

METODICKÝ LIST

RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

43.

Racionálna liečba chronických nešpecifických zápalov čreva

Úvod

Chronické nešpecifické zápalové choroby čreva sú závažným medicínskym a sociálno-zdravotníckym problémom, s pokračujúcim nárastom incidence a prevalence najmä vo vyspelých krajinách sveta. Najvýznamnejšími nozologickými jednotkami v tejto skupine chorôb sú **Crohnova choroba** (*Morbus Crohn* – MC) a **ulcerózna kolitída** (*Colitis ulcerosa* – CU). Vysoká morbidita, závažné včasné a neskoré komplikácie týchto ochorení, s potenciálnou invalidizáciou, skrátením života pacienta a výrazným znížením jeho kvality sú dôvodom hľadania nových možností prevencie, racionálnej diagnostiky a liečby.

Klinická i ekonomická náročnosť manažmentu pacientov s MC alebo CU, ako aj nárast klinicky relevantných nových poznatkov sú dôvodom vypracovania a novelizácie štandardných odborných odporúčaní (*angl. guidelines*) v duchu princípov „Medicíny založenej na dôkazoch“ (*angl. Evidence Based Medicine* – EBM; *tabuľky 4 a 5, s. 8*), ktorých cieľom je prispievať k zvyšovaniu racionality a kvality (účinnosti a bezpečnosti) i farmakoeconomickú akceptability používaných postupov poskytovanej zdravotnej starostlivosti.

Uvedené skutočnosti si vyžiadali novelizáciu predchádzajúceho Metodického listu racionálnej farmakoterapie (ML 26, č. 1/2002) venovanú tejto problematike.

Crohnova choroba (MC)

1. Definícia a klinický obraz MC

Crohnova choroba (MC) je granulomatózny, transmúrálly zápal, ktorý postihuje segmentálne alebo plurisegmentálne ktorúkoľvek časť gastrointestinálneho traktu (GIT). Etiológia a patogenéza nie sú dosiaľ dostatočne preskúmané.

Podľa lokalizácie patologicko-anatomických zmien čreva rozlišujeme: ileitídu (regionálnu a jejunoileitídu), ileokolitídu (ileocekálnu a ileokolickú formu), kolitídu, prípadne anorektálne, apendikálne, orálne, gastroduodenálne alebo miliárne postihnutie. Medzi extraintestinálne manifestácie MC patria poškodenie kĺbov, očí, pečene, ako aj kožné prejavy.

Incidenca MC má za posledné 4 dekády stúpajúci trend: v severnej Európe sa udáva v rozmedzí 3,6 – 5,8/100 000 obyvateľov, vo Veľkej Británii 3,6 – 9,8/100 000, v Severnej Amerike 3,1 – 14,6/100 000. Prevalencia MC v Európe sa udáva v intervale 100 – 200/100 000 obyvateľov. Na Slovensku sa incidencia MC odhaduje na 7,6/100 000, prevalencia na 84,3/100 000. Choroba najčastejšie vzniká vo veku 15 – 25 rokov.

Klinické príznaky MC sú heterogénne, typicky zahŕňajú abdominálnu bolesť, chudnutie, hnačku. Choroba prebieha vo

forme akútnych vzplanutí, ktoré sa striedajú s obdobiami remisie alebo zníženej aktivity. Spontánne vyliečenie je zriedkavé.

Hodnotenie aktivity MC: Podľa celkového zdravotného stavu, prítomnosti symptómov, pozitivity laboratórných ukazovateľov (najmä C-reaktívny proteín (CRP)) a extraintestinálnych prejavov MC rozlišujeme *nízkú, strednú a vysokú* aktivitu choroby (*tabuľka 1*). Na presnejšie hodnotenie aktivity MC boli vypracované rôzne číselné indexy, z ktorých sa najčastejšie používa Index aktivity Crohnovej choroby (*angl. Crohn's Disease Activity Index* – CDAI).

Tabuľka 1. Hodnotenie aktivity Crohnovej choroby

Nízky stupeň aktivity (CDAI 150 – 220) Pacient je chodiaci, stravuje sa per os, strata na váhe je menej ako 10%, nie sú bolesti, teploty, ani príznaky obštrukcie, dehydratácie alebo abdominálneho tumoru; hodnoty CRP – mierne zvýšené.
Stredný stupeň aktivity (CDAI 220 – 450) Je charakterizovaný intermitentným vomitom, stratou na váhe viac ako 10 %, abdominálnou palpačnou citlivosťou, neprítomnosťou črevnej obštrukcie; hodnoty CRP sú zvýšené.
Vysoký stupeň aktivity (CDAI > 450) Je prítomná kachexia (BMI < ako 18 kg/m ²), príznaky obštrukcie alebo abscesu. Pretrvávajú príznaky ochorenia napriek intenzívnej liečbe; hodnoty CRP sú vysoké.
CDAI – Crohn's Disease Activity Index (Index aktivity Crohnovej choroby)

Definícia **remisie MC**: kritériom je zníženie CDAI < 150.

Definícia **MC refraktérnej na steroidy**: pretrvávajúca aktívna choroba napriek liečbe prednisonom v dávke 0,75 mg/kg/deň 4 týždne a viac.

Definícia **steroid-dependentnej MC**: 1. nemožnosť redukovať steroidy pod dávku ekvivalentnú dávke prednizolónu pod 10 mg/deň alebo budezonidu pod 3 mg/deň do 3 mesiacov od začatia liečby steroidmi bez nástupu recidívy ochorenia; 2. relaps choroby do 3 mesiacov od ukončenia liečby steroidmi.

2. Diagnostika

Diagnóza MC sa stanovuje na základe klinického obrazu (anamnéza, fyzikálne vyšetrenie) výsledkov pomocných vyšetrení: endoskopického, histologického, rádiologického, mikrobiologického a laboratórneho (FW, krvný obraz, CRP (EL 5, RG D) (*viď tabuľka 4, s. 8*); mikrobiologické vyšetrenie na vylúčenie infekčnej hnačky (vrátane *Clostridium difficile*) (EL 2, RG B). Hladina CRP je ukazovateľom aktivity MC (EL 2a, RG B), ale aj vzniku bakteriálnych komplikácií (EL 3, RG C), má určitý význam aj pre stanovenie rizika relapsu MC (EL 2b, RG B).

