

# Možnosti medikamentózní léčby u Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, ISCARE Lighthouse a 1. LF UK, Praha

Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK, Praha

Základ farmakoterapie idiopatických střevních zánětů (IBD) tvoří aminosalicyláty, kortikoidy, imunosupresiva a v poslední době také biologická léčba. Aminosalicyláty (sulfasalazin, mesalazin) jsou vhodnými léky pro útočnou a udržovací léčbu nemocných s mírně až středně aktivní ulcerózní kolitidou (UC). U ohrazených tvarů této nemoci se podávají lokálně ve formě čípků nebo rektálních nálevů, event. pěny. U nemocných s rozsáhlým postižením tlustého střeva je vhodná perorální terapie event. v kombinaci s lokální léčbou. Význam aminosalicylátů v terapii Crohnovy nemoci (CN) je v poslední době poněkud menší než tomu bylo dříve. Využívají se především v profylaktické léčbě recidivy CN po provedené střevní resekci. Glukokortikoidy se systémovým účinkem mají mocný protizánětlivý efekt a jsou využívány v perorální nebo parenterální léčbě u nemocných s těžším průběhem ulcerózní kolitidy a Crohnovy nemoci. Jejich dlouhodobé podávání je však zatíženo vysokým rizikem závažných nežádoucích účinků, jejichž intenzita narůstá s dávkou a délkou podávání. Ukázalo se, že glukokortikoidy nemají význam v prevenci relapsu IBD. Topické steroidy (budesonid) jsou první terapeutickou volbou u ileocékální formy CN s mírnou až střední aktivitou. Imunosupresiva, především tiopuriny, jsou indikována v terapii chronicky aktivních forem IBD, u některých mimostřevních projevů a v léčbě fistulující Crohnovy nemoci. V praxi jsou především využívána pro jejich tzv. kortikosteroidy šetřící efekt. Od počátku milénia byla do terapie střevních zánětů zavedena biologická léčba. Jedná se o podávání chimérické nebo kompletně humánní protilátky, která je namířena proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa, který je uvolňován do tkání a tělesných tekutin z aktivovaných leukocytů v průběhu zánětlivé reakce. U 80 – 90 % nemocných s IBD, kteří nereagovali na konvenční terapii kortikosteroidy a imunosupresivy, vede biologická terapie k významnému zlepšení stavu nebo dosažení remise.

**Klíčová slova:** Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, aminosalicyláty, glukokortikoidy, imunosupresiva, biologická léčba.

## Drug treatment options for Crohn's disease and ulcerative colitis

The options of medicamentous therapy in Crohn's disease and ulcerative colitis aminosalicylates, corticosteroids, immunosuppressants, and recently also biological therapy are the mainstays of pharmacotherapy of inflammatory bowel diseases (IBD). Aminosalicylates (sulphasalazine, mesalazine) are essential drugs for both induction and maintenance treatments of patients with ulcerative colitis. They are administered orally, in limited disease they may also be administered locally in the form of suppositories or enemas or rectal foams. Corticosteroids with systemic effect have a strong anti-inflammatory effect and are used in oral or parenteral therapy in patients with a severe course of Crohn's disease and ulcerative colitis. Treatment with corticosteroids is burdened with a risk of serious adverse effects the intensity of which increases with the dose and duration of administration. It has been shown, that corticosteroids have no effect as a maintenance therapy in preventing the relapse of IBD. The topical steroid (budesonide) is the first choice of therapy in patients with ileocaecal Crohn's disease with a mild to moderate inflammatory activity. Immunosuppressants, particularly thiopurines, are indicated in the treatment of chronically active course of IBD, in the case of some extraintestinal manifestations, and in patients with perianal fistulating Crohn's disease. They are used particularly in practice due to its corticosteroids-sparing effect. In the last ten years, the options of medical treatment for IBD have been broadened by biological therapy (infliximab and adalimumab). There are chimeric or human immunoglobulins target to the tumor necrotising factor alpha, which is released from activated leucocytes during inflammatory pathway in tissue or into circulation. In a high proportion of patients (80%-90%) unresponsive to conventional treatment with corticosteroids and immunosuppressants, are significantly improved after biological therapy has been started.

