

TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

Gyógyszerészet 59. 647-654. 2015.

A gyulladásoos bélbetegségekről – I. rész A Crohn-betegség és a colitis ulcerosa jellemzői, epidemiológiája, etiopatogeneze és kezelése



Vida Róbert György, Lukács Dorottya, Végh Anna, Fittler András

Bevezetés

A gyulladásoos bélbetegségek (*Inflammatory Bowel Disease*, továbbiakban IBD) fogalma alatt legtöbbször a Crohn-betegség (*Crohn's disease*, CD) és a fekélyes vastagbélgyulladás (*colitis ulcerosa*, CU) kórképeket említik, melyek a fejlett országokban a rheumatoid arthritis után a második leggyakoribb idült gyulladásoos betegségecsoportot képezik [1, 2]. A két gyulladásoos bélbetegség olykor annyira hasonlít egymásra, hogy patológiai elkülönítésük még a hozzáértő szakemberek számára is nehézséget okoz, de különböznek is annyira, hogy külön kórképként kezeljük őket [3].

Az IBD kialakulásának mechanizmusát a mai napig sem sikerült teljes mértékben megértenünk. Az elmúlt évtizedek kutatásai alapján azonban megállapítható, hogy egy multifaktoriális betegségecsoportról van szó, melynek lényege, hogy a genetikai fogékonyság talaján egy, a bélflóra ellen irányuló – öröklött, vagy szerzett – kóros immunválasz alakul ki, mely fenntartja önmagát és ezáltal krónikus gyulladáshoz vezet. A gyulladásoos bélbetegségek szisztémás betegségek, így klinikailag igen változatos formában és súlyosságban manifesztálódhatnak [4].

Kijelenthető, hogy igazi multidiszciplináris betegségecsoporttal állunk szemben, hiszen az emésztőszervi (főként béleredetű – intestinalis) tünetek mellett markáns, gyakran a jellegzetes panaszokat megelőző, extraintestinalis tünetekkel is találkozunk, melyek bármely életkorban jelentkezhetnek [1].

Magyarországon az orvos-beteg találkozások számát mintegy hatszorosan, időtartamát tekintve két-háromszorosan meghaladják a gyógyszerész-beteg találkozások, így ezen kiemelkedő népegészségügyi jelentőséggel bíró megbetegedéseknek a felismerésében, illetve a betegek gondozásában a gyógyszerészekre fontos feladat hárul [5].

A gyulladásoos bélbetegségekről szóló közlemény célja a Crohn-betegség és a fekélyes vastagbélgyulladás részletesebb bemutatása és a terápiás lehetőségek összefoglaló tárgyalása. A következő közlemény fogja tárgyalni a gondozási ismereteket. Itt a be-

tegség háttere és kezelése, valamint a leggyakrabban alkalmazott kiegészítő és alternatív kezelési lehetőségek és a háttérben álló bizonyítékok kerülnek bemutatásra.

A gyulladásoos bélbetegségek jellemzői

A gyulladásoos bélbetegségek krónikus, sajátos, hulumázó lefolyású, ismeretlen eredetű betegségek, melyeket a tápcsatorna különböző részeit érintő gyulladás jellemez és ez visszatérő hasi görcsöket és hasmenést okoz [6]. A betegség lefolyását tünetmentes epizódok (remisszió) és fellángolások (relapsus) váltakozása jellemzi. Az IBD fogalma alatt olyan komplikált állapotokat értünk, mint a Crohn-betegség, a colitis ulcerosa, a mikroszkópos colitis és a nem meghatározható colitis, melyek mind az emésztő szervrendszert érintik, ugyanakkor számos extraintestinalis tünetet is okozhatnak [1]. A legtöbb eset a CD vagy CU kategóriába sorolható, így a továbbiakban elsősorban ez a két betegség kerül bemutatásra.

A Crohn-betegség és a colitis ulcerosa jellegében különbözik egymástól. A főbb jellegzetességeket az **I. táblázat** mutatja be. A Crohn-betegség az egész táp-

I. táblázat

A Crohn-betegség és a colitis ulcerosa diagnosztikai jellemzői [6]

Jellegzetesség	Crohn-betegség	Colitis ulcerosa
Tünetek		
Hasi fájdalom	+++	+
Hasmenés	+++	+++
Rectalis vérzés	+	+++
Sürgős székelési inger	+	+++
Súlyvesztés	+++	+
Láz	+++	+
Malnutritio	++	+
Tapintható hasi feszülés	+++	+
Szövődmények		
Szűkületek	+++	+
Sipolyok	++++	0
Toxikus megacolon	+	++
Perforáció	++	+
Rák	+	++

Diagnosztikai specifitási index: 0 (nem tapasztalható) – ++++ (diagnosztikus)

csatornát érintheti és a bélfal teljes vastagságára kiterjed. Klinikai tünetei sokfélék lehetnek attól függően, hogy a tápcsatorna mely része érintett. A colitis ulcerosa csak a vastagbél felszíni rétegét érinti, gyakori végbél tünetekkel. Az okozott emésztőszervi panaszok CU esetén könnyebben felismerhetőek. Az aktív gyulladás fő jele a véres hasmenés, továbbá a hasi fájdalom, görcsökkel járó székelés, éjszakai széklet, gyakori székelési inger. Az esetleges vér- és nyákürítés is kiemelkedően fontos tünet mindkét betegségben. A Crohn-betegség esetén a hasmenés mellett előfordulhat láz, görcsös fájdalom és malabszorpció is [1]. Még komplexebbé teszi a klinikai képet, hogy mindkét betegség járhat bélrendszeren kívüli, ún. extraintestinalis tünetekkel is.

