

KONZERVATIVNÍ LÉČBA CROHNOVY NEMOCI

MUDr. Michal Konečný, Ph.D.

II. interní klinika FN a LF UP Olomouc

Léčbu Crohnovy nemoci dělíme na chirurgickou a konzervativní. Základem konzervativní terapie zůstávají preparáty kyseliny 5-aminosalicylové, kortikosteroidy, antibiotika a imunosupresiva. Rozhodující pro úspěch léčby je vhodně zvolená taktika léčby s ohledem na typ, rozsah, lokalizaci a dosavadní průběh choroby. Strategii je nutno změnit i v případě, jednalo-li se o útočnou léčbu, kdy podáváme až maximální dávky léků, nebo léčbu udržovací, kdy se snažíme zabránit relapsu onemocnění dlouhodobým podáváním menších dávek léčiv. Pro řadu nemocných je velkým příslibem biologická terapie, především podávání protilátek proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa. S dalšími látkami z této skupiny probíhají v celém světě velmi intenzivně klinické zkoušky.

Klíčová slova: idiopatické střevní záněty, Crohnova nemoc, útočná léčba, udržovací léčba.

CONSERVATIVE TREATMENT OF CROHN DISEASE

Treatment of Crohn disease is conservative and surgical. The core of the conservative treatment remain derivatives of 5-aminosalicylic acid, corticosteroids, antibiotics and immunosuppressives. Crucial for a successful treatment is adequately chosen treatment tactics with regards to type, extent, localisation and existing course of the disease. Strategy must be changed also in a situation with initial aggressive treatment with maximal doses of drugs administered, or with maintaining therapy, when we try to prevent disease recurrence with long-term administration of lower doses. Biologic therapy is very promising for many patients, and antibodies against tumour necrosis factor alpha above all. Intensive clinical trials are running worldwide with other drugs of this group.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn disease, aggressive treatment, maintenance treatment.

Jednou ze závažných a často diskutovaných otázek současné gastroenterologie je i problematika léčby idiopatických střevních zánětů (ISZ). Je to především proto, že výsledky dlouhodobé terapie stále nejsou uspokojivé pro limitovanou účinnost léků a časté vedlejší nežádoucí účinky.

Pojem ISZ je znám již od počátku 20. století a vznikl v souvislosti s potřebou vyjádřit neznámou příčinu vzniku této skupiny onemocnění na rozdíl od střevních zánětů infekční etiologie. V užším slova smyslu k ISZ řadíme ulcerózní kolitidu a Crohnovu nemoc (CN). Pro obě choroby je charakteristická neznámá etiologie, pouze dílčí poznatky o patogenetice a tendence k chronickému průběhu s opakovanými relapsy.

První historické zprávy o chorobě podobné CN nalézáme v písemnictví z konce 19. století. Ve většině případů se však jednalo o onemocnění skrytá pod diagnózou střevní tuberkulózy. Až v roce 1932, kdy Crohn, Ginzburg a Oppenheimer (1) publikují svou práci o regionální ileitidě jako samostatné nosologické jednotce, se choroba dostává do povědomí odborné lékařské veřejnosti. První byla popsána v oblasti ileocekální, tedy v místě své typické lokalizace, přechodu tenkého a tlustého střeva. Od té doby se hovoří o CN jako o chronickém, nespecifickém, granulomatózním střevním zánětu, postihujícím segmentálně nebo plurisegmentálně především terminální ileum a oblast ileocekální (51,9%). Často bývá postižen i tračník (34,3%) a konečník (25,3%). Později byly popsány i netypické lokalizace téměř v celé trávící trubici (žaludek, jícen i dutina ústní).

Nutno upozornit na skutečnost, že CN probíhá chronicky s obdobími zhoršení (relapsů) a zklidnění (remisi) zánětu a není medikamentózně ani chirurgicky vyléčitelná.