**Key words:** Crohn's disease, ulcerative colitis, aminosalicylates, corticosteroids, immunosuppressants, biologicals.

Med. praxi 2011; 8(9): 360–363

Idiopatické střevní záněty (IBD-inflammatory bowel diseases), Crohnova choroba a ulcerózní kolitida jsou imunitně zprostředkovaná, chronická, zánětlivá onemocnění střev, která řadíme mezi civilizační nemoci. Tyto choroby se objevují především u mladých osob, nejčastěji ve třetím a čtvrtém deceniu. Incidence IBD se v posledních dvaceti letech ve vyspělých zemích západní Evropy významně zvýšila. V případě Crohnovy nemoci je incidence v závislosti na geografické poloze státu

udávána 4–10 a ulcerózní kolitidy 8–20. Souhrnná prevalence obou chorob je odhadována v ekonomicky vyspělých zemích na 270–380 pacientů na 100 000 obyvatel. Příčina vzniku obou nemocí není známa. Nejvíce přijímanou představou je, že IBD vznikají v rámci porušené reakce imunitního systému, střeva na fyziologickou mikrobiální flóru, kterou mylně považuje za patogenní bakterie a tím indukuje zánětlivou reakci, která ve svém důsledku vede k destrukci střevní tkáně (1, 2).

CN a UC nejsou v současné době žádnou medikamentózní terapií definitivně vyléčitelné. Naštěstí u většiny pacientů umožňuje podávaná terapie potlačit vedoucí projevy nemoci a zabránit vzniku komplikací, a také zajistit dobrou kvalitu života. Z těchto důvodů musí být medikamentózní léčba dlouhodobá a často také kombinovaná. Medikamentózní terapii u střevních zánětů musíme rozdělit do dvou kategorií. První představuje tzv. indukční léčba, která má za cíl

co nejrychleji snížit zánětlivou aktivitu a zajistit promptní ústup klinických, laboratorních a endoskopických známek aktivity nemoci. Druhou variantou je dlouhodobá udržovací terapie, která je zaměřena na recidivy návratnosti subjektivních i objektivních projevů nemoci. Pro indukční fázi léčby využíváme aminosalicyláty, antibiotika, kortikoidy, antibiotika a biologickou léčbu. Pro dlouhodobou terapii k udržení remise jsou vhodné aminosalicyláty, imunosupresiva a biologika. U žádného léku není jednoznačně vysvětlen přesný mechanismus protizánětlivého účinku. Nutné je zdůraznit, že vedle medikamentózní léčby je nedílnou součástí komplexní péče o nemocné s IBD také léčba nutriční a chirurgická (4, 5).

### A: Aminosalicyláty

Sulfasalazin a mesalazin jsou základními léky pro účinnou a udržovací léčbu nemocných s ulcerózní kolitidou. Aminosalicyláty se uplatňují i v léčbě Crohnovy nemoci lokalizované na tračníku, lehké formy terminální ileitidy a v profylaxi recidivy onemocnění po ileocekální resekci.

#### A1: Diazosloučeniny obsahující mesalazin (sulfasalazin, balsalazid, olsalazin)

Sulfasalazin (salicyl-azo-sulfapyridin) byl ve třicátých letech minulého století připraven pro léčbu pacientů s revmatoidní artritidou, protože obsahuje antibakteriálně působící sulfonamid sulfapyridin a protizánětlivé působící 5-aminosalicylovou kyselinu (5-ASA, mesalazin). Až v roce 1976 bylo potvrzeno, že vlastní účinnou látkou u nemocných s UC je 5-aminosalicylová kyselina (mesalazin) a sulfapyridin slouží pouze jako nosič, který brání totálnímu vstřebání 5-aminosalicylové kyseliny v tenkém střevě. Po dosažení tlustého střeva je z molekuly sulfasalazinu účinkem bakteriálních azo-reduktáz uvolněn sulfapyridin, který je vstřebáván sliznicí GIT do enterohepatální cirkulace a 5-aminosalicylová kyselina, která působí protizánětlivě na sliznici tlustého střeva. Doporučená účinná perorální denní dávka sulfasalazinu tbl je 4–6 g, rozdělená ve dvou až čtyřech dílčích dávkách denně. V udržovací terapii se dlouhodobě podávají zhruba poloviční. Nevýhodnou sulfasalazinu je relativně častý výskyt nežádoucích účinků (cca 15–20 % pacientů) a horší snášenlivost (bolesti v epigastriu a nauzea) (6). Novější léčiva z této skupiny (balsalazid a olsalazin) nejsou v ČR dostupná.