A Crohn-betegség osztályozására a bécsi és montreali klasszifikáció az elfogadott, melyek a kezdeti életkort, a lokalizációt (csípőbél – ileum, vastagbél – colon, csípőbél- és vastagbél – ileocolon, felső gastrointestinalis traktus) és a klinikai viselkedést (gyulladásos, stenotizáló, penetráló) veszik figyelembe [7]. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) kezelési és finanszírozási protokolljai lumenális és fisztulázó (belsőszakaszon kívüli sipolyokkal is járó), felnőttkori és pediátriai formákat különítenek el [8]. A colitis ulcerosa súlyosságának kategorizálására a Mayo indexet alkalmazzák (0-3 között inaktív, 4-6 pont között enyhe, 7-9 közepesen súlyos, > 9 súlyos állapotú beteg) a leggyakrabban, mely a hasmenéses székletek számát, rectalis vérzést, endoszkópos képet és a vizsgáló betegről alkotott általános megítélését veszi figyelembe [7, 8, 9, 10].

A két gyulladásos bélbetegség legfontosabb bélrendszeren kívüli tüneteit a **II. táblázat** foglalja össze. Ezek leggyakrabban a májat, csontokat, ízületeket, bőrt és szemet érintik és különböző kapcsolatot mutatnak a betegségek aktivitásával. Minden esetben a beteg alapos kivizsgálása szükséges [1, 6].

Egyik betegségnek sincs ismert gyógymódja, de számos kezelési mód csökkenti a gyulladást és enyhíti a tüneteket [11]. A közös gyulladáscsökkentő kezelés mellett csak egyes hatóanyagokban és gyógyszerbeviteli formákban különbözik a CD és CU kezelése, így például CU kezelésében kiemelkedő jelentőségük a helyi készítmények, melyeket főleg rectalisan alkalmaznak [12].

A gyulladásos bélbetegségek epidemiológiája

Európában közelítőleg 2,2 millió, míg az Egyesült Államokban 1,4 millió ember szenved gyulladásos bélbetegségben. Ezen betegségek teljesebb megértéséhez nélkülözhetetlen azok előfordulási gyakoriságával, lehetséges okaival és eddig megismert kiváltó tényezőivel röviden foglalkoznunk [13]. Földrajzilag a betegség prevalenciájában egy észak-dél és egy nyugat-kelet irányú csökkenés figyelhető meg. Az észak-déli irányú csökkenés az iparosodás fokával és az egészségügyi rendszerek hatékonyságával, míg a nyugat-kelet irányú eltérés a nyugati típusú életvitellel hozható összefüggésbe. Erre utalnak a városi és vidéki elterjedtség közötti különbségek is, ugyanis a városi lakosság körében nagyobb gyakorisággal fordul elő mindkét betegség [3, 14].

A gyulladásos bélbetegségek előfordulása a fejlődő országokban még ritka, illetve az előfordulási gyakoriságok 10-15 év „késéssel követik” a fejlett országokét. Érdekes adat, hogy a fejlett országokba bevándorlók körében a betegség előfordulása a befogadó országban tapasztalható adatokhoz hasonló [14, 16, 17, 18].

A két nemet megközelítőleg azonos arányban érinti mindkét betegség. A Crohn-betegség esetén némi női túlsúly (20-30%-kal gyakoribb nőkben), míg colitis ulcerosa-ban enyhe férfi túlsúly (a betegek 60%-a férfi) figyelhető meg. Általában mindkét betegség a késő

II. táblázat

A Crohn-betegség és colitis ulcerosa bélrendszeren kívüli tünetei [6]

Bélrendszeren kívüli (extraintestinalis) tünet	Leírás
Erythema nodosum	érzékeny, piros, bőr alatti csomók a végtagokon
Pyoderma gangraenosum	mély fekély, steril genny
Episcleritis	az ínhártya felső rétegeinek szöveti gyulladása
Uveitis	fejfájás, fotofóbia, homályos látás, fájdalom, glaukómába mehet át
Szkerotizáló cholangitis	epevezeték gyulladása, fibrosis, szűkület
Epekő	pigment- és koleszterin kövek megemelkedett kockázata (ilealis érintettség esetén)
Vesekövek	kalcium-oxalát és húgysav kövek emelkedett kockázata
Perifériás arthritis	elsősorban a térdek, bokák, könyök érintett
Spondylitis ankylopoetica	ízületi merevséget okozó csigolyagyulladás
Sacroileitis	csípőkeresztcsonti ízületi gyulladás
Osteoporosis	a gyulladás következtében csökkent kalcium és D-vitamin felszívódáshoz kapcsolható (a kortikoszteroid kezelés súlyosbíthatja)
Fokozott vér-alvadékonyság	emelkedett V. és VII. faktor, fibrinogén és trombocita szint, valamint csökkent antitrombin III szint

serdülőkorban, fiatal felnőttkorban (20-30 év környékén a CD, 30-40 év környékén az CU) jelentkeznek. Korábban feltételezték, hogy idősebb korban szintén gyakrabban előfordulnak ezen betegségek, azonban újabb tanulmányok ezt cáfolni látszanak. Részben ezt igazolja a növekvő számú gyermekkori eset (7-20%) is, mely főleg Crohn-betegségben figyelhető meg [16, 17, 18, 19, 20, 21].

