

Akutní perikarditida jako nežádoucí účinek mesalazinu

Dominika Hajdu¹, František Šinčl², Ján Úrge², Vlastimil Procházka²

¹Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

²2. interní klinika LF UP a FN Olomouc

Perikarditida se u pacientů s idiopatickými střevními záněty může vyskytnout jako extraintestinální projev základního onemocnění nebo jako nežádoucí účinek léčby. Tato kazuistika popisuje případ akutní perikarditidy, indukované mesalazinem u pacienta s ulcerózní kolitidou. 37letý muž byl hospitalizován pro bolesti na hrudi a febrilie do 38 stupňů. Zhodnocením výsledků echokardiografie, EKG a laboratorních vyšetření byl stav uzavřen jako akutní perikarditida. Tři týdny před začátkem potíží byla pro manifestaci ulcerózní kolitidy zahájena terapie mesalazinem. Bylo vysloveno podezření na nežádoucí účinek mesalazinu, proto byl vysazen a byla zintenzivněna terapie kortikoidy. Během 5 dnů došlo k ústupu klinických potíží a normalizaci laboratorních parametrů zánětu. Anamnesticky bylo zjištěno, že před 11 lety pacient prodělal akutní perikarditidu za stejných okolností – po exacerbaci ulcerózní kolitidy a zahájení léčby preparátem mesalazinu; i tehdy došlo k rychlému ústupu potíží po vysazení terapie.

Klíčová slova: nežádoucí účinky léků, akutní perikarditida, mesalazin, ulcerózní kolitida.

Acute pericarditis as an adverse effect of mesalazine

Pericarditis in patients with inflammatory bowel disease may appear as an extraintestinal manifestation or as an adverse effect of treatment. 37-year-old male with active ulcerative colitis was admitted to hospital with chest pain, fever and ECG changes in limb and precordial leads and increased CRP plasma level. Three weeks before initiation of complaint, treatment with mesalamine and methylprednisolone was started. Ulcerative colitis was diagnosed by colonoscopy and histology. Adverse effect of mesalamine treatment was suspected, mesalamine was discontinued, dose of methylprednisolone was increased and azathioprine was added. Few days later chest pain and laboratory marks of inflammation disappeared. This case was second episode of pericarditis in this patient, the first one being 11 years ago. After withdrawal of mesalamine the clinical signs of pericarditis disappeared too.

Key words: drug adverse effects, acute pericarditis, mesalazine, ulcerative colitis.

Klin Farmakol Farm 2009; 23(1): 44–45

Mesalazin je léčivo ze skupiny aminosalicylátů, běžně používané v terapii idiopatických střevních zánětů. Je obvykle dobře tolerován, mimo jiné i proto, že je podáván v lékových formách, které pomalu uvolňují účinnou látku v gastrointestinálním traktu. Systémová absorpce mesalazinu je velmi variabilní a pohybuje se u perorálních lékových forem mezi 30–50%. Mezi jeho nežádoucími účinky dominují bolesti hlavy a gastrointestinální obtíže jako jsou nauzea, průjemy a bolesti břicha, někdy bývají zaznamenány i alergické reakce. Ostatní nežádoucí účinky jsou považovány za vzácné. Může se jednat o intersticiální nefritidu, různé hematotoxické reakce, poškození jaterního parenchymu, myalgie nebo artralgie, neuropatie, akutní pankreatitidu a lupus-like syndrom (1). Mezi ojediněle popisované nežádoucí účinky na srdce patří myokarditida a perikarditida. První případ kardiálních nežádoucích účinků mesalazinu byl popsán v roce 1989 (2) a hned v roce 1990 byl publikována kazuistika myokarditidy s úmrtím pacienta na komorovou fibrilaci (2). Od té doby bylo publikováno několik desítek podobných případů.

Popis případu

Do Fakultní nemocnice v Olomouci byl praktickým lékařem odeslán 37letý muž s pět dnů trvající intermitentní, na poloze a respiraci závislou bolestí na hrudi a febriliemi do 38 °C. Anamnesticky bylo zjištěno, že pacient je léčen pro ulcerózní kolitidu, před 11 lety prodělal první ataku obtíží, které po léčbě ustoupily; poté již obtíže neměl, až tři týdny před přijetím byl pro průjemy s váhovým úbytkem 8 kg a bolesti břicha koloskopicky vyšetřen s diagnózou akutní exacerbace ulcerózní kolitidy. Byla zahájena léčba mesalazinem (Pentasa tbl) 4 × 2 g, pro nedostatečný účinek byl 5 dnů před přijetím přidán methylprednisolon (Medrol tbl) v dávce 32 mg jednou denně. Dále pacient užíval rifaximin (Normix tbl) 3 × 2 tbl, omeprazol (Apo-Ome cps) 20 mg 1 × denně a Tbl. KCL 3 × 1.

Fyzikálním vyšetřením byla zjištěna tachykardie 90/min a poslechově třecí perikardiální šelest slyšitelná v oblasti prekordia. Na vstupním EKG byl sinusový rytmus, PQ (0,08 s), QS aVR, rS III, V1, 1 mm descendentní deprese ST I, aVL a V4–V6. Rtg vyšetření hrudníku bylo bez pato-

logických změn. Laboratorní vyšetření ukázala zvýšenou sedimentaci 100/hod, leukocytózu $23 \times 10^9/l$, trombocytózu $522 \times 10^9/l$, sérové NT-proBNP 4300 ng/l (norma do 125 ng/l), troponin T 0,05 mcg/l (norma do 0,03 mcg/l), CRP 199 mg/l (norma do 5 mg/l). Ostatní výsledky laboratorních vyšetření byly normální. Nález při transtorakální echokardiografii byl zhodnocen jako normální, pouze s diastolickou dysfunkcí s poruchou diastolické relaxace levé komory s ejekční frakcí 55%.

Bylo vysloveno podezření na akutní perikarditidu asociovanou s exacerbací ulcerózní kolitidy a pacient byl hospitalizován. Podávání mesalazinu bylo přerušeno pro možnou souvislost se vznikem perikarditidy. Podrobnější anamnézou a ze starší dokumentace bylo zjištěno, že před 11 lety pacient prodělal perikarditidu při první atace ulcerózní kolitidy, která se rozvinula v souvislosti s nasazením jiného přípravku mesalazinu (Salozinal). Po vysazení léku tehdy perikarditida ustoupila, střevní zánět taktéž a pacient až do současnosti neužíval žádnou léčbu a ani neměl žádné potíže.

Etiologie nynější ataky akutní perikarditidy byla z tohoto důvodu vyhodnocena jako pravděpodobně poléková, indukovaná mesalazinem. Za hospitalizace byla zintenzivněna léčba glukokortikoidy (Solu-medrol i. v. 80 mg jednou denně po dobu 3 dnů), byl nasazen azathioprin (Imuran tbl) 3 × 50 mg a ciprofloxacin i. v. (Ciphin inf) 200 mg každých 12 hodin. Během 5 dnů došlo k ústupu klinických potíží a laboratorních známek zánětu. Kontrolní elektrokardiografické vyšetření ukázalo sinusový rytmus s frekvencí 62/min, PQ 0,08, QRS 0,08, descendentní deprese ST do 0,5 mm I, aVL, ploše negativní T ve V I, II, aVL, aVF, V4–V6. Echokardiogram byl zcela normální.

Během dalšího týdne došlo k normalizaci všech laboratorních parametrů, pacient neměl žádné obtíže, frekvence stolice jednou denně při léčbě azathioprinem v dávce 50 mg 3 × denně a methylprednisolonem 32 mg denně per os. Po dobu dalších 6 měsíců byl pacient zcela bez obtíží, přibral 8 kg a dávky léčiv byly postupně snižovány.

Diskuze

Uvedený případ demonstruje poměrně vzácnou situaci, kdy byla poléková etiologie prokázána opakovanou expozicí jedné účinné látky ve dvou různých přípravcích. Diagnostika podobných nežádoucích účinků léčiv je velmi obtížná, neboť nejsou k dispozici specifická vyšetření prokazující polékovou etiologii. Diagnóza se proto stanovuje na základě vyloučení jiných příčin stavu, časové souvislosti s podáváním léku, ústupem obtíží po vysazení a novém vzplanutí potíží při reexpozici podezřelým léčivem.

V tomto případě je navíc diagnostika ztížena skutečností, že perikarditida a myokarditida patří mezi extraintestinální manifestace idiopatických střevních zánětů, takže vyloučení jiných příčin stavu není při nasazení léku za exacerbace základního onemocnění možné.

V dostupných publikacích na toto téma převažují jednotlivé kazuistiky, výjimkou je práce švýcarských autorů, která je souhrnem publikovaných kazuistik. V této práci Kupferschmidt

et al. analyzují 68 případů pacientů s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou nemocí, kteří prodělali jednu nebo více epizod perikarditidy nebo myokarditidy (4). Ve starších dokumentovaných případech nebyl podle autorů vztah mezi užíváním léku a perikarditidou jasný. Perikarditida ale nebyla u všech případů asociována s vysokou aktivitou střevního onemocnění. Ve většině případů terapie kortikoidy vedla k uzdravení. V případech polékové perikarditidy bylo postačující vysazení terapie 5–ASA.

Ishikawa et al. (5) popsali vznik akutní perikarditidy 2 týdny po zahájení terapie mesalazinem u sedmnáctiletého muže s ulcerózní kolitidou. Poléková etiologie byla v tomto případě prokázána opětovným vznikem potíží 6 hodin po opakovaném podání mesalazinu 3 týdny po ústupu první ataky perikarditidy. Autoři se na základě svého pozorování i analýzy některých předchozích publikovaných případů domnívají, že patofyziologicky může jít o časnou reakci přecitlivělosti, která je utlumená současným nasazením kortikoidů, a proto se poprvé projevila s dvoutýdenním odstupem. V našem případě sice také došlo k rozvoji symptomů až po třítydenním podávání mesalazinu, avšak léčba kortikoidy byla zahájena až 5 dnů před nástupem obtíží.

Naproti tomu případ, popisovaný Doganayem et al. (6), je zajímavý tím, že k rozvoji perikarditidy spojené s poškozením myokardu došlo 10. den léčby mesalazinem, aniž by pacient užíval léky s imunosupresivním účinkem. Myoperikarditida odezněla po vysazení mesalazinu bez jakékoliv farmakoterapie. Také u našeho pacienta diastolická dysfunkce levé komory při vstupním echokardiografickém vyšetření spolu se slabě pozitivním troponinem a elevovaným NT-proBNP poukazuje na mírné indukované postižení myokardu v rámci předpokládané myoperikarditidy. Jednoznačně prokázat postižení myokardu by bylo možné endomyokardiální biopsií nebo pomocí MR myokardu metodou postkontrastního syacení (fenomén delayed enhancement). Vzhledem ke krátkému a mírnému průběhu onemocnění se tato vyšetření neprováděla.

Závěr

Závěrem lze tedy konstatovat, že perikarditida, někdy provázená myokarditidou, může být u pacientů s idiopatickými střevními záněty jak komplikací základního onemocnění, tak i nežádoucím účinkem léčby mesalazinem. Na polékovou etiologii je třeba pomyšlet především tehdy, objeví-li se během prvních týdnů po nasazení mesalazinu. Mechanismus tohoto nežádoucího účinku je zatím nejasný, stejně tak zatím nejsou k dispozici specifické laboratorní testy, které by prokázaly polékovou etiologii. Reexpoziční testy jsou vzhledem k možnému závažnému průběhu tohoto nežádoucího účinku příliš nebezpečné, a proto je v případě pochybností vhodné se dalšímu podávání mesalazinu spíše vyhnout. Základem léčby je okamžité přerušení podávání mesalazinu, což by v méně závažných případech mohlo postačovat, v závažnějších je obvyklé podání glukokortikoidů.

Zpracováno s podporou výzkumného záměru MSM 6198959216.

Literatura

1. Reynolds JEF (Ed.) Martindale's Extra Pharmacopoeia. 34th Edn. The Pharmaceutical Press, London, 2005.
2. Agnholt J, Sørensen HT, Rasmussen SN, Gøtzsche CO, Halquier P. Cardiac hypersensitivity to 5-aminosalicylic acid. *Lancet* 1989; 1(8647): 1135.
3. Kristensen KS, Høegholm A, Bohr L, Friis S. Fatal myocarditis associated with mesalazine. *Lancet* 1990; 335(8689): 605.
4. Kupferschmidt H, Langenegger T, Krähenbühl S. (Pericarditis in chronic inflammatory bowel disease: underlying disease or side effects of therapy? Clinical problem solving). *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126(50): 2184–2190.
5. Ishikawa N, Imamura T, Nakajima K, et al. Acute pericarditis associated with 5-aminosalicylic acid (5-ASA) treatment for severe active ulcerative colitis. *Intern Med* 2001; 40(9): 901–904.
6. Doganay L, Akinci B, Pekel N, Simsek I, Akpinar H. Mesalazine-induced myopericarditis in a patient with ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis.* 2006 Mar; 21(2): 199–200.

MUDr. Dominika Hajdu

Ústav farmakologie LF UP a FN
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
Dominika.Hajdu@seznam.cz