#### A2: Léčiva uvolňující mesalazin z pH dependentního obalu

Mesalazin (5-ASA) byl do klinické praxe zaveden ve druhé polovině osmdesátých let mi-

nulého století. V současné době existuje několik podobných léčiv, které umožňují dosažení vysokých koncentrací účinné látky (5-ASA) do oblasti terminálního ilea a tlustého střeva v závislosti na pH střevního obsahu při pH-7 (Asacol tbl) a pH-6 (Salofalk tbl). Vedle perorálního podávání se mesalazin uplatňuje také v lokální terapii u ohraničených forem ulcerózní kolitidy ve formě čípků a nebo rektálních klyzmat, nebo pěny.

#### A3: Léčiva s postupným (řízeným) uvolňováním mesalazinu

Řízené uvolňování léčiva z mikrogranulí, které jsou obaleny etylcelulózou (Pentasa<sup>®</sup> tbl), zajišťuje koncentraci účinné látky i v horních částech trávicí trubice, kde je nízké pH intraluminálního obsahu a ve kterých se výše uvedená léčiva proto nemohou tolik uplatnit. Původní představa vysoké efektivity těchto druhů léčiv u nemocných s Crohnovou chorobou se později neukázala být přesvědčivá.

#### A4: MMX mesalazin

Novější léčiva ze skupiny aminosalicylátů využívají tzv. „MMX-konceptu“ (multi-matrix), jehož podstatou je, že mikrogranule obsahující 5-ASA jsou uloženy do hydrofilní a lipofobní matrix. V průběhu tranzitu trávicím ústrojím se uvedená léková vehikula mění v gel, ze kterého se pomalu, avšak kontinuálně, uvolňuje mesalazin. Cílem je dosáhnout vysokých koncentrací účinné látky na sliznici tlustého střeva a zabránit vstřebání léčiva v proximální části trávicího ústrojí. Tato léčiva umožňují podávat perorálně mesalazin jen v jedné nebo dvou denních dávkách (6). Bohužel v současné době není žádné z uvedených léčiv v ČR registrováno.

Účinnost aminosalicylátů je velmi dobrá u nemocných s mírnou a střední aktivitou ulcerózní kolitidy. Příznivý účinek léčby (remise a (nebo) zlepšení stavu) je dosahován u 80–90 % léčených během 4–6 týdnů. U pacientů s vysokou zánětlivou aktivitou, podávání aminosalicylátů obvykle nestačí a je nutné volit agresivnější způsob léčby. V udržovací terapii se aminosalicyláty uplatňují prakticky u všech nemocných s ulcerózní kolitidou, a to nejen k oddálení relapsu choroby, ale také se využívá jejich příznivý protinádorový vliv (chemoprevence). Na rozdíl od sulfasalazinu jsou mesalazinové preparáty velmi dobře snášeny a výskyt nežádoucích účinků je velmi nízký. Protizánětlivá účinnost je však u všech typů mesalazinů srovnatelná. V metaanalýze 9 kontrolovaných klinických zkoušek mesalazinu u nemocných s UC byla efektivita léčby vyjádřena indexem NNT (number needed to treat) 10 (CI 95 % 7–21) pro

dosažení remise a 4 (CI 95 % 3–6) pro dosažení zlepšení klinického stavu.

### B: Glukokortikoidy

#### B1: Glukokortikoidy se systémovým účinkem

Systémově působící kortikosteroidy (kortizol) byly do klinické praxe zavedeny již v polovině padesátých let minulého století a zásadně zlepšily prognózu pacientů s vysokou aktivitou ulcerózní kolitidy. Extrémně vysoká mortalita (36 %) ve čtyřicátých letech minulého století klesla na hodnoty pod 1 %. Až 90 % pacientů s vysokou aktivitou IBD, vykazuje příznivou klinickou odpověď na perorální nebo parenterální aplikaci kortikosteroidů. Systémové kortikosteroidy (metylprednisolon, prednison) se v indukční fázi léčby u obou nemocí podávají v dávce 0,5–1,0 mg/kg v perorální nebo parenterální aplikaci. Efektivita terapie je velmi vysoká, vyjádřená hodnotou indexu NNT = 2 (CI 95 % 1,4–5). Problém je v tom, že dlouhodobý efekt kortikosteroidů není tak příznivý a setrvalou odpověď po léčbě kortikosteroidy, která by byla delší než jeden rok, vykazuje pouze třetina nemocných. U zbylé části pacientů dochází ke ztrátě léčebné odpovědi nebo ke vzniku závislosti na podávání kortikoidů (kortikodependence). Hlavními limity kortikosteroidní léčby jsou mnohočetné a závažné vedlejší účinky, které jsou závislé na velikosti denní dávky a délce podávání léčiva. Cílem léčby kortikoidy je dosáhnout co nejrychleji navození klinické remise a během 3–4 měsíců terapii vysadit. Nebylo potvrzeno, že dlouhodobé podávání kortikosteroidů má význam v prodloužení bezpříznakového období a v prevenci relapsu Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy. U nemocných s postižením řítního kanálu využíváme kortikosteroidy ve formě magistraliter připravených čípků nebo mastí.