A gyulladós bélbetegségek etiopatogenezise

Számos elmélet született az IBD etiopatogenezise kapcsán, mióta a két fő típusát felfedezték. Habár a szöveti károsodás pontos oka és mechanizmusa még nem tisztázott teljes mértékben, a kutatások előrehaladtával a következő hipotézis vált általánosan elfogadottá: *Az IBD egy helytelen immunválasz, ami a genetikailag érzékeny egyéneknél alakul ki környezeti, mikrobiális faktorok és az intestinális immunrendszer komplex kölcsönhatásának eredményeként.* Ezt a komplexitást az **I. ábra** is mutatja. Számos vizsgálati eredmény mutat rá, hogy a bélflóra ellen irányuló abnormális immunválasz ebben a kérdésben központi szerepű. A bél gyulladása (mind a veleszületett, mind a szerzett) az immunrendszer sejtjei által szabályozott, melyhez a nem immunsejtek (epithelialis, mesenchymalis, endothel sejtek és trombociták) is hozzájárulnak. A mikrobiális faktorokat vizsgálva nem találtak meggyőző bizonyítékot, amely azt sugallná, hogy egy klasszikus fertőző ágens gyulladós bélbetegséget okozna. Számos környezeti faktor közül a dohányzást azonosították, mint kockázati tényezőt Crohn-betegségben, és mint „védő faktort” colitis ulcerosa esetében [3, 4, 19, 20, 21, 22].

Környezeti faktorok (patogén baktériumok, stressz) és az életviteli tényezők közül számos befolyásolhatja a betegség manifesztálódását, mint például az étrend (elhízás, D-vitamin hiány), gyermekkori behatások (anyatejes táplálás védő hatása vagy éppen a túlvott gyermek nagyobb esendősége), dohányzási szokások, hormonális státusz és az egyes gyógyszerek alkalmazása (nem szteroid gyulladásgátlók, antibiotikumok) [19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26].



1. ábra: A gyulladós bélbetegségek etiopatogenezisében szerepet játszó fő tényezők [19, 22, 23, 27]

Mikrobiom elmélet

A mikrobiom az emberben élő kommenzális, patogén és szimbióta mikroorganizmusok összessége. Az emberi bélszakasz számos mikróba populációt tartalmaz, ami fontos az egészség megőrzésében. Megfigyelték, hogy IBD betegekben csökken a biodiverzitás az egészségesekéhez képest és a bélflóra sem stabil úgy, mint az egészségesekben. Jövőbeni kutatások célja lehet a bél mikrobiom tisztázása, amely megnyithatja az utat a személyre szabott gyógyszerelés felé IBD kezelésében is [23, 25].

Terápiás befolyásolása a mikrobiomnak történhet antibiotikumokkal, probiotikumokkal, prebiotikumokkal, szimbiotikumokkal, valamint egy új eljárás technikával, a széklet transzplantációval [24]. Azon betegeknél, akik esetében *Clostridium difficile* fertőzés áll fenn, hatásos módszer a széklet transzplantáció. Ilyenkor az eljárással sikerül teljesen eradikálni a kórokozó baktériumot [24, 25, 26]. Az eljárás már hazánkban is elérhető az utóbbi indikációban.

A gyulladós bélbetegségek gyógyszeres terápiaja

A gyógyszeres terápia célja

A kezelés célja a gyors, szteroidmentes remisszió előidézése, relapsus megelőzése, és maga a betegség és a kezelés következtében kialakuló szövődmények megakadályozása [28, 29]. A kezelés rendszerint a betegség aktivitása, kiterjedése, súlyossági foka, az esetleges extraintestinalis tünetek, valamint a beteg korábbi kezelésekre adott válasza (pl.: gyógyszerallergia) és egyéni állapota alapján kerül kiválasztásra [28, 29, 30]. A kezelés jellegét tekintve lehet indukciós vagy fenntartó. Az indukciós kezeléssel a beteg tünetmentes állapotba hozható (remisszió) vagy nagyfokú tünetcsökkenés érhető el (egy esetben a kezelésre nem reagáló betegekkel is számolnunk kell). A fenntartó kezelés célja az elért remisszió szinten tartása [28, 30].

Kezelési lehetőségek

A kezelés alapját a gyógyszeres terápia és az esetleges sebészi beavatkozás képezi. A betegségi kör komplexitásából adódóan az egyéni terápia optimalizálásához megfelelő táplálkozástudományi, szakápolói és egyéb szakmai támogatás is szükséges.

Minden beteget meg kell gyógyítani a dohányzás abbahagyásáról, mert a dohányzás a colitis ulcerosában betöltött védőszerep ellenére ismert egészségügyi kockázatot hordoz magában, míg a Crohn-betegségben a betegség súlyosbodásához és szövődmények kialakulásához vezethet [28, 31].

A terápia kiválasztása és időtartama

A remisszió állapotát fenntartó, hosszú távú kezelést kell biztosítani minden gyulladásos bélbetegségben szenvedőnek. A megfelelő indukciós vagy fenntartó kezelés kiválasztásához az érintett bélszakaszok, továbbá a jelenlévő intestinalis és extraintestinalis szövődmények (sipolyok, tályogok) ismerete nélkülözhetetlen [28, 29, 31] (lásd **I.** és **II. táblázat**).