S výnimkou spomínanej klasifikácie MC podľa lokalizácie morfológického postihnutia GIT-u a klasifikácie podľa stupňa

aktivity vyjadrenej indexom CDAI nie sú nateraz k dispozícii iné ukazovatele, ktoré by boli vhodné na použitie v bežnej klinickej praxi. V rámci klinických sledovaní sa použili: sérologické markery (ASCA, ANCA, ompC, II-2, protilátky proti flagelínu a i.), markery v stolici (kalprotektín, laktoferín), fenotypová klasifikácia, testovanie intestinálnej permeability, genetické markery (NOD2/CARD15, OCTN1&2, DLG5) alebo ich kombinácie.

3. Liečivá používané pri MC

3.1 Aminosalicyláty

Kyselina 5-aminosalicylová (5-ASA) – mesalazín

Úloha 5-ASA v liečbe aktívnej MC alebo pri udržaní remisie MC je limitovaná. Vzhľadom k relatívne priaznivému bezpečnostnému profilu sa však odporúča pokračovať v liečbe 5-ASA u pacientov, ktorí sú pri tejto liečbe dlhodobo stabilizovaní.

Hlavnou indikáciou použitia 5-ASA je udržiavacia liečba pooperačnej remisie u pacientov s postihnutím len tenkého čreva (dávka > 2,0 g/deň) a zníženie rizika vzniku karcinómu kolonu u pacientov s rozsiahlou MC kolitídou (dávka 1,2 – 2,4 g/deň).

Topický mesalazín je efektívny pri ľavostrannej forme postihnutia kolonu s ľahkou alebo stredne ťažkou aktivitou.

Pri liečbe 5-ASA je potrebné sledovanie hodnôt krvného obrazu a sérového kreatinínu (v intervale 6 mesiacov). Gravidita – FDA kategória B.

Sulfasalazín – bol jedným z prvých účinných liekov pri liečbe MC a CU. Vzhľadom na menej priaznivý profil nežiaducich účinkov v porovnaní s 5-ASA (spôsobuje ich sulfapyridínová časť molekuly) sa od jeho používania v súčasnosti upúšťa.

3.2 Antibiotiká

Sú indikované pri septických komplikáciách, pri symptómoch dysmikróbie, pri ileokolickej forme MC, perianálnom postihnutí, u pacientov s rezistenciou na liečbu steroidmi alebo u tých, ktorí odmietajú liečbu steroidmi. Indikujú sa chinolóny (ciprofloxacín) a metronidazol.

Ciprofloxacín sa indikuje v dávke 500 až 750 mg/deň v trvaní do 6 mesiacov, prípadne do objavenia sa vedľajších účinkov. Gravidita – FDA kategória C.

Metronidazol indukuje klinickú odpoveď, ale nenavodzuje remisiu MC. Nepatrí medzi liečivá používané v prvej línii liečby, vzhľadom k relatívne častému výskytu nežiaducich účinkov. Podáva sa v dávke 10 – 20 mg/kg/deň v trvaní do 6 mesiacov, alebo do objavenia sa nežiaducich účinkov. Gravidita – FDA kategória D.

3.3 Glukokortikoidy

Ich podávanie vedie k pomerne rýchlemu ústupu príznakov ochorenia, avšak po vysadení sa pozoruje zvýšený počet relapsov. Majú aj mnohé, všeobecne známe nežiaduce účinky. Sú relatívne kontraindikované u pacientov s abscesom, fistulami, perianálnym ochorením a u pacientov s nezápalovými komplikáciami MC. Podávame ich pokiaľ možno čo najkratšie, zároveň venujeme pozornosť prevencii osteoporózy (kalcium, vitamín D) a peptického vredu. Nemajú úlohu pri udržaní remisie MC. V prípade nutnosti dlhodobej liečby sa usilujeme o úpravu, ktorá umožňuje zníženie podávaných dávok glukokortikoidov.

Dávkovanie: **budezonid** 9 mg/deň (EL 1a, RG A), **prednizón/prednizolón** 1 mg/kg/deň (EL 1a, RG A). Znižovanie dávok pri ukončovaní dlhšie trvajúcej liečby má byť postupné, v závislosti od závažnosti choroby a odpovede pacienta. Rýchle redukcie dávky býva spojené s včasným relapsom choroby.

Gravidita: riziko teratogenity je minimálne, vyžaduje sa zvýšená pozornosť peri- resp. postnatálne (hypokortizmus u novorodenca).

3.4. Nutričná liečba

Parenterálna i enterálna výživa u pacientov s MC má význam primárnej i adjuvantnej liečby. Zameriava sa na zlepšenie nutričného stavu pacienta i ovplyvnenie aktivity samotnej choroby. Nezriedka umožňuje zníženie dávkovania glukokortikoidov, prípadne inej imunomodulačnej liečby. Dosať nie je jasné, či elementárne formy nutričnej liečby sú účinnejšie ako polymérne, ani či liečba pomocou nutričnej sondy je lepšia ako sipping prípravkov.

Indikácia parenterálnej výživy podľa kritérií ASPEN (Americká spoločnosť pre parenterálnu a enterálnu výživu) v kategórii A: akútna exacerbácia choroby, fistula/y s vysokým odpadom, obštrukcia vysokého stupňa, zlyhanie enterálnej výživy v indikácii zlepšenia nutričného stavu a pri neakceptovateľných bolestiach brucha.

Indikácia enterálnej výživy: akútna fáza ochorenia (indukcia remisie), keď liečba glukokortikoidmi nie je úspešná (RG A), u steroid-dependentných pacientov s prítomnou aktivitou zápalu (RG B), fistulujúca forma alebo stenotizujúca forma MC (RG C), perioperačná výživa (RG C), syndróm krátkeho čreva (RG C).

3.5 Imunomodulačná liečba

3.5.1 Azathioprín (AZA)/6-merkaptopurín (6MP)

Sú indikované u pacientov s ťažkým relapsom choroby, pri nutnosti podávania glukokortikoidov viac ako 2 razy počas roka, u steroid-dependentných pacientov, u pacientov refraktérnych na liečbu glukokortikoidmi, pri extenzívnom postihnutí tenkého čreva a ako pooperačná profylaxia u pacientov s výrazne fistulujúcou MC. Odporúčané dávkovanie: AZA 1,5 – 2,5 mg/kg/deň, 6MP 1,0 – 1,5 mg/kg/deň. Počas prvých dvoch mesiacov liečby je nutná kontrola krvného obrazu a hepatálnych ukazovateľov raz týždenne, neskôr každé tri mesiace. Indikáciou na prerušenie liečby je leukopénia pod $3,5 \times 10^9/l$, trombocytopénia pod $120 \times 10^9/l$, ako aj zvýšenie aktivity sérových transamináz alebo cholestatických enzýmov nad dvojnásobok normy.