Naprostá většina nemocných se stenotickou formou CN vyžaduje v průběhu onemocnění **chirurgickou léčbu** (2). Vzhledem k nejčastější lokalizaci bývá prováděna ileocekální resekce, popřípadě pravostranná hemikolektomie. Velmi oblíbené jsou v posledním desetiletí strikturoplastiky, výkon šetrný k zachování délky tenkého střeva. Operační výkony v oblasti perianální vyžadují pro svou náročnost speciální operační taktiku, jejíž popis není předmětem tohoto sdělení.

Léčbu CN zahajujeme **konzervativně**. Pro náležitý výsledný efekt má velký význam poučení nemocného o dietě a charakteru onemocnění (3). Zejména v období aktivity ISZ je nutná bezsýtková dieta, nemocný musí být informován o chronicitě, nebezpečí relapsů a prognóze onemocnění.

Základem konzervativní terapie zůstávají i v dnešní době preparáty **aminosalicyláty**, které jsou s úspěchem v léčbě ISZ užívány již od roku 1948. Snižují produkci prostaglandinů, leukotrienů, IL-1 α , IL-1 β a funkci neutrofilních granulocytů. Dále redukují syntézu imunoglobulinů a vážou se na volné kyselé radikály, upravují metabolismus epitelových buněk a tak obnovují porušenou bariérovou funkci sliznice. Teprve v sedmdesátých letech byl ale podán důkaz o tom, že vlastní účinnou látkou je kyselina 5-aminosalicylová (5-ASA) (4). Proto také dříve nejvíce užívaný sulfa-

salazin, s řadou vedlejších a nežádoucích účinků a s nutností současné substituce kyselinou listovou, je stále častěji nahrazován vlastní účinnou látkou, tedy mesalazinem, olsalazinem či balsalazidem v různých lékových formách. Ten je velmi dobře tolerován, nesnášenlivost preparátů 5-ASA je udávána u méně jak 10 % pacientů dlouhodobě perorálně léčených, v případě lokální léčby je to ještě méně (5). Pro efektivní účinnou terapii je důležitá nejen vhodná volba preparátu, ale i správná volba lékové formy. Ta je odvislá především od typu a lokalizace střevního zánětu.

Druhou skupinou léků, již téměř padesát let užívaných v léčbě ISZ, jsou **kortikosteroidy**. Využívá se jejich protizánětlivá a imunomodulační aktivita založená na inhibici uvolňování prozánětlivých cytokinů, migraci granulocytů, supresi makrofágů, mastocytů a lymfocytů. Omezují aktivitu fosfolipázy A₂ a tím snižují syntézu prostaglandinů a leukotrienů. Dnes jsou nejčastěji užívány hydrokortizon, prednizolon, metylprednizolon a triamcinolon. V posledním desetiletí jsou úspěšně v určitých indikacích užívány i kortikoidy s topickým efektem a minimem systémových nežádoucích účinků. Zatím je však k dispozici pouze jediný topický kortikoid určený k léčbě CN, a to budesonid ve formě tablet s řízeným uvolňováním.

V posledních letech jsou v léčbě ISZ opět stále častěji užívány léky s imunosupresivním a imunomodulačním efektem. Nutno ale na druhou stranu poznamenat, že se stále jedná o léčbu druhé a třetí volby a vzhledem k poměrně velké-

mu množství nežádoucích účinků je potřeba řízení léčby ponechat v rukou zkušeného odborníka. **Imunosupresiva** neovlivní aktivitu zánětu bezprostředně po nasazení, ale mají nástup účinku s 2–9měsíční latencí. Proto jsou podávána především k udržovací a profylaktické terapii a dále u pacientů s kortikodependencí či kortikorezistencí, kdy jen tak můžeme dávku kortikoidů výrazně snížit nebo zcela vysadit. Kortikorezistence je klinický stav, kdy k potlačení známek aktivity CN je nutné podávat prednisolon v dávce vyšší než 30 mg denně, po dobu delší šesti týdnů. Kortikodependence vyžaduje dlouhodobé i několikaleté podávání kortikoidů, při jejich vysazení dochází k manifestním známkám aktivity střevního zánětu (6, 7). Azathioprin podáváme v dávce 2–3 mg/kg/d, 6-merkaptopurin 1–1,5 mg/kg/d, vzácněji metotrexát 25 mg/1 × týdně. Vzhledem k poměrně častým nežádoucím účinkům je třeba při podávání imunosupresiv monitorovat hodnoty krevního obrazu, zpočátku co dva týdny, později měsíčně (8).