Kétféle kezelési rend különböztethető meg: egy úgynevezett „felépítő” (a kisebb potenciálú szerektől a nagyobb felé haladó) és az ezzel ellentétes „leépítő” (a nagyon hatékony indukciós kezelés elsőként történő választása). A kezelési séma kiválasztása minden esetben egyéni mérlegelést igényel [28, 29, 32].

Hagyományos hatóanyagok

A gyulladásos bélbetegségek kezelésében alkalmazott hagyományos hatóanyagok közé tartoznak az 5-aminosalicilsav (5-ASA) származékok, a kortikoszteroidok és egyes szisztémás immunszuppresszív szerek [32, 33].

Az 5-ASA származékok (szulfaszalazin, meszazalin) a colitis ulcerosa indukciós és fenntartó terápiájának alapját jelentik, míg a Crohn-betegségben való alkalmazásuk létjogosultsága az elmúlt pár évben megkérdőjeleződött [31]. A klinikai tapasztalatok alapján ezen hatóanyagok lokális gyulladásgátló és szabadgyök képződést csökkentő hatással rendelkeznek.

A kortikoszteroidok (pl.: metilprednizolon) rendkívül hatékonyak bizonyulnak remisszió indukciós kezelésben mindkét betegségben. Alkalmazásuk korlátozza a hosszú távú kezelés során fellépő súlyos nemkívánatos hatások, valamint a szteroid-rezisztens és dependens esetek jelentik, következményesen nem is javasoltak fenntartó terápiára. A szisztémás alkalmazás mellett megjelent a helyileg alkalmazható szteroidok (pl.: budezonid) csoportja is, melyek a súlyos szisztémás mellékhatások kivédése mellett a célzott gyulladáscsökkentést is biztosíthatják [32, 33].

Az immunszuppresszáns hatóanyagok közé tartozó tiopurinok (6-merkaptopurin, azatioprin) jelentős előnye a kortikoszteroid spóroló hatás, míg hátrányuk a

III. táblázat

A gyulladásos bélbetegségek kezelésében alkalmazott hazai 5-aminosalicilsav készítmények [61, 62, 63]

Gyógyszertani csoport	Hatóanyag	Készítmény	Javallat
5-aminosalicilsav származékok	szulfaszalazin	SALAZOPYRIN EN 500 mg gyomornedv-ellenálló tabletta	Colitis ulcerosa enyhe és közepesúlyos eseteiben önmagában, a súlyos esetekben csak adjuváns terápiaként. Remisszióban fenntartó kezelésként. Crohn-betegség aktív stádiumának kezelésére, elsősorban vastagbél érintettség esetén.
		meszazalin	SALOFALK 250 mg, 500 mg bélben oldódó tabletta
		SALOFALK 250 mg, 500 mg végbélkúp	Colitis ulcerosa, proctitis akut fellobbanásának (shub) kezelésére és recidíva megelőzésére.
		SALOFALK 2 g/30 ml végbélsuszpenzió	Enyhe és közepesúlyos, rectumra és colon sigmoideumra korlátozódó colitis ulcerosa akut fellobbanásának (shub) kezelése.
		SALOFALK 4 g végbélsuszpenzió	Colitis ulcerosa akut fellobbanásának (shub) kezelése.
		XALAZIN 250 mg, 500 mg gyomornedv-ellenálló tabletta	Enyhe és közepesúlyos colitis ulcerosa kezelése mind akut szakban, mind a relapsus megelőzése céljából. A vastagbéltre korlátozódó Crohn-betegség kezelése, mind akut szakban mind a relapsus megelőzésére.
		XALAZIN 250 mg, 500 mg végbélkúp	Colitis ulcerosa, proctitis akut fellobbanásának (shub) kezelésére és recidíva megelőzése.
		PENTASA 500 mg és 1 g retard tabletta PENTASA 2 g retard granulátum	Enyhe vagy közepesúlyos colitis ulcerosa (colitis, proctosigmoiditis, proctitis) akut fellobbanásának (schub) kezelése, ill. a recidíva megelőzése. Aktív morbus Crohn tüneti kezelése.
		PENTASA 1 g végbélkúp	Végbélre korlátozódó colitis ulcerosa kezelése.
		PENTASA 1 g végbélsuszpenzió	Ulceratív proctosigmoiditis, enyhe és mérsékelt baloldali colitis akut és fenntartó kezelése.
		MEZAVANT 1200 mg gyomornedv ellenálló retard tabletta	Aktív colitis ulcerosa enyhe és mérsékelt fokú akut exacerbatiojának kezelése, a remisszió fenntartása.

lassú hatáskezdet. Leggyakrabban a fenntartó kezelésben kerülnek alkalmazásra [32].

A *metotrexát* relatíve biztonságos és hatékony alternatíva olyan betegek esetében, akik nem reagálnak, vagy nem tolerálják a tiopurin kezelést. Indukciós és fenntartó kezelésben is alkalmazzák CD és CU esetén is [31].

A szintén immunuszuppresszáns hatású *calcineurin-blokkoló* ciklosporin és takrolimus a CU indukciós kezelésében játszik fontos szerepet [32].

A fertőzéses szövődmények megelőzésére és kezelésére *antibiotikus* terápiára (pl.: ciprofloxacín és metronidazol) is szükség lehet, mely főként a fisztulázó Crohn-betegségben az egyszerű perianális sipolyok kezelésében játszik kulcsszerepet. A komplex sipolyok szisztémás immunuszuppresszív szerekekkel, TNF-alfa ellenes antitestekkel és műtéti beavatkozással kezelhetőek [28, 34].

