informací podaných písemnou formou. Optimální efekt má informace podaná písemnou formou s jejím verbálním upomenutím (1).

Ukazuje se, že žádná metoda zvyšování adherence pacientů k léčbě není vhodnější než ostatní a optimální způsob pravděpodobně spočívá v kombinaci nejrůznějších strategií. Tyto by se měly současně zaměřovat na pacienta, lékaře i léčbu (1, 29, 36).

## Potenciální 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 (37, 38).

Lékové interakce mohou být stejně jako nežádoucí účinky léčiv podceňovaným zdrojem nemocnosti populace. Užívání více léčivých přípravků sice zvyšuje efektivitu terapie, ale v mnoha případech zvyšuje i riziko lékových interakcí v případě, že předepisování léčivých přípravků se děje neracionálně a podílí se na něm více předepisujících lékařů (39). Současné užívání více léčivých přípravků je také spojeno se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků léčiv a lékových chyb (40, 41). Opakovaně se v klinických studiích potvrdilo, že s rostoucím počtem užívaných léčiv se zvyšuje incidence nežádoucích účinků a riziko výskytu lékových interakcí (41). Výskyt nežádoucích účinků při průměrné konzumaci 6-10 léků činil 7 %, toto procento se zvýšilo na 40 při současném používání 16-20 léků (38, 42). Publikované zahraniční práce uvádějí ve studovaných populacích výskyt lékových interakcí všech stupňů závažnosti v rozsahu od 9,2 % do 70,3 %, interakce označené jako závažné se vyskytly v rozsahu 1,2 až 23,3 % (43, 44, 45).

Výsledkem jiné zahraniční studie bylo, že přibližně 10% hospitalizací souviselo s farmakoterapií a 4 % byla v důsledku lékových interakcí (37).

Podstatná část publikovaných prací zaměřuje svoji pozornost na výskyt lékových interakcí v populaci seniorů a v zařízeních nemocniční péče (46, 47). Z výsledků vyplývá, že riziko výskytu lékových interakcí není zanedbatelné. Předepisující lékaři by měli mít odpovídající znalosti o předepisovaných léčivých přípravcích, mechanismu jejich účinku a o jejich interakčním potenciálu. Též by si měli být vědomi rizikových skupin pacientů a udržovat tyto skupiny pod zvýšeným dohledem (37, 41).

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 (42).

V základní rovině se podle převažujícího interakčního mechanismu dělí interakce na farmakokinetické, farmakodynamické a farmaceutické (48).

V případě interakcí farmaceutických se jedná o farmaceutické inkompatibility, nastávající mimo vlastní organismus. Při nevhodně zvolené lékové formě nebo kombinaci léčiv mohou probíhat interakce fyzikálního a chemického charakteru mezi jednotlivými složkami (38).

K farmakodynamickým interakcím dochází na specifických receptorech. Po vazbě na receptor je spuštěna kaskáda reakcí, na jejímž konci je konkrétní účinek podaného léku. U specifického účinku léku jde v 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 (42)

Rovinu farmakokinetických interakcí lze rozdělit podle úrovně 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 bílkoviny, při biochemické přeměně a při její exkreci (42).

### **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 mikroflora a průtok krve v mezenteriu. Na výsledné eventuelní ovlivnění absorpce je pak třeba pohlížet podle toho, zda jde o ovlivnění rychlosti vstřebávání daných léčiv nebo o ovlivnění jejich celkového vstřebaného množství (48).

### **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 rovnovážný stav. Intenzita těchto transportních vazeb závisí na charakteru léčivé látky a na kapacitě vazebných míst. Některá léčiva se vážou na stejná vazebná místa, mohou se tak z vazby vytěsňovat a zvyšovat koncentraci volné frakce druhého léčiva (48).

### **Interakce během metabolismu.**

Společnou cestou biodegradace nebo bioaktivace léčiv je změna funkčních skupin výchozí molekuly cytochromovým systémem. Cytochromový systém P450 je rodina enzymů oxygenáz, 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. Jeho nejrozšířenější izoformou je CYP3A4, 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 kompetice dvou či více léčiv vážících se na tento cytochrom o volné vazebné místo na enzymu (29).

### **Interakce během exkrece.**

Tyto interakce nabývají na důležitosti například při vylučování ledvinami. Na transportu léčivých látek a jejich metabolitů ledvinovými systémy 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 transportních vazeb ovlivní i míru tohoto transportu látek (48).

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 (38).

Z praktického hlediska je přínosem rozdělení dle závažnosti a klinické významnosti (38). 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 (37).

### ***Klinický význam lékových interakcí***

Vznik klinicky významných lékových interakcí je pravděpodobný v následujících případech (20):

- u látek s vysokou účinností nebo léčiv s úzkým terapeutickým oknem
- u látek metabolizovaných kinetikou nultého řádu
- u dlouhodobě používaných látek a požadavkem na TDM
- při užívání více léčiv najednou
- u pacientů s výrazným postižením ledvin a jater - hlavními cestami eliminace léčiv
- u starších pacientů, kteří trpí řadou onemocnění a užívají současně mnoho léčiv



## **Praktická část práce**

## **1. Analýza adherence k farmakoterapii idiopatických střevních zánětů ve skupině pacientů Gastroenterologického centra Všeobecné fakultní nemocnice v Praze**

Cílem této části práce bylo stanovit rozsah a nejčastější formy non-adherence ve skupině pacientů s diagnózou idiopatického střevního zánětu, evidovaných v Gastroenterologickém centru Všeobecné fakultní nemocnice IV. interní kliniky 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze pomocí kombinace interview s pacientem a analytického stanovení účinné látky v biologickém materiálu.

### **Metodika**

Tato prospektivní studie probíhala v Gastroenterologickém centru IV. interní kliniky od května 2005 do října 2005. Všichni příchozí pacienti s diagnózou ISZ byli osloveni s nabídkou zúčastnit se této studie a byli informováni o charakteru studie. Pacienti nebyli předem upozorněni o probíhající studii. Celkem bylo do studie zařazeno 177 pacientů.

Po získání souhlasu s účastí ve studii zaznamenal ošetřující gastroenterolog (ML, MB) do speciálního formuláře (*Příloha 1.*) bližší charakteristiku onemocnění. S pacientem bylo následně provedeno strukturované interview, sestávající se z 30 otázek (*Příloha 2.*). Pro sledování adherence k léčbě byl použit upravený dotazník autorů Sewitch *et al* (50). Všechna interview byla vedena jednou osobou (PČ).

Ve studii byli pacienti považováni za non-adherentní, pokud udali v interview minimálně jednu formu non-adherence:

- neužívání předepsaných léčivých přípravků k terapii ISZ
- užívání předepsaných léčivých přípravků k terapii ISZ pouze před návštěvou gastroenterologické ambulance
- užívání předepsaných léčivých přípravků k terapii ISZ pouze při zhoršení zdravotního stavu
- přerušování léčby ISZ bez vědomí ošetřujícího gastroenterologa
- snížení dávky užívaného léčiva k terapii ISZ bez vědomí ošetřujícího gastroenterologa
- nedoplňování dalších balení léčivých přípravků včas

Studie byla schválena Etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice.

### Sledování koncentrace léčiv a metabolitů v moči

Od 47 pacientů léčených mesalazinem (5-ASA) byl po provedeném interview odebrán vzorek moči k analytickému stanovení přítomnosti účinné látky, nebo jejího metabolitu (5-acetyl-ASA). Vzorky moči byly ihned po odběru zmrazeny na -20 °C a v těchto podmínkách uchovávány až do analýzy. Analýza byla prováděna metodou vysoce účinné kapalinové chromatografie (HPLC) na Katedře farmaceutické chemie a kontroly léčiv Farmaceutické fakulty v Hradci Králové (51).

### Statistická analýza

Data byla zpracována statistickým software SPSS<sup>®</sup>, verze 11.5. Pro charakteristiku souboru pacientů byly použity metody deskriptivní statistiky. Pro porovnání četností demografických a klinických proměnných ve skupinách lišících se v adherenci byl použit  $\chi^2$  (Chí kvadrát) test. Výsledky byly považovány za statisticky signifikantní za předpokladu  $p < 0.05$ .

Data z interview byla zpracována metodou faktorové analýzy, umožňující zpracovat velký objem relativně heterogenních dat při zachování maxima informací. Pro korelaci jednotlivých faktorů s ostatními demografickými a klinickými proměnnými byla použita hodnota  $\tau$  (Kendall tau koeficient). Všechny testy byly oboustranné (52).

## Výsledky

### 1. Adherence k léčbě

Obecná charakteristika a klinické údaje o skupině pacientů jsou souhrnně uvedeny v Tabulkách 1. a 2.

**Tabulka 1.** Charakteristika testovaného souboru (N = 177)

Charakteristika	N (%)
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 ISZ</i>	9 let
Min.	2 měsíce
Max	34 let
<i>Výskyt ISZ v rodině</i>	29 případů (16,4)

ISZ – idiopatický střevní zánět

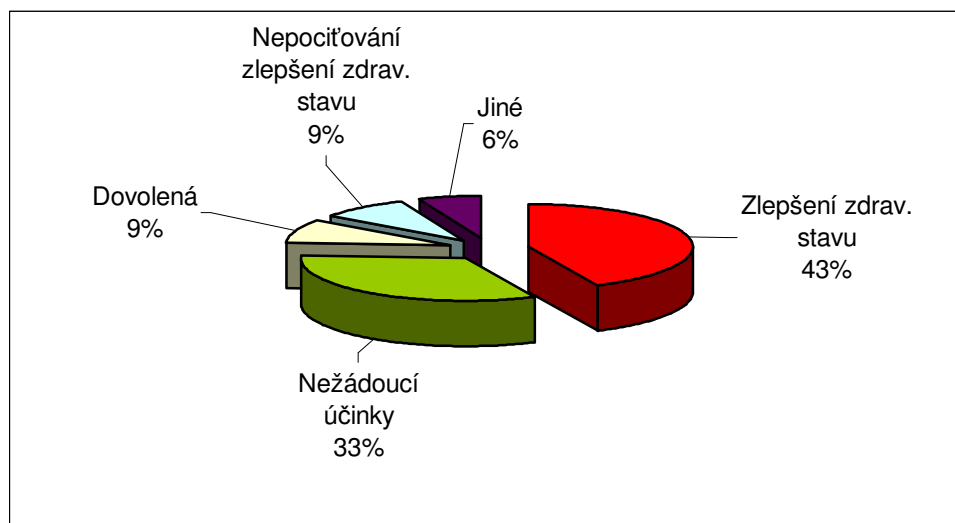
**Tabulka 2.** Klinické údaje testovaného souboru (N = 177)

<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>	
Nestenózující/neperforující	56 (47,9)
Stenózující	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)

GIT – gastrointestinální trakt

Ve skupině 177 pacientů udalo minimálně jedno přerušení léčby bez vědomí ošetřujícího gastroenterologa v interview 33 pacientů (18.6 %). Nejčastějšími důvody bylo zlepšení zdravotního stavu s domněnkou, že není nutno dál v léčbě pokračovat (42,4 %) a výskyt nežádoucích účinků léčiv (33,3%)(Graf č. 1). Podstatná část pacientů, kteří samovolně přerušili léčbu, pocítila dříve či později zhoršení zdravotního stavu (39,4 %), což téměř ve všech případech vedlo k nutnosti znovu nasazení léčby.

**Graf 1.** Nejčastější důvody vysazování léčby (N=33)

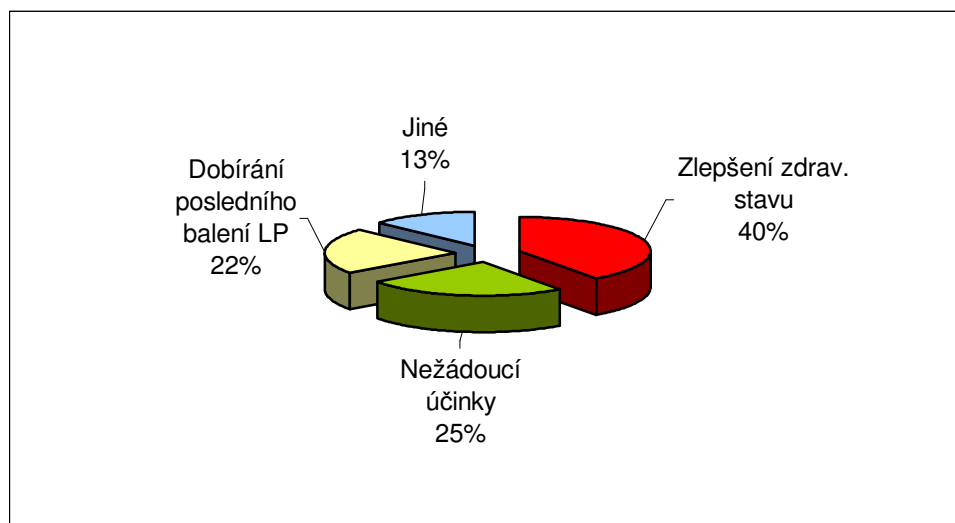


Samovolné snížení předepsaných dávek léčiv minimálně jednou v průběhu léčby udalo 32 dotazovaných (18 %). Nejčastějšími důvody byl opět pocit zlepšení zdravotního stavu (40,6 %) a výskyt nežádoucích účinků (25,0 %). Dalším poměrně rozšířeným důvodem snížení dávky bylo dobírání posledního balení léčivého přípravku a nutnost snížit dávky tak, aby pacient do další návštěvy lékaře nebyl úplně bez léčby (21,8%) (Graf č. 2).

26 dotazovaných (14,7 %) uvedlo, že si minimálně jednou v průběhu léčby včas nezajistilo další balení léčivého přípravku. 15 dotazovaných (8,5 %) má tuto zkušenost během posledního roku léčby. Průměrná doba bez léčby do obstarání dalšího balení léčivého přípravku jsou 3 dny.

Užívání léčivých přípravků pouze před návštěvou lékaře uvedl 1 respondent (0,6 %), užívání léčivých přípravků pouze při potížích bylo uvedeno taktéž 1 dotazovaným (0,6). Celkově udalo jakoukoli formu vědomé non-adherence k léčbě 69 dotazovaných pacientů (38,9 %).

**Graf 2.** Nejčastější důvody snižování předepsaných denních dávek léčivých přípravků (N=32)



Nechtěnou non-adherenci, tedy zapomínání užívání předepsaných léčivých přípravků pro léčbu ISZ, uvedlo 68 pacientů (38,4 %).

Doplňujícími otázkami bylo zjištěno: že 90 pacientů (50,8 %) zaznamenalo v průběhu své léčby nežádoucí účinky léčivých přípravků k terapii ISZ. Většinou pacienti zaznamenali nežádoucí účinky u systémově podávaných kortikosteroidů (37 pacientů), azathioprinu (17 pacientů), aminosalicylátu (10 pacientů), budesonidu (7 pacientů), léčivých přípravků obsahujících železo (6 pacientů) a methotrexát (3 pacienti). Čtyři pacienti nespécifikovali odpověď.

104 pacientů (58,7 %) hodnotí současnou medikamentózní léčbu jako účinnou, 31 (17,5 %) uvádí, že by mohla být lepší, 39 (22,1 %) neví a 3 pacienti (1,7 %) udávají léčbu jako neúčinnou. 54,3 % dotazovaných pacientů si navíc k informacím o užívaných léčivých přípravcích, daných jim jejich ošetřujícím lékařem, sami aktivně shání informace. 42,9 % pacientů se spokojí pouze s informacemi od lékaře a pouhých 2,8 % se vůbec o užívané léčivé přípravky nezajímá. Nejužívanějším informačním zdrojem o léčivých přípravcích je příbalový leták (60,4 %) a dále internet (33,3 %). Ohledně zájmu o chorobu se ukázalo, že 70 % pacientů si aktivně shání informace, navíc k těm, které získali od jejich ošetřujícího lékaře. Pouze 30 % nemocných si s informacemi jen od lékaře vystačí. Nezájem o chorobu neudal nikdo.

Pomocí  $\chi^2$  testu nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v adherenci mezi typy choroby, pohlavím, kuřáky a nekuřáky, manželským stavem a ostatními demografickými proměnnými. Statisticky významné rozdíly v adherenci nebyly prokázány ani mezi skupinami pacientů léčenými různými léčivými přípravky.

## 2. Faktorová analýza

Faktorovou analýzou byly zpracovány výsledky 11 otázek, klíčových pro adherenci k léčbě. Jednalo se o otázky 15. – 20., 22. – 24. a 27. (Příloha 2.). Výstupem analýzy je 5 nezávislých faktorů adherence k léčbě (Tabulka 3.).

**Tabulka 3.** Vztahy klíčových otázek k odvozeným faktorům non-adherence k léčbě (korelační koeficienty  $\tau$ )

	<b>Faktor</b>				
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Pravidelnost užívání	,641	-,237	-,421	-	-,217
Postup při opomenutí	,590	-,255	-,372	-	,108
Opomenutí za poslední měsíc	,608	-,153	-,403	-	-,207
Vysazení léčby	,312	-	,220	-,686	,318
Snížení dávky	,382	-	,144	,160	,509
Zvýšení dávky	,294	-	-	,256	,666
Zajištění dalšího balení	,484	,794	-	-	-
Bez dalšího balení za poslední rok	,276	,877	-	,109	-,119
Hodnocení účinnosti	-,333	,120	-,392	,581	,215
Informovanost o lécích	,277	-,272	,683	,257	-,143
Informovanost o chorobě	,452	-,172	,496	,353	-,305

Vysvětlivky:

1. faktor charakterizující obecnou non-adherenci k léčbě. Charakteristické je pro něj nízké hodnocení účinnosti léčby pacienty, stejně jako všechny projevy nechtěné i úmyslné non-adherence.
2. faktor charakterizující přezíravost pacienta k chorobě. Typická je zkušenost s nezajištěním dalšího balení léku za poslední rok a nevyhledávání informací o chorobě a léčbě – t. j. není zájem o chorobu a také dochází k podceňování doporučené terapie
3. faktor charakterizující nedůvěru pacienta v léčbu. Je charakterizován vysazováním léčby i snižováním dávek, nízkým hodnocením účinnosti léčby a aktivním vyhledáváním informací o chorobě a léčbě.
4. faktor charakterizující důslednost v léčbě. Tento faktor je charakterizován nevysazováním léčby, samovolným zvyšováním dávek v případě pocitu zhoršení choroby, velmi vysokým hodnocením účinnosti léčby a aktivním vyhledáváním informací o chorobě a léčbě.
5. faktor charakterizující zkušenost s non-adherencí k léčbě v minulosti. Markantní je vysazování léčby i manipulace s dávkami léčivých přípravků v minulosti, ale i v současnosti pravidelné užívání předepsaných dávek a vysoké hodnocení účinnosti léčby.



Ze souvislostí mezi odvozenými faktory a sledovanými proměnnými vyplývá, že non-adherence k léčbě (faktor 1.) má tendenci se zvyšovat se zvyšujícím se vzděláním ( $\tau=0,130$ ,  $p=0,046$ ). Naopak faktor 1. negativně koreluje s věkem ( $\tau=-0,163$ ,  $p=0,005$ ), adherence k léčbě se tedy s rostoucím věkem pacienta zvyšuje. Výskyt ISZ v rodině negativně koreluje s faktorem 2. přezíravosti k chorobě ( $\tau=-0,158$ ,  $p=0,024$ ), což se projeví ve vážnějším přístupu k chorobě a léčbě. Výskyt nežádoucích účinků léčivých přípravků silně pozitivně koreluje s nedůvěrou k léčbě – faktor 3. ( $\tau=0,212$ ,  $p=0,002$ ) a tento faktor je též ve velmi silné korelaci s aktivitou choroby ( $\tau=0,212$ ,  $p=0,002$ ).

Pacienti nedůvěřující léčbě se vším, co s tím souvisí, mají vyšší aktivitu choroby. Čím více pacient užívá předepsaných léčivých přípravků, tím též více roste jeho nedůvěra k léčbě ( $\tau=0,131$ ,  $p=0,035$ ). Nebyly zjištěny statisticky významné závislosti mezi non-adherencí k léčbě a ostatními demografickými údaji, údaji o chorobě, prodělaném operačním zákroku v souvislosti s ISZ, pohlavím, kuřáky a nekuřáky a rodinným stavem.

### 3. Analýza biologického materiálu

Demografická a klinická data souboru pacientů s odběrem biologického materiálu jsou souhrnně uvedena v Tabulce 4.

**Tabulka 4.** Demografické a klinické údaje pod-souboru s odběrem biologického materiálu (N = 47)

<b>Charakteristika</b>	<b>N (%)</b>
Muži	27 (57,4)
Ženy	20 (42,6)
<i>Věkový průměr</i>	38,7 let
Min	22 let
Max	65 let
<b>Crohnova choroba</b>	<b>32 (68,0)</b>
<i>Aktivita</i>	
Remise	15 (46,9)
Chronicky aktivní	13 (40,6)
Relaps	4 (12,5)
<i>Lokalizace</i>	
Term. ileum	11 (34,4)
Tlusté střevo	8 (25,0)
Ileokolická oblast	13 (40,6)
<i>Chování nemoci</i>	
Nestenózující/neperforující	16 (50,0)
Stenózující	9 (28,1)
Perforující	7 (21,9)
<b>Ulcerózní kolitida</b>	<b>15 (32,0)</b>
<i>Aktivita</i>	
Remise	7 (46,7)
Chronicky aktivní	7 (46,7)
Relaps	1 (6,6)
<i>Tvar nemoci</i>	
Proktitida	2 (13,3)
Ohraničený tvar	4 (26,7)
Levostranný tvar	5 (33,3)
Extenzivní tvar	4 (26,7)
<b>Medikace</b>	
mesalazin <i>tbl ret</i>	30 (63,8)
mesalazin <i>tbl ent</i>	14 (29,8)
sulfasalazin <i>tbl ent</i>	3 (6,4)

Z celkového počtu 47 vzorků moči analyzovaných HPLC, nebyla v 6 vzorcích (12,7 %) 5-ASA nebo její metabolit detekována. Celkem 4 z těchto pacientů udali v rozhovoru alespoň jednu formu úmyslné non-adherence k léčbě. Mezi výsledky rozboru moči a daty z rozhovoru nebyly nalezeny statisticky významné souvislosti.

## **Diskuze**

Bylo publikováno několik zahraničních studií, prokazujících překvapivě nízkou adherenci pacientů k farmakologické léčbě ISZ (2, 3, 50, 53-58). Právě nízká adherence pacientů k léčbě může být důvodem jejího neúspěchu.

Rozsah a nejčastější formy vědomé non-adherence byly analyzovány ve skupině 177 pacientů s diagnózou ISZ, evidovaných v Gastroenterologickém centru Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, kdy byla použita metoda strukturovaného interview s pacienty, kombinovaná s odběrem biologického materiálu. Ve studii jsme se zaměřovali prioritně na vědomou non-adherenci k léčbě, která byla v předchozích pracích prokázána jako mnohem závažnější problém, než jen prosté občasné opomínání dávek léčivých přípravků (56).

Naše výsledky jsou podobné již publikovaným údajům. Sewitch *et al.* stanovili vědomou non-adherenci v testované skupině pacientů na 36.5 % (50). V jiné retrospektivní studii 43 % pacientů udalo užívání méně než 80 % dávek předepsaných léčivých přípravků k terapii ISZ. 35 % non-adherentních pacientů bylo identifikováno ve studii Lopeze San Romana (56). Za použití lékových záznamů pacienta z lékárny bylo procento plně adherentních pacientů stanoveno na pouhých 40 %. Kritériem pro plnou adherenci k léčbě bylo užívání více jak 80 % dávek předepsaných léčivých přípravků za posledních 6 měsíců (54).

Použitím faktorové analýzy jsme identifikovali několik klíčových faktorů, ovlivňujících adherenci pacienta k farmakologické léčbě ISZ. Již publikované studie naznačují situace, které mohou vést k oslabení adherence k terapii. Velikost testované skupiny pacientů a její složení dle pohlaví a věku je v naší studii obdobné jako v pracích již publikovaných.

Sewitch *et al.* upozorňují na spojitost non-adherence k léčbě a kratší dobu trvání léčby, vyšší hladinu stresu, nedůvěru v léčbu a nepochopení mezi lékařem a pacientem (50).

Studie Shale *et al.* spojuje non-adherenci k terapii s mladšími pacienty, pacienty majícími zaměstnání na plný úvazek, léčebným režimem 3x denně a opět pacienty s nedůvěrou v léčbu (55). Mužské pohlaví, svobodný stav, levostranná forma ulcerózní kolitidy a léčba více jak 4 léčivými přípravky je spojováno s non-adherencí k léčbě ve studii Kane *et al.* Naopak ženatí/vdané pacienti/pacientky a kolonoskopie v nedávné době jsou podpurnými faktory adherence k léčbě (54).

Větší rozsah vědomé non-adherence k léčbě byl ve studii Lopeze san Romana spojen s vyšší mírou deprese u pacienta, neshodami mezi lékařem a pacientem, dlouhodobější terapií ISZ a s pacienty považujícími se za nedostatečně informované o jejich léčbě (56).

Faktorovou analýzou jsme v naší studii neprokázali statisticky významnou závislost adherence na pohlaví, stavu a typu choroby. Co se týče vzdělání, prokázali jsme, že adherence k terapii se snižuje se zvyšujícím se vzděláním. Naopak nižší míra adherence byla pozorována u mladších pacientů. Velice silný vliv v negativním smyslu na adherenci má výskyt nežádoucích účinků léčivých přípravků. Dříve publikované studie se tímto problémem nezabývají. Nežádoucí účinky byly druhým nejčastějším důvodem vědomého vysazování léčby nebo snižování dávek předepsaných léčivých přípravků. Nezávisle na tomto poznatku byly nežádoucí účinky faktorovou analýzou prokázány jako poškozující důvěru pacienta v léčbu. Z těchto důvodů by nežádoucí účinky léčivých přípravků neměly být zdravotníky podceňovány.

Jiné studie zabývající se adherencí k terapii ISZ zdůrazňují psychologický aspekt vztahu lékař-pacient a jeho nedílný vliv na výsledky léčby (50, 55, 56). Toto může být potenciální slabé místo naší studie, neboť jsme se touto problematikou nezabývali.

Výsledky analýzy moči se poměrně přesně kryjí s výsledky dříve publikovaných studií, kde byla k hodnocení adherence použita analýza biologického materiálu. Van Hees a Van Tongeren použili k hodnocení adherence k léčbě preparáty s obsahem sulfasalazinu sérové hladiny sulfapyridinu. Jeho absence byla analyticky potvrzena ve 12 % případů (53). Jiné studie prokázaly nepřítomnost 5-ASA v moči ve 12 % (55) a 13 % (56) testovaných případů léčených touto látkou.

Čtyři z šesti pacientů (66 %), u kterých byla v naší studii 5-ASA v moči nedetekovatelná, udalo v rozhovoru minimálně jednu formu non-adherence. Malý počet pacientů, u kterých byl uskutečněn odběr biologického materiálu, může být dalším slabým místem naší práce. Nicméně i při tomto malém počtu pacientů považujeme tuto část studie za velice důležitou, pro možnost náhledu na adherenci pacientů těsně před návštěvou gastroenterologické ambulance.

Na základě výstupů deskriptivní statistiky můžeme konstatovat, že procento vědomě non-adherentních pacientů je v naší studii podobné jako v již publikovaných pracích. Toto je první studie zabývající se adherencí k léčbě ISZ, kdy byla ke zpracování výsledků použita faktorová analýza. Pomocí ní jsme prokázali, že non-adherence k léčbě je spojena s vyšší aktivitou choroby. Ta se odrazí v častějších návštěvách lékaře, pracovní neschopnosti, zvýšených nárocích na vyplácení nemocenských dávek a obecně

ve sníženém ekonomickém a společenském uplatnění člověka. Domníváme se, že pacientům by měla být intenzivně připomínána důležitost udržovací léčby a dostatečné adherence k ní, aby bylo dosaženo cíle léčby—snížení četnosti relapsů.

Pravděpodobně není možné vztahovat výsledky naší studie na celou populaci pacientů s diagnózou ISZ v České republice nebo jiných evropských zemích. Pacienti byli evidováni pouze v jedné gastroenterologické ambulanci, studie byla pilotního charakteru a do budoucna bude nutno podstatně rozšířit skupinu pacientů z více ambulancí.

## **Závěr**

Vědomá non-adherence je charakterizována samovolným vysazováním léčby a snižováním předepsaných dávek léčivých přípravků během léčby. Nejčastějšími důvody tohoto konání je zlepšení zdravotního stavu a dále výskyt nežádoucích účinků léčiv. Další formou non-adherence je nedoplňování dalších balení léčivých přípravků včas. Na základě znalostí těchto nejčastějších forem non-adherence k léčbě ISZ může lékař a lékárník vést odpovídající edukaci pacienta. Mezi informacemi podanými pacientovi by nemělo chybět varování před vysazováním léčby, či snižováním dávek v případě zlepšení zdravotního stavu a upozornění na nutnost včasného doplňování balení léčivých přípravků. Nutno je též upozornit na možný výskyt nežádoucích účinků léčivých přípravků a okamžité řešení této situace.

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

Cílem této části práce bylo stanovit rozsah a nejčastější formy non-adherence ve skupině pacientů s diagnózou idiopatického střevního zánětu, evidovaných v celkem 10 gastroenterologických ambulancích v České republice.

### **Metodika**

Do studie bylo zahrnuto celkem 396 pacientů s diagnózou ISZ, evidovaných v 10 gastroenterologických ambulancích v České republice. Studie probíhala od srpna 2005 do února 2006.

Během jedné návštěvy gastroenterologické ambulance byl pacient s diagnózou ISZ požádán o účast ve studii. Byl stručně seznámen s charakterem studie a požádán o souhlas s účastí. Byl jasně ujištěn, že výzkum je plně anonymní, a ošetřující lékař nebude mít k poskytnutým údajům přístup. Pacienti nebyli předem upozorněni o probíhající studii. Po získání pacientova souhlasu ošetřující lékař zaznamenal údaje týkající se onemocnění do speciálního formuláře, který byl součástí dotazníku. Dotazník následně předal pacientovi k vyplnění. Po vyplnění pacient dotazník zalepil do obálky a při odchodu z ambulance odložil na určené místo na příjmu do ambulance. Po ukončení studie byly dotazníky z ambulance řešitelem studie vyzvednuty a hromadně otevřeny na Katedře sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty v Hradci Králové. Tak byla zaručena plná anonymita pro pacienta.

Klíčové otázky, zaměřené na adherenci k léčbě byly převzaty z práce Sewitch *et al.* (50) a ve spolupráci s psychologem začleněny do dotazníku o celkem 30 otázkách (*Příloha 3.*). Klíčové otázky týkající se adherence k terapii byly zaměřeny na vědomé přerušování léčby bez vědomí ošetřujícího gastroenterologa, snižování dávek předepsaných léčivých přípravků, pravidelnost užívání předepsaných léčivých přípravků a včasné doplňování dalších balení léčivých přípravků. Doplňkové otázky byly zaměřeny na demografické údaje, vědomosti o chorobě a terapii a zaznamenané nežádoucí účinky léčivých přípravků.

Ve studii byli pacienti považováni za non-adherentní, pokud udali v dotazníku minimálně jednu formu non-adherence:

- neužívání předepsaných léčivých přípravků k terapii ISZ
- užívání předepsaných léčivých přípravků k terapii ISZ pouze před návštěvou gastroenterologické ambulance
- užívání předepsaných léčivých přípravků k terapii ISZ pouze při zhoršení zdravotního stavu
- přerušení léčby ISZ bez vědomí ošetřujícího gastroenterologa
- snížení dávky užívaného léčiva k terapii ISZ bez vědomí ošetřujícího gastroenterologa
- nedoplňování dalších balení léčivých přípravků včas

Dotazníky, ve kterých nebylo pacienty zodpovězeno 11 otázek, popisujících adhezenci pacienta k léčbě (otázky 15. – 20., 22. – 24. a 27.)(*Příloha 3.*), byly vyřazeny. Před spuštěním studie byl dotazník validován v pilotní studii, která zahrnovala pacienty s ISZ evidované v Gastroenterologickém centru Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (59).

### Statistická analýza

Získaná data byla zpracována statistickým softwarem SPSS, verze 11.5. Pro charakteristiku souboru pacientů byly použity metody deskriptivní statistiky. Pro porovnání četností demografických a klinických proměnných ve skupinách lišících se v adhezenci byl použit  $\chi^2$  (Chí kvadrát) test. Výsledky byly považovány za statisticky signifikantní za předpokladu  $p < 0.05$ .

Data z dotazníků byla zpracována metodou faktorové analýzy, umožňující zpracovat velký objem relativně heterogenních dat při zachování maxima informací. Pro korelaci jednotlivých faktorů s ostatními demografickými a klinickými proměnnými byla použita hodnota  $\tau$  (Kendall tau koeficient). Všechny testy byly oboustranné (52).

## Výsledky

Z 10 gastrocenter bylo shromážděno celkem 408 dotazníků. Z tohoto počtu bylo 12 dotazníků z hodnocení vyřazeno pro neúplnost údajů, hodnoceno bylo tedy 396 dotazníků.

Detailní charakteristika testovaného souboru pacientů je shrnuta v Tabulkách 5. a 6. Tabulka 7. ukazuje počty pacientů z jednotlivých gastroenterologických ambulancí.

**Tabulka 5.** Charakteristika skupiny pacientů (N = 396)

<b>Charakteristika</b>	<b>N (%)</b>
Muži	200 (50,5)
Ženy	196 (49,5)
<i>Průměrný věk</i>	39,3 let
Min.	18
Max.	79
<i>Vzdělání</i>	
Základní	29 (7,3)
Vyučen/a	125 (31,6)
Střední škola	187 (47,2)
VŠ	55 (13,9)
<i>Status</i>	
Student	38 (9,6)
Pracující	271 (68,4)
Důchodce	87 (22,0)
<i>Rodinný stav</i>	
Svobodný/á	139 (35,2)
Vdaný/á	200 (50,5)
Vdovec/vdova	11 (2,8)
Rozvedený/á	45 (11,5)
<i>Kuřáci</i>	78 (19,7)
<i>Průměrný věk diagnostiky ISZ</i>	31,5 let
Min.	9 let
Max.	79 let
<i>Průměrná délka léčby ISZ</i>	7,4 let
Min.	1
Max.	41
<i>Výskyt ISZ v rodině</i>	63 případů (15,9)

ISZ – idiopatický střevní zánět



**Tabulka 6.** Klinické údaje skupiny pacientů (N = 396)

<b>Charakteristika onemocnění</b>	<b>N (%)</b>
<b>Crohnova choroba</b>	<b>210 (53,1)</b>
<i>Aktivita</i>	
Remise	148 (70,5)
Chronicky aktivní	50 (23,8)
Relaps	12 (5,7)
<i>Lokalizace</i>	
Terminální ileum	69 (32,8)
Tlusté střevo	58 (27,7)
Ileokolická oblast	80 (38,1)
Horní GIT	3 (1,4)
<i>Chování nemoci</i>	
Nestenózuující/neperforující	113 (53,8)
Stenózuující	54 (25,7)
Perforující	43 (20,5)
<i>Léčba</i>	
Aminosalicyláty	188
Imunosupresiva	81
Topické kortikosteroidy	65
Systémové kortikosteroidy	34
Bez léčby	9
<b>Ulcerózní kolitida</b>	<b>186 (46,9)</b>
<i>Aktivita</i>	
Remise	131 (70,4)
Chronicky aktivní	39 (21,0)
Relaps	16 (8,6)
<i>Lokalizace</i>	
Proktitida	16 (8,6)
Proktosigmoiditida	18 (9,6)
Levostranná forma	94 (50,5)
Extenzivní forma	58 (31,3)
<i>Léčba</i>	
Aminosalicyláty	169
Imunosupresiva	25
Topické kortikosteroidy	12
Systémové kortikosteroidy	28
Bez léčby	12

GIT – gastrointestinální trakt

**Tabulka 7.** Gastroenterologická centra a počet zahrnutých pacientů

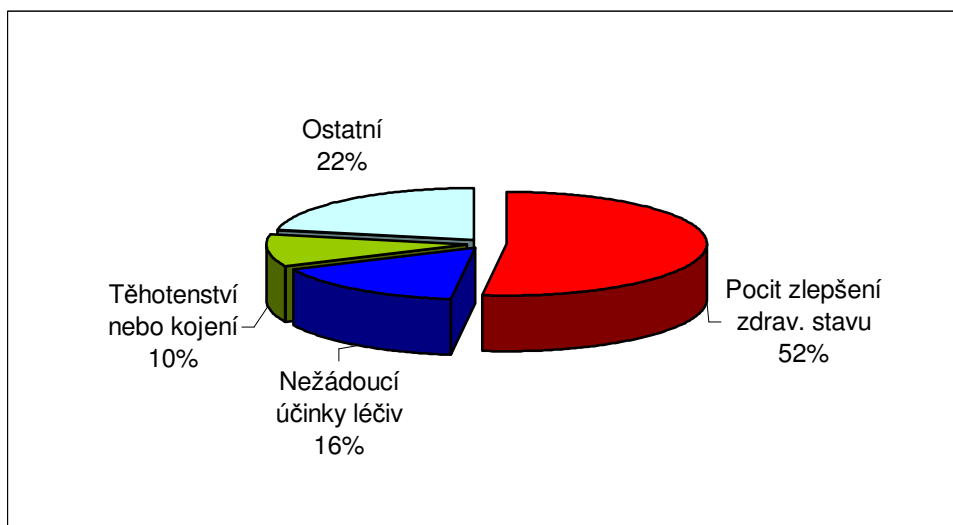
Praha Fakultní Thomayerova nemocnice	7
Praha Nemocnice na Homolce	18
Praha FN Motol	71
Most	77
Liberec	63
České Budějovice	51
Ostrava	36
Plzeň	36
Hradec Králové	20
Olomouc	17
<b>Celkem</b>	<b>396</b>

## 1. Adherence k léčbě

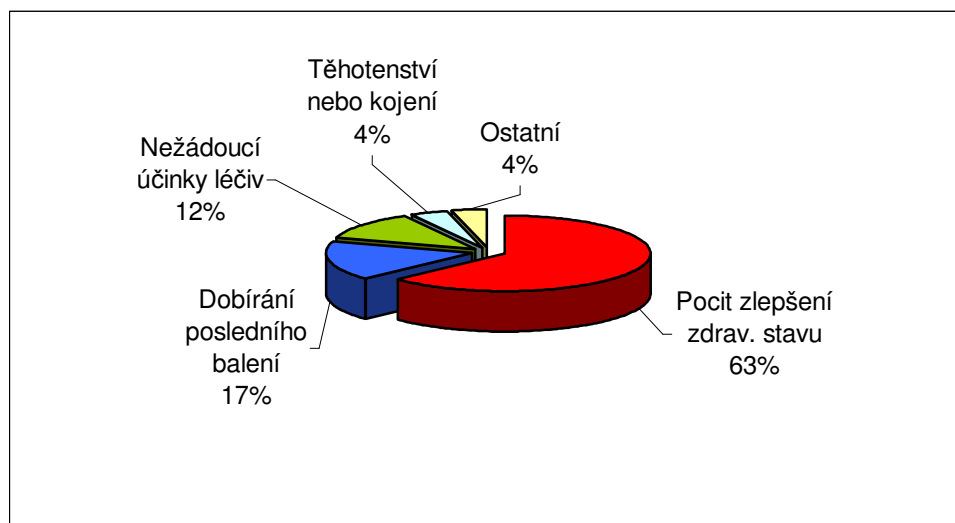
Vysazení léčby bez vědomí ošetřujícího lékaře minimálně jednou v průběhu léčby udalo celkem 50 pacientů (12,6 %). Nejčastějšími důvody bylo zlepšení zdravotního stavu s domněnkou, že není nutno dál v léčbě pokračovat (54 %) a výskyt nežádoucích účinků léčivých přípravků (16 %)(Graf 3). Důvodem kompletního vysazení léčby u žen bylo v několika případech také těhotenství nebo kojení (10 %).

Snížení předepsaných dávek bez vědomí ošetřujícího lékaře léčiv minimálně jednou v průběhu léčby přiznalo 78 dotazovaných (19,7 %). Nejčastějšími důvody byl opět pocit zlepšení zdravotního stavu (64,1 %) a dobírání posledního balení léčivého přípravku a tedy nutnost snížit dávky tak, aby pacient nebyl úplně bez léčby do další návštěvy lékaře (17,9 %). Výskyt nežádoucích účinků léčivých přípravků byl též jedním z důvodů pro snížení předepsaných dávek (11,5 %). U žen se opět do procesu adherence k léčbě promítlo těhotenství nebo kojení (3,8 %)(Graf 4).

**Graf 3.** Nejčastější důvody vysazování léčby (N=50). Ostatní – dobírání posledního balení, nepozorování zlepšení, nedůvěra v lékaře, současné braní antibiotik, prosté zapomenutí.



**Graf 4.** Nejčastější důvody snižování dávek (N=78). Ostatní – dovolená, virové onemocnění



45 dotazovaných (11,3 %) si minimálně jednou v průběhu léčby včas nezajistilo další balení léčivého přípravku. 35 pacientů (8,8 %) má tuto zkušenost během posledního roku léčby. Průměrná doba bez léčby do obstarání dalšího balení léčivého přípravku je 7 dnů.

Užívání předepsaných léčivých přípravků pouze při obtížích uvedlo 9 pacientů (2,2 %) a pouze 2 pacienti udali jejich užívání pouze před návštěvou lékaře (0,5 %).

Celkově udalo jakoukoli formu vědomé (chtěné) non-adherence k léčbě 129 dotazovaných pacientů (32,5 %).

Nechtěnou (nevědomou) non-adherenci, tedy zapomínání užívání předepsaných léčivých přípravků pro léčbu ISZ, uvedlo 169 pacientů (42,6 %).

Doplňující otázky: 88 pacientů (22,2 %) zaznamenalo v průběhu své léčby nežádoucí účinky léčivých přípravků k terapii ISZ.

293 pacientů (73,9 %) hodnotí současnou medikamentózní léčbu jako účinnou, 44 (11,1 %) uvádí, že by mohla být lepší, 57 (14,5 %) neví a pouze 2 pacienti (0,5 %) udávají léčbu jako absolutně neúčinnou. 25,7 % dotazovaných pacientů si navíc k informacím o užívaných léčivých přípravcích, daných jim jejich ošetřujícím lékařem, sami aktivně shání informace. Zbýlých 74,3 % se spokojí pouze s informacemi od jejich gastroenterologa a blíže se nezajímají.

Ohledně zájmu o chorobu se prokázalo, že aktivně navíc si shání informace již 40,1 % pacientů, zbylých 59,9 % si vystačí s informacemi danými jim ošetřujícím gastroenterologem.

Pomocí  $\chi^2$  testu nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v adhezenci mezi skupinami pacientů léčenými různými léčivými přípravky. Rozdíly se nepodařilo prokázat ani mezi oběma onemocněními, pohlavím, kuřáky a nekuřáky, manželským stavem a ostatními demografickými proměnnými.

## 2. Faktorová analýza

Faktorovou analýzou byly zpracovány výsledky 11 otázek, popisujících adhezenci pacienta k léčbě. Jednalo se o otázky 15. – 20., 22. – 24. a 27. (viz. *Příloha 3.*). Výstupem analýzy jsou 4 nezávislé faktory adherence k léčbě (Tabulka 8.).

**Tabulka 8.** Vztahy klíčových otázek k odvozeným faktorům non-adherence k léčbě (korelační koeficienty  $r$ )

	<b>Faktor</b>			
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Pravidelnost užívání	,822	,121	-,043	,090
Postup při opomenutí	,724	,001	,070	-,003
Opomenutí za poslední měsíc	,725	,106	-,008	,213
Vysazení léčby	,130	,094	-,116	,677
Snížení dávky	,152	,051	,074	,647
Zvýšení dávky	,081	-,230	,189	,555
Zajištění dalšího balení	,098	,899	-,072	,145
Bez dalšího balení za poslední rok	,126	,893	,042	,003
Hodnocení účinnosti	,042	-,132	-,099	-,333
Informovanost o chorobě	-,008	,026	,873	,101
Informovanost o lécích	,036	-,049	,856	,099

Vysvětlivky:

1. faktor charakterizující obecnou non-adherenci k léčbě. Vyznačuje se nízkou pravidelností užívání léčivých přípravků a častým opomínáním dávek. Markantní je i vysazování léčby, snižování dávek (není tak výrazné) a nedoplňováním dalších balení léčivých přípravků včas.
2. faktor charakterizující přezíravost pacienta k chorobě. Typická je zkušenost s nezajišťováním dalšího balení léčivého přípravku a nepravidelné užívání léčivých přípravků.
3. faktor charakterizující důslednost v léčbě. Tento faktor je charakterizován nevysazováním léčby, samovolným zvyšováním dávek v případě pocitu zhoršení choroby a velmi aktivním vyhledáváním informací o chorobě a léčbě.
4. faktor charakterizující vědomou non-adherenci a nedůvěru k léčbě - nepravidelnost v užívání léčivých přípravků, stejně jako vysazování léčby i manipulace s dávkami. Typické je velmi nízké hodnocení účinnosti terapie, avšak aktivní shánění informací o chorobě a užívaných léčivých přípravcích.

Analýzou souvislostí mezi odvozenými faktory adherence a ostatními doplňujícími proměnnými z dotazníku bylo zjištěno, že výskyt nežádoucích účinků léčivých přípravků pozitivně koreluje s Faktorem 3. ( $\tau=0,119$ ,  $p=0,005$ ) a s Faktorem 4. ( $\tau=0,107$ ,  $p=0,011$ ). Oba faktory výrazně sytí aktivní shánění informací o chorobě a užívaných léčivých přípravcích, tedy i o jejich nežádoucích účincích. V případě Faktoru 4. výskyt nežádoucích účinků léčiv přímo negativně ovlivňuje důvěru pacienta v léčbu a adherenci k léčbě obecně.

Faktor 4., charakterizující vědomou non-adherenci a nedůvěru k léčbě je v pozitivní korelaci s aktivitou choroby ( $\tau=0,109$ ,  $p=0,008$ ). Non-adherentní pacienti mají tedy vyšší aktivitu choroby.

Nebyly zjištěny statisticky významné závislosti mezi non-adherencí k léčbě a ostatními demografickými údaji, údaji o chorobě, prodělaném operačním zákroku v souvislosti s ISZ, pohlavím, kuřáky a nekuřáky a rodinným stavem.

## **Diskuze**

Nedostatečná adherence k léčbě ISZ může být v mnoha případech příčinou selhávání léčby. Komplexnost a komplikovanost procesu adherence k léčbě znemožňuje nalezení „zlatého standardu“ výzkumu této problematiky (1).

Několik studií se zabývalo problematikou adherence k farmakologické léčbě ISZ. Tyto studie využívaly k analýzám adherence přímé metody stanovení léčivé látky v biologickém materiálu, nepřímé metody (dotazníková šetření, interview, lékové záznamy), nebo kombinaci obojího (2, 3, 50, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59).

Tato práce navazuje na předchozí výzkum adherence k léčbě ISZ, který však byl omezen pouze na jedno gastroenterologické centrum (59). Nyní se ve snaze neomezovat se pouze na hlavní město, podařilo do studie zapojit mnohem větší počet pacientů, evidovaných ve více gastroenterologických ambulancích v různých částech ČR, takže jsme získali reprezentativní vzorek populace pacientů s ISZ (60). Rozdíl od předchozího výzkumu adherence spočíval v tom, že nyní pacienti vyplňovali dotazník sami.

V porovnání s pilotní studií jsme nyní v případě vědomého přerušování léčby získali menší čísla, 12,6 % v porovnání s 18,6 %. Nejčastější důvody zůstávají stále stejné: zlepšení zdravotního stavu a tedy předpoklad, že není nutno v léčbě dále pokračovat a nežádoucí účinky léčivých přípravků (60).

V případě samovolného snižování dávek předepsaných léčivých přípravků se nyní jednalo o nepatrně vyšší hodnotu 19,7 % pacientů. I v tomto případě byl nejčastějším

důvodem zlepšení zdravotního stavu. Dalším rozšířeným důvodem snížení dávek je dobírání posledního balení léčivého přípravku a tedy nutnost snížit dávky, aby pacient do další návštěvy gastroenterologa nebyl úplně bez léčby. Nežádoucí účinky léčivých přípravků zde stojí až na třetím místě (60).

Občasné nedoplňování dalších balení léčivých přípravků včas bylo udáno 11.3 % pacientů, tedy méně v porovnání s předchozí studií (14.7 %).

Ani v jedné studii jsme se nesetkali s respondentem, který by přiznal absolutní odmítnutí léčby, tedy vůbec neužívání předepsaných léčivých přípravků k léčbě ISZ. Velmi malé procento pacientů užívá předepsané léčivé přípravky jen při zhoršení choroby, nebo jen před návštěvou lékaře. Oba případy tvořily v pilotní studii do jednoho procenta, nyní jsou tato čísla o něco vyšší (2.2 % v případě užívání jen při potížích) (60).

V případě nevědomé non-adherence (opomínání dávek léčivých přípravků) jsou výsledky z obou studií srovnatelné, 38.4 % (59) a 42,6 % (60).

O hodně nižší čísla v porovnání s pilotní studií jsme nyní získali v případě zaznamenaných nežádoucích účinků léčivých přípravků (50.8 % vs. 22.2 %). Tento poloviční rozdíl je možno vysvětlit tím, že strukturované interview a osobní kontakt s pacientem umožňuje získat více informací.

Stejně jako v pilotní studii i nyní většina pacientů hodnotí svoji léčbu jako účinnou, jen velmi malé procento se domnívá, že jejich léčba je naprosto neúčinná.

Rozdíly se dají vysledovat i v případě zájmu pacientů o informace o jejich chorobě a léčbě. Nadpoloviční většina pacientů v pilotní studii udala aktivní hledání informací navíc k informacím poskytnutým jim ošetřujícím gastroenterologem. Nadpoloviční většina pacientů z dotazníkového průzkumu se naopak spokojí s informacemi od gastroenterologa a další informace nevyhledává. I zde může svoji roli hrát různá sdílnost pacientů při osobním rozhovoru v porovnání s anonymním dotazníkem.

Faktorová analýza výsledků dotazníkového šetření oproti pilotní studii neprokázala závislost adherence k léčbě na vzdělání a věku pacientů, ani na rodinném výskytu onemocnění. I přes nižší výskyt nežádoucích účinků léčiv během léčby v dotazníkovém šetření jsme potvrdili jejich negativní vliv na adherenci k léčbě, stejně jako v pilotní studii (59). Nežádoucí účinky léčiv se promítají do důslednosti pacienta v léčbě (Faktor 3.) ( $\tau=0,119$ ,  $p=0,005$ ) i do celkové vědomé adherence k ní (Faktor 4.) ( $\tau=0,107$ ,  $p=0,011$ ). Nežádoucí účinky léčivých přípravků byly častěji uváděny pacienty, kteří zároveň udali aktivní shánění doplňkových informací o chorobě a užívaných léčivých přípravcích (60).

Informace o léčivých přípravcích obsahují i informace o jejich nežádoucích účincích, tedy pacienti jsou si jich více vědomi a následně je na sobě při jakýchkoli potížích mohou pozorovat. Nežádoucích účinky léčivých přípravků a vhodné informování pacienta o jejich možném výskytu by neměly být ze strany gastroenterologa podceňovány.

Stejně jako v pilotní studii, i nyní byla prokázána závislost non-adherence k léčbě a aktivity idiopatického střevního zánětu. Pacienti s vyšší mírou non-adherence mají vyšší aktivitu choroby. To potvrzuje i výsledky dříve publikovaných studií (2, 3, 59).

Opět nebyly zjištěny statisticky významné závislosti mezi non-adherencí k léčbě a ostatními demografickými údaji, údaji o chorobě, prodělaném operačním zákroku v souvislosti s ISZ, pohlavím, kuřáky a nekuřáky a rodinným stavem (60).

Na základě výstupů deskriptivní statistiky můžeme opět konstatovat, že rozsah non-adherence je podobný, jako v dříve publikovaných studiích a to v případě non-adherence vědomé (3, 54, 55, 56, 59). Nevědomou non-adherenci v porovnání s předchozími studii přiznalo v dotazníkovém šetření menší procento respondentů.

Výsledky faktorové analýzy taktéž naznačují, že adherence k léčbě v testovaném souboru pacientů je obecně ovlivněna jejich informovaností o chorobě a její farmakoterapii. Tyto výsledky otevírají diskusi optimální edukace pacientů gastroenterologem; pacientům by měla být intenzivně zdůrazňována důležitost udržovací terapie a dostatečné adherence k ní, aby bylo dosaženo cíle léčby – snížené frekvence relapsů.

Výsledky tohoto výzkumu jsou díky nezanedbatelnému počtu zapojených pacientů z více částí země pravděpodobně již přenositelné na celou populaci pacientů ISZ v České Republice.

## **Závěr**

Minimálně jedna forma non-adherence byla dokumentována u 32.5 % pacientů z testovaného souboru. Vědomé nedodržování nařízení a doporučení ošetřujícího gastroenterologa je charakterizováno nejčastěji přerušováním léčby, snižováním předepsaných dávek léčivých přípravků a nedoplňováním dalších balení léčivých přípravků včas. V procesu adherence k léčbě též hrají negativní roli nežádoucí účinky léčivých přípravků.

Nepodařilo se prokázat závislost adherence na pohlaví, věku a ostatních demografických proměnných.

Faktorová analýza potvrdila důležitý poznatek z pilotní studie i dříve publikovaných prací, že non-adherence k léčbě je spojena s vyšší aktivitou choroby. Opět je ve vztahu k pacientovi na místě zdůrazňování důležitosti udržovací terapie a dostatečné adherence k ní.



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

Cílem této části práce bylo zanalyzovat kompletní medikace skupiny pacientů s ISZ a zjistit počet a charakter v nich se vyskytujících potenciálních lékových interakcí. Do studie bylo zahrnuto celkem 573 pacientů. 177 pacientů s ISZ bylo evidovaných v Gastroenterologickém centru VFN v Praze a dalších 369 pacientů s ISZ spadalo do evidence celkem 10 gastroenterologických ambulancí v České Republice.

#### **Metodika**

K této studii byly využity materiály z předchozích studií adherence k farmakoterapii idiopatických střevních zánětů, odkud byla získána kompletní farmakoterapie pacientů (léčivé přípravky na lékařský předpis od gastroenterologa, ostatní léčivé přípravky na lékařský předpis, volně prodejné léčivé přípravky a potravní doplňky)(Přílohy 2. a 3.).

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.

## Klasifikace lékových interakcí

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

- „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.

## Statistická analýza

Získaná data byla zpracována statistickým softwarem SPSS, verze 11.5. Pro charakteristiku souboru pacientů byly použity metody deskriptivní statistiky.

## **Výsledky**

Rozvrstvení studované populace dle počtu momentálně užívaných léčivých přípravků na lékařský předpis od gastroenterologa i ostatních lékařů ukazuje Tabulka 9. Ve studované skupině 573 pacientů s diagnózou idiopatického střevního zánětu pouze 20 pacientů (3,5 %) neužívalo žádný léčivý přípravek předepsaný na lékařský předpis. 96 pacientů (16,7 %) užívalo 1 léčivý přípravek na lékařský předpis a zbytek skupiny (79,6 %) byl vystaven užívání 2 a více léčivých přípravků na lékařský předpis. Počet užívaných léčivých přípravků byl v rozmezí 2 až 16 (průměr 3,1)(Tabulka 9.).

**Tabulka 9.** Rozvrstvení studované populace dle počtu momentálně užívaných léčivých přípravků na lékařský předpis (gastroenterolog i praktický lékař)

<i><b>Počet současně užívaných LP na lékařský předpis</b></i>	<i><b>Počet pacientů</b></i>	<i><b>%</b></i>
0	20	3,5
1	96	16,7
2	146	25,5
3	115	20,1
4	86	15,1
5	44	7,7
6	29	5,0
7	11	1,9
8	9	1,6
9	7	1,2
10	2	0,3
11 a více	8	1,4
<b>Celkem</b>	<b>573</b>	<b>100</b>

LP – léčivý přípravek

Rozvrstvení studované kohorty pacientů dle počtu všech užívaných léčivých přípravků (léčivé přípravky na lékařský předpis a volně prodejné léčivé přípravky a potravní doplňky) ukazuje Tabulka 10.

**Tabulka 10.** Rozvrstvení studované populace dle počtu všech momentálně užívaných léčivých přípravků (na lékařský předpis od gastroenterologa i praktického lékaře, volně prodejné LP i potravní doplňky)

<i><b>Počet všech současně užívaných LP</b></i>	<i><b>Počet pacientů</b></i>	<i><b>%</b></i>
0	11	1,9
1	64	11,1
2	111	19,4
3	126	21,9
4	86	15,0
5	69	12,0
6	41	7,2
7	24	4,2
8	13	2,4
9	11	1,9
10	8	1,4
11 a více	9	1,6
<b>Celkem</b>	<b>573</b>	<b>100</b>

LP – léčivý přípravek

Ve studované skupině 457 pacientů s diagnózou idiopatického střevního zánětu, léčených 2 a více léčivými přípravky na lékařský předpis, bylo v jejich jednotlivých momentálních kompletních medikacích identifikováno celkem 81 potenciálních lékových interakcí. Celkem bylo výskytem minimálně jedné potenciální lékové interakce ohroženo 53 pacientů z tohoto souboru (11,6 %). 36 (67,9 %) pacientů bylo ohroženo 1 potenciální lékovou interakcí, 9 pacientů (17,0 %) bylo ohroženo výskytem 2 potenciálních lékových interakcí, 5 (9,4 %) pacientů bylo ohroženo 3 lékovými interakcemi a 3 pacienti (5,7 %) 4 lékovými interakcemi všech stupňů závažností. Se zvyšujícím se věkem pacienta se zvyšuje i množství užívaných léčivých přípravků na lékařský předpis a riziko výskytu závažné lékové interakce (Tabulka 11., Tabulka 12.).

**Tabulka 11.** Průměrný počet užívaných léků na lékařský předpis v jednotlivých věkových skupinách

<i>Věková skupina</i>	<i>Průměrný počet léků užívaných léků na lékařský předpis</i>
< 20 let	3,2
20 - 39 let	2,6
40 - 59 let	3,3
60 - 79 let	5,4

**Tabulka 12.** Rozvrstvení do věkových skupin a expozice lékovým interakcím (LI)

<i>Věková skupina</i>	<i>Počet pacientů (%)</i>	<i>Počet (LI) (%)</i>	<i>Klasifikace (%)</i>		
			Minor	Moderate	Major
< 20 let	14 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
20 - 39 let	319 (55,7)	25 (30,9)	2 (25)	22 (42,3)	1 (4,7)
40 - 59 let	188 (32,8)	21 (25,9)	3 (37,5)	13 (25)	5 (23,8)
60 - 79 let	52 (9,1)	35 (43,2)	3 (37,5)	17 (32,7)	15 (71,5)
≥ 80 let	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Total</b>	<b>573 (100,0)</b>	<b>81 (100,0)</b>	<b>8</b>	<b>52</b>	<b>21</b>

Ve skupině pacientů ve věkovém rozmezí 20 až 39 let se vyskytla pouze 1 potenciální léková interakce závažného stupně, ve skupině 40 až 59 let to bylo 5 případů a ve věkové skupině 60 až 79 let se jednalo již o 15 případů.

Z celkového počtu 81 potenciálních lékových interakcí bylo 8 z nich (9,8 %) klasifikováno jako málo závažné, 52 (64,3 %) klasifikováno jako středně závažné a 21 (25,9 %) jako závažné.

Potenciální lékové interakce všech závažností (závažné, středně závažné, málo závažné), zachycené v medikacích testovaného souboru, jsou uvedeny v Tabulkách 13. - 15.

**Tabulka 13.** Zjištěné potenciální lékové interakce klasifikované jako závažné a jejich možný management

<i>Léčivo 1</i>	<i>Léčivo 2</i>	<i>Počet</i>	<i>Následek</i>	<i>Management interakce</i>
ACEI	Kalium šetřící diuretika	4	Riziko hyperkalémie <sup>61, 62, 63)</sup>	<i>Monitorování sérových hladin kalia pro případ jeho dlouhodobější elevace. Zvláště u renálního selhání, diabetes melitus a ve stáří</i>
enalapril	azathioprin	3	Riziko myelosuprese, zvláště anémie a leukopénie <sup>64, 65)</sup>	<i>Monitorování pacienta k včasnému odhalení možné myelosuprese</i>
ACEI	allopurinol	3	Riziko hypersenzitivní reakce (Stevens John's syndrom, kožní erupce) <sup>66)</sup>	<i>Monitorování pacienta k včasnému odhalení hypersenzitivní reakce</i>
amiodaron	metoprolol	2	Riziko bradykardie a atrioventrikulárního bloku <sup>67)</sup>	<i>Zvýšená opatrnost zvláště u pacientů se sick sinus syndromem a částečným AV blokem</i>
amilorid	kalium	2	Riziko hyperkalémie <sup>68)</sup>	<i>Monitorování sérových hladin kalia</i>
simvastatin	verapamil	1	Riziko myopatie a rhabdomyolýzy <sup>69, 70, 71)</sup>	<i>Monitorování pacienta pro včasné odhalení symptomů myopatie a rhabdomyolýzy (bolesti svalů, křeče, slabost)</i>
	amiodaron	1	<i>dtto</i>	<i>dtto</i>
ACEI	kalium	1	Riziko hyperkalémie <sup>72)</sup>	<i>Monitorování sérových hladin kalia pro případ jeho dlouhodobější elevace. Zvláště u renálního selhání, diabetes melitus a ve stáří</i>
atorvastatin	verapamil	1	Riziko myopatie a rhabdomyolýzy <sup>73)</sup>	<i>Monitorování pacienta pro včasné odhalení symptomů myopatie a rhabdomyolýzy (bolesti svalů, křeče, slabost)</i>
trazodon	paroxetin	1	Riziko vzniku serotoninového syndromu <sup>74)</sup>	<i>Zvýšená opatrnost a monitorování pacienta pro odhalení možných symptomů serotoninového syndromu (hypertenze, hypertermie, myklonie, změny mentálního stavu)</i>
tramadol	fluvoxamin	1	Riziko vzniku křečí a serotoninového syndromu <sup>75)</sup>	<i>Zvýšená opatrnost a monitorování pacienta pro odhalení možných symptomů serotoninového syndromu (hypertenze, hypertermie, myklonie, změny mentálního stavu). Opatrnost zvláště u pacientů predisponovaných ke křečím</i>
	sertralin	1	<i>dtto</i>	

ACEI – Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, AV – atrioventrikulární