Především pro nemocné s CN s vysokou aktivitou a fistulujícím typem je velkým příslibem postupné zavádění **biologické léčby** do terapie CN (9). Jedná se o parenterální podávání proteinů připravených metodami genetického inženýrství s imunoregulačními vlastnostmi. Průběh zánětlivé odpovědi v organizmu je regulován látkami glykoproteinové povahy (cytokiny), které jsou produkovány buňkami zúčastněnými v zánětlivé reakci. A právě jedním z nejučinnějších prozánětlivých mediátorů je TNF- α . V minulém desetiletí byly postupně syntetizovány tři generace protilátek proti TNF- α . Nejčastěji jsou to chimérické monoklonální protilátky obsahující 75 % lidské bílkoviny tvořené imunoglobulinem G1 a 25 % bílkoviny myši, která jako monoklonální anti TNF- α protilátka tvoří variabilní oblast výsledné molekuly imunoglobulinu. Představitel chimérických protilátek, infliximab, je v současnosti jediným anticytokinem používaným v běžné klinické praxi a registrovaným v ČR k léčbě CN. Na základě recentních výsledků studií je infliximab indikován jak k léčbě fistulujícího typu CN, tak i primárně zánětlivého typu onemocnění, a to jak k navození remise, tak i v udržovací terapii. Pro zesílení protizánětlivého účinku je vhodné léčbu kombinovat s imunosupresivou (10). Ve stadiu klinických studií a sledování jsou ještě další látky, slibné jsou především výsledky s podáváním natalizumabu (humanizovaná protilátka proti α 4-integrinové molekule).

Individuálně je třeba nemocným s CN podávat **podpůrnou a symptomatickou terapii**. Jedná se hlavně o substituci železa, vápníku, vitaminů a dalších minerálů, antidiarhoika, spazmoanalgetika a anxiolytika. Svůj význam, jak pro indukci, tak udržení remise, mají i probiotika (živé mikroorganismy lidského původu příznivě ovliv-

ňující zdraví člověka) a prebiotika (složky potravy stimulující růst a metabolickou aktivitu fyziologické střevní flóry) (11).

Pro zvolení vhodné taktiky medikamentózní léčby je potřebné co nejpřesněji znát typ, rozsah, lokalizaci a dosavadní průběh choroby (12). Základem ambulantní **léčby CN s mírnou až střední aktivitou** jsou preparáty 5-ASA, především mesalazin podávaný v dávce do 4,8 mg perorálně, a to až do navození klinické a laboratorní remise. Dle lokalizace zánětu je ale třeba zvolit vhodný preparát. Při zánětlivém postižení tenkého střeva jsou nejvhodnější preparáty s řízeným uvolňováním účinné látky, při kolickém postižení podáváme potahované tablety. Preparáty je možno podávat i lokálně ve formě čípků a nálevů s účinností v konečníku a levé části tračníku. Podáváme současně kortikosteroidy, při typické ileocekální lokalizaci preferujeme perorálně podávaný budesonid v denní dávce 9 mg, dávku snížíme na 6 mg po třech měsících. Při postižení tlustého střeva podáváme prednisolon (či lépe adekvátní dávku metylprednisolonu) v dávce 0,5–1 mg/kg/denně po dobu 10–14 dnů, dávku poté redukuje o 5 mg týdně až k dávce 7,5–10 mg denně.

U nemocných s **vysokou aktivitou CN** je hospitalizace nutná, podáváme parenterální výživu s enterální podporou, korigujeme minerálový a nutriční deficit. Steroidy aplikujeme parenterálně v dávce odpovídající metylprednisolonu 1 mg/kg hmotnosti. Tu postupně snižujeme a přecházíme na perorální preparáty, typ volíme dle lokalizace choroby. Dále podáváme parenterálně antibiotika (metronidazol 1 g nebo ciprofloxacín 400–800 mg denně) a individuálně symptomatickou a podpůrnou léčbu. Při přetrvávající vysoké aktivitě CN je plně indikována aplikace infliximabu v dávce 5 mg/kg hmotnosti. Během hospitalizace je nutné aktivně monitorovat vznik akutních komplikací (krvácení, toxické megakolon).