Biológiai terápia

A Crohn-betegség esetén mindkét hazai forgalomban lévő *TNF-alfa ellenes monoklonális antitest* (infiximab, adalimumab) elérhető, indokolt esetben (szteroid dependencia, immunuszuppresszáns intolerancia esetén) elsőként választandó indukciós vagy fenntartó kezelésre. A TNF-alfa gátlás következtében kialakuló gyulladást mediátor csökkenés tehető felelőssé a terápiás hatásukért. Pediátriai Crohn-betegség és felnőttkori colitis ulcerosa indikációkban csak az infiximab rendelhető hazánkban [29].

Minden esetben meg kell vizsgálni a kezelés hatástalanságának hátterében álló okokat, valamint a beteg aktuális állapotát [32]. A *III., IV. és V. táblázat* foglal-

ja össze a Magyarországon forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező készítményeket és gyulladáshoz vezető bélbetegségekben való alkalmazhatóságukat.

Neoplasztikus szövődmények és szűrés

Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegek esetében nagyobb valószínűséggel alakul ki vastagbél karcinóma (relatív rizikó 2,64 ill. 2,75) míg Crohn-betegségben magasabb a vékonybélrák kialakulásának kockázata (relatív rizikó 17,4). A betegség kezdetétől számított 8-10 év után vastagbélükrözést szükséges végezni [28, 35, 36, 37]. Mindenképpen érdemes felhívni a beteg figyelmét az utógondozásra, a rendszeres kontroll betartására, ami a beteget is megnyugtathatja. A rendszeres kapcsolattartás a megfelelő szűrés alapfeltétele.

A gyógyszeres terápia biztonságossága és monitorozása

Számos, a gyulladáshoz vezető bélbetegségek kezelésében alkalmazott gyógyszer, különösen a kortikoszteroidok, immunmodulátorok és immunuszuppresszánsok esetében súlyos nem kívánatos hatásokkal kell számolnunk. Ezekben az esetekben főként az anyagcsere, a csont- és izomrendszer valamint a vérképző- és immunrendszer károsodik. A biológiai ágensek esetében a kockázat/előny alapos mérlegelése szükséges, mivel e szerek alkalmazása a fertőzések, limfóma és malignitás megemelkedett kockázatát hordozza magában, melyek közül a felső légúti fertőzés a betegek közel negyedét, míg a

IV. táblázat

A gyulladáshoz vezető bélbetegségek kezelésében alkalmazott hazai kortikoszteroid készítmények [61, 62, 63]

Gyógyszertani csoport	Hatóanyag	Készítmény	Javallat
Lokális kortikoszteroidok	budezonid	BUDENOFALK 3 mg gyomorsav ellenálló kemény kapszula	Az ileumot és/vagy a colon ascendenst érintő enyhe és közepes súlyos, aktív Crohn-betegség terápiás kezelése.
		BUDENOFALK 2 mg végbélhab	Aktív stádiumban lévő, rektumra és szigmapélre korlátozódó ulceratív colitis kezelésére.
		ENTOCORT 3 mg retard kemény kapszula	Az ileumot és/vagy a colon ascendenst érintő Crohn-betegség.
		ENTOCORT 2 mg végbélszuszpenzió	A rectumot, a colon sigmoideumot és a colon descendenst érintő colitis ulcerosa.
		CORTIMENT 9 mg retard tabletta	A remisszió kiváltására javallott enyhe-közepes súlyos, aktív colitis ulcerosában (CU) szenvedő betegeknél, amennyiben az 5-ASA kezelés nem elegendő.
Szisztémás kortikoszteroidok	Pl.: metilprednizolon	DEPO-MEDROL 40 mg/ml szuszpenziós injekció	Bélbetegségek: colitis ulcerosa, Crohn-betegség.
		MEDROL 4, 16, 32, 100 mg tabletta	
		METYPRED 4, 16 mg tabletta	
		SOLU-MEDROL 40, 125, 250, 500, 1000 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz	

V. táblázat

A gyulladásoos bélbetegségek kezelésében alkalmazható immunszuppresszív és biológiai készítmények [61, 62, 63]

Gyógyszertani csoport	Hatóanyag	Készítmény	Javallat
Immunszuppresszív szerek	azatioprin	IMURAN 25 mg, 50 mg filmtabletta	Súlyos vagy közepesen súlyos gyulladásoos bélbetegség (Crohn-betegség vagy colitis ulcerosa).
		AZATHIOPRIN EBEWE 50, 75, 100 mg filmtabletta	
	metotrexát	METOJECT 50 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	Enyhe-középsúlyos Crohn-betegség, monoterápiában vagy kortikoszteroidokkal kombinálva, tiopurinokra rezisztens vagy azokat nem toleráló felnőtt betegek esetében.
TNF-ellenes monoklonális antitestek	infiximab	REMICADE 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz	Felnőttkori és gyermekkori Crohn-betegség és felnőttkori colitis ulcerosa.
		Inflectra 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz	
	adalimumab	HUMIRA 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben/injekciós tollban	
	certolizumab pegol	CIMZIA 200 mg oldatos injekció	
	golimumab	SIMPONI 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben/injekciós tollban	Az amerikai és az európai hatóság engedélyezte a készítményt colitis ulcerosa kezelésére.
Integrin-ellenes antitest	natalizumab	TYSABRI 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz	<i>Az amerikai hatóság engedélyezte a készítményt Crohn-betegség kezelésére.</i>
α 4 β 7 integrinhez kötődő monoklonális antitest	vedolizumab	ENTYVIO 300 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz	Az amerikai és európai hatóság engedélyezte a készítményt Crohn-betegség és colitis ulcerosa kezelésére.