#### B2: Topicky působící glukokortikoidy

Topické kortikoidy (budesonid) jsou alternativou pouze pro omezený počet nemocných s mírnou a střední aktivitou Crohnovy nemoci v oblasti ileocekální. Protizánětlivý efekt dávky 9 mg budesonidu je srovnatelný s dávkou 20 mg Prednisonu. Hlavní význam topických steroidů spočívá v minimálních systémových projevech. U nemocných s ohraničeným tvarem ulcerózní kolitidy se topické (budesonid) nebo systémově působící kortikosteroidy (prednison, metylprednisolon) mohou uplatňovat také v lokální terapii ve formě klyzmat jako druhá volba při selhání lokální terapie aminosalicyláty. V současné době je na českém trhu již dostupný topický steroid

(budesonid) ve formě rektální pěny. Je zvláště výhodný při pacienty s horší tolerancí k léčbě rektálními nálevy.

## C: Imunosupresiva

Imunosupresivní terapie se začala více uplatňovat v terapii střevních zánětů od počátku devadesátých let minulého století. Hlavní indikace k podávání imunosupresiv jsou: Dlouhodobá aktivita nemoci, nemožnost ukončit nebo ztráta účinnosti terapie kortikosteroidy a některé recidivující mimostřevní projevy IBD (nodózní erytém, pyoderma gangrenozum a episkleritidy). V klinické praxi se využívají tiopuriny a v omezené míře metotrexát s kalcineurinové inhibitory (cyclosporin A, tacrolimus).

### C1: Tiopuriny

Azathioprin a 6-merkaptopurin jsou analoga purinových bází, které se inkorporují do nově tvořené nukleové kyseliny. Jejich přesný protizánětlivý mechanismus účinku není vysvětlen, předpokládá se významný vliv při indukci apoptózy aktivovaných T lymfocytů ve sliznici a submukóze střeva. Nevýhodou je pomalý nástup klinické odpovědi (2–9 měsíců). Proto nejsou tiopuriny vhodné ke zvládnutí akutního relapsu IBD, ale využívají se především jako dlouhodobá udržovací terapie u těch pacientů, u kterých byla remise dosažena pomocí systémových kortikosteroidů. Mají příznivý vliv na hojení píštělí u CN a potlačují některé mimostřevní projevy IBD (2). Doporučená denní dávka azathioprinu se pohybuje od 1,5 do 2,5 mg/kg a v případě 6-merkaptopurinu od 0,5 do 1,5 mg/kg. Tiopuriny jsou přínosem v léčbě pro cca 60 % nemocných s Crohnovou nemocí a/nebo ulcerózní kolitidou. Nežádoucí účinky léčby se vyskytují relativně často (cca u 20 % léčených) z nichž nejvýznamnější je poškození kostní dřeně (5–7 %) a možnost virových nebo oportunních infekcí (do 2 %) (2). Všichni nemocní na dlouhodobé imunosupresivní terapii musí být trvale klinicky a laboratorně monitorováni.

### C2: Metotrexát (MTX)

U menšího počtu nemocných s Crohnovou chorobou se používá MTX jako lék druhé volby při nesnášenlivosti nebo neúčinnosti tiopurinů. V případě ulcerózní kolitidy nebyla potvrzena dostatečná efektivita tohoto léčiva, a proto se v této indikaci nepoužívá. Hlavním důvodem k zavedení terapie MTX je kortikodependentní a chronicky aktivní Crohnova nemoc, udržení remise po indukční terapii kortikosteroidy. Obvyklá dávka je 25 mg parenterálně (s.c. nebo i.m.) 1x

týdně po dobu 3 měsíců a v případě příznivé odpovědi se doporučuje přechod na perorální léčbu 12,5–15 mg 1x týdně. Nežádoucí účinky při takovém režimu jsou velmi vzácné. K minimalizaci potenciálních vedlejších účinků při terapii MTX se doporučuje současné podávání kyseliny listové a absolutní zákaz konzumace alkoholu.