Literatura

1. Crohn BB, Ginzburg L, Openheimer GD. Regional ileitis; a pathological and clinical entity. JAMA 1932; 99: 1323–1329.
2. De Dombal FT, Burton I, Coligher JC. Recurrence of Crohn's disease after primary excisional surgery. Lancet 1971; 12: 519–527.
3. Kohout P, Pavlíčková J. Crohnova choroba, ulcerózní kolitida. Nakladatelství Pavla Momčilová, Čestlice 1998: 19–27.
4. Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. Lancet 1977; 1: 892–895.
5. Ishaq S, Green JR. Tolerability of aminosalicilates in inflammatory bowel disease. Bio Drugs 2001; 15: 339–49.
6. Zbořil V. Kortikosteroidy v léčbě nespecifických střevních zánětů. Praha, Galén 2001: 26–33.
7. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. Gut 1994; 36: 360–362.
8. Candy S, Wright J, Gerber M, et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. Gut 1995; 37: 674–678.
9. Sandborn WJ, Targan, SR. Biologic therapy of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2002; 122: 1952–1608.
10. Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: A user's guide for clinicians. Am J Gastroenterol 2002; 97: 2962–2972.
11. Fuller R, Gibson, GR. Modifications of the intestinal microflora using probiotics and prebiotics. Scand J Gastroenterol 1997; 222: 28–31.
12. Lukáš M. Medikamentózní terapie idiopatických střevních zánětů. In: Lukáš M. Idiopatické střevní záněty, nejistoty, současné znalosti a klinický přístup. Praha, Galén 1998: 245–268.
13. Rutgeerts P, Colombel J, Schreiber S, et al. Treatment of Crohn's disease: response to Remicade (infliximab) in the ACCENT I trial trough week 54. Am J Gastroenterol 2001; 96: 303.

Určité zvláštnosti v léčbě vyžaduje **CN postihující rektum**, pro nefistulující formu je rozhodující podávání lokální léčby, čípky a klyzmata s 5-ASA a topickými kortikoidy. Velmi závažným a pro pacienta nepříjemným je rektální postižení CN s perianálními a perineálními píštělemi. U pacientů se septickými projevy preferujeme chirurgickou intervenci. Po vyloučení abscesu v perianální oblasti podáváme antibiotika (ciprofloxacín, metronidazol či clarithromycin), imunosupresiva a infliximab ve třech infuzích (v 0., 2. a 6. týdnu), v dávce 5 mg/kg.

Udržovací terapie recidiv CN je indikována po dosažení remise medikamentózní léčbou, u pacientů s počátkem choroby před 20. rokem života a extenzivním postižením tenkého střeva a u nemocných po opakovaných resekčních výkonech.

Základem je opět mesalazin v dávce 1–3 gramy denně dlouhodobě (3–5 roků) a azathioprin v dávce 2–3 mg/kg hmotnosti opět dlouhodobě podávaný (do 5 let). V posledních letech byly publikovány výsledky studií s podáváním infliximabu, který je pro udržení remise indikován v dvouměsíčních intervalech po dobu jednoho roku (13).

Závěrem je třeba upozornit na známou skutečnost, že výsledky dlouhodobé konzervativní terapie CN nejsou uspokojivé pro její limitovanou účinnost a časté vedlejší nežádoucí účinky. Základem stále zůstávají aminosaliciláty, kortikosteroidy, antibiotika, probiotika a imunosupresiva. Výběr vhodného preparátu a lékové formy je závislý na typu, rozsahu, lokalizaci a dosavadním průběhu choroby, jinou strategii volíme při útočné terapii akutní formy a jinou při dlouhodobé udržovací terapii CN. Príslibem pro těžce probíhající zánětlivé a fistulující typy je biologická terapie, především podávání protilátek proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa v kombinaci s imunosupresivou.

Převzato z časopisu Klinická farmakologie a farmacie 2004; 18: 144–145.