Ukončenie liečby: horná hranica trvania liečby AZA/6MP nebola určená, jej ukončenie je spojené s rizikom relapsu choroby.

Príčina zlyhania liečby AZA/6MP: poddávkovanie, nedostatočná spolupráca (*compliance*) pacienta, koincidujúca infekcia/kombinovaná imunosupresia, oportúnna infekcia (*Clostridium difficile*, cytomegalovírus (CMV)).

Gravidita, laktácia: odporúča sa podávanie plnej dávky AZA/6MP až do 32. týždňa gravidity, potom jej zníženie na polovicu (FDA kategória C).

3.5.2 Metotrexát (MTX)

Má antiproliferačný a protizápalový účinok, ktorý je spôsobený inhibíciou aktivity hydrofolát-reduktázy. Indikáciou je aktívna MC. Liečba by sa mala začať i.m. alebo s.c., pokračuje sa v p.o. podávaní. Monitorovanie KO a transamináz pred začatím liečby a každé 4 týždne počas liečby.

Gravidita: je teratogénny, absolútne kontraindikovaný (FDA kategória X).

3.5.3 Cyklosporín A (CysA)

Ide o kalcineurínový inhibítor syntézy cytokínov IL-1,2,4, TNF, interferónu a vedie k inhibícii proliferácie a aktivity T (CD4) lymfocytov. Účinnosť u MC je limitovaná.

Gravidita – FDA kategória C.

3.5.4 Biologická liečba

Infliximab (IFX)

Je chimerická monoklonálna protilátka proti tumor nekrotizujúcemu faktoru (anti-TNF), ktorá má protizápalový účinok – spôsobuje apoptózu zápalových buniek.

Indikácie: stredná až vysoká aktivita choroby neodpovedajúca na štandardnú liečbu (pacienti kortikoid-dependentní alebo refraktérni, netolerujúci liečbu glukokortikoidmi, relaps choroby napriek zavedenej imunosupresívnej liečbe, fistulujúca MC v perianálnej oblasti neodpovedajúca na predchádzajúcu liečbu ATB). Nie je potrebné konštatovať zlyhanie predchádzajúcej liečby AZA/6MP alebo MTX pred začatím liečby IFX.

Indukčný režim: 5 mg/kg i. v. (infúzia v 0., 2., 6. týždni), hodnotenie účinnosti indukčnej liečby v 12. – 14. týždni, v prípade chýbania odpovede na liečbu po tretej infúzii sa pokračovanie liečby IFX neodporúča.

Udržiavací režim: 5 mg/kg i. v. v intervale 8 týždňov do 48. týždňa liečby u pacientov, ktorí odpovedali na indukčnú terapiu. Ak sa dosiahne remisia choroby, možno postupne znížiť dávku glukokortikoidov alebo ich podávanie ukončiť.

Ak príde k relapsu choroby počas udržiavacej liečby IFX, je možné pokračovať zvýšenou dávkou IFX (10 mg/kg) v intervale 8 týždňov.

Liečba sa podáva na špecializovanom pracovisku (možnosť závažných akútnych reakcií po infúzii IFX – *viď schéma 1, s. 3*). Sledovanie pacienta po ukončení infúzie by malo byť minimálne 1 hodinu.

Kontraindikácie liečby IFX: hypersenzitivita na IFX, aktívne infekčné ochorenie (predovšetkým aktívna tuberkulóza (TBC)), demyelinizačné ochorenie, ťažké srdcové zlyhanie, malígne ochorenie.

Všetci pacienti by mali zároveň dostávať imunomodulačnú liečbu (AZA/6MP/MTX), pokiaľ ju tolerujú, aby spomalil vývoj protilátok proti IFX (znižujú účinnosť a zvyšujú riziko nežiaducich účinkov liečby).

Nežiaduce účinky: Včasná post-infúzna reakcia sa prejavuje počas, alebo do 2 hodín od začatia podávania IFX sťažaným dýchaním, bolesťou na hrudníku, palpitáciami, začervenaním kože (flush), zvýšenou teplotou, bolesťou hlavy, urtikou, hypotenziou (*schéma 1*).

Schéma 1. Algoritmus manažmentu akútnej reakcie navodenej infúziou infliximabu (IFX)

1a) Bez anamnézy infúznej reakcie

„Liekové prázdničky“ > 3 mesiace

↓ áno
↓ nie

hydrokortizón 250 mg i.v.
30 min. pred infúziou

Začatie infúzie 2 ml/min

Akútna infúzna reakcia:

- Zastavenie infúzie.
- Podanie antihistaminika a paracetamolu.
- Podanie hydrokortizónu 250 mg i.v. v prípade ťažkých symptómov.
- Obnoviť podávanie infúzie redukovanou rýchlosťou (10 ml/h) po odoznení symptómov.
- Sledovanie pacienta a monitoring vitálnych funkcií á 15 min.
- Zastavenie podávania infúzie po znovuobjavení sa symptómov.

1b) Anamnéza infúznej reakcie

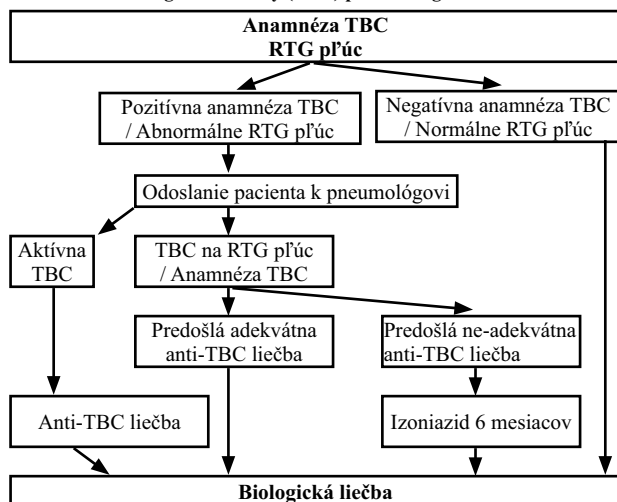
↓
Podanie antihistaminika a hydrokortizónu 250 mg
30 min. pred infúziou

↓
Začatie infúzie redukovanou rýchlosťou 10 ml/hod

Oneskorená hypersenzitivita sa vyskytuje na 5. – 9. deň po infúzii IFX. Charakterizujú ju artralgie (môže postihovať atypicky temporomandibulárne spojenie), bolesti chrbta, myalgie, zvýšená teplota, rash, leukocytóza. Lieči sa podávaním prednizónu v dávke 40 – 100 mg/deň.