malignómák és a limfoproliferatív betegségek a kezeltek 5%-át érinti. A biológiai terápiák bevezetése nagymértékben kiszélesítette a gyulladásoos bélbetegségek kezelésének lehetőségeit. Ezek a kezelések határozottan megnövelik a biológiai terápiára alkalmas betegek életminőségét, hiszen a betegek remisszióban töltött ideje nő, valamint a kortikoszteroidok és immunszuppresszáns készítmények okozta nem kívánatos hatásoktól sem alakulnak ki. A modern terápiák azonban új kockázatokat is hordoznak magukban (pl.: malignitás, fertőzés) és igen költséges kezelésnek minősülnek, ezért megfelelően képzett és tapasztalt szakember szükséges a kezelés megkezdéséhez és monitorozásához [11, 37, 38].

Sebészi kezelés

A Crohn-betegek 50-80%-ában, míg a CU betegek 20-30%-ában elkerülhetetlen a műtéti beavatkozás a diagnózist követő 5-10 éven belül. A CU betegek esetében a műtéti beavatkozás (colectomia, átmeneti ileostoma) teljes gyógyulást eredményezhet. A Crohn-betegség sebészi beavatkozásai elsősorban a szövődmények kezelésében játszanak szerepet, melyek egyes eseteiben a vékonybél nagy részének eltávolítása következtében rövid

bél szindróma (*short bowel syndrome*, SBS) alakul ki. Ez a csökkent folyadék és tápanyag felszívódással járó állapot a gyulladásoos bélbetegségekhez hasonlóan élethosszig tartó gyógyszeres és táplálásterápiát igényel [39, 40].

Komplementer és alternatív medicina

A gyulladásoos bélbetegségek jellegéből fakadóan, továbbá a hagyományos orvoslás korlátai következtében nem meglepő, hogy a betegek nagy hányada fordul a komplementer és alternatív medicina körébe tartozó gyógymódok felé.

A felnőtt betegek körében 11-60%, míg a pediátriai betegek esetében 6,7-72% között mozoghat a konvencionális terápiát kiegészítő vagy helyettesítő gyógymódok alkalmazása. A gyulladásoos bélbetegségek esetében a fellángolások kiszámíthatatlansága és megelőzhetőségének nehézsége folytán a betegek elvesztik „kontroll érzetüket”. Emellett tovább ronthatja a hagyományos orvoslásba vetett hitüket, hogy a kezelésüket érintő kérdések nagy része kizárólagosan az orvos irányítása alá tartozik. A komplementer és alternatív medicina körébe tartozó módszerek, gyakran talán megtévesztő módon, éppen ezt az „irányítás érzetet” biztosítják a betegek számára.

VI. táblázat

A gyulladássos bélbetegségben szenvedő betegek által gyakran alkalmazott komplementer és alternatív összetevők és az alkalmazásukra vonatkozó bizonyítékok [39, 43, 44, 45, 46]

Komplementer és alternatív terápiás összetevő/eljárás	Vizsgált kimenet	Eredmények
Probiotikumok [44, 45, 47, 48, 49, 50]	Remisszió indukció és fenntartás CD-ben és CU-ban.	Nincs elegendő bizonyíték. További vizsgálatok szükségesek.
Boswellia Serrata (Tömjénfa) [51]	Remisszió fenntartása CD-ben.	Jól tolerálható. A placebóval egyenértékű hatékonyság.
Omega-3-zsír-sav (halolaj)[52, 53]	Remisszió fenntartása CD-ben és CU-ban.	Nincs bizonyíték. További vizsgálatok szükségesek.
Aloe vera [54]	Remisszió indukció aktív CU-ban.	A placebónál gyakrabban okozott remissziót, a szövettani betegség aktivitást csökkentette. Biztonságos. További értékelés szükséges.
Artemisia absinthium [55, 56]	Szteroid spóroló hatás CD-ben.	Szteroid spóroló hatás. Jótékony hatás a kedélyállapatra és az életminőségre is.
Búzafülű (Triticum aestivium) [57]	Aktív, distalis CU kezelése.	Hatékony és biztonságos önmagában vagy adjuváns terápiaként.
Kurkumin [58]	Remisszió fenntartása CU-ban.	Biztonságos és hatékony lehet a remisszió fenntartásában, mint kiegészítő kezelés, 5-ASA kezeléssel remisszióban tartott betegség esetén.
Enterális táplálás (folyékony tápszerek) [59]	Remisszió fenntartása CD-ben.	A kiegészítő enterális táplálás lehet, hogy hatékony a remisszió fenntartásában CD-ben.
Bélféreg [60]	Remisszió indukció CD-ben és CU-ban.	Nincs elegendő bizonyíték a hatékonyság és biztonságosság vonatkozásában. További vizsgálatok szükségesek.

