

Farmakoterapie idiopatických střevních zánětů

MUDr. Hana Dujsíková, Ph.D.

Interní gastroenterologická klinika FN Brno a LF Masarykovy univerzity v Brně

Pod pojmem idiopatické střevní záněty rozumíme Crohnovu chorobu a ulcerózní kolitidu. Postihují nejčastěji ileocékální oblast, resp. tlusté střevo. Etiologie onemocnění je neznámá, na vzniku onemocnění se podílí více faktorů. Tento fakt neumožňuje léčbu kauzální, léčba je možná pouze symptomatická. Základní skupiny léků, které využíváme k léčbě idiopatických střevních zánětů, jsou aminosalicyláty, kortikoidy, imunosupresiva a biologická léčba. Za doplňkovou léčbu považujeme antibiotika a probiotika, ve specifických případech volíme parenterální nebo enterální výživu. Léčba je pro každého pacienta zvolena individuálně, její efektivitu výrazně zvyšuje pacientova spolupráce na léčbě a dispenzární péči.

Klíčová slova: idiopatické střevní záněty, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, farmakoterapie.

Pharmacotherapy of inflammatory bowel disease

Inflammatory bowel disease means Crohn's disease and ulcerative colitis. Mostly, it affects ileocecal area, resp. large intestine. Etiology of the disease is unknown. The start of the disease is formed by a number of factors. This fact does not enable causal treatment; treatment is possible only as symptomatic. Basic drug groups that are used for treatment of inflammatory bowel disease are aminosalicylates, corticoids, immunosuppressive therapy and biological therapy. As a supplementary treatment can be considered antibiotics, probiotics; in specific cases parenteral or enteral nourishment is prescribed. Treatment is individually chosen for each patient; its effectiveness is considerably increased by patient's cooperation during the treatment and follow-up.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, pharmacotherapy.

Úvod

Mezi idiopatické střevní záněty (ISZ) patří Crohnova choroba (CD) a ulcerózní kolitida (UC). Jedná o chronická zánětlivá onemocnění postihující nejčastěji trávicí trakt, ale mohou být postiženy i jiné orgány – nejčastěji klouby, kůže, oči. Incidence ISZ v České republice se pohybuje 12–15/100 000 obyvatel (1) a odhaduje se, že počet pacientů s ISZ se v České republice pohybuje kolem 30 000 (2). Etiologie onemocnění není známa, na vzniku onemocnění se podílí více faktorů, např. strava, životní prostředí, stres, střevní mikrobiom, genetický podíl je minimální. Onemocnění se nejčastěji manifestuje mezi 15.–30. a mezi 45.–60. rokem života.

Crohnova choroba je chronické zánětlivé postižení kterékoliv části trávicí trubice, typické je segmentární postižení, kdy se střídají úseky střeva zdravého a postiženého. Zánět postihuje všechny

vrstvy střevní stěny. Nejčastěji bývá postižen ileocékální přechod, anorektální oblast a tlusté střevo. Aktivní Crohnova choroba viz obr. 1.

Ulcerózní kolitida je chronické zánětlivé postižení sliznice tlustého střeva, vždy bývá postiženo rektum a zánět se rozšiřuje orálním směrem. Dle rozsahu postižení hovoříme o proktitidě při postižení rekta, levostranném tvaru, kdy postižení nedosahuje za lienální ohbí a extenzivní tvar, pokud postižení přestoupí orálně nad lienální ohbí. Závažným, život ohrožujícím stavem je fulminantní kolitida, kdy se zánět rozšíří na všechny vrstvy střeva s hrozcí střevní paralýzou či perforací. Aktivní ulcerózní kolitida viz obr. 2.

Obě onemocnění se nejčastěji manifestují křečovitými bolestmi břicha, průjemitou stolicí s nebo bez příměsí krve, několikrát denně, často i v noci. Dle tíže a místa postižení se mů-

Obr. 1. Aktivní CD



že objevit anémie, malnutrice, váhový úbytek. Prvním příznakem Crohnovy choroby může být bolestivý perianální absces. V případě zánětlivého postižení rekta dominují v klinickém obraze tenesmy – úporné nucení na stolicí s odchodem minimálního množství stolice nebo krve či hlenu.

Obr. 2. Aktivní UC



Mimostřevní projevy můžeme pozorovat zejména u pacientů s postižením tlustého střeva. Nejčastěji bývají postiženy klouby, které jsou bolestivé, zarudlé, po ránu s omezeným pohybem. Na kůži se objevuje častěji erytema nodosum, méně často pyoderma gangrenosum. Oční projevy se manifestují jako episkleritida či iridocyklitida.

Diagnostika ISZ

Pro diagnostiku ISZ je důležitá anamnéza. Ptáme se na charakter a délku potíží, výskyt onemocnění v rodině. Zejména u starších pacientů klademe důraz na užívanou medikaci, nesteroidní antirevmatika mohou způsobovat střevní zánět obtížně oddiferencovatelný od ISZ. Vždy je potřeba vyloučit bakteriální infekci kultivací stolice. Z laboratorních metod hodnotíme v krevním obraze leukocytózu a trombocytózu jako známky zánětu, hladinu hemoglobinu ke stanovení tíže anémie. Dále hodnotíme výživové parametry albumin a prealbumin, metabolismus železa. Doplnujeme hladinu C reaktivního proteinu, fekální kalprotektin ze stolice pomůže předpovědět hrozící vzplanutí zánětu. Základní vyšetřovací metodou je koloskopie, kdy vyšetříme sliznici tlustého střeva a přechod do střeva tenkého. V průběhu vyšetření hledáme místa aktivního zánětu – zarudnutí, afty, vředové léze, případně následky zánětu – bělavé jizvy, deformace střevního lumina, polypy. Z postižených míst či polypů odebíráme vzorky k histologickému vyšetření. V případě podezření na postižení horní části trávicího traktu doplňujeme gastrokopii, ev. enteroskopii či kapslovou enteroskopii. Enteroklýza k objektivizaci tenkých kliček je v dnešní době nahrazena CT/MR enterografií. Významnou doplňkovou metodou je ultrasonografie střev, která je schopna detekovat zánětlivou aktivitu střeva, stenózy kliček, prestenotické dilatace. K posouzení malé pánve slouží

magnetická rezonance, rektum a jeho blízké okolí posoudí transrektální ultrasonografie.

Terapie ISZ

Současné znalosti o etiopatogenezi idiopatických střevních zánětů neumožňují kauzální léčbu, možná je pouze léčba symptomatická.

Hlavním úkolem léčby je:

- 1. léčba relapsu
- 2. udržení klidového období – remise co nejdéle
- 3. léčba komplikací

Léčba relapsu vyžaduje léky s rychlým nástupem účinku. Patří sem především kortikoidy, z imunosupresiv cyklosporin A a biologická léčba. U lehčích forem postižení také aminosalicyláty. Udržení remise zajišťují imunosupresiva, nejčastěji thiopuriny, biologická léčba, ve specifických indikacích methotrexát, u lehčích forem opět aminosalicyláty. Specifickou léčbu tvoří enterální a parenterální výživa, antibiotika, případně probiotika. Léčba komplikací jako je absces, píštěl, perforace, masivní krvácení, obstrukce, neoplazie a toxické megakolon při fulminantní kolitidě patří do rukou chirurga.

Aminosalicyláty byly zavedeny do terapie ISZ a především ulcerózní kolitidy v 50. letech minulého století (3). Původní sulfasalazin se používá dnes již minimálně, jednak pro jeho možné nežádoucí vedlejší účinky – reverzibilní dřeňový útlum, a také proto, že za jeho účinnou složku se považuje kyselina 5-aminosalicylová (5-ASA, mesalazin). V současné době je mesalazin základním lékem nemocných s lehkou a středně těžkou formou ulcerózní kolitidy (4). Mesalazin je možno použít také lokálně ve formě čípků či klysmat, pěna není v České republice dostupná. Rozsah distribuce podaného léčiva po aplikaci je závislý na typu preparátu: čípky vedou k uvolnění léčiva v rozsahu do 12–15 cm od análního okraje, při podání klysmatu do oblasti sestupného tračníku nebo až do lienálního ohbí (5).

Aminosalicyláty v léčbě ulcerózní kolitidy

Základem terapie ulcerózní kolitidy postihující rektum je podávání lokálních forem mesalazinu v podobě čípků. Efektivní denní dávka je 1 g mesalazinu podávaný 1x denně pro vyšší adherenci pacienta k terapii (6). Nejpozději do 2 týdnů po zahájení terapie by mělo dojít ke zlepšení klinických potíží pacienta a za 6–8 týdnů můžeme pozorovat

vat hojení sliznice. U nemocných s ohraničeným typem ulcerózní kolitidy – limitované na levou polovinu tlustého střeva, se podává perorální mesalazin v celkové denní dávce nejméně 2 g, současně s lokální terapií mesalazinem. Kombinovaná terapie je účinnější než monoterapie lokální nebo perorální (6). V případech, kdy je postiženo celé tlusté střevo – extenzivní kolitida je základem podání perorálního mesalazinu v dávce minimálně 4 g/den v kombinaci s aplikací lokálních forem, zejména nálevů. Pokud nedojde ke zlepšení stavu pacienta do 2 týdnů, je potřeba zvážit změnu terapie na kortikoidy nebo biologickou léčbu. Při udržovací terapii, po zalezení relapsu, je doporučena minimální dávka perorálního mesalazinu 1 g/den, dávky lokálně podávaných forem mesalazinu by se měly pohybovat kolem 3 g týdně, v závislosti na toleranci a efektivitě může být dávka individuálně upravena (4).

Aminosalicyláty v léčbě Crohnovy choroby

Aminosalicyláty mají v léčbě mírně aktivní Crohnovy choroby v ileokolické lokalizaci pouze minimální, s placebem srovnatelný, efekt, a to i v dávkách vyšších než 3 g/den. Podávání aminosalicylátů v kombinaci s jinými protizánětlivými léky (kortikoidy, imunosupresiva, biologická léčba) není také doporučeno. Výjimkou je rozsáhlé postižení tlustého střeva, kde lze mesalazin podávat z důvodu chemoprolaxe kolorektální dysplazie. Lokální preparáty 5-ASA nejsou, na rozdíl od ulcerózní kolitidy, vhodné k léčbě Crohnovy choroby z důvodu nízké efektivity (7).

V léčbě ISZ využíváme protizánětlivého a imunosupresivního účinku **kortikoidů**, jejich systémové účinky se manifestují spíše jako nežádoucí účinky (hyperglykemie, retence vody v organismu, hypertenze, emoční labilita, psychóza, katarakta, glaukom, osteoporóza). Kortikoidy jsou indikovány pouze k léčbě relapsu onemocnění, pro riziko nežádoucích účinků a selhání efektivity nejsou indikovány k udržení remise choroby. Kortikoidy mohou být dle závažnosti onemocnění a lokalitě choroby podávány intravenózně, perorálně nebo lokálně (čípky, nálevy, pěna). U závažných stavů, které vyžadují hospitalizaci podáváme kortikoidy intravenózně, nejčastěji methylprednison, v dávce 0,5–1 mg/kg/den s postupným sestupem k tzv. udržovacím dávkám, jež se pohybují pod hranicí 20 mg/den. Rozhodně se nedoporučuje iniciační podání nízkých nebo středních dávek, což

vede k oddálení efektivity léčby (8). Klinickou odpověď intravenózní léčby kortikoidy lze očekávat 4.–5. den od zahájení. Pokud není klinická odpověď do 10–14 dní, je potřeba terapii změnit, nejčastěji za biologickou léčbu. V případě klinické odpovědi je možno i.v. formu převést na perorální formu a dávky postupně snižovat, viz tabulka 1. Udržovací dávky kortikoidů je vhodné využít k zahájení profylaktické terapie, nejčastěji thiopuriny. Lokální léčba kortikoidy je indikována při postižení levého tračníku s mírným až středním postižením, z forem se nejčastěji užívají klysmata a pěny. Topický steroid – budesonid – má minimální vedlejší nežádoucí účinky vlivem zvýšeného odbourávání léku v játrech. 1. indikací k podání je Crohnova choroba s postižením ileocekálního přechodu, kde je počáteční dávka 9 mg/den, která se po 2–3 měsících může snížit na 6 mg denně a dle tolerance pacienta ponechat v dlouhodobějším užívání. 2. indikací je mírné až středně aktivní ulcerózní kolitida s dávkou 9 mg budesonidu, který se kontinuálně uvolňuje v tlustém střevě, doba léčby je 8 týdnů s možností prodloužení podávání. Při léčbě kortikoidy může vzniknout tzv. kortikorezistence, kdy pacient na léčbu nereaguje, nebo léčebnou odpověď ztratí a neobnoví nebo kortikodependence, kdy při snížení dávek kortikoidů dojde ke zhoršení klinického stavu pacienta a po jejich opětovném navýšení se klinický stav normalizuje. Obě situace jsou důvodem k zahájení další imunosupresivní terapie.

Imunosupresiva potlačují obranyschopnost a mají přímý a dlouhodobý efekt na průběh ISZ. Thiopuriny jsou považovány za optimální udržovací léčbu ISZ. Podává se 2–3 mg/kg/den azathioprinu a 1 mg/kg/den 6-merkaptopurinu. Nevýhodou jsou možné nežádoucí účinky, zejména hematotoxicita s dřeňovým útlumem, hepatotoxicita, GIT intolerance a akutní pankreatitida. Krevní obraz i jaterní testy je potřeba kontrolovat po celou dobu léčby.

Methotrexát je považován za imunosupresivní alternativu u pacientů, kteří nemohou užívat thiopuriny. Jako efektivní je považována dávka methotrexátu 25 mg/týden parenterálně. Jako bezpečná kumulativní dávka je pak označeno 1500 mg methotrexátu (9).

Cyklosporin A je v éře biologické léčby lékem 2. volby v terapii akutní těžké ataky ulcerózní kolitidy (fulminantní kolitida) rezistentní na kortikoidy. Léčba se zahajuje intravenózně kontinuální 24hodinovou infuzí v dávce 2 mg/kg/den. Po 3–5 dnech kontrolujeme sérovou cyklosporinemii, která by

měla být kolem 300 ng/ml. V případě zlepšení klinického stavu a dostatečné cyklosporinemie můžeme po 10–14 dnech převést pacienta na perorální formu, která odpovídá 3–5 mg/kg/den. Po celou dobu léčby je třeba kontrolovat možné nežádoucí účinky, zejména cefaleu, hypertenzi a nefropatii, vzácně se mohou manifestovat parciální záchvaty podobné epilepsii, poruchy vidění. Vymizí do několika dní po vysazení cyklosporinu A.

Biologická léčba představuje v současnosti nejúčinnější způsob medikamentózní léčby ISZ. Je indikována k léčbě Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se střední až vysokou aktivitou choroby při nedostatečném efektu konvenční terapie (kortikoidy, imunosupresiva), u pacientů s komplikacemi (perianální CD, fulminantní průběh UC), při výskytu některých extraintestinálních postižení, při kortikodependentním průběhu (10). V České republice jsou k dispozici monoklonální protilátky proti tumor nekrotizujícímu faktoru α (TNF- α) – infliximab, adalimumab, protilátka proti intergrinovým receptorům $\alpha 4\beta 7$ – vedolizumab a protilátka proti interleukinu 12 a 23 – ustekinumab. Kontraindikace k podání biologické léčby jsou absolutní a relativní. Mezi absolutní kontraindikace patří předchozí těžká alergická reakce, aktivní infekční onemocnění, přítomnost nedrénovaného abscesu, demyelinizační onemocnění, závažná kardiální insuficience NYHA III–IV, náhlá příhoda břicha; relativní kontraindikací je nádorové onemocnění v anamnéze (10). Před zahájením biologické léčby je nutné provedení plicního vyšetření k vyloučení latentní tuberkulózy a vyloučení aktivní hepatitidy B.

Infliximab (IFX) je chimérická, rekombinantní monoklonální protilátka IgG1. Podává se intravenózně v dávce 5 mg/kg. Počáteční podání je v 0., 2. a 6. týdnu. Klinické zlepšení stavu pacienta lze očekávat do 14 dní od zahájení léčby, endoskopická kontrola je provedena kolem 12. týdne. V případě známek hojení pokračuje léčba cyklicky, vždy 1× za 8 týdnů. Pokud není klinický nebo endoskopický efekt dostatečný, lze navýšit dávku IFX na 10 mg/kg. Z klinické praxe je výhodou IFX rychlejší nástup účinku díky i.v. podání, nevýhodou vyšší riziko alergické reakce a selhání léčby pro přítomnost myší bílkoviny.

Adalimumab (ADA) je kompletně humánní monoklonální protilátka IgG1. Podává se subkutánně vždy po 14 dnech. Počáteční dávka 160 mg s.c. je následována 80 mg s.c., dále se podává 40 mg á 14 dní. V případě nedostatečné klinické

Tab. 1. Schéma Bindera a Brynskovové v léčbě UC

1. týden	5–7 dnů	60–80 mg prednisonu
2. týden	3–5 dnů	40–60 mg prednisonu
3. týden	3–5 dnů	30 mg prednisonu
4. týden	7 dnů	25 mg prednisonu
5. týden	7 dnů	20 mg prednisonu
6. týden	7 dnů	15 mg prednisonu
7. týden	7 dnů	12,5 mg prednisonu
8. týden	7 dnů	10 mg prednisonu
9. týden	7 dnů	7,5 mg prednisonu
10. týden	7 dnů	5 mg prednisonu
11. týden	7 dnů	2,5 mg prednisonu
12. týden	Ukončení léčby	

Tab. 2. Malchowovo schéma v léčbě CD

1. týden	60 mg prednisonu
2. týden	40 mg prednisonu
3. týden	30 mg prednisonu
4. týden	25 mg prednisonu
5. týden	20 mg prednisonu
6. týden	15 mg prednisonu
7.–16. týden	10 mg prednisonu
Udržovací dávka	

odpovědi nebo nedostatečných známek hojení je možno zvýšit dávku na 40 mg á 7 dní. Výhodou ADA v klinické praxi je minimum alergických reakcí, nevýhodou pomalejší nástup účinku.

Golimumab (GOL) je kompletně humánní monoklonální protilátka IgG1, indikovaná pouze k léčbě ulcerózní kolitidy. Počáteční dávka je subkutánně 200 mg, pak za 2 týdny 100 mg. Pokračovací léčba se řídí dle hmotnosti pacienta – 50 mg nebo 100 mg s.c. á 4 týdny.

Vedolizumab (VDZ) i ustekinumab (USK) jsou čerstvými novinkami v léčbě ISZ, schváleny k aplikaci byly koncem minulého roku, resp. na jaře 2018. Jejich hlavní indikací je léčba středně těžkých a těžkých forem ISZ, zejména u pacientů, kde selhala léčba preparáty antiTNF, nebo jejich terapeutická odpověď byla nedostatečná. Vedolizumab se podává 300 mg intravenózně v 0., 2. a 6. týdnu, následně 300 mg á 8 týdnů, při nedostatečném efektu se zkracuje interval podání na 4 týdny. První dávka ustekinumabu se podá intravenózně dle váhy pacienta – od 260 do 520 mg, další dávka je podána subkutánně za 8 týdnů po podání infuze v dávce 90 mg a stejná dávka je pak podávána s.c. á 12 týdnů. Opět lze interval podání zkrátit na 8 týdnů při nedostatečné efektivitě léčby.

Nutriční podpora je u pacientů s ISZ indikována tehdy, jestliže je potřeba zvýšit příjem živin nebo zlepšit nutriční stav pacienta. Enterální výživa je možná jak sondová, tak for-

mou perorálních nutričních doplňků (sipping) a může být jediným zdrojem výživy (kompletní) nebo jejím doplňkem (nekompletní). S výhodou je využita k léčbě vícečetných aktivních stenóz tenkých kliček, recidivy choroby v oblasti anastomóz tenkých kliček, případně jako předoperační příprava. Parenterální výživa je indikována v případech, kdy nedostačuje nebo nemůže být podávána enterální výživa (ileózní a subileózní stavy, vnitřní píštěle, syndrom krátkého střeva). Je podávána intravenózně, optimálně cestou velkých žil – v. jugularis, v. subclavia, v. femoralis s cílem upravení a udržení co nejoptimálnějšího nutričního stavu. Rizikem parenterálního podání je vznik infekce.

Nejčastěji užívanými **antibiotiky** u pacientů s ISZ jsou metronidazol (2× denně 500 mg), rifa-

ximin (2× denně 200 mg), nifuroxazid (2× denně 400 mg). Podávání dříve hojně rozšířeného ciprofloxacinu se dnes omezuje pro riziko vzniku clostridiové kolitidy. V případech těžkého stavu pacienta podáváme antibiotika po domluvě s antibiotickým centrem. Nejčastější indikací podání antibiotik je infekce, předoperační příprava, perianální postižení u Crohnovy choroby, zánětlivá ložiska v břiše, vnitřní píštěle nebo střevní dysmikrobie s hrozícím relapsem onemocnění.

Probiotika jsou nepatogenní mikroorganismy, které mohou příznivě ovlivnit stav pacienta tím, že jejich podáním se změní nebo stabilizuje střevní flóra. Indikace probiotické léčby u ISZ je lehký až středně těžký relaps ulcerózní kolitidy v kombinaci s mesalazinem, udržovací léčba (alternativa mesalazinu), pre-

vence vzniku pouchitidy (zánět vaku vytvořené z části tenkých kliček u pacientů s ulcerózní kolitidou po odstranění tlustého střeva) a prevence exacerbace chronické pouchitidy. Nejčastěji používaná probiotika obsahují kmeny lactobacilů, gram pozitivních koků, bifidobakterií a kvasinkové mikroorganismy – *saccharomyces boulardi*.

Závěr

Závěrem je potřeba říci, že léčbu pacienta je nutné zahájit co nejdříve od diagnostiky choroby, sledovat v pravidelných intervalech efektivitu zvolené léčby a ev. léčbu co nejdříve změnit, pokud není efektivní. Zabráníme tím přechodu choroby do chronického stadia a umožníme pacientovi vyšší kvalitu života.

LITERATURA

1. Jarkovský J, Benešová K, Hejduk K, Dušek L, Lukáš M. Epidemiologie, hospitalizační léčba a migrace IBD pacientů za specializovanou péčí v České republice. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 71(6): 501–509.
2. Bortlík M. Vývoj léčby idiopatických střevních zánětů v posledních 20 letech. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 69(4): 341–350.
3. Caprilli R, Cesarini M, Angelucci E, et al. The long journey of salicylates in ulcerative colitis: The past and the future. *J Crohns Colitis* 2009; 3(3): 149–156.
4. Travis SPL, Stange EF, Leman M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative co-

- litis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008; 2(1): 24–62.
5. Harris MS, Lichtenstein GR. Review article: delivery and efficacy of topical 5-aminosalicylic acid (mesalazine) therapy in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(9): 996–1009.
6. Prokopová L, Ďuricová D, Bortlík M, Zbořil V, Lukáš M a Pracovní skupina pro idiopatické střevní záněty ČGS ČLS JEP. Doporučené postupy pro podávání aminosalicylátů u nemocných s idiopatickými střevními záněty. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 66(5): 391–400.
7. Travis SP, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence based

- consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55(suppl 1): i16–i35.
8. Zbořil V a kol. Biologická terapie v léčbě idiopatických střevních zánětů. Praha: Mladá fronta 2016: 42.
9. Zbořil V a kol. Imunosupresiva v terapii idiopatických střevních zánětů. Praha: Grada Publishing 2007: 41–45.
10. Bortlík M, Ďuricová D, Kohout P, Konečný M a Pracovní skupina pro idiopatické střevní záněty ČGS ČLS JEP. Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů: třetí, aktualizované vydání. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 7(1): 11–26.