Keďže liečba IFX je spojená so 4 – 5-násobným zvýšením rizika prepuknutia TBC. U všetkých pacientov je potrebné RTG vyšetrenie hrudníka. Niektorí autori odporúčajú pred začatím liečby IFX aj vykonanie tuberkulínového testu, prípadne *in vitro* testu na detekciu *M. tuberculosis* (PPD: QuantiFERON test) (*schéma 2*). Gravidita – FDA kategória B.

Schéma 2. Skrining tuberkulózy (TBC) pred biologickou liečbou



Adalimumab (ADA)

Plne humánna monoklonálna protilátka proti tumor nekrotizujúceho faktoru (anti-TNF). Podáva sa subkutánne.

Indikácia: ťažká aktívna Crohnova choroba u pacientov, ktorí napriek plne dávkovanej, adekvátnej liečbe glukokortikoidom a/alebo imunosupresívom na túto liečbu neodpovedali, alebo ktorí túto liečbu netolerujú, alebo u ktorých je takáto liečba kontraindikovaná. V úvode liečby sa podáva v kombinácii s glukokortikoidom, v prípade neznašanlivosti glukokortikoidov ako monoterapia.

Dávkovanie: **indukčný režim** – 80 mg v týždni 0, následne 40 mg v týždni 2. V prípade potreby dosiahnutia rýchlejšej odpovede na liečbu, možno (s vedomím vyššieho rizika výskytu nežiaducich účinkov) použiť vyššie dávkovanie, t. j. 160 mg v týždni 0, následne 80 mg v týždni 2. **Udržiavací režim** – pokračuje sa dávkou 40 mg podávanou každý druhý týždeň. U pacientov so zníženou odpoveďou na liečbu možno dávkovanie zvýšiť na 40 mg adalimumabu podávané každý týždeň. Počas udržiavacej liečby možno postupne redukovať podávané dávky glukokortikoidu.

Kontraindikácie: precitlivelosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok, aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie (napr. sepsa, oportúnne infekcie), stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhanie (NYHA III/IV).

Iná biologická liečba

Medzi perspektívne liečivá patrí aj **certolizumab pegol** (CDP870) – pegylovaná verzia humanizovaného Fab-fragmentu monoklonálnej protilátky anti-TNF (viazaná na polyetylénglykol).

4. Liečba

A. Liečba aktívnej MC

Pred rozhodnutím o liečbe je potrebné posúdiť aktivitu ochorenia, lokalizáciu postihnutia čreva, komplikácie choroby (striktúra, fistulácia), odpoveď na predchádzajúcu liečbu, výskyt nežiaducich účinkov, prítomnosť extraintestinálnych manifestácií MC. Nevyhnutná je exaktná diferenciálna diagnostika zameraná na iné príčiny symptómov prítomných u pacienta – napr. infekcia, črevná dysmikróbia, malabsorbcia žľových kyselín, poruchy motility GIT, žľčnikové kamene a pod. Pacienti by však nemali byť zbytočne opakovaně vyšetřovaní (napr. kolonoskopia, RTG vyšetřenie tenkého čreva), pokiaľ uvažované vyšetřenia nie sú potrebné na rozhodnutie o ďalšom postupe liečby.

Dôležité je poskytnutie adekvátnej informácie a primerané motivovanie pacienta, vrátane jeho primeranej účasti pri rozhodovaní o indikovaní daného postupu liečby. V klinických štúdiách sa potvrdilo, že až u 18 % pacientov sa dosiahla remisia choroby pri užívaní placeba.

4.1 Liečba MC podľa lokalizácie a aktivity ochorenia

4.1.1 Ileocekálna oblasť

a) Nízka aktivita MC

Indikuje sa **budezonid** v dávke 9 mg/deň (EL 2a, RG B), pričom remisia sa dosahuje u 51 – 60 % pacientov počas 8 až 10 týždňov. Budezonid sa pri nízkej aktivite MC uprednostňuje pred prednizónom/prednizolónom z dôvodu nižšieho výskytu nežiaducich účinkov liečby.

Účinok **mesalazínu** (5-ASA) je limitovaný (EL 1a, RG B). Neodporúča sa pri ileálnej forme choroby. Dávkovanie: najmenej 4 g/deň.

Podávanie antibiotík (metronidazol, ciprofloxacín) v kombinácii s mesalazínom alebo samostatne, ani špeciálna nutričná liečba nie sú pri nízkej aktivite MC u dospelých zvyčajne potrebné.

b) Stredná aktivita MC

Budezonid v dávke 9 mg/deň (EL 1a, RG A) alebo **prednizón/prednizolón** v dávke 1 mg/kg/deň (EL 1a, RG A). Pri podozrení na septickú komplikáciu je potrebné pridať antibiotikum (EL 5, RG D).

c) Vysoká aktivita MC

Pacienti by mali byť od začiatku liečení systémovými **kortikosteroidmi** (EL 1a, RG A).

Pri relapse choroby sa odporúča pridať **azatioprin** (AZA)/6-merkaptopurín (6MP) ako kortikoidy šetriace opatre-

nie. Táto liečba býva účinná aj pri udržaní remisie (EL 1a, RG B). Pri intolerancii AZA/6MP je vhodnou alternatívou podávanie **metotrexátu (MTX)** (EL 1a, RG B). V gravidite je MTX kontraindikovaný.

Pacienti, ktorí neodpovedajú na uvedenú iniciálnu liečbu a u ktorých nie je vhodná chirurgická intervencia, sú indikovaní na liečbu **infiximabom** alebo **adalimumabom**. Táto liečba sa indikuje aj v prípade nedostatočného účinku plnej kortikosteroidnej a imunomodulačnej liečby alebo pri jej intolerancii. Indikácia liečby IFX alebo ADA a načasovanie chirurgickej intervencie je spoločným rozhodnutím pacienta, gastroenterológa a chirurga.

4.1.2 Postihnutie kolonu

a) Nízka a stredná aktivita MC

Úloha **mesalazínu (5-ASA)** v liečbe aktívnej MC je limitovaná. Vzhľadom na priaznivý bezpečnostný profil liečiva je vhodné pokračovať v liečbe 5-ASA u pacientov, ktorí sú pri tejto liečbe dlhodobo stabilizovaní. Pri ľavostrannej forme postihnutia kolonu môže byť efektívny topický mesalazín (pena, klyzma).

Sulfasalazín (dávkovanie 4 g/deň) vzhľadom na vyšší výskyt nežiaducich účinkov v porovnaní s 5-ASA sa používa už iba u vybraných pacientov s arthropatiou (EL 1b, RG A).

Podávanie **systémových kortikosteroidov** (EL 1a, RG A) – prednizón/prednizolón v dávkovaní 1 mg/kg/deň. U pacientov s relapsom je potrebné pridať **AZA/6MP** (EL 1a, RG B), pri jeho intolerancii **MTX**.

Metronidazol (10 – 20 mg/kg) indukuje klinickú odpoveď, ale nenavodzuje remisiu. Neodporúča sa ako liečba prvej línie vzhľadom k relatívne vysokej incidencii nežiaducich účinkov. Prichádza do úvahy u pacientov s postihnutím kolonu, rezistenciou na liečbu, alebo u tých, ktorí odmietajú liečbu steroidmi.

b) Vysoká aktivita MC

Hospitalizácia pacienta, systémové podávanie glukokortikoidov – **prednizón/prednizolón** v dávke 1 mg/kg/deň, antibiotiká (metronidazol, ciprofloxacín), nutričná liečba, podporná symptomatická liečba.

4.1.3 Extenzívne postihnutie tenkého čreva

Ak je postihnutie na úseku viac ako 100 cm tenkého čreva, ide o extenzívne postihnutie. Býva spojené s poruchou nutričie. Pacienti so *strednou až vysokou aktivitou MC* by sa mali liečiť **systémovými kortikosteroidmi** (EL 1a, RG B) v kombinácii s **AZA/6MP**, v prípade intolerancie alebo rezistencie je vhodná liečba **MTX** (EL 1b, RG B).

Pri zlyhaní uvedenej liečby sa zvažuje liečba **IFX** alebo **ADA**, podobne aj v prípadoch prítomnej zápalovej aktivity zistenej počas chirurgického zákroku (pri strikturoplastike, prípadne pri dlhotrvajúcej izolovanej a fixovanej striktúre).

4.1.4 Ezofageálna a gastroduodenálna lokalizácia

Pacienti s postihnutím MC v tejto lokalite by mali byť liečení **inhibítormi protónovej pumpy** (EL 5, RG D) a **systémovými kortikosteroidmi** (EL 4, RG C). V prípade potreby sa pridáva **AZA/6MP**, pri intolerancii **MTX** (EL 4, RG D). **IFX** alebo **ADA** je alternatívou v prípade neúčinnosti uvedenej liečby. Pri symptómoch obštrukcie komplikujúcich MC je potrebná endoskopická dilatácia alebo chirurgická intervencia (EL 4, RG C).

4.2 Liečba MC podľa priebehu ochorenia

4.2.1 Liečba relapsu

Pri včasnem relapse MC (menej ako 3 mesiace od navodenia remisie) sa javí ako najvhodnejšie prídanie **imunomodulačnej liečby** (AZA/6MP/MTX). Niektorí autori odporúčajú opakovanie liečby, ktorá navodila remisiu, ale s pomalším znižovaním jej dávkovania, príp. s jej relatívne vyšším dávkovaním počas remisie. Iní sa prikláňajú k názoru, že liečba navodzujúca remisiu by sa mala odlišovať od predchádzajúcej liečby.

4.2.2 Liečba kortikoid-dependentnej choroby

Podávanie **AZA** (v dávke 2,0 – 3,0 mg/kg/deň) alebo **6MP** (0,5 – 1,65 mg/kg/deň) (EL 1a, RG A), pri intolerancii alebo zlyhaní **MTX** (v dávke 25 mg týždenne). Pri zlyhaní uvedenej liečby sa zvažuje liečba **IFX** (EL 1a, RG A) alebo **ADA** (EL 1a, RG A), prípadne chirurgická intervencia.

4.2.3 Liečba MC refraktérnej na podanie glukokortikoidov

Liečba **AZA** (v dávke 2,0 – 3,0 mg/kg/deň) alebo **6MP** (0,5 – 1,65 mg/kg/deň) (EL 1a, RG B), pri jej intolerancii alebo zlyhaní **MTX** (v dávke 25 mg týždenne) (EL 1b, RG B).

Ak nie sú prítomné septické komplikácie a ak zlyhá uvedená imunomodulačná liečba, alebo ak je nevyhnutné rýchle dosiahnutie odpovede na liečbu, indikuje sa liečba **IFX** (EL 1b, RG B) alebo **ADA** (EL 1b, RG A).

Načasovanie chirurgickej intervencie závisí od závažnosti symptómov, zápalovej aktivity a vyššie uvedených dôvodov. Nutričná liečba je vhodná, ale nie ako monoterapia.

B. Liečba MC v remisii

Polovica pacientov s MC má relaps v priebehu roka od predchádzajúceho ataku (EL 2). Celkový charakter priebehu choroby môžeme odhadnúť asi po trojročnom sledovaní pacienta.

Význam a efektívnosť jednotlivých liečiv pri udržaní remisie choroby sú odlišné: **5-ASA**, resp. sulfasalazín nie sú efektívne na udržanie medikamentózne navodenej remisie.

Kortikosteroidy nie sú efektívne v udržiavacej liečbe medikamentózne navodenej remisie (EL 1a). Budezonid môže oddialiť relaps ochorenia po medikamentózne indukovanej remisii, ale nie je účinný na udržanie remisie počas 12 mesiacov.

Poznatky o účinnosti **antibiotík** (prípadne v kombinácii s antimykobakteriálnymi liekmi) na udržanie medikamentózne navodenej remisie chýbajú.

AZA v dávke 2,0 – 2,5 mg/kg/deň v kontinuálnom podávaní je účinný na udržanie remisie (EL 1a), podobne aj **MTX** (15 mg/týždeň), prinajmenšom u tých pacientov, kde sa remisia navodila **MTX** (EL 1b).

IFX v dávke 5 – 10 mg/kg v intervale 8 týždňov, alebo **ADA** v dávke 40 mg každé 2 týždne sú efektívne pri udržaní **IFX**, resp. **ADA** indukovanej remisie pri nefistulujúcej MC.

Probiotiká: dosiaľ je k dispozícii iba málo randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií, sledujúcich efekt probiotík u pacientov s MC. Výsledky doterajších menších štúdií boli pozitívne.

Leukocytaferéza: Predstavuje liečbu druhej línie ako alternatíva použitia CyA, AZA alebo 6-MP. Viac skúseností je s jej použitím pri CU.

Trvanie udržiavacej liečby

Ak sa remisia dosiahla medikamentózne, metódou voľby v udržiavacej liečbe je **5-ASA** v dávke najmenej 2 g/deň. Liečbu možno prerušiť po 2 rokoch od navodenia úplnej remisie. U pacientov s extenzívnou formou kolitídy je vhodné pokračovať v liečbe 5-ASA dlhodobo za účelom zníženia rizika vzniku kolorektálneho karcinómu (EL 4, RG D).

Ak sa remisia dosiahla systémovým podávaním glukokortikoidov, vhodné je pokračovať v udržiavacej liečbe **AZA** (v dávke 2,0 – 2,5 mg/kg/deň) alebo **6MP** (1,0 – 1,5 mg/kg/deň). Pacienti liečení v remisii **AZA** môžu liečbu prerušiť po 4 rokoch od navodenia remisie. Určitý liečebný efekt pretrváva ešte po 6 rokoch.

C. Chirurgická liečba

Prístup k chirurgickej liečbe MC sa v poslednom desaťročí zmenil v dôsledku vývoja nových možností farmakoterapie. Hoci sa väčšina pacientov s MC v priebehu vývoja choroby podrobí chirurgickému zákroku, starostlivosť o pacienta je v súčasnosti primárne v rukách gastroenterológa.

• MC v ileálnej a ileocekálnnej oblasti MC

Indikáciu na chirurgickú intervenciu je nedostatočná odpoveď na medikamentóznú liečbu, mladistvý pacient s neadekvátnym rastom, absces, fistula, črevná obštrukcia, ťažké krvácanie do čreva.

• MC v ileálnej a ileocekálnnej oblasti s abscesom v dutine brušnej

Liečba antibiotikami. Pri symptómoch obštrukcie je indikovaná perkutánna alebo chirurgická drenáž a chirurgická resekcia.

• Perianálna a fistulujúca forma MC

Perianálne ochorenie môže predchádzať intestinálnu manifestáciu MC aj o viac rokov.

Cieľom diagnostiky je lokalizovať pôvod fistuly a objasniť jej anatomický priebeh, zhodnotiť prítomnosť zápalu a/alebo stenózy, identifikovať alebo vylúčiť abscesové ložisko, zhodnotiť, ktoré orgány sú postihnuté. Prvým vyšetrením by mala byť proktosigmoideoskopia, s následným NMR vyšetrením malej panvy a vyšetrenie fistuly v anestéze, fistulografia. Anorektálna sonografia je v tejto lokalite limitovaná.

Dosiaľ nie je k dispozícii všeobecne prijatá klasifikácia perianálnych fistúl pri MC (EL 5, RG D).

Liečba fistulujúcej formy: Iniciálna liečba by mala byť zameraná na úľavu symptómov. Zahŕňa liečbu a prevenciu sepsy, zachovanie kontinencie, terapiu proximálnej črevnej choroby, vlastnú liečbu fistúl (medikamentózne lokálnu a celkovú, kombinácia s chirurgickou). Ak je fistula symptomatická, je odporúčaná fistulotómia a „non-cutting Seton“ (EL 3, RG D).

Liečba kompletnej perianálnej lézie: Liečbou prvej línie pri MC v perianálnej lokalizácii sú antibiotiká (metronidazol v dávke 15 – 20 mg/kg/deň, ciprofloxacín 500 mg 2 x denne) a/alebo AZA (1,5 – 2,5 mg/kg/deň)/6MP (0,75 – 1,5 mg/kg/deň), v následnej kombinácii s chirurgickou liečbou (EL 4, RG D). Potrebné je vylúčiť perianálny absces a ak je prítomný, je potrebné zabezpečiť jeho drenáž.

Liečbou druhej línie je IFX (EL 1b, RG B) alebo ADA. IFX sa podáva v dávke 5 mg/kg v 0., 2., 6. týždni (EL 1a, RG A). Dosahuje sa rýchla odpoveď (za 2 – 4 týždne dochádza k 60% redukcii, resp. k uzavretiu fistuly). Zvyčajne je potrebná udržavacia liečba (IFX 5 mg/kg v intervale 8 týždňov) a sprievodná liečba AZA/6MP. ADA sa podáva v dávke 80/160 mg v týždni 0, nasledovanej 40/80 mg v týždni 2.

• Non-perianálna fistulujúca forma MC

Ak má pacient s MC symptomatickú fistulu, nevyhnutné je chirurgické riešenie (EL 5, RG D).

Rektovaginálna fistula: pri zlyhaní konzervatívnej liečby, resp. ak je to spojené s neakceptovateľnými symptómami, „advancement flap“, alebo „diverting ostomy“ (EL 5 RG D). **Fistula v oblasti tenkého čreva alebo sigmoideo-gynekologická fistula** sa zvyčajne rieši resekciou postihnutého segmentu čreva (EL 5, RG D). **Enterovesikálna fistula** si zvyčajne vyžaduje chirurgickú intervenciu (EL 5, RG D). **Enterokutánna fistula** vzniká po chirurgickom zákroku by sa mala liečiť konzervatívne, nutričnou podporou a anatomickým vymedzením.

Riziko chirurgickej liečby a medikamentózna liečba MC

Pacienti liečení IFX: nie sú poznatky o tom, že by chirurgický výkon po liečbe IFX mal vyšší stupeň pooperačných komplikácií (EL 4, RG D). Dosiaľ nebol definovaný optimálny časový interval medzi liečbou IFX a brušným chirurgickým zákrokom.

Pacienti liečení glukokortikoidmi: prednizón/prednizolón v dávkovaní 20 mg/deň počas viac ako 6 týždňov zvyšuje riziko chirurgických komplikácií.

AZA: liečba nezvyšuje riziko chirurgických komplikácií.

B. Ulcerózna kolitída

1. Definícia a klinický obraz

Ulcerózna kolitída (Colitis ulcerosa – CU) je chronické, nešpecifické zápalové ochorenie hrubého čreva. Ide o exudatívne, hemoragicko-katarálne až ulcerózne zmeny sliznice a submukózy, prevažne rekta s možnou extenziou na zvyšné časti čreva. Príčina ochorenia je doteraz neznáma. Priebeh je charakterizovaný nárazovou periodicitou s ťažko predvídateľným vznikom relapsu a remisie.

Výskyt CU sa viaže na dva vekové vrcholy. Prvý sa pozoruje u mladšej strednej generácie s maximom výskytu medzi 20. až 40. rokom života. Druhý ku koncu 5. a začiatku 6. dekády života. Asi 15 % pacientov s CU je vo veku nad 60 rokov. Najvyššia incidencia a prevalencia CU je v Izraeli, Veľkej Británii a v Severnej Amerike. Incidencia CU v Európe je asi 10,0/100 000, v Severnej Amerike 2,2-14,3/100 000 obyvateľov. Prevalencia CU v Európe je 21 – 243/100 000 obyvateľov (najvyššia je v severnom Anglicku). V Severnej Amerike je prevalencia 170/100 000 obyvateľov, v Českej republike 10,4 – 42/100 000. Na Slovensku sa predpokladajú podobné epidemiologické ukazovatele ako v Čechách.

Etiológia CU nie je známa. Predpokladá sa spolupôsobenie troch hlavných skupín faktorov: genetických, environmentálnych a imunologických.

Klinický priebeh, rozsah a aktivita ochorenia: CU je ochorenie so širokým klinickým spektrom, ktoré je dané rozsahom a intenzitou zápalového postihnutie hrubého čreva. Medzi ťažkosťami pacienta dominuje nutkavý pocit na stolicu, nasledovaný početnými stolicami, ktoré sú riedke, často s prímiesou krvi a hlienu. Sú sprevádzané bolesťami v podbrušku. Ochorenie začína buď náhle, s vysokými teplotami a krvavými hnačkami, v ťažkých prípadoch s fulminantným priebehom, alebo je jeho začiatok postupný, s miernymi kŕčovitými bolesťami v podbrušku a častejšími redšími stolicami.

Z praktického hľadiska sa používa nasledovná **topografická klasifikácia CU:**

- distálna kolitída – postihnutie rekta (asi u 20 % pacientov) alebo rektosigmy (35 %),
- ľavostranná kolitída s rozsahom po lienálnu flexúru (asi 20 %),
- extenzívna kolitída s rozsahom po hepatálnu flexúru (asi 10 %),
- pankolitída – postihnutie celého hrubého čreva (asi 15 %).

Priebeh ochorenia, jeho závažnosť, zvyčajne kopíruje rozsah postihnutia: čím väčší rozsah, tým ťažší priebeh.

Aktivitu CU hodnotíme podľa číselných **indexov**, ktoré sú založené na endoskopických, laboratórnych a klinických kritériách. Medzi najpoužívanejšie patria: klinický index aktivity podľa Truela a Wittsa (*tabuľka 2*), endoskopický index podľa Mayo kliniky (Rochester, USA), alebo kombinovaný index aktivity CU podľa Schroedera (UCDAI) (*tabuľka 3*), ktorý vyhodnocuje endoskopické aj klinické kritériá.

Tabuľka 2. Klinický index aktivity ulcerózneho kolitídy (podľa Truela a Wittsa)

1. nízka aktivita: menej ako 4 stolice denne s malým množstvom krvi, bez febrilit a tachykardie, iba ľahká anémia, FW < 30/1. hod
2. stredná aktivita: 4 – 5 riedkych stolíc denne s prímiesou krvi, zvýšená teplota, bez výraznejšej tachykardie
3. vysoká aktivita: 6 a viac riedkych krvavých stolíc denne, febrilie nad 37 °C, tachykardia nad 90/min., anémia – hemoglobín < 75 mg/dl, FW > 30/1. hod

Tabuľka 3. Index aktivity ulcerózneho kolitídy (Ulcerose Colitis Disease Activity Index – UCDAI; podľa Schroedera)

Hodnotiace ukazovatele		
1. Symptómy		
Frekvencia stolice denne	norma pre pacienta	0
	o 1 – 2 > než normálne	1
	o 3 – 4 > než normálne	2
	o 5 > než normálne	3
Krvácanie	žiadne	0
	prúžky krvi	1
	viditeľná krv	2
	prevažne krv	3
2. Rektosigmoidoskopický nález		
	normálny	0
	erytém/ľahká fragilita	1
	erytém + fragilita	2
	spontánne krvácanie	3
3. Globálny pohľad lekára – stav zdravia/choroby		
	normálny stav	0
	ochorenie ľahké	1
	stredne ťažké	2
	ťažké	3
Hodnotenie		
Mierna aktivita 3 – 5	Stredná aktivita 6 – 10	Ťažká aktivita > 10
1. symptómy 1 – 3	1. symptómy 3 – 6	1. symptómy > 5
2. endoskopia 1	2. endoskopia 1 – 2	2. endoskopia > 2
3. lekár 1	3. lekár 2	3. lekár 3

CU je často sprevádzaná **mimočrevnými prejavmi**. Môžu sa vyskytovať v čase prejavov CU, inokedy predchádzajú klinickej

manifestácii choroby. Patria sem poškodenie kĺbov (periférna artritída, ankylozujúca spondylitída), očí (episkleritída, uveitída), kožné prejavy (erytema nodosum, pyodermia gangrenosa), hepatobiliárne poškodenie (primárna sklerotizujúca cholangitída).

2. Diagnostika

Klinická diagnostika CU: cieľom je stanoviť diagnózu CU, určiť rozsah a aktivitu choroby, zachytiť prípadné mimochrevné prejavy alebo komplikácie CU. Diagnóza CU sa zakladá na zhodnotení klinického obrazu (anamnéza a fyzikálne vyšetrenie), laboratórnych ukazovateľov, výsledkov pomocných vyšetrení, predovšetkým endoskopického vyšetrenia hrubého čreva spojeného s odberom vzoriek na histologické vyšetrenie, ultrasonografie, rádiologických metód (irigografia, CT, MRI, scintigrafia). Nezastupiteľné je histologické vyšetrenie bioptických vzoriek sliznice.

Laboratórne vyšetrenia: aktivitu choroby odráža vysoká sedimentácia erytrocytov (FW), leukocytóza s prevahou neutrofilov, prípadne trombocytóza, zvýšené hodnoty proteínov akútnej fázy (CRP, orozomukoid, alfa-2 globulín), ktoré poukazujú na rozsah choroby. V ťažkých prípadoch CU je prítomná hypsideremická anémia, hypoalbuminémia, zvýšené hodnoty pečenej enzýmov, prípadne poruchy vnútorného prostredia (ionogram, apod.). Súčasťou štandardnej diagnostiky je mikrobiologické vyšetrenie na vylúčenie hnačky infekčného pôvodu (vrátane stanovenia prítomnosti toxínu *Clostridium difficile* v stolici). Vyšetrenie autoprotilátok pANCA a ASCA (v rámci diferenciálnej diagnostiky CU – MC), obraz ASCA–/pANCA+ svedčí skôr pre prítomnosť CU.

3. Liečivá používané pri CU

3.1 Aminosalicyláty (5-aminosalicylová kyselina, 5-ASA)

Používajú sa v liečbe CU už takmer šesť desaťročí a spolu s glukokortikoidmi sú základom jej medikamentózneho liečby. Pôsobia na voľné kyslíkové radikály, lipidové mediátory a ovplyvňujú aktivitu buniek zápalovej reakcie. Novšie sa zdôrazňuje ich preventívny účinok vo vzťahu ku vzniku kolorektálneho karcinómu. Aminosalicyláty sa stále považujú za prvú líniu liečby pri miernej a stredne ťažkej CU, ukazujú sa ako najefektívnejšie pri udržaní remisie choroby. V liečbe CU sa uplatňujú rôzne liekové formy 5-ASA: čapíky, klyzmy, pena, gél (lokálne – enterálne pôsobenie), tablety (p. o. – systémové pôsobenie). Gravidita – FDA kategória B.

Prípravky 5-ASA, ktoré sa podávajú vo forme pro-drug (napr. **balsalazid**, **olsalazin**; účinná látka (5-ASA) sa z nich uvoľňuje prevažne v hrubom čreve) nie sú nateraz v SR registrované.

Do tejto skupiny patrí aj **sulfasalazín**, ktorého použitie vzhľadom k vyššiemu výskytu nežiaducich účinkov sa v súčasnosti pri CU už neodporúča (pozri časť 3.1 v kapitole o MC).

3.2 Glukokortikoidy

Približne 34 – 45 % pacientov s CU vyžaduje liečbu glukokortikoidmi (prícom však približne 16 – 25 % z nich na túto liečbu neodpovedá). Dlhodobý účinok liečby zvyčajne nie je uspokojivý. Iba u necelých 50 % pacientov, ktorí v iníciaľnom štádiu odpovedali na liečbu glukokortikoidmi, sa podarí udržať chorobu v remisii viac než 1 rok (bez chirurgického zákroku a bez prolongovanej steroidnej liečby).

Závažné (a všeobecne známe) sú nežiaduce účinky liečby glukokortikoidmi, zvlášť pri dlhodobom podávaní. Potrebné je monitorovanie pacienta a ich včasná prevencia (príklady: exogénny cushingoidný syndróm, diabetes, dyslipidémia, osteoporóza, peptický vred, katarakta, psychické zmeny, iatrogénny hypokorticismus atď.).

K dispozícii sú rôzne liekové formy pre *lokálne* podávanie: čapíky, pena (**hydrokortizón**), klyzmy (**budezonid** a i.). Sú vhodné najmä pri distálnej kolitíde, výnimočne aj pri ľavostrannej kolitíde (v tomto prípade sa odporúča kombinovaná liečba: **mesalazín** (v dávke 1g) a **beklometazón** alebo **budezonid** (v dávke 2 mg resp. 3 mg /100 ml roztoku).

Pri *systémovom perorálnom* podaní sa odporúča iníciaľná dávka **prednizónu** 40 – 60 mg/deň (prípadne ekvipotentná dávka iného systémového glukokortikoidu). Individuálne možno

zvážiť dávkovanie prednizónu až do 80 mg/deň, prípadne dávkovanie 1 mg/kg/deň. Dávku znižujeme postupne: napr. prednizón z 80 mg na 60 mg v priebehu 5 – 7 dní, zo 60 mg na 40 mg v priebehu týždňa, zo 40 na 30 mg počas 3 – 5 dní, potom o 5 mg za týždeň. Zvyčajne neznižujeme dávku pod 7,5 mg prednizónu.

Pri *systémovom parenterálnom* podaní sú zvyčajné dávky **metylprednizolónu** 40 – 60 mg/deň, alebo **hydrokortizónu** 200 – 300 mg/deň. Parenterálna liečba je indikovaná pri zlyhaní liečby perorálnymi glukokortikoidmi, t. j. pokiaľ sa v priebehu 7 – 14 dní ich užívania nepozoruje klinický efekt liečby.

Diskutuje sa otázka *pulznej liečby* glukokortikoidmi, najmä pri fulminantnom priebehu CU, a to buď vo forme tzv. veľkých pulzov (napr. metylprednizolón 1g/deň, spolu 3 – 5 dávok podaných obdeň), alebo tzv. malých pulzov (metylprednizolón 125 mg/deň, spolu 3 – 5 dávok obdeň). Dosiaľ nie sú k dispozícii dostatočné údaje, ktoré by preukázali zvýšenie klinického účinku takejto liečby.

3.3 Imunomodulačná liečba

Indikáciou je nedostatočný účinok liečby glukokortikoidmi, resp. nemožnosť znižovania ich dávok bez zhoršenia klinického stavu choroby alebo vzniku relapsu. Klinický účinok imunopresív sa zvyčajne dostavuje s latenciou 8 týždňov až 3 mesiacov. U pacientov liečených imunopresívami je potrebné myslieť na zvýšené riziko infekčných komplikácií (bakteriálnej resp. vírusovej etiológie), prípadne na riziko infekcie tzv. oportunnými mikroorganizmami (napr. *Pneumocystis carinii*).

3.3.1 Azatioprin (AZA) a 6-merkaptopurin (6MP)

Údaje sú identické ako v časti o MC (odsek 3.5.1, s. 2)

3.3.2 Metotrexát – nie je potvrdená jeho účinnosť pri CU.

3.3.3 Cyklosporín A (CysA)

Indikáciou liečby CysA je zlyhanie dostatočne dávkovanej liečby glukokortikoidmi (viď vyššie). Cieľom podania CysA je oddialenie alebo odvrátenie chirurgického zákroku. Liečbu začínajú parenterálnym podaním CysA v dávke 2 mg/kg/deň (dosahované terapeutické hladiny liečiva v rozmedzí 200 – 300 ng/ml), ak nedosiahneme zlepšenie klinického stavu do 7 dní podávania CysA, je potrebné liečbu ukončiť. Po zvládnutí akútