LITERATÚRA

1. *Poupon R., Chazouilleres O., Poupon R. E.: Chronic cholestatic diseases. J. Hepatol., 32, 2000, Suppl. 1, 129 – 140.*
2. *Glasa J., Kaščák M., Holomáň J.: Nová klasifikácia chronickej hepatitídy. Lek. Obzor, 3, 1996, 71 – 75.*
3. *Harnois D. M., Wiesner R. H., LaRusso N. F.: Primary sclerosing cholangitis. In: Bacon B. R., Di Bisceglie A. M. (Ed.): Liver Disease – Diagnosis and Management. Churchill Livingstone, New York, 2000, 481 s, 202 – 210.*
4. *Sherlock S., Heathcote J.: Primary biliary cirrhosis. In: Bircher J., Benhamou J.-P., McIntyre N., Rizzetto M., Rodés J. (Eds.): Oxford Textbook of Clinical Hepatology, 2.ed., Vol. II, Oxford Medical Publications, Oxford University Press, Oxford – New York – Tokyo, 1999, 1089 – 1098.*
5. *Heathcote J.: Overlap syndromes. In: Bircher J., Benhamou J.-P., McIntyre N., Rizzetto M., Rodés J. (Eds.): Oxford Textbook of Clinical Hepatology, 2.ed., Vol. II, Oxford Medical Publications, Oxford University Press, Oxford – New York – Tokyo, 1999, 1135 – 1139.*
6. *Beuers U., Wiedmann K. H., Kleber G., Fleig W. E.: Therapie der autoimmunen Hepatitis, primär biliären Zirrhose und primär sklerosierenden Cholangitis. Konsensus der Deutschen Gesellschaft fur Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Z. Gastroenterologie, 35, 1997, 12, 1041 – 1049.*
7. *Hrušovský Š., Danninger F., Kupčová V., Becker M. C., Mantion G., Miguet J. P.: Indikácie a kontraindikácie transplantácie pečene. Bratisl. lek. Listy, 97, 1996, 1, 12 – 18.*

Zoznam liekov registrovaných v Slovenskej republike

Acidum ursodeoxycholicum (URSOFALK®, URSOSAN®)
Prednisonum (PREDNISON®)
Budesonidum (ENTOCORT®, BUDENOFALK®)

Redakčná rada ML: Rastislav Dzúrik, Jozef Haľko, Jozef Holomáň - **vedúci redaktor,** Ján Gajdošík, Jozef Glasa, Milan Kriška - **predseda,** Milan Pavlovič, Martina Magátová - **tajomník,** Lívia Magulová, Rudolf Štefanovič, Ján Šipeky
SPAM, Limbová 12, 833 03 Bratislava, **Tel.: 07/5936 9557, 5936 9505, Fax: 07/5477 3739**
e-mail: magatova@upkm.sk
Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA s.r.o., Tel./Fax:/ 07/5477 6683

Ročník 4 December 2000 Číslo 13

METODICKÝ LIST
RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

Metodický list ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

FARMAKOTERAPIA CHRONICKÝCH BILIÁRNYCH HEPATITÍD

Chronické biliárne hepatitídy predstavujú závažný medicínsky problém. Podľa novej klasifikácie chronických hepatitíd patria do tejto skupiny primárna biliárna cirhóza (PBC), primárna sklerotizujúca cholangitída (PSC) a autoimunitná cholangitída (AIC). Tieto ochorenia majú viaceré spoločné znaky, ktoré vyplývajú zo zápalových a deštruktívnych procesov poškodzujúcich intra- a extrahepatálne žlčové cesty. Prognóza týchto ochorení je vážna, v priebehu niekoľkých rokov sa môže vyvinúť cirhóza, pečeňová nedostatočnosť a zlyhanie pečene, kde jediným riešením záchrany života je transplantácia pečene. Posledné desaťročie prinieslo nové, zásadné poznatky o diagnostike a liečbe uvedených ochorení.

Pri rešpektovaní a zabezpečení racionálnych predpokladov terapie je nevyhnutné zdôrazniť kvalitu a včasnosť diagnostického procesu, ktoré rozhodujú o účinnosti a farmakoekonomike liečby. Rešpektovanie konsenzných diagnostických kritérií, spolu s určením aktivity a štádia ochorenia sú predpokladom stanovenia presnej diagnózy, od ktorej sa odvíja indikácia komplexnej liečby chronických biliárnych hepatitíd. Medikamentózna liečba musí rešpektovať klinicko-farmakologické princípy racionálnej farmakoterapie.

1. PRIMÁRNA BILIÁRNA CIRHÓZA

1.1. Definícia

Primárna biliárna cirhóza (PBC) je chronické cholestatické ochorenie pečene neznámej etiológie. Pre diagnózu PBC sú rozhodujúce tieto kritériá: 1. obraz cholestázy v základných biochemických ukazovateľoch (zvýšenie ALP, GMT, prípadne žlčových kyselín v sére), 2. prítomnosť antimitochondriálnych protilátok (AMA) triedy M2, 3. nález nehnisavej cholangitídy a deštrukcie malých a stredných žlčovodov v histomorfologickom obraze tkaniva pečene. U 5 – 10% pacientov sú protilátky M2 negatívne alebo prítomné v nízkom titri.

1.2. Medikamentózna liečba

Liečivom prvej voľby je kyselina ursodeoxycholová (UDCA) v dávke 12-15 mg/kg hmotnosti a deň. Liečba je dlhodobá. Indikácia UDCA vyplýva z vedecky dokladovanej účinnosti na aktivitu ochorenia, ako aj na spomalenie jeho progresie (predĺženie života, resp. intervalu do transplantácie pečene u pacientov s PBC liečených UDCA). Zásadným faktorom je skorý záchyt ochorenia a čím včasnejšie začatie farmakoterapie (štádium I, II); rozhodujú o efektívnosti i celkovej prospešnosti liečby.

Monitorovanie terapie sa odporúča v polročných intervaloch, alebo podľa aktuálneho stavu. Pri začatí liečby sú kontroly častejšie (mesačne až štvrťročne). Potrebné je sledovanie subjektívnych ťažkostí, klinického stavu, sérovej hladiny bilirubínu (Bi), aminotransferáz (ALT, AST), albumínu (Alb), alkalickej fosfatázy (ALP), gama-glutamyltranspeptidázy (GMT) a protrombínového času (Quick).

Podávanie UDCA v priebehu tehotenstva je metódou voľby.

Viaceré klinické sledovania s UDCA potvrdili jej veľmi dobrý bezpečnostný profil.

U 1 – 2 % pacientov sa vyskytli hnačkovité stolice, ktoré je možné upraviť znížením dávky UDCA.

Prerušenie alebo ukončenie terapie UDCA vedie k zhoršeniu ochorenia a jeho progresii.

V prípade nedostatočného účinku monoterapie UDCA (pretrvávanie aktivity a progresie ochorenia) indikujeme kombinovanú liečbu UDCA s glukokortikoidmi (prednison, prednisolon, budenosid). Dávkovanie i doba podávania je individuálna (najčastejšie v ekvivalente 10 – 15 mg prednisonu/deň).

Kombinácie UDCA s inými liečivami – azatioprinom, metotrexátom, cyklosporínom alebo s kolchicínom sú nateraz predmetom hodnotenia v kontrolovaných klinických štúdiách a nemožno ich považovať za štandardný terapeutický postup.

1.3 Chirurgická liečba

Pacienti s PBC (štádium IV) majú byť konzultovaní a zaradení do transplantačného programu, ak je hladina Bi ≥ 100 μmol/l, alebo majú závažné komplikácie cirhózy, alebo ak je prítomné závažné zhoršenie kvality života.

1.4. Zmiešaný (angl. overlap) syndróm AIH/PBC

U niektorých pacientov nachádzame spoločné znaky PBC a autoimunitnej hepatitídy (AIH). Zvyčajne majú výrazne vyššiu aktivitu sérových aminotransferáz (ALT, AST), imunoglobulínov triedy G (IgG), niekedy pozitivitu antinukleárnych alebo antiaktínových protilátok (homogénny typ imunofluorescencie). Prítomná je pozitivita AMA. V histologickom náleze býva okrem zmien opísaných vyššie (1.1) aj stredne ťažký až ťažký typ roztrúsenej nekrózy hepatocytov (angl. piece meal nekrózy). Sérologický i histologický obraz sa môže meniť.

V liečbe indikujeme kombinovanú terapiu UDCA (12 – 15 mg/kg hmotnosti a deň) s glukokortikoidmi (prednizón 10 – 15 mg/deň, alebo budesonid 3 x 3 mg/deň).

2. PRIMÁRNA SKLEROTIZUJÚCA CHOLANGITÍDA

2.1 Definícia

Primárna sklerotizujúca cholangitída (PSC) je chronické cholestatické ochorenie pečene neznámej etiológie charakterizované fibrotizujúcim zápalom a deštrukciou intrahepatálnych a extrahepatálnych žlčovodov. Priebeh je progresívny, s narastajúcou cholestázou, rozvojom sekundárnej biliárnej cirhózy a s vysokým výskytom cholangiocelulárneho karcinómu.

2.2 Farmakoterapia

Liečivom voľby je UDCA v dávke 12 – 15 mg/kg hmotnosti a deň v dlhodobom podávaní. Niektoré štúdie potvrdili vzťah medzi štádiom choroby, včasným začatím liečby a jej efektom na laboratórne ukazovatele aktivity ochorenia. V súčasnosti nie sú známe dôkazy o predĺžení života pacientov s PSC pri liečbe UDCA. V rámci kontrolovaných klinických štúdií sa preveruje účinok vyšších dávok UDCA. Monitorovanie terapie sa odporúča v polročných intervaloch, alebo podľa aktuálneho stavu pacienta.

Použitie imunosupresívnych liečiv v monoterapii (D-penicilamín, metotrexát, glukokortikoidy, azatioprín, 6-merkaptopurín) neprinieslo pozitívne výsledky a v súčasnosti sa v liečbe PSC neodporúča.

Kombinovaná liečba UDCA s novšími imunosupresívnymi liečivami (cyklosporín, tacrolimus) je predmetom hodnotenia v rámci kontrolovaných klinických štúdií a nepatrí k štandardnej terapii PSC.

2.3 Endoskopická liečba

Pri závažnejších stenózach extrahepatálnych žlčových ciest sa odporúča endoskopická liečba s endoskopickou dilatáciou alebo implantáciou stentov, prípadne paliatívna vonkajšia drenáž žlčových ciest. Prehodnocuje sa prospešnosť profylaxie uzavretia stentov podávaním UDCA a antibiotík.

2.4 Chirurgická liečba

Transplantácia pečene je liečbou voľby v pokročilom štádiu PSC. Indikáciou pre transplantáciu je pretrvávajúca hladina Bi ≥ 100 μmol/l, cirhóza pečene s komplikáciami, recidivujúce bakteriálne cholangitídy, ťažká difúzna forma PSC alebo ťažké dominantné biliárne striktúry.

2.5 Kombinovaná liečba

V poslednom období sa prezentujú pozitívne výsledky klinických štúdií kombinovanej medikamentóznej a endoskopickej liečby PSC (UDCA 15 mg/kg hmotnosti a deň + endoskopická dilatácia biliárnych stenóz). Potvrdilo sa významné predĺženie života (resp. intervalu do transplantácie pečene) a zlepšenie kvality života u takto liečených pacientov s PSC.

2.6. Zmiešaný (*angl. overlap*) syndróm AIH/PSC

Je charakterizovaný histologickým a ERCP nálezom ako u PSC, sérologickým dôkazom pozitivity antinukleárnych protilátok (ANA), prípadne protilátok proti hladkým svalom (SMA) a zvýšených hodnôt gama-globulínov. V medikamentóznej liečbe indikujeme UDCA v dávke 12 – 15 mg/kg hmotnosti a deň. Prehodnocuje sa účinnosť kombinovanej liečby UDCA s glukokortikoidmi.

3. AUTOIMUNITNÁ CHOLANGITÍDA

Autoimunitná cholangitída (AIC) je charakterizovaná chronickou, nehnisavou cholangitídou a neprítomnosťou protilátok proti mitochondriám (AMA), ale pozitivitou protilátok proti jadrovým antigénom (ANA) a/alebo hladkým svalom (SMA). Autoimunitná cholangitída a AMA-pozitívna PBC predstavujú približne rovnaké ochorenie z pohľadu klinického priebehu, prognózy a efektu liečby UDCA. Diferenciálne-diagnosticky je potrebné odlíšiť AIC od PBC so znakmi AIH (t.j. od „overlap“ syndrómu), kde je taktika terapie odlišná (viď 1.4).

4. LIEČBA KOMPLIKÁCIÍ CHRONICKÝCH BILIÁRNYCH HEPATITÍD

4.1. Liečba svrbenia

Svrbenie u pacientov s PBC, PSC, AIC, ale aj u iných chronických ochorení pečene s cholestázou je závažný subjektívny symptóm, nezriedka významne zaťažujúci pacienta a zhoršujúci kvalitu jeho života. Mechanizmus vzniku svrbenia nie je celkom objasnený; endogénne opiáty a serotonín sa považujú za mediátory jeho vzniku.

V prevencii a liečbe svrbenia je u väčšiny pacientov dostačujúci efekt základnej farmakoterapie UDCA. Ak napriek užívaniu UDCA je prítomné svrbenie, ordinujeme cholestyramín v dávke 4 g 1-2 razy denne. Užívanie cholestyramínu je potrebné upraviť do času medzi užívaním základných liekov (UDCA a v tuku rozpustných vitamínov (A, D, E, K)) pre farmaceutickú interakciu na úrovni gastrointestinálneho traktu, ktorá znižuje biologickú dostupnosť uvedených liečiv.

4.2 Prevencia a liečba osteopénie

Prevencia a liečba osteopénie u pacientov s PBC, PSC a inými cholestatickými ochoreniami pečene je obligátnou súčasťou liečby. Cieľom je predísť atraumatickým fraktúram kostí, najmä tiel stavcov a rebier, ktoré v neskorších štádiách PSC a PBC predstavujú pomerne častú komplikáciu. Potrebné je vstupné vyšetrenie kostnej denzity (denzitometria) a jej monitorovanie v jednoročných intervaloch.

V liečbe odporúčame primeranú telesnú aktivitu, kalcium 1000 - 1500 mg/deň. Vitamín D pri liečbe malabsorpcie vitamínu D podávame vo vyššich dávkach (50000 IU p. o./týždeň až do 50000 IU p. o./deň, za kontroly kalciémie a kalciúrie).

Odporúčania pre liečbu osteroporózy presahujú rámec tohoto ML.

Liečivá, ktoré potencujú vznik osteoporózy sú kontraindikované.

Otázka podávania hormonálnej substitučnej liečby (estrogény) u žien s PBC v menopauze nie je zatiaľ definitívne doriešená (cave cholestatický účinok estrogénov). V interdisciplinárnej spolupráci je potrebné individuálne zvážiť potenciálny prospech a riziko liečby u danej pacientky.

4.2. Prevencia a liečba hypovitaminóz

Nedostatok vitamínov rozpustných v tukoch (A, D, E, K) je spôsobený poruchou ich vstrebávania a potencovaný závažnou poruchou funkcie parenchýmu pečene. Potrebná je predovšetkým prevencia hypovitaminóz D a K. Odporúča sa kontrola protrombinového času a sérovej hladiny 25-OH vitamínu D v polročných intervaloch, alebo podľa aktuálneho stavu a substitúcia deficitu vitamínov D a K perorálnou alebo parenterálnou formou.

Význam podávania vitamínu A a E u pacientov s PBC a PSC nie je dostatočne dokázaný.

4.5 Liečba steatorrhoe a malnutrície

Základom liečby steatorrhoe je dieta s obmedzením tukov a suplementácia vitamínov rozpustných v tukoch, ako je uvedené vyššie.

Liečba malnutrície je individuálna. U pacientov, kde je nedostatočný efekt štandardných dietetických opatrení indikujeme enterálnu alebo parenterálnu výživu pri zohľadnení rizika rozvoja hepatálnej encefalopatie Podrobnosti presahujú rámec tohto metodického listu.

Autor : Prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc., Subkatedra klinickej farmakológie SPAM
MUDr. Jozef Glasa, CSc., Subkatedra klinickej farmakológie SPAM
Doc. MUDr. Štefan Hrušovský, PhD., Dr. SVS, Subkatedra hepatológie SPAM
Recenzenti : Doc. MUDr. Egon Gočár, CSc., I. interná klinika SPAM a FDNsP, Bratislava
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD., Interné oddelenie NsP FDR, Banská Bystrica
Prof. MUDr. Anton Vavrečka, CSc., Gastroenterologická klinika SPAM a NsP CM, Bratislava – Petržalka