A gyulladássos bélbetegek által leggyakrabban alkalmazott kiegészítő vagy helyettesítő eljárások és termékek a különböző növényi eredetű készítmények, a diétás változtatások (probiotikumok, diétás megkorlátozások), a homeopátia, valamint a Hagyományos Kínai Orvoslás köréből kerülnek ki. Az egyre elterjedtebb használatuk felhívja a figyelmet a nyugati orvoslás hiányosságaira (betegségközpontúság, hiteles információ hiánya a kiegészítő és alternatív terápiákat érintő kérdésekben stb.) és újabb kihívások elé állítja az egészségügyi ellátórendszert [41, 42, 43].

A betegek megfelelő kikérdezése, a beteg által alkalmazott egyéb eljárások és termékek medikációs rendszerben történő rögzítése, az esetleges nem kívánatos hatásokra, kölcsönhatásokra történő figyelmeztetés és az e tárgykörbe tartozó eljárásokról, módszerekről és termékekről való hiteles tájékoztatás szükségessége vitathatatlan [43, 44, 45, 46] valamennyi egészségügyi dolgozó számára. A betegek által gyakran alkalmazott komplementer és alternatív gyógymódok aktív összetevőit és az alkalmazásukra vonatkozó bizonyítékokat a VI. táblázat tartalmazza.

Összefoglalás

A gyulladássos bélbetegségek mint krónikus gyulladássos kórképek egyre nagyobb arányban érintik a populációt a fejlett és a fejlődő országokban egyaránt [1, 2]. Szisztémás betegség lévén a beteg különböző intestina-

és extraintestinalis tünetekkel jelentkezhet a gyógyszer-tárban, így a betegség felismerésében betöltött segítő szerep mellett a már diagnosztizált betegek vényköteles és vény nélküli gyógyszeres terápiájának menedzselése is feladata a gyógyszerészeknek. A vényköteles készítményekkel kapcsolatos teljes körű tájékoztatás és terápia követés a terápia-optimalizálás egyik kulcseleme.

A célzott terápiával nem csillapítható tünetek és kellemtelenségek esetén a vény nélküli készítményekkel és az életmóddal kapcsolatos gondozási ismeretek a gyógyszeres terápia eredményességét növelő hatásán túl a betegek életminőségét is javítják. Ezen gondozási ismeretek összefoglalását egy következő közleményünk mutatja be.

IRODALOM

- Banai J.: IME 3(10), 19-21 (2005). – 2. Boda, Bakó: Klinikai alapismeretek főorvos és gyógyszerészhallgatóknak. Medicina, Budapest (2001) 212-224. – 3. Karlinger, Györke, Makó: LAM 11(10), 644-645 (2001). – 4. Danese, Fiochi: World J Gastroenterol 12(30), 4807-4812 (2006). – 5. Hankó B., Hankó Z.: Gyógyyszerészet 53, 285-287, 290-295 (2009). – 6. Martins, N.B., Peppercorn, M.A.: Am J Manag Care. 10, 544-552 (2004). – 7. Louis E et al.: Gut 49, 777-782 (2001). – 8. A felnőttkori Crohn-betegség diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási protokollja. 2010. – 9. Silverberg et al.: Can J Gastroenterol 19(Suppl): 5A-36A (2005). – 10. Rutgeerts et al.: N Engl J Med. 353(23), 2462-76 (2005). – 11. MSD Orvosi kézikönyv a családban Melánia kiadó (1998) szerk.: Berkow R. – 12. Baumgart, D.C.: Deutsches Arzteblatt International 106(8), 123-33 (2009). – 13. Loftus EV Jr.: Gastroenterol 126(6), 1504-17 (2004). –