### C3: Kalcineurinové inhibitory

Cyklosporin A a tacrolimus se v poslední době používají méně než tomu bylo v minulosti. Svě místo mají jako záchranná terapie, resp. alternativa k chirurgickému výkonu při vysoké aktivitě ulcerózní kolitidy, která neodpovídá na několikadenní intravenózní podávání kortikoidů. Krátkodobý efekt i.v. podávaného cyklosporinu A je velmi vysoký a pohybuje se kolem 60–80%. Dlouhodobý pozitivní efekt léčby, charakterizovaný jako zabránění nutnosti chirurgického výkonu u nemocných s UC (kolektomie) je významně horší a je kolem 20 % léčených. V současné době je pro záchrannou terapii UC s vysokou aktivitou preferována biologická terapie (infiximab). Důvodem je vyšší bezpečnost a rychlý nástup účinků biologické léčby v této indikaci. Kalcineurinové inhibitory jsou indikovány u nemocných, kteří dosud nebyli léčeni imunosupresivní léčbou (tiopuriny). Pro pacienty, u kterých došlo k prudkému relapsu nemoci na imunosupresivní terapii přichází v úvahu biologická terapie nebo kolektomie. Tacrolimus se může využít také jako lokální terapie u nemocných s proktitidou neodpovídající na terapii aminosalicyláty a kortikosteroidy. U Crohnovy choroby jsou kalcineurinové inhibitory podávány velmi omezeně, a to u nemocných s komplikovanou perianální chorobou jako záchranná léčba při selhání terapie antibiotiky, imunosupresivy a biologií (6).

## D: Biologická léčba

Biologická terapie je novou léčebnou modalitou u IBD, která velmi rychle dosáhla širokého uplatnění v klinické praxi. Jde o podávání látek odvozených ze živých „biologických“ zdrojů. V případě Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se jedná o aplikaci imunoglobulinů zaměřených proti tumor nekrozuujícímu faktoru alfa (TNF  $\alpha$ ) (infiximab a adalimumab). Biologická terapie se velmi rychle rozvíjí a do klinické praxe byla již mimo země Evropské Unie zavedena další léčiva podobného mechanismu účinku, jako je certolizumab pegol, nebo zabraňující migraci leukocytů z vaskulárního poolu do tkáně natalizumab. V současné době jsou u nemocných s IBD testovány další molekuly se selektivním účinkem na trávicí trakt jako je vedolizumab.

### D1: Infiximab

Infiximab je monoklonální, chimerická protilátka IgG1, která se skládá ze 75 % z lidské a z 25 % z myši bílkoviny a je namířena proti solubilním nebo membránově vázaným receptorům TNF- $\alpha$ . V ČR je infiximab povolen k léčbě nemocných s ulcerózní kolitidou a Crohnovou nemocí (formy nemoci se střední a vysokou zánětlivou aktivitou) a u dětských pacientů starších šesti let. Indukční léčba infiximabem spočívá v podávání třech infuzí v týdnu 0,2 a 6 v dávce 5 mg/kg. Za 2–3 měsíce po zahájení indukčního režimu se provádí přeshetření pacienta a jsou-li zjištěny pozitivní, klinické, endoskopické nebo biologické známky odpovědi na podávanou léčbu, přechází se do dlouhodobého režimu udržovací terapie. Tato fáze léčby není jednoznačně časově ohraničena, její délka je přísně individuální v závislosti na závažnosti nemoci, předcházejícím průběhu, komplikacích a odpovědi na podávané infuze. Udržovací terapie je realizována podáváním infuzí 1x za 8 týdnů. Asi u 50 % nemocných, kteří příznivě reagovali, dochází v průběhu dlouhodobé léčby ke ztrátě odpovědi, kterou je možné vyřešit navýšením dávky nebo zkrácením intervalu podávaných infuzí. Tato tzv. optimalizace terapie je účinná u 75 % nemocných, u většiny z nich je možné se po čase vrátit k původnímu dávkování (4, 5, 7).

### D2: Adalimumab

Adalimumab je monoklonální, kompletně humánní protilátka IgG1 zaměřená proti TNF- $\alpha$ . V EU a ČR je povolen k léčbě Crohnovy nemoci u dospělých pacientů (3). Indukční fáze léčby se provádí podáváním vyšších dávek léku, zpravidla 160 mg s.c. v týdnu 0 a 80 mg s.c. v týdnu 2 a 40 mg v týdnu 4. U pacientů s dobrou klinickou odpovědí se přechází na udržovací terapii, která je realizována podáváním subkutánních injekcí léčiva 1x za 2 týdny. Délka dlouhodobé udržovací terapie není stanovena a je založena na stejných principech jako v případě infiximabu. Intenzifikace terapie adalimumabem znamená podávání léčiva v týdenních intervalech. Vzhledem k farmakokinetice léčiva není navýšení (zdvojnásobení dávky léku) považováno v současné době za vhodný postup.

Efektivita infiximabu a adalimumabu u Crohnovy nemoci ve fázi střední a vysoké aktivity je srovnatelná. Pozitivní klinická odpověď u dosud neléčených pacientů je vysoká a pohybuje se mezi 70–90 %. Remise nemoci lze očekávat u poloviny z nich. U dětských pacientů léčených infiximabem je klinická odpověď ještě vyšší než je tomu u dospělých pacientů. Biologická terapie se s výhodou používá také

v léčení komplikovaných perianálních píštělí v kombinaci s chirurgickou terapií. V současné době je snaha zařazovat na biologickou léčbu nemocné s nepříznivými prognostickými ukazateli časné a tak minimalizovat nevratné poškození trávicí trubice (stenózy, perforace). Jde o nemocné u nichž diagnóza CN byla provedena před dvacátým rokem života, mají extenzivní postižení tenkého střeva (více než 60 cm), perforující typ nemoci a vysokou aktivitu choroby již od doby diagnózy. Tento postup bývá označován jako „top-down“ postup nebo jako „časné akcelerovaná step-up léčba“.

U nemocných s ulcerózní kolitidou se využívá infliximab u chronicky aktivního průběhu, u pacientů kteří jsou závislí na podávání kortikoidů (kortikodependence) a u vysoké aktivity nereagují na intravenózní podávání kortikoidů jako záchranná léčba.

Primární neodpovídavost u naivní populace IBD pacientů není častá, pohybuje se kolem 10–15 % nemocných. Asi u 20 % se objeví nežádoucí účinky, pro které je potřeba biologickou terapii ukončit. V případě infliximabu polovinu z toho tvoří alergické reakce při opakovaném podávání. Kožní projevy jako jsou psoriasiformní erupce, virové, bakteriální a mykotické kožní infekty tvoří nejméně třetinu nežádoucích účinků. Závažné systémové infekce, jako je tuberkulóza nebo listerióza, jsou v našich podmínkách a při zavedeném screeningu vzácné (7).

## E: Antibakteriální léčba a probiotika

Mikrobiální flóra trávicího traktu u nemocných se střevními záněty vykazuje některé kvalitativní a kvantitativní odlišnosti, které jsou označovány souhrnným termínem střevní dysbióza. Abnormální reaktivita vůči bakteriálnímu obsahu se zdá být klíčovou v etiologii a patogenezi IBD. V určitých situacích může být cílená modifikace složení mikrobiální střevní flóry probiotiky, chemoterapeutiky a antibiotiky prospěšná a/nebo dokonce nevyhnutelná (sepe, hnisavé komplikace – píštěle a abscesy).

### E1: Probiotika

Z probiotik se uplatňuje monokultura nepatogenní *Escherichie coli* kmen Nissle 1917 jako lék druhé volby v udržovací terapii u nemocných s UC, kteří nesnáší sulfasalazin nebo mesalazin. U Crohnovy choroby se efektivita tohoto postupu nepotvrdila. U pacientů s ileopouchanální anastomózou (speciální rekonstrukční chirurgický výkon, který se provádí u nejtěžších nemocných s ulcerózní kolitidou) se využívá

směs několika probiotických kmenů v prevenci pouchitidy (zánětu ve vytvořeném vaku z tenkého střeva). Při léčení aktivity střevního zánětu se probiotika neukázala být efektivní.

### E2: Chemoterapeutika a antibiotika

Chemoterapeutika a antibiotika se využívají především u nemocných s Crohnovou chorobou (chinolony a nitroimidazoly), a to v léčbě lumenální i penetrující formy nemoci a také při léčení některých hnisavých komplikací (perineální a intraabdominální abscesy). Výhodou je promptní nástup účinku, nevýhodou krátkodobost příznivého účinku léčby a nutnost mnohatýdenního (6–12 týdnů) podávání. V případě ulcerózní kolitidy je antibiotická léčba postupem první volby u pouchitidy. Širokospektrální antibiotika indikovaná u nemocných s UC z jiného důvodu (např. infekty horních cest dýchacích) vyvolávají v drtivé většině případů zhoršení střevního zánětu, které je způsobeno superinfekcí *Clostridium difficile*. Jako nejvhodnější chemoterapeutika a antibiotika pro nemocné s IBD se jeví chinolony a makrolidy.

### Závěr

Crohnova nemoc a ulcerózní kolitida jsou značně heterogenní klinické jednotky, co do klinických projevů, závažnosti průběhu a odpovědi na medikamentózní léčbu. Volba optimální medikamentózní terapie vyžaduje individuální posouzení rozsahu, aktivity a dosavadního vývoje nemoci, předchozí léčby a respektování vůle poučeného pacienta. Ve většině případů zahájíme léčbu systémem postupného navyšování dávek a rozšiřování počtu protizánětlivých léků z jiných lékových skupin, a není-li dosažitelný klinický efekt, následuje biologická terapie nebo je nemocný indikován k chirurgické léčbě. Taková léčebná strategie je označována jako „step-up“. Neustále se diskutuje, zda zavedení neefektivnější léčby hned od počátku manifestace Crohnovy nemoci nezmění celý další průběh nemoci a bude minimalizovat frekvenci komplikací a opakované chirurgické výkony. Takový přístup je skryt pod názvem „top-down“ strategie (viz výše). Hlavním omezením pro tento postup je, že dosud neumíme na počátku nemoci jednoznačně selektovat pacienty, kteří jsou ohroženi nepříznivým průběhem IBD. V posledních letech se potvrdilo, že lokalizace Crohnovy nemoci se v průběhu života pacienta většinou nemění a zůstává od počátku nemoci stále stejná, kdežto chování choroby se zásadně mění, většina pacientů s CN začíná jako zánětlivá forma a v průběhu několika let přejde do formy stenó-

zující a/nebo perforující. Stenózující a perforující forma nemoci jsou medikamentózně velmi špatně ovlivnitelné a vyžadují v průběhu trvání nemoci často chirurgickou léčbu. Predikátory pro nepříznivý průběh Crohnovy nemoci je začátek onemocnění v dětském věku, extenzivní (rozsáhlé) postižení tenkého střeva, přítomnost perianální nemoci (píštěle nebo abscesu) a pozitivita protilátke proti mikrobiálním antigenům (ASCA, anti-OmpC, anti-CBir1).

Léčba komplikovaných pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou je soustředěna do center, která jsou schopna poskytovat nejen standardní a biologickou léčbu, ale také celkovou komplexní péči o tyto pacienty. Komplexní péče zahrnuje také nutriční podporu, intenzivní péči o nemocné v kritickém stavu a především chirurgickou léčbu.

Převzato a upraveno  
z *Prakt. lékařství* 2009; 5(4): 164–167.

### Literatura

1. Liechtenstein GR, Kamm MA, Sandborn WJ, et al. MMX mesalazine for the induction of remission of mild- to moderately active ulcerative colitis: efficacy and tolerability in specific patient subpopulation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(11): 1094–1102.
2. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132–142.
3. Lukáš M. Biologická terapie idiopatických střevních zánětů. *Remedia* 2007; 17(4): 34–35.
4. Lukáš M, Ďuricová D, Bortlík M, et al. Doporučení pro podávání biologické léčby u nemocných s idiopatických střevních zánětů. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2008; 62(5): 283–289.
5. Zbořil V. Biologická terapie v gastroenterologii. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2007; 61(6): 293–296.
6. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current Management. *J Crohns Colitis* 2008; 2(1): 24–48.
7. D'Haens G, Panaccione R, Higgins PDR, et al. The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's Colitis Organisation: When to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 199–212.

Článek přijat redakcí: 21. 6. 2011

Článek přijat k publikaci: 11. 7. 2011

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty,  
ISCARE Lighthouse a 1. LF UK, Praha  
Ústav klinické biochemie  
a laboratorní diagnostiky 1. LF UK, Praha  
Jankovcova 1 569/2c, 170 04 Praha 7  
milan.lukas@email.cz