**Tabulka 14.** Zjištěné potenciální lékové interakce klasifikované jako středně závažné a jejich možný management

<b>Léčivo 1</b>	<b>Léčivo 2</b>	<b>Počet</b>	<b>Následek</b>	<b>Management interakce</b>
železo	omeprazol	12	Riziko snížené bio-dostupnosti železa <sup>76, 77)</sup>	Monitorování účinnosti suplementace železem
mesalazin	warfarin	9	Riziko snížení účinku warfarinu <sup>78, 79)</sup>	Pečlivé monitorování koagulačních parametrů (INR, PT)
nifedipin	atenolol	6	Riziko hypotenze a/nebo bradykardie <sup>80, 81)</sup>	Zvýšené monitorování srdečních funkcí zvláště u osob predisponovaných srdečnímu selhání
ciprofloxacin	kortikosteroidy	4	Zvýšené riziko ruptury šlachy <sup>82)</sup>	Monitorování pacienta pro včasný záchyt možného zánětu, bolestivosti až ruptury šlachy.
ASA	enalapril	3	Riziko snížení účinku ACEI <sup>83)</sup>	Monitorování účinku antihypertenziva
SSRI's	NSAID's	2	Zvýšené riziko krvácení <sup>84)</sup>	Monitorování pacienta pro včasný záchyt možného krvácení do GIT
ASA	spironolakton	2	Riziko snížení účinků spironolaktonu <sup>85)</sup>	Monitorování účinnosti diuretika.
azathioprin	warfarin	2	Riziko snížení účinku antikoagulancia <sup>86)</sup>	Monitorování koagulačních parametrů a možná úprava dávky warfarinu
omeprazol	alprazolam	2	Riziko zvýšené toxicity benzodiazepinů (letargie, ataxie, CNS deprese) <sup>87, 88)</sup>	Monitorování pacienta pro možné projevy deprese CNS.
ciprofloxacin	železo	1	Riziko sníženého účinku ciprofloxacinu <sup>89)</sup>	Dávku chinolonu užívat nejméně dvě hodiny před a šest hodin po dávce železa.
warfarin	levothyroxin	1	Zvýšené riziko krvácení <sup>90)</sup>	Monitorování koagulačních parametrů a možná úprava dávky warfarinu
	methylprednisolon	1	Zvýšené riziko krvácení <sup>91)</sup>	Zvýšené monitorování koagulačních parametrů (INR, PT)
ASA	Diklofenak	1	Riziko snížení plochy pod křivkou diklofenaku <sup>92)</sup>	Snížení účinku diklofenaku a nutno vzít v úvahu i znásobené riziko iritace GIT a možného krvácení
cyklosporin A	methylprednisolon	1	Riziko zvýšení toxicity Cyklosporinu A <sup>93)</sup>	Monitorování pacienta pro včasný záchyt možných příznaků toxicity cyklosporinu (renální dysfunkce, neurotoxicita).
metoprolol	paroxetin	1	Zvýšení rizika NÚ metoprololu (bradykardie, dušnost) <sup>94)</sup>	Monitorování pacienta pro příznaky bradykardie, dušnosti a eventuelně snížit dávku metoprololu
	citalopram	1	Riziko zvýšení koncentrací metoprololu a ztráta kardioselektivity <sup>95)</sup>	Monitorování pacienta pro příznaky bradykardie. Ditto
alprazolam	sertralin	1	Zvýšené riziko psychomotorických poruch a sedace <sup>96)</sup>	Monitorování pacienta pro možný výskyt psychomotorických poruch a zvýšené sedace.
prednison	montelukast	1	Riziko vzniku periferního edému <sup>97)</sup>	Zvýšená pozornost při současném podávání a monitorování pacienta
cholestyramin	levothyroxin	1	Riziko snížení účinku levothyroxinu <sup>98)</sup>	Dávku levothyroxinu užít minimálně jednu hodinu před a šest hodin po dávce cholestyraminu.

CC – kalciový kanál, ASA – acetylsalicylová kyselina, ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, SSRI's – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, NSAID's – nesteroidní antiflogistika, GIT – gastrointestinální trakt, CNS – centrální nervový systém, INR – international normalization ratio, PT – prothrombin time, NÚ – nežádoucí účinky

**Tabulka 15.** Zjištěné potenciální lékové interakce s klasifikací „minor“ a jejich možný management

<i>Léčivo 1</i>	<i>Léčivo 2</i>	<i>Počet</i>	<i>Následek</i>	<i>Management interakce</i>
NSAID's	blokátory CC	3	Zvýšené riziko krvácení a/nebo antagonizace hypotenzního efektu <sup>99)</sup>	<i>Monitorování pacienta pro včasné odhalení symptomů krvácení do GIT (slabost, krev ve stolici) a kontrola tlaku krve</i>
ibuprofen (NSAID's)	antihypertenziva (obecně)	2	Riziko snížení antihypertenzního efektu <sup>100)</sup>	<i>Monitorování krevního tlaku pacienta a úprava dávek antihypertenziva</i>
ciprofloxacin	metoprolol	1	Zvýšení plochy pod křivkou metoprololu a bradykardie jako důsledek <sup>101)</sup>	<i>Monitorování srdeční frekvence pacienta a úprava dávek antihypertenziva</i>
ionty železa	Ca CO <sub>3</sub> , NaHCO <sub>3</sub> antacida	1	Riziko snížené biodostupnosti železa <sup>102)</sup>	<i>Přípravky s obsahem železa by měly být dávkovány minimálně jednu hodinu před a dvě hodiny po užití přípravku s obsahem Ca CO<sub>3</sub> nebo NaHCO<sub>3</sub></i>
cholestyramin	ionty železa	1	Riziko snížené biodostupnosti železa <sup>103)</sup>	<i>Oba léčivé přípravky by měly být užívány v časovém odstupu alespoň čtyř hodin</i>

NSAID's – nesteroidní antiflogistika, CC – kalciový kanál, GIT – gastrointestinální trakt

## Diskuze

Rozborem medikace testované kohorty pacientů byly identifikovány potenciální lékové interakce všech stupňů závažnosti. Ve skupině potenciálních lékových interakcí klasifikovaných jako závažné se ponejvíce vyskytovaly kombinace antihypertenziv ze skupiny inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a kalium šetřících diuretik. Tato kombinace s sebou přináší riziko závažné hyperkalémie, což je dokumentováno nejen ojedinělými kazuistikami, ale i kontrolovanými studii (61, 62, 63). Další potenciálně rizikovou byla kombinace enalaprilu s azathioprinem, kde hrozí riziko útlumu krvetvorby. Mimo publikací na úrovni kazuistik (65) byla tato interakce potvrzena i kontrolovanou prospektivní studií (64). Průkaz interakce allopurinolu s ACEI, hrozící hypersenzitivní reakcí, je v písemnictví potvrzen jednou kazuistikou (v tomto případě se jednalo o enalapril)(66). Ojedinělou kazuistikou 64-leté pacientky je zdokumentována i interakce amiodaronu s metoprololem, která vyústila v závažnou bradykardii (67).

Ve skupině středně závažných potenciálních lékových interakcí převládala kombinace omeprazolu a přípravků obsahujících ionty železa. Tato kombinace není život ohrožující, ale při současném podání obou dávek léčiv se dostupnost železa snižuje a jeho podávání se stává neúčelným (76, 77). U lansoprazolu, který je u nás taktéž registrován, tato interakce zdokumentována není, stejně jako u antagonistů H<sub>2</sub> receptorů (cimetidin, famotidin, ranitidin). S přihlédnutím k tomu, že již sama o sobě nízká biodostupnost železa je snížena zvýšením pH žaludečního prostředí, dá se předpokládat ovlivnění absorpce železa při současném podávání všech výše zmíněných látek. Zvláště

v gastroenterologii je ale pro mnoho pacientů tato kombinace nezbytná a nelze jednoduše z kombinace odstranit jedno z léčiv. Prioritně je třeba monitorovat účinnost suplementace železem.

Poměrně rozšířenou kombinací léčiv, nesoucí riziko lékové interakce, byl mesalazin a warfarin. Současné podávání těchto léčiv může způsobit snížení účinku warfarinu, což bylo zdokumentováno dvěma kazuistikami (78, 79). INR by mělo být monitorováno zejména na počátku léčby oběma léčivými přípravky.

Potenciální riziko hypotenze a bradykardie s sebou nese i kombinace blokátoru kalciových kanálů nifedipinu a beta-blokátoru atenololu. Hypotenzi po současném podání těchto dvou látek popisuje dvojitě zaslepená randomizovaná studie, která však zpochybňuje negativně chronotropní efekt (bradykardie) (80). Přesto byla publikována ojedinělá kazuistika popisující srdeční selhání u 60 letého muže při současném podání těchto látek (81).

Při současném užívání antibiotika ciprofloxacinu a kortikosteroidů se zvyšuje riziko ruptury šlachy a to i po ukončení užívání této kombinace (82). Nahrazování jednoho antibiotika jiným ze skupiny chinolonů nemá pravděpodobně na riziko ruptury šlachy vliv (82)

Kombinace enalaprilu a kyseliny acetylsalicylové vedla ve studii ke snížení ventilační odpovědi po tělesné zátěži ve srovnání s podáváním samotného enalaprilu (83).

Z málo závažných lékových interakcí je možné zmínit zajímavou problematiku ovlivnění vstřebávání iontů železa antacidy. Citovaná studie uvádí minimální ovlivnění vstřebávání antacidy s obsahem Al a Mg iontů. Naopak antacida s obsahem hydrogenuhličitanu sodného a uhličitanu vápenatého způsobují signifikantní pokles v absorpci iontů železa (103). Antacida jsou však často tvořena kombinací těchto účinných látek. Hydrogenuhličitan sodný je také často pomocnou látkou nejrůznějších léčivých přípravků. Do jaké míry toto ovlivňuje vstřebávání železa však není známo, i tady je však účinné podávat tyto léčivé přípravky odděleně.

Procento pacientů s výskytem potenciální lékové interakce v naší studii je jen omezeně srovnatelné s výsledky studií již provedených. 46 % pacientů bylo exponováno minimálně jedné potenciální lékové interakci ve studii Bjorkmana *et al* (43). V tomto případě se však jednalo o populaci seniorů, výsledná čísla jsou tedy logicky z důvodu polypragmatie seniorů vyšší. Další studie v populaci seniorů uvádí 31% výskyt potenciálních lékových interakcí a 3% výskyt závažných lékových interakcí klasifikovaných jako závažné (44). Švédská práce studující lékové interakce v populaci



udává jejich výskyt v 15 % (37). Toto číslo se již více blíží výsledkům naší studie, protože se jednalo o pacienty všech věkových skupin. Review 19 studií, srovnávající výskyt potenciálních lékových interakcí všech stupňů závažnosti uvádí jejich výskyt ve studovaných populacích v rozmezí 2,2 – 70,3 %. Tato extrémní variabilita je způsobena rozdíly v metodologiích, designu a definicích lékových interakcí v jednotlivých studiích (45). V našich podmínkách byla podobná studie realizována na základě údajů z databáze pojišťovny. V období 6 měsíců byl výskytem potenciální lékové interakce ohrožen každý 10. pacient (104). Bližší srovnání opět naráží na rozdíly v klasifikaci závažností lékových interakcí.

Přes způsob získání kompletní medikace (součást dotazníku vyplňovaného samostatně pacientem) se domníváme, že můžeme tato data považovat za validní. Pacienti mají obvykle velmi dobrou znalost užívaných léčivých přípravků, což se ukázalo již při získávání dat pro pilotní část studie adherence k farmakoterapii ISZ.

Lékové interakce v této studii byly brány pouze jako potenciální, tedy není známo, že by způsobily komplikace exponovanému pacientovi.

Obecně ale jen malé procento pacientů exponovaných potenciální lékové interakci vykazuje její klinické symptomy. Pacienti jsou individuality a též individuálně odpovídají. Potenciální léková interakce klasifikovaná jako závažná nemusí u jednoho pacienta způsobit žádné komplikace, zatímco další interakce klasifikovaná jako málo závažná může u dalšího pacienta způsobit komplikace závažného charakteru. Léčivé látky s úzkým terapeutickým indexem nebo metabolizované enzymy citlivými k indukci či inhibici mají větší pravděpodobnost vyústění v klinicky relevantní interakci (37).

Bylo prokázáno, že zvýšené množství výskytu potenciálních lékových interakcí je důsledkem předepisování léčivých přípravků více lékaři jednomu pacientovi. Přítomnost pouze jednoho preskribujícího lékaře je prospěšná z hlediska snížení těchto interakcí (105).

V naší studii se minimum potenciálních lékových interakcí vyskytovalo mezi léčivými přípravky předepsanými ošetřujícím gastroenterologem (pouze středně závažná, ale život neohrožující kombinace omeprazol – ionty železa). Zbytek ze zachycených lékových interakcí tvořily kombinace mezi ostatními léčivými přípravky na lékařský předpis (praktičtí lékaři).

Žádná potenciální léková interakce nebyla zachycena mezi léčivými přípravky na lékařský předpis a volně prodejnými léčivými přípravky, nebo potravními doplňky. Z této skupiny přípravků byly pacienty užívány převážně vitamínové doplňky a probiotika. U žen byla v případě užívání hormonální kontracepce identifikace potenciálních lékových

interakcí znemožněna, protože naprostá většina žen uváděla v dotaznících pouze „antikoncepce“, nebo „hormonální antikoncepce“, bez uvedení firemního názvu léčivého přípravku.

Lékové interakce jsou jen zřídka absolutně kontraindikovány a často je současné užívání léčivých přípravků potenciálně interagujících nezbytné. Ve většině případů preskripce léčivých přípravků s interakčním potenciálem by měl však být pacient důsledně monitorován a poučen o možných projevech těchto interakcí tak, aby bylo možno interakci včas odhalit a vyřešit (vysazení jednoho z léčiv, změna dávkování, oddělené podávání, záměna jednoho léčiva jiným buď ze stejné ATC skupiny, nebo farmakoterapeutická záměna atd.) (37). Managementem potenciálních lékových interakcí, odhalených v naší studii se ve stručnosti zabývají i Tabulky 13.-15. Toto může představovat vodítko pro předepisujícího lékaře vědomého si rizikové kombinace i farmaceuta při dispenzaci. Ten může lékaře zpětně informovat o výskytu lékové interakce a iniciovat opatření k minimalizaci jejích následků.

Jak již bylo zmíněno, většina potenciálních lékových interakcí vzniká mezi léčivými přípravky předepsanými na lékařský předpis ostatními lékaři (tedy ne gastroenterologem). Množství preskribujících lékařů, praktiků, či jiných specialistů, které pacient navštěvuje, nebylo v naší studii zjišťováno.

Největší problém spatřujeme v tom, že jednotliví předepisující lékaři nemají přehled o užívaných léčivých přípravcích předepsaných jiným lékařem. Situace by mohla být zlepšena zavedením zpětné vazby mezi lékaři a zdravotními pojišťovnami, které disponují rozsáhlou databází předepsaných léčiv. Doposud však k tomuto systému nebyla nalezena optimální cesta. Důraz je tedy pravděpodobně nutno klást na komunikaci lékaře s pacientem a jeho informování o všech ostatních současně užívaných léčivých přípravcích. Ruku v ruce s tímto jde následně i důsledná edukace zdravotnických pracovníků v oblasti interakcí léčiv.

Významnou roli může v tomto procesu sehrávat farmaceut. I v případě, že pacient navštíví více předepisujících lékařů, mohou být potenciální lékové interakce léčivých přípravků na více receptech od více lékařů odhaleny při dispenzaci v lékárně. Navíc je farmaceut plně koncentrován na léčivo a klinický farmaceut navíc dokáže komunikovat s lékařem a společně hledat farmakoterapeutickou záměnu a tím snižovat rizika farmakoterapie. Většina lékáren je v dnešní době vybavena centrálními programy s modulem lékových interakcí, které při jejich výskytu na riziko upozorní, popřípadě poskytnou doplňující informace. Role farmaceuta v tomto procesu je neoddiskutovatelná a byla v zahraničí prokázána několika studiemi (106, 107). Edukace farmaceuta

v problematice lékových interakcí je součástí jeho odborné způsobilosti a měla by být intenzivně zvyšována v rámci postgraduálního vzdělávání za pomoci odborných společností.

V této části studie jsme se nezabývali jen konstatováním výskytu potenciálních lékových interakcí, končícím doporučením, že té, či oné kombinaci léčivých přípravků by neměl být pacient vystaven. Zaměřili jsme se i na management lékových interakcí ze strany lékaře a farmaceuta a snažili se naznačit cestu, jak problematice lékových interakcí čelit.

## **Závěr**

Rozbor medikace 573 pacientů s diagnózou idiopatického střevního zánětu prokázal, že 79,6 % pacientů bylo vystaveno současnému užívání 2 a více léčivých přípravků na lékařský předpis. Z této kohorty 457 pacientů bylo 11,6 % ohroženo výskytem minimálně jedné potenciální lékové interakce. Se zvyšujícím se věkem pacienta roste riziko výskytu potenciální lékové interakce klasifikované jako závažná.

Užívání více léčivých přípravků na lékařský předpis a rizika z této situace pramenící jsou poměrně rozšířeným problémem a předepisující lékař i farmaceut by měli ovládat management potenciálních lékových interakcí.

## Závěr práce

V naší práci jsme se prioritně zaměřili na adherenci pacientů s diagnózou idiopatického střevního zánětu k jejich farmakoterapii. Zahraniční studie konstatují, že adherence je u pacientů s touto diagnózou překvapivě nízká. Doposud však v České Republice studie takového charakteru provedena nebyla.

Metodou interview, kombinovanou s odběrem biologického materiálu v pilotní studii a následně dotazníkovým šetřením mezi pacienty s ISZ z celé České Republiky jsme došli k závěrům, že vědomá i nevědomá non-adherence je v populaci těchto pacientů poměrně rozšířená. Detailněji jsme se dále zabývali pouze vědomou non-adherencí. Mezi pacienty je rozšířené samovolné přerušování léčby, snižování dávek a nedoplňování dalších balení léčivých přípravků včas. Důvodem prvních dvou forem non-adherence je povětšinou zlepšení zdravotního stavu pacienta, dalšími důvody jsou nežádoucí účinky léčivých přípravků, dobírání posledního balení léčivého přípravku a u žen těhotenství nebo kojení.

Testováním závislosti adherence k farmakoterapii na demografických, klinických a ostatních proměnných jsme v obou částech studie adherence dospěli k nejednotným výsledkům. Po zpracování dat faktorovou analýzou je však shodným výsledkem obou částí studie zjištění, že non-adherence k farmakoterapii je spojena s vyšší aktivitou choroby. Shodně jsme též prokázali, že nežádoucí účinky léčivých přípravků, které pacient během léčby zaregistruje, působí negativně na adherenci k léčbě.

Na nízkou adherenci k léčbě by měl lékař též myslet u pacientů, u nichž je nedostatečná terapeutická odpověď. Pacienti by měli být optimálním způsobem informováni o jejich onemocnění a terapii a na místě je i zdůrazňování důležitosti udržovací terapie u ISZ.

Poslední částí této práce byla studie výskytu potenciálních lékových interakcí v medikacích všech pacientů, zahrnutých do předchozích dvou studií adherence. Potenciální lékové interakce byly ve studované populaci též rozšířené, bylo odhaleno celkem 81 interakcí všech typů závažnosti, minimálně jedné interakci bylo vystaveno 11 % pacientů. S rostoucím věkem pacienta roste počet užívaných léčivých přípravků i potenciálních lékových interakcí klasifikovaných jako závažné.

Lékové interakce jsou problémem, který nabírá na závažnosti zvláště v případě pacientů užívajících větší počet léčivých přípravků. Zdravotničtí pracovníci by proto měli být v problematice lékových interakcí kontinuálně vzděláváni.

## Literatura

1. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, et al. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther.* 2001 Oct;26(5):331-42.
2. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, et al. Why do patients with ulcerative colitis relapse? *Gut.* 1990 Feb;31(2):179-83.
3. Kane S, Huo D, Aikens J, et al. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med.* 2003 Jan;114(1):39-43.
4. Lukáš, K.: Idiopatické střevní záněty, Triton 1999.
5. Folsch, UR., Kochsiek, K., Schmidt, RF: Patologická fyziologie, Grada 2003.
6. Bureš, J., Horáček, J.: Základy vnitřního lékařství, Galén 2003.
7. Zbořil, V.: Mikroflóra trávicího traktu, Grada 2005.
8. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: Up or down ? *World J Gastroenterol* 2006 October 14; 12(38): 6102-6108.
9. Lakatos L, Lakatos PL. Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe ? *Postgrad. Med. J.* 2006;82;332-37.
10. Konečný, M.: Konzervativní léčba Crohnovy nemoci, *Klin Farmakol Farm* 2004; 18: 144-145.
11. Travis SPL et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55(Suppl):i16 – i35.
12. Gonvers, J., Juillerat, P., Mottet, Ch., et al. : Maintenance of remission in Crohn's disease, *Digestion* 2005; 71: 41-48.
13. Marek, J. a kol. : Farmakoterapie vnitřních nemocí, Grada 1998.
14. Xu, C.T., Meng, S.Y., Pan, B.R.: Drug therapy for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2004 Aug 15; 10 (16): 2311-7.
15. Mikro-verze AISLP ČR, 1.2007.
16. Lincová, D., Farghali, H., et al.: Základní a aplikovaná farmakologie, Galén, 2002.
17. Dostál, C., Doležal, T.: Methylprednisolonum. *Remedia* 2004;14:33–44.

18. Van Assche, G., Vermeire, S., Rutgeerts, P. : Medical treatment of inflammatory bowel diseases, *Curr Opin Gastroenterol* 21; 443-447; 2005.
19. Grundman, M., Komzáková, I., Suchý, D.: Základní charakteristiky vybraných imunopresiv, *Klin Farmakol Farm* 2004; 18: 90-95.
20. Lüllmann, H., Mohr, K., Wehling, M. : Farmakologie a toxikologie, Grada 2002.
21. Nash, P.T., Florin, T.H. : Tumor necrosis factor inhibitors, *MJA* 2005; 183: 205-208.
22. Zbořil, V.: Infliximab v klinické praxi, *Klin Farmakol Farm* 2005; 19: 67-71.
23. Volf, V.: Infliximab v terapii chronických zánětlivých onemocnění střevních u dětí a dospívajících. *Remedia* 2004;14:429–433.
24. Nayar, M., Rhodes, J.M. : Management of inflammatory bowel disease, *Postgrad. Med. J.* 2004; 80; 2006-213.
25. Schumann C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. An update. *Eur J Nutr.* 2002 Nov;41 Suppl 1:17-25.
26. Zbořil, V.: Probiotika v léčbě idiopatických střevních zánětů, dostupné na <http://www.tiqis.cz/alergie/aler304/06.htm>, navštíveno 15. 4. 2007 .
27. Laass M, Blokhin BM, Bolbot YK, Maydannik VG, Elze M, Wolff C, Schulze J. The probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 (EcN) stops acute diarrhoea in infants and toddlers. *Eur J Pediatr.* 2007 Apr;166(4):311-8..
28. 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.
29. Miller NH. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. *Am J Med.* 1997 Feb 17;102(2A):43-9.
30. Stotland, N.L. Improving patient compliance by understanding some etiologies of non-compliance. *Primary Care Update for OB/GYNS*, 10 (3), May-June 2003, 116-119.
31. Nigro G, Angelini G, Grosso SB, Caula G, Sategna-Guidetti C. Psychiatric Predictors of Noncompliance in Inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 2001 Jan;32(1):66-8.
32. Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Bitton A, Daly D, Wild GE, Cohen A, Katz S, Szego PL, Dobkin PL. Psychological distress, social support, and disease activity in

- patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2001 May;96(5):1470-9.
33. Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Bitton A, Daly D, Wild GE, Cohen A, Katz S, Szego PL, Dobkin PL. Psychosocial correlates of patient-physician discordance in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2002 Sep;97(9):2174-83.
34. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001 Aug;23(8):1296-310.
35. Willey C, Redding C, Stafford J, Garfield F, Geletko S, Flanigan T, Melbourne K, Mitty J, Caro JJ. Stages of Change for adherence with medication regimens for chronic disease: Development and validation of a measure. *Clin Ther.* 2000 Jul;22(7):858-71.
36. Roter DL, Hall JA, Merisca R, Nordstrom B, Cretin D, Svarstad B. Effectiveness of interventions to improve patient compliance : A meta-analysis. *Med Care.* 1998 Aug;36(8):1138-61.
37. 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.
38. 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.
39. Bergk, V., Gasse, C., Rothenbacher, D., et al. : Drug interaction in primary care: impact of a new algorithm on risk determinativ, *Clin Pharmacol Ther.* 2004 Jul; 76(1) : 85-96.
40. Colley CA, Lucas LM. Polypharmacy: the cure becomes the disease. *J Gen Intern Med.* 1993 May;8(5):278-83.
41. Bjerrum, L., Sogaard, J., Hallas, J. et al. : Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen, *Eur J Clin Pharmacol* (1998) 54: 197-202.
42. Bajerová, J., Tůmová, L.: Možné interakce mezi syntetickými léky a léčivými rostlinami, *Prakt. lékáren.*, 2005; 1, 24 – 26.
43. Bjorkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother.* 2002 Nov;36(11):1675-81.
44. Bergendal L, Friberg A, Schaffrath A. Potential drug--drug interactions in 5,125 mostly elderly out-patients in Gothenburg, Sweden. *Pharm World Sci.* 1995 Sep 22;17(5):152-7.

45. Jankel CA, Speedie SM. Detecting drug interactions: a review of the literature. *DICP*. 1990 Oct;24(10):982-9.
46. Rosholm JU, Bjerrum L, Hallas J, Worm J, Gram LF. Polypharmacy and the risk of drug-drug interactions among Danish elderly. A prescription database study. *Dan Med Bull*. 1998 Apr;45(2):210-3.
47. Gronroos PE, Irtala KM, Huupponen RK, Scheinin H, Forsstrom J, Forsstrom JJ. A medication database--a tool for detecting drug interactions in hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;53(1):13-7.
48. Grundman, M., Květina, J.: Farmakologické interakce, *Klin Farmakol Farm* 2003; 1: 17-21.
49. Bultas, J.: Farmakogenetika, účinek léků a lékových interakcí, *Remedia* 2005, 2, 115 – 119.
50. Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Barkun A, Bitton A, Wild GE, Cohen A, Dobkin PL. Patient nonadherence to medication in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2003 Jul;98(7):1535-44.
51. Nobilis M, Vybiralova Z, Sladkova K, Lisa M, Holcapek M, Kvetina J. High-performance liquid-chromatographic determination of 5-aminosalicylic acid and its metabolites in blood plasma. *Journal of Chromatography A*, 1119 (2006) 299-308.
52. Sheshkin D. *Handbook of Parametric and Nonparametric Statistical Procedures*, 3rd ed. (CRC Press, Boca Raton, FL, 2004).
53. van Hees PA, van Tongeren JH. Compliance to therapy in patients on a maintenance dose of sulfasalazine. *J Clin Gastroenterol*. 1982 Aug;4(4):333-6.
54. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, Hanauer SB. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2001 Oct;96(10):2929-33.
55. Shale MJ, Riley SA. Studies of compliance with delayed-release mesalazine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jul 15;18(2):191-8.
56. Lopez San Roman A, Bermejo F, Carrera E, Perez-Abad M, Boixeda D. Adherence to treatment in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005 Apr; 97(4):249-57.
57. Kane SV. Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Mar 1;23(5):577-85.



58. Ediger JP et al. Predictors of medication adherence in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1417-1426.
59. Cerveny P et al. Nonadherence in inflammatory bowel disease: Results of factor analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Oct; 13(10): 1244-9.
60. Cerveny P. et al., Non-adherence in inflammatory bowel disease in Czech Republic, *J Crohn's Colitis* (2007), 1 (2), 77-81.
61. 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.
62. 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.
63. [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.
64. Gossmann J, Thurmann P, Bachmann T, Weller S, Kachel HG, Schoeppe W, Scheuermann EH. Mechanism of angiotensin converting enzyme inhibitor-related anemia in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 1996 Sep;50(3):973-8.
65. Kuriyama, R., Hogure, H., Itoh ,S. et al : Angiotensin converting enzyme inhibitor induced anemia in a kidney transplant recipient. *Transplant Proc* 1996; 28:1635.
66. Ahmad S. Allopurinol and enalapril. Drug induced anaphylactic coronary spasm and acute myocardial infarction. *Chest.* 1995 Aug;108(2):586.
67. Leor J, Levartowsky D, Sharon C, Farfel Z. Amiodarone and beta-adrenergic blockers: an interaction with metoprolol but not with atenolol. *Am Heart J.* 1988 Jul;116(1 Pt 1):206-7.
68. 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.
69. Ricaurte B, Guirguis A, Taylor HC, Zabriskie D. Simvastatin-amiodarone interaction resulting in rhabdomyolysis, azotemia, and possible hepatotoxicity. *Ann Pharmacother.* 2006 Apr;40(4):753-7. Epub 2006 Mar 14.

70. Kantola T, Kivisto KT & Neuvonen PJ. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64:177-182.
71. Roten L, Schoenenberger RA, Krahenbuhl S et al. Rhabdomyolysis in association with simvastatin and amiodarone. *Ann Pharmacother* June, 2004; 38:978-981.
72. Ray K, Dorman S, Watson R. Severe hyperkalaemia due to the concomitant use of salt substitutes and ACE inhibitors in hypertension: a potentially life threatening interaction. *J Hum Hypertens* 1999; 13:717-720.
73. Product Information: LIPITOR(R) oral tablet, atorvastatin calcium oral tablet. Parke-Davis, New York, NY, September, 2005.
74. Reeves RR, Bullen JA. Serotonin syndrome produced by paroxetine and low-dose trazodone. *Psychosomatics* 1995; 36:159-160.
75. Product Information: Ultram(R), tramadol hydrochloride. Ortho-McNeil Pharmaceutical, Raritan, NJ, 08/2001.
76. Product Information: Prilosec(R), omeprazole. Astra Merck Inc., Wayne, PA, 1995.
77. Sharma, V.R., Brannon, M.A. & Carlross 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.
78. Marinella, M.A.: Mesalamine and warfarin therapy resulting in decreased warfarin effect (letter). *Ann Pharmacother* 1998; 32:841-842.
79. Teefy AM, Martin JE, Kovacs MJ. Warfarin resistance due to sulfasalazine. *Ann Pharmacother*. 2000 Nov;34(11):1265-8.
80. Rosenkranz B, Ledermann H, Frolich JC. Interaction between nifedipine and atenolol: pharmacokinetics and pharmacodynamics in normotensive volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8:943-949.
81. Robson RH, Vishwanath MC. Nifedipine and beta-blockade as a cause of cardiac failure. *Br Med J Clin Res Ed* 1982; 284:104.
82. Khaliq Y, Zhanel GG. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2003 Jun 1;36(11):1404-10.
83. Guazzi, M., Pontone, G., Agostiny, P.,: Aspirin worsens exercise performance and pulmonary gas exchange in patients with heart failure who are taking angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J*. 1999 Aug;138(2 Pt 1):254-60.

84. Dalton S, Johansen C, Mellemkjoer L et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2003; 163:59-64.
85. Tweeddale MG, Ogilvie RI. Antagonism of spironolactone-induced natriuresis by aspirin in man. *N Engl J Med*. 1973 Jul 26;289(4):198-200.
86. 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.
87. Gugler R. & Jensen J.C.: Omeprazole inhibits elimination of diazepam (letter). *Lancet* 1984; 1:969.
88. Product Information: Prilosec(R), omeprazole. Astra Merck Inc., Wayne, PA, 1997.
89. Lehto P, Kivisto KT, Neuvonen PJ. The effect of ferrous sulphate on the absorption of norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37:82-85.
90. Costigan DC, Freedman MH, Ehrlich RM. Potentiation of oral anticoagulant effect by L-thyroxine. *Clin Pediatr* 1984; 23:172-174.
91. 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.
92. Willis JV, Kendall MJ, Jack DB. A study of the effect of aspirin on the pharmacokinetics of oral and intravenous diclofenac sodium. *Eur J Clin Pharmacol*. 1980 Nov;18(5):415-8.
93. Kerr, L.E.: Drug interactions with cyclosporine. *Clin Pharm* 1984; 3:346-348.
94. Hemeryck A, Lefebvre RA, De Vriendt C et al. Paroxetine affects metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67:283-291.
95. Product Information: Celexa(R), citalopram. Forest Pharmaceuticals, Inc., St. Louis, MO, 01/2004.
96. Hassan PC, Sproule BA, Naranja CA et al. Dose-response evaluation of the interaction between sertraline and alprazolam in vivo. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:150-158.
97. Geller M. Marked peripheral edema associated with montelukast and prednisone. *Ann Intern Med* 2000; 132(11):924.

98. Harmon S.M & Seifert C.F.: Levothyroxine-cholestyramine interaction reemphasized. *Ann Intern Med* 1991; 115:658-659.
99. Pilotto A, Leandro G, Franceschi M et al. Antagonism to calcium antagonists. *Lancet* 1996; 347:1761-1762.
100. Radack KL, Deck CC, Bloomfield SS. Ibuprofen interferes with the efficacy of antihypertensive drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ibuprofen compared with acetaminophen. *Ann Intern Med.* 1987 Nov;107(5):628-35.
101. Waite NM. Disposition of the (+) and (-) isomers of metoprolol following ciprofloxacin treatment. *Pharmacotherapy* 1990; 10:236.
102. O'Neil-Cutting MA, Crosby WH. The effect of antacids on the absorption of simultaneously ingested iron. *The JAMA* 1986; 255:1468-1470.
103. 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.
104. Prokeš, M., Vitásek, Z., Suchopár, J., et al. : Výskyt lékových interakcí u klientů Zaměstnanecké pojišťovny Škoda, *Prakt. Léč.* 2005, 8, 457-460.
105. 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.
106. 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.
107. 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.

## Seznam zkratk užitých v textu

5-ASA	5-aminosalicylová kyselina, mesalazin
6-MP	6-merkaptopurin
ACEI	Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu
ASA	acetylsalicylová kyselina
ATC	anatomicko-terapeuticko-chemická (klasifikace léčiv)
AV	atrioventrikulární
CC	kalciový kanál
CD	Crohnova choroba
CNS	centrální nervová soustava
CYP3A4	izoforma 3A4 cytochromu P450
ČR	Česká Republika
DNA	deoxyribonukleová kyselina
<i>E. Coli</i>	Escherichia Coli
GIT	gastrointestinální trakt
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IL	interleukin
INR	International Normalized Ratio
ISZ	Idiopatické střevní záněty
LI	léková interakce
LP	léčivý přípravek
MEMS	Medication Event Monitoring Systém
MPA	mykofenolová kyselina
NSAIDs	nesteroidní antiflogistika
NÚ	nežádoucí účinky
P450	cytochrom P450
PT	Prothrombin Time
RNA	ribonukleová kyselina
SCFA	Short Chain Fatty Acids (mastné kyseliny s krátkým řetězcem)
SSRI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
TDM	Therapeutic Drug Monitoring (terapeutické monitorování léčiv)
THFA	kyselina listová
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor alpha
TPMP	thiopurin-S-methyltransferáza
UC	ulcerózní kolitida
$\chi^2$	chí kvadrát

## **Seznam publikovaných vědeckých a odborných prací**

- Červený P, Lukáš M, Bortlík M, Kuběna A, Vlček J. Non-adherence k medikamentózní léčbě idiopatických střevních zánětů a její nejčastější formy. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2006; 60(5): 207-212.
- ČERVENÝ P., VLČEK J., LUKÁŠ M., BORTLÍK M. Riziko lékových interakcí a jejich možná řešení v populaci pacientů s idiopatickým střevním zánětem. *Čes. Slov. Farm.*, 2007; 55, 77–84.
- Cervený P, Bortlík M, Kuběna A, Vlček J, Lakatos PL, Lukas M. Nonadherence in inflammatory bowel disease: Results of factor analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Oct; 13(10): 1244-9.
- Červený P, Lukáš M. Itoprid. *Remedia* 2007; 17: 310-315.
- Cervený P. et al., Non-adherence in inflammatory bowel disease in Czech Republic, *J Crohn's Colitis* (2007), 1 (2), 77-81.
- Červený P. Malý J. Kazuistika pacienta s idiopatickým střevním zánětem. *Solutio* 2007. <http://www.medon-solutio.cz/online2007/index.php?linkID=txt7&lang=1>, navštíveno 8. 1. 2008.
- Červený P, Vlček J, Lukáš M, Bortlík M. Potenciální lékové interakce u pacientů s idiopatickým střevním zánětem. *Solutio* 2007. <http://www.medon-solutio.cz/online2007/index.php?linkID=txt13&lang=1>, navštíveno 8. 1. 2008.

### **Prezentace na odborných konferencích**

- Červený P, Vlček J, Lukáš M, Bortlík M. Non-adherence k medikamentózní terapii idiopatických střevních zánětů a její nejčastější formy. **23.- 24. březen 2006, 3. Česko-Slovenské Sympozium IBD, Praha.** (Ústní prezentace)
- Cerveny P, Lukas M, Bortlik M, Vlcek J. Most frequent forms of patient's non-adherence to the treatment of inflammatory bowel disease. **20. – 25. května 2006, The Digestive Disease Week 2006 Los Angeles, USA** (Poster)
- Cerveny P, Lukas M, Bortlik M, Vlcek J. Non-adherence to the treatment of inflammatory bowel disease and its most common forms. **24. – 31. července 2006, 9<sup>th</sup> CEEPUS – Biomedicine Student's Council Summer University, Zadar, Chorvatsko** (Ústní prezentace).
- Červený P, Vlček J, Pracovní skupina pro IBD ČR. Probiotika v terapii idiopatických střevních zánětů – analýza farmakoterapie ve skupině 573 pacientů. **21. – 23. září 2006, 8. konference klinické farmakologie, 13. konference TDM a 10. konference DURG, České Budějovice** (Ústní prezentace).
- Cerveny P, Bortlik M, Lukas M, Kubena A, Vlcek J. Patient's non-adherence to the pharmacological treatment of inflammatory bowel disease. **18. – 21. října 2006, The 35<sup>th</sup> European Symposium on Clinical Pharmacy, Vídeň, Rakousko** (Poster).
- Červený P, Lukáš M. Idiopatická proktokolitida: adherence k farmakoterapii. **12. dubna 2007, Aktuální gastroenterologie XX., Praha** (Ústní prezentace).
- Cerveny P, Vlcek J, Lukas M, Bortlik M. Risk of drug interactions in population of patients with inflammatory bowel disease. **16.-19. května 2007, 7th Spring Conference on Clinical Pharmacy, Edinburgh, Velká Británie** (Poster).
- Cerveny P. Acute drug-induced kidney impairment. **23. – 30. července 2007, 10th CEEPUS – Biomedicines Student's Council Summer University, Zadar, Chorvatsko** (Ústní prezentace).
- Červený P., Malý J., Vlček J.: Příklad z činnosti Lékového informačního centra. **12. – 14. září 2007, 57. Farmakologické dny, Olomouc** (Ústní prezentace).



## **Souhrn práce**

## **Cíl práce**

Cílem této práce byla analýza adherence k farmakoterapii idiopatických střevních zánětů v populaci pacientů v České republice a analýza množství a charakteru potenciálních lékových interakcí v medikacích těchto pacientů.

Cílem naší práce bylo :

1. analyzovat adherenci k farmakoterapii idiopatických střevních zánětů:
  - ve skupině pacientů Gastroenterologického centra Všeobecné fakultní nemocnice v Praze
  - ve skupině pacientů evidovaných v gastroenterologických ambulancích v České republice
2. analyzovat výskyt potenciálních lékových interakcí v medikacích pacientů s idiopatickými střevními záněty

## **Dílčí výsledky**

### **1. Adherence k farmakoterapii idiopatických střevních zánětů ve skupině pacientů Gastroenterologického centra Všeobecné fakultní nemocnice v Praze**

Do studie bylo zahrnuto celkem 177 pacientů (84 mužů, 93 žen, 117 CD, 60 UC). S pacienty byl proveden rozhovor ve kterém zhodnotili svoji adherenci k léčbě. Od 47 pacientů z této skupiny, léčených mesalazinem, byl odebrán vzorek moči pro HPLC stanovení přítomnosti 5-ASA. Data byla zpracována metodami frekvenční analýzy a faktorovou analýzou.

18,6 % pacientů minimálně jednou během léčby samovolně přerušilo léčbu. Svévolné snižování předepsaných dávek bylo udáno 18 % pacientů. 14,7 % pacientů příležitostně nedoplní další balení léčivých přípravků včas. Nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v non-adherenci k léčbě mezi muži a ženami, typem choroby, prodělaným operačním zákrokem, rodinným stavem a kuřáky a nekuřáky a ostatními demografickými údaji. 38,4 % pacientů udalo nechtěnou non-adherenci k léčbě (zapomínání dávek léčiv).

Ve skupině 47 pacientů s odběrem vzorku moči nebyla v 6 případech (12,7 %) detekována přítomnost mesalazinu.

Zpracováním dat faktorovou analýzou bylo prokázáno, že non-adherentní pacienti mají vyšší aktivitu choroby. Na adherenci k léčbě mají mimo jiné negativní vliv nežádoucí účinky léčiv. Adherence k léčbě se zdá být silně ovlivněna též informovaností pacientů o chorobě a užívaných lécích.

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

Do této studie bylo zahrnuto celkem 369 pacientů s diagnózou idiopatického střevního zánětu, evidovaných v deseti gastroenterologických ambulancích v různých částech České Republiky (200 mužů, 196 žen, 210 CD, 186 UC). Pacienti během jedné návštěvy gastroenterologické ambulance vyplnili dotazník, ve kterém zhodnotili svoji adherenci k léčbě. Data byla zpracována metodami frekvenční analýzy a faktorovou analýzou.

12 % pacientů udalo, že minimálně jednou bez vědomí ošetřujícího gastroenterologa přerušili léčbu. Svévolné snižování předepsaných dávek léčivých přípravků bylo udáno 19 % pacientů. 11 % pacientů příležitostně nedoplní další balení léčivých přípravků včas.

Nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v non-adherenci k léčbě mezi muži a ženami, typem choroby, prodělaným operačním zákrokem, rodinným stavem a kuřáky a nekuřáky a ostatními demografickými údaji. 42 % pacientů udalo nechtěnou non-adherenci k léčbě (zapomínání dávek léčiv).

Faktorovou analýzou bylo prokázáno, že non-adherence k léčbě je v pozitivní korelaci s aktivitou choroby.

## 3. Analýza potenciálních lékových interakcí v medikacích pacientů s ISZ

Kompletní farmakoterapie (léčivé přípravky na lékařský předpis předepsané gastroenterologem i ostatními lékaři, volně prodejné léčivé přípravky a potravní doplňky) 573 pacientů zahrnutých do předchozích dvou studií adherence (284 mužů, 289 žen, 327 CD, 246 UC) bylo zanalyzováno softwarem Thomson MICROMEDEX DRUG - REAX<sup>®</sup> System. Všechny identifikované lékové interakce byly brány jako potenciální. Není známo, zda exponovanému pacientovi způsobily komplikace.

Počet léčivých přípravků na lékařský předpis se zvyšuje s věkem pacienta. V testovaném souboru bylo 53 pacientů (9,2 %) vystaveno minimálně jedné potenciální lékové interakci. Celkem bylo identifikováno 81 potenciálních lékových interakcí všech stupňů závažnosti. 8 (9,8 %) z nich bylo klasifikováno jako „málo závažné“, 52 (64,3 %) jako „středně závažné“ a 21 (25,9 %) bylo klasifikováno jako „závažné“. Výskyt lékových interakcí klasifikovaných jako „závažné“ se zvyšuje s věkem pacienta.

Ve skupině „závažných“ lékových interakcí převládala kombinace inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a kalium šetřících diuretik. Tato kombinace může způsobit závažnou hyperkalémii. Mezi „středně závažnými“ interakcemi převládala kombinace přípravků obsahujících železo a inhibitoru protonové pumpy omeprazolu, která může podstatně omezit vstřebávání železa.

### **Závěr práce**

Pokud se nedostavuje očekávaný klinický efekt terapie, měl by ošetřující lékař zaměřit svoji pozornost mimo jiné i na to, zda je dostatečná adherence pacienta k léčbě. V případě terapie idiopatických střevních zánětů jsme prokázali, že non-adherence je jevem poměrně rozšířeným. Kromě poznatků o nejčastějších důvodech pacientů k non-adherentnímu chování jsme dospěli i ke zjištění, že non-adherence v testované skupině je spojená s vyšší aktivitou choroby. Toto bylo faktorovou analýzou prokázáno v obou studiích adherence k léčbě ISZ. Vědomé zásahy pacientů do farmakoterapie jsou z podstatné části způsobeny i výskytem nežádoucích účinků léčiv. Adherence obecně se zdá být silně ovlivněna informovaností pacientů o chorobě a užívaných léčivých přípravcích. Na místě je tedy otázka optimální edukace pacientů.

V medikacích pacientů s IBD jsou rozšířeny i potenciální lékové interakce. Minimálně jedné byl vystaven téměř každý desátý pacient z testovaného souboru. Proto by zdravotničtí pracovníci měli být v problematice lékových interakcí a jejich řešení intenzivně vzděláváni.

## Summary

## **Aim of the work**

The aim of the work was to analyze patient's adherence (compliance) to the pharmacotherapy of inflammatory bowel disease in Czech Republic, as well as to analyze quantity and character of potential drug interactions in medications of the tested cohort.

Our aims were :

1. to analyze adherence to pharmacotherapy of IBD:
  - in the patients cohort followed up in the single IBD Unit (Gastroenterological Centre, the 4th Medical Department, Prague)
  - in the patients cohort followed up in a few gastroenterological ambulancies in the Czech Republic
2. to analyze potential drug interactions in medications of IBD patients

## **Results**

### 1. Adherence to pharmacotherapy of IBD in the patients cohort followed up in the single IBD Unit (Gastroenterological Centre of the 4th Medical department, Prague)

177 patients were enrolled in the study (84 male, 93 female, 117 CD, 60 UC). The patients evaluated their adherence to the pharmacological treatment in an interview. From 47 patients, treated by mesalazine, the urine sample for HPLC analysis of mesalazine was taken. The data was processed by descriptive statistics and factor analysis.

18.6 % of patients admitted they minimally once in the past voluntarily discontinued their treatment, without their gastroenterologist's consent. A voluntary lowering of the prescribed doses was stated by 18 % of patients. 14.7 % of patients occasionally do not refill their medication in time. There were founded no statistically significant differences in adherence between genders, disease type, previous bowel surgery, marital status, smokers and non-smokers and other demographic variables. 38.4 % of patients admitted non-voluntary non-adherence (occasionally forgotten prescribed daily doses).

In the group of 47 patients with the urine sample taking, in 6 cases (12.7 %) mesalazine was undetectable by HPLC.

By means of factor analysis non-adherent patients were proved to have a higher activity of the disease. Adherence to the pharmacotherapy is also harmed by adverse

drug effects and seems to be strongly influenced by the patient's knowledge on disease and prescribed medicines.

## 2. Adherence to pharmacotherapy of IBD in the Czech Republic

369 IBD patients followed up in 10 gastroenterological ambulantries in various parts of the Czech Republic were enrolled (200 male, 196 female, 210 CD, 186 UC). During one ambulatory visit patients filled up a questionnaire where they evaluated their adherence. The data was processed by descriptive statistics and factor analysis.

12 % of patients stated they minimally once in the past voluntarily discontinued their treatment, without their gastroenterologist's consent. 19 % of patients voluntarily lower the prescribed doses and 11 % of patients occasionally do not refill the medication in time.

There were founded no statistically significant differences in adherence between genders, disease type, previous bowel surgery, marital status, smokers and non-smokers and other demographic variables. 42 % of patients admitted non-voluntary non-adherence (occasionally forgotten prescribed daily doses).

Factor analysis proved non-adherence to be in a positive correlation with disease activity (non-adherent patients have a higher activity of the disease).

## 3. Analysis of potential drug interactions in IBD patients medications

Complete medications (drugs prescribed by gastroenterologist and by general practitioner, OTC drugs and nutritional supplements) of 573 patients (284 male, 289 female, 327 CD, 246 UC), enrolled in above mentioned studies, were analyzed by Thomson MICROMEDEX DRUG - REAX<sup>®</sup> System. All the identified interactions were considered as potential, there were no proofs if patient was harmed by them. Number of prescribed medicines increases with patient's age. In the examined cohort, 53 patients (9,2 %) were exposed to minimally one potential drug interaction. Overall 81 potential drug interactions of any severity were identified. 8 (9,8 %) drug interactions were classified as minor, 52 (64,3 %) as moderate and 21 (25,9 %) drug interactions were classified as major.

Occurrence of potential drug interactions, classified as „major“, increases with patient's age.

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

The most often interaction classified as „moderate“ was combination of iron containing medicines with proton pump inhibitor omeprazole, which may cause significant reduction in absorption of iron.

Drug interactions may be a serious clinical problem. In our examined cohort, almost one tenth of the patients was exposed to minimally one potential drug interaction. 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.

## **Conclusion**

If there is a lack of pharmacotherapy effect, a gastroenterologist should also think about possible insufficient patient's adherence to the treatment. As for inflammatory bowel disease we proved non-adherence is quite common in patients. Besides knowledge on most frequent forms and reasons of non-adherence we also proved non-adherence correlates with higher disease activity. By factor analysis this was proved in both of our studies of adherence to pharmacotherapy of IBD.

Voluntary treatment discontinuation or doses lowering may be caused by adverse drug effects. Adherence to the treatment seems to be strongly influenced by patient's knowledge on disease and prescribed medicines, it means patients should be optimally informed and importance of maintenance treatment should be accented to them.

A numerous potential drug interactions were found in IBD patients medications. Almost every tenth patient was exposed to minimally one potential drug interaction. This may pose a serious problem and healthcare providers should be intensively educated in this problematics.



## **Přílohy**

**Klinické hodnocení idiopatického střevního zánětu**  
**(vyplní lékař)**

**CROHNOVA CHOROBA**

***Aktivita***

- relaps
- chronicky aktivní
- remise

***Vídeňská klasifikace***

- Věk:      do 40 let  
           40 let a více

- Lokalizace:      terminální ileum  
                   tlusté střevo  
                   ileokolická oblast  
                   horní GIT

- Chování nemoci:      nestenózující/neperforující  
                           stenózující  
                           perforující

**ULCERÓZNÍ KOLITIDA**

***Aktivita***

- relaps
- chronicky aktivní
- remise

***Tvar nemoci***

- proktitida
- ohraničený tvar
- levostranný tvar
- extenzivní tvar

---

**Otázky**

1. Pohlaví
  2. Vzdělání
  3. Věk
  4. Velikost místa bydliště
  5. Status
  6. Rodinný stav
  7. S kým žijete ?
  8. Kouříte ?
  9. V kolika letech u Vás bylo diagnostikováno zánětlivé střevní onemocnění ?
  10. Vyskytlo se prokázané zánětlivé střevní onemocnění v minulosti, či nyní u někoho z Vaší rodiny ?
  11. Prodělal(a) jste před diagnózou zánětlivého střevního onemocnění operaci slepého střeva ?
  12. Podrobil(a) jste se operaci v souvislosti s Vaší chorobou ?
  13. Uveďte, které léky předepsané lékařem na vaši chorobu momentálně užíváte a jak často
  14. Vyskytly se u Vás v minulosti projevy nežádoucích účinků léků na Vaši chorobu (nevolnost, bolest břicha, zvracení, průjem, jiné...) ?
  15. Jsme všichni jen lidé, nikdo není dokonalý. Užíváte předepsané léky pravidelně, podle pokynů Vašeho lékaře ?
  16. Když si zapomenete vzít tabletu, čípek, nebo aplikovat klyzma, jak postupujete ?
  17. Kolikrát za poslední měsíc jste takto opomněl(a) vzít dávku předepsaného léku ?
  18. Někteří pacienti někdy z různých důvodů vysazují léčbu. Zkoušel(a) jste někdy bez vědomí lékaře úplně vysadit léky ? Jak jste se pak cítil(a) ?  
*Co Vás přimělo začít léky znovu užívat ?*
-

---

19. Někteří pacienti si sami v průběhu léčby upravují dávky předepsaných léků. Zkoušel(a) jste někdy brát menší dávku léku, než předepsanou ?

20. Zkoušel(a) jste naopak někdy vzít vyšší dávku léku, než předepsanou ?

21. Vystřídal(a) jste již více druhů léků na Vaši chorobu ?

22. Dochází-li Vám předepsané léky, zajistíte si včas další balení (návštěvou lékaře, telefonickou žádostí o recept aj.) ?

*Pokud se Vám již někdy stalo, že jste byl(a) nějakou dobu bez léčby, než jste si zajistil(a) a jakou zhruba dobu jste z tohoto důvodu byl(a) bez léčby (kolik dnů, týdnů...) .....*

23. Jak hodnotíte účinnost Vaší současné léčby ?

24. Myslíte si, že víte, proč je důležité užívat léky, které Vám Váš lékař předepsal ?

25. Uveďte, které jiné léky předepsané lékařem (např. na tlak, na nervy atd.) momentálně užíváte a jak často

26. Užíváte momentálně nějaké léky nebo potravní doplňky, které jste si sám/sama koupil(a) v lékárně ?

27. Myslíte si, že máte dostatek informací o chorobě, kterou trpíte ?

28. Myslíte, že v průběhu Vašeho onemocnění a jeho léčbě hraje důležitou roli strava ?

29. V určitých fázích Vaší choroby je nutno dodržovat dietu. Dodržujete dietní režim, který Vám lékař nařídil ?

30. Existují kluby, či sdružení pacientů trpících stejnou chorobou, zaměřené na osvětu a výměnu informací a zkušeností ve svých řadách. Jste členem nějakého takového sdružení ?

---

Příloha 3. – Dotazník pro pacienty



**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**  
**500 05 HRADEC KRÁLOVÉ, HEYROVSKÉHO 1203**

tel. (\*420)-49-5067221, fax (\*420)- 495512266

**Katedra sociální a klinické farmacie**

Doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc. - vedoucí katedry  
Doc. PhDr. Karel Král, CSc. - zást. ved.  
Doc. RNDr. Stanislava Hartlová, CSc.  
RNDr. Jana Kotlářová, Ph.D.  
Prof. RNDr. PhMr. Jan Solich, CSc.  
PharmDr. Lenka Práznovcová, Ph.D.  
PhDr. Vladimír Fabera, CSc.  
PharmDr. Petra Matoušková, Ph.D.  
Mgr. Fialová Daniela

Mgr. Marcela Zemková  
Vladana Olivová  
Ludmila Kynkorová  
Eva Kopalová  
Tomáš Holaček  
Mgr. Jana Davidová  
Mgr. Retnosari Andrajati  
Mgr. Jitka Pokladníková  
Mgr. Barbora Čadiková

Mgr. Helena Koblíhová  
Mgr. Ráchel Pipalová  
Mgr. Magda Vytřísalová  
Mgr. Nataša Ivanovič  
Mgr. Eva Thustá  
Mgr. Veronika Vokatá  
Mgr. Josef Malý  
Mgr. Petr Červený

Vážená paní, vážený pane,

rádi bychom Vás požádali o vyplnění dotazníku, který se týká výzkumu, do jaké míry pacienti s idiopatickým střevním zánětem dodržují doporučení a rady lékaře k léčbě tohoto onemocnění. Jsme vědečtí pracovníci, kteří se zabývají problematikou idiopatických střevních zánětů a jejich léčbou.

Ve Vašem zájmu trváme na tom, aby byl dotazník vyplněn **anonymně**, proto prosím v dotazníku neuvádějte žádné osobní údaje jako je jméno, nebo rodné číslo. Rádi bychom Vás poprosili, abyste dotazník vyplnil(a) podle pravdy, tak jak léky skutečně užíváte a dodržujete režim léčby. Váš lékař, ani nikdo jiný se nedozví, co jste konkrétně Vy vyplnil(a). **Vyplněním dotazníku souhlasíte s poskytnutím a následným zpracováním dat.**

Doufáme, že otázky pro Vás nebudou nijak složité a že vyplnění dotazníku Vás příliš časově nezatíží. Informace získané z tohoto dotazníku budou použity pouze k vědeckým účelům.

Děkujeme Vám za pečlivé vyplnění dotazníku.

Mgr. Petr Červený  
Katedra sociální a klinické farmacie  
Univerzita Karlova, Farmaceutická  
fakulta  
Heyrovského 1203  
500 05 Hradec Králové  
tel. 495 067 251  
email: [petr.cerveny@faf.cuni.cz](mailto:petr.cerveny@faf.cuni.cz)

Doc. MUDr. Milan Lukáš, CSc.  
Gastroenterologické centrum VFN  
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN  
Karlovo náměstí 32  
120 00 Praha 2  
tel.. 222 231 361  
email: [lukas.milan@vfn.cz](mailto:lukas.milan@vfn.cz)

MUDr. Martin Bortlík  
Gastroenterologické centrum VFN  
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN  
Karlovo náměstí 32  
120 00 Praha 2  
tel. 222 231 361  
email: [mbortlik@hotmail.cz](mailto:mbortlik@hotmail.cz)

## Klinické hodnocení idiopatického střevního zánětu (vyplní lékař)

### CROHNOVA CHOROBA

#### *Aktivita*

- remise
- chronicky aktivní
- relaps

#### *Vídeňská klasifikace*

- Věk:  do 40 let  
 40 let a více
- Lokalizace:  terminální ileum  
 tlusté střevo  
 ileokolická oblast  
 horní GIT
- Chování nemoci:  nestenózující/neperforující  
 stenózující  
 perforující

### ULCERÓZNÍ KOLITIDA

#### *Aktivita*

- remise
- chronicky aktivní
- relaps

#### *Tvar nemoci*

- proktitida
- ohraničený tvar
- levostranný tvar
- extenzivní tvar

1. Pohlaví  muž  
 žena
2. Vzdělání  základní  maturita  
 vyučen(a)  VŠ  jiné .....
3. Věk ..... let
4. Velikost místa bydliště  do 10 000 obyvatel  10 000 až 50 000 obyvatel  
 50 000 až 100 000  nad 100 000 obyvatel
5. Status  student  pracující  důchodce
6. Rodinný stav  svobodný(á)  ženatý/vdaná  
 vdovec/vdova  rozvedený/á
7. Žijete  s manželem/manželkou  s rodinou  
 sám/sama  s přítelem/přítelkyní  
 jinak, prosím uveďte .....
8. Kouříte ?  ano  
 ne
9. V kolika letech u Vás bylo diagnostikováno zánětlivé střevní onemocnění ?.....
10. Vyskytlo se **prokázané** zánětlivé střevní onemocnění v minulosti či nyní u někoho z Vaší rodiny ?  
 ano  
 ne
11. Prodělal(a) jste před diagnózou zánětlivého střevního onemocnění operaci slepého střeva ?  
 ano  
 ne
12. Podrobil(a) jste se operaci v souvislosti s Vaší chorobou ?  
 ne  
 ano (uveďte počet zákroků) .....  
*pokud ano, jak dlouho jste se před první operací léčil(a) ? Uveďte počet let.....*
13. Uveďte, které léky předepsané lékařem na vaši chorobu **momentálně** užíváte a jak často
- |         | Název léku | Dávkování |
|---------|------------|-----------|
| 1.      | .....      | .....     |
| 2.      | .....      | .....     |
| 3.      | .....      | .....     |
| 4.      | .....      | .....     |
| 5.      | .....      | .....     |
| Další : |            |           |

14. Vyskytly se u Vás v minulosti, či nyní projevy nežádoucích účinků léků na Vaši chorobu (nevolnost, bolest břicha, zvracení, průjem, jiné...) ?

ne

ano

(prosím uveďte jméno léku a charakter nežádoucího účinku.....)

15. Jsme všichni jen lidé, nikdo není dokonalý. Užíváte předepsané denní dávky léků pravidelně, podle pokynů Vašeho lékaře ?

ano, vždy

užívám při potížích

občas zapomenu dávku užít

užívám s blížící se návštěvou lékaře

neužívám vůbec

16. Když si zapomenete vzít tabletu, čípek, nebo aplikovat klyzma, jak postupujete ?

vezmu si další dávku hned, jak si vzpomenu a dále pokračuji jako obvykle

lék již nevezmu, ale následující termín vezmu dvojitou dávku

lék již nevezmu a následující termín pokračuji jako obvykle

ještě se mi to nestalo

17. Kolikrát za poslední měsíc jste takto opomněl(a) vzít dávku předepsaného léku ?

jednou  dvakrát

třikrát  vícekrát Uveďte kolikrát .....

za poslední měsíc se mi to ani jednou nestalo

18. Někteří pacienti někdy z různých důvodů vysazují léčbu. Zkoušel(a) jste někdy bez vědomí lékaře úplně vysadit léky ?

ne

ano proč ?

jméno léku .....

cítil(a) jsem se lépe a domníval(a) jsem se, že již léky nepotřebuji

z důvodu nepříjemných nežádoucích účinků

jiný důvod.....

Jak jste se pak cítil(a) ?

stejně  lépe

hůře  nevzpomínám si

Co Vás přimělo začít léky znovu užívat ?

19. Někteří pacienti si sami v průběhu léčby upravují dávky předepsaných léků. Zkoušel(a) jste bez vědomí lékaře někdy brát menší dávku léku, než předepsanou ?

ne

ano, dávku jsem snížil(a) proč ?

jméno léku .....

by

cítil(a) jsem se lépe, domníval(a) jsem se, že

již nepotřebuji tak vysokou dávku

docházelo mi poslední balení léku a tablety

mi do další návštěvy lékaře nevystačily

z důvodu nepříjemných nežádoucích účinků

jiný důvod .....



**20. Zkoušel(a) jste naopak někdy bez vědomí lékaře vzít vyšší dávku léku ?**

ne

ano, dávku jsem **zvýšil(a)** proč?  
jméno léku .....

cítil(a) jsem se dobře a domníval(a) jsem se, že s vyšší dávkou bych se mohl(a) cítit ještě lépe

pociťoval(a) jsem zhoršování choroby a tak jsem dávku zvýšil(a)

domníval(a) jsem se, že předepsaná dávka je nedostatečná

jiný důvod .....

**21. Vystřídal(a) jste již více druhů léků na Vaši chorobu ?**

ne

ano *kolik celkem ?* .....

nevzpomínám si

**22. Dochází-li Vám předepsané léky, zajistíte si včas další balení (návštěvou lékaře, telefonickou žádostí o recept aj.) ?**

ano, vždy

někdy se stane, že jsem chvíli bez léčby, než si obstarám další balení

vždy jsem nějakou dobu bez léčby, než si obstarám další balení

Pokud se Vám již někdy stalo, že jste byl(a) nějakou dobu bez léčby, než jste si zajistil(a) další balení léku, kolikrát za **poslední rok** se tak přihodilo .....

a jakou zhruba dobu jste z tohoto důvodu byl(a) bez léčby (kolik dnů, týdnů...)..... ?

**23. Jak hodnotíte účinnost Vaší současné léčby ?**

účinná       mohla by být lepší

neúčinná       nevím

**24. Myslíte si, že víte, proč je důležité užívat léky, které Vám Váš lékař předepsal ?**

ano, jsem poučen(a) od lékaře

ano, jsem poučen(a) od lékaře a sám/sama též sháním informace *Kde ?* .....

ne, nezajímám se

**25. Uveďte, které jiné léky předepsané lékařem (např. na tlak, na nervy, hormonální antikoncepce atd.) momentálně užíváte a jak často**

Název léku

Dávkování

1. ....

2. ....

3. ....

4. ....

5. ....

Další :

**26. Užíváte momentálně nějaké léky nebo potravní doplňky, které jste si sám/sama koupil(a) v lékárně ?**

	Název léku	Dávkování
1.	.....	.....
2.	.....	.....
3.	.....	.....
4.	.....	.....
5.	.....	.....

Další :

**27. Myslíte si, že máte dostatek informací o chorobě, kterou trpíte ?**

- ano, jsem dostatečně poučen(a) od lékaře
- ano, jsem poučen(a) od lékaře a sám/sama též sháním informace *Kde ? .....*
- ne, nezajímám se

**28. Myslíte, že v průběhu Vašeho onemocnění a jeho léčbě hraje důležitou roli strava ?**

- ano
- ne
- nevím

**29. V určitých fázích Vaší choroby je nutno dodržovat dietu. Dodržujete dietní režim, pokud Vám jej lékař nařídil ?**

- ano, vždy pečlivě
- někdy dietní režim poruším
- dietu nikdy nedodržuji
- zatím jsem nařízenou dietu neměl(a), pouze se vyhýbám tomu, co mi nedělá dobře

**30. Existují kluby, či sdružení pacientů trpících střevním zánětem, zaměřené na osvětu a výměnu informací a zkušeností ve svých řadách. Jste členem nějakého takového sdružení ?**

- ano
- vím o tom, že tyto organizace existují, ale nejsem členem
- ne, nevím, že něco takového existuje

*Děkujeme Vám za vyplnění dotazníku*