14. *Lakatos L.*: A gyulladásoos bélbetegségek epidemiológiája. Csolnoky Ferenc Kórház, Veszprém Belgyógyászati centrum SZTE Speciális Kollégium Szeged, 2010 Szept. – 15. *Fracp W.J. et al.*: *Inflamm Bowel Dis* 16(9), 1550–1556 (2010). – 16. *Molodecky N.A. et al.*: *Gastroenterol* 142(1), 46–54 (2012). – 17. *Cosnes et al.*: *Gastroenterol* 40, 1785–1794 (2011). – 18. *Sands B.E., Grabert, S.*: *Medicine and Health*. 92(3), (2009). – 19. *Peppercorn, M.A., Cheifetz, A.S.*: Definition, epidemiology, and risk factors in inflammatory bowel disease. UpToDate.com Jan 12, 2015. – 20. *Müller, K.E., Lakatos, P.L., Papp, M., Veres, G.*: Incidence and Paris Classification of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Hindawi Gastroenterology Research and Practice* Volume March 2014. – 21. *Nahidi, L. et al.*: Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Mechanistic Approach to Investigate Exclusive Enteral Nutrition Treatment. *Hindawi Scientifica* Volume May 2014. – 22. *Sommeren S.V., Weersma, R.K.*: *European Gastroenterology and Hepatology Review* 6(1), 8–10 (2010). – 23. *Yi-Zhen Zhang, Yong-Yu Li*: *World Journal of Gastroenterology* 20(1), 91–99 (2014). – 24. *Bringiotti, R. et al.*: *World Journal of Gastroenterology* 20(1), 91–99 (2014). – 25. *Hold, G.L., Smith, M., Grange, C.*: *World Journal of Gastroenterology* 20(5), 1192–1210 (2014). – 26. *Colman, R.J., Rubin, D.T.*: *Journal of Crohn's and Colitis* 8, 1569–1581 (2014). – 27. *Kucharzik, T., Maaser, C., Lügering, A.*: *Inflamm Bowel Dis* 12, 1068–1083 (2006). – 28. *Baumgart, D.C.*: *Deutsches Arzteblatt International* 106(8), 123–33 (2009). – 29. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Inflammatory bowel disease: a global perspective*. June 2009. – 30. *Miheller P., Nagy F.*: *LAM* 18(1), 47–50 (2008). – 31. *Carter, M.J. et al.*: *Gut* 53(Suppl V):v1–v16 (2004). – 32. *Löwenberg, M., D'Haens, G.*: *European Gastroenterology and Hepatology Review* 7(4), 218–23 (2011). – 33. *Mowat C. et al.*: *Gut*. 60(5), 571–607 (2011). – 34. *Miheller P.*: *LAM* 19(8–9), 515–522 (2009). – 35. *Bernstein et al.*: *Cancer Risk in Patients with Inflammatory Bowel Disease. A Population-Based Study*. *CANCER* February 15, 2001 Vol 91 N 4. – 36. *Cummings, J.R.F., Keshav, S., Simon P.L., Travis.* *BMJ* 336, 1062–1066 (2008). – 37. *Dignass, A. et al.*: *Journal of Crohn's and Colitis* 4, 28–62 (2010). – 38. *Dignass, A. et al.*: *Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management*. *Journal of Crohn's and Colitis* (3 September 2012). – 39. *Owczarek et al.*: *Pol Arch Med Wewn.* 119(1–2), 84–8 (2009). – 40. *Walker, R., Whittlesea, C.*: *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. Fifth Edition. 2012. Elsevir. – 41. *Hilsden, R.J. et al.*: *Inflamm Bowel Dis* 17, 655–662 (2011). – 42. *Radnai A.*: A bélbetegségek pszichoszociális háttere. *Orvosilapok.hu/magyar-orvos-2009-09-29*. – 43. *Langmead, L., Rampton, D.S.*: *Aliment Pharm Therap* 23, 341–349 (2006). – 44. *Joos, S.*: *Chin J Integr Med* 17(6), 403–409 (2011). – 45. *Weizman, V. et al.*: *Aliment Pharm Therap*. 35(3), 342–349 (2012). – 46. *Abitbol, V., Lahmek, P., Buisson, A.*: *Eur J Gastroen Hepat.* 26, 3 (2014). – 47. *Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK.*: Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD006634. – 48. *Rolfé V.E., Fortun P.J., Hawkey C.J., Bath-Hextall F.J.*: Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD004826. – 49. *Naidoo, K., Gordon, M., Fagbemi, A.O., Thomas, A.G., Akobeng, A.K.*: Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 12. Art. No.: CD007443. – 50. *Mallon, P.T., McKay, D., Kirk, S.J., Gardiner, K.*: Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD005573. – 51. *Holtmeier et al.*: *Inflamm Bowel Dis* 17(2), 573–582 (2011). – 52. *Turner, D., Zlotkin, S.H., Shah, P.S., Griffiths, A.M.*: Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD006320. – 53. *Turner, D., Steinhart, A.H., Griffiths, A.M.*: Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD006443. – 54. *Langmead, L., Feakins, R.M., Goldthorpe, S., Holt, H., Tsironi, E., De Silva, A., Jewell, D.P., Rampton, D.S.*: *Aliment Pharmacol Ther.* 19(7), 739–47 (2004). – 55. *Krebs, S., Omer, T.N., Omer, B.*: *Phytomedicine*. 17(5), 305–9 (2010). – 56. *Omer, B., Krebs, S., Omer, H., Noor, T.O.*: *Phytomedicine*. 14(2–3), 87–95 (2007). – 57. *Ben-Arye, E., Goldin, E., Wengrower, D., Stamper, A., Kohn, R., Berry, E.*: *Scand J Gastroenterol.* 37(4), 444–9 (2002). – 58. *Garg, S.K., Ahuja, V., Sankar, M.J., Kumar, A., Moss, A.C.*: Curcumin for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD008424. – 59. *Akobeng, A.K., Thomas, A.G.*: Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD005984. – 60. *Garg, S.K., Croft, A.M., Bager, P.*: Helminth therapy (worms) for induction of remission in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD009400. DOI: 10.1002/14651858.CD009400.pub2 – 61. www.ogyi.hu – 62. www.fda.gov – 63. <http://www.ema.europa.eu>

VIDA, R.GY., LUKÁCS D., VÉGH, A., FITTLER A.: **About chronic inflammatory disorders Part I.**

The chronic inflammatory disorders such as inflammatory bowel diseases are affecting the growing proportion of the population both in developed and developing countries. Patients may present in the pharmacy with intestinal and extraintestinal symptoms as these diseases affect the whole body. Therefore, beside the pharmacists' supporting role in the identification of the diseases, we should not forget our role in the therapeutic management (Prescription only medications and OTC medications) of diagnosed patients. Optimization of the therapy with comprehensive therapeutic information and regular follow up should be implemented. In case of the discomforts that cannot be alleviated by the targeted therapy the recommended lifestyle modification strategies and the dispensed over-the-counter products may improve quality of life. The promotion of safe use of the different complementary and alternative medicine (CAM) products and approaches is also the part of the pharmaceutical care in this patient group. The detailed description of the pharmacists' role in the care of inflammatory bowel disease patients will be introduced in a following publication.

PTE ÁOK Gyógyszerészeti Intézet, 7624 Pécs, Honvéd u. 3.

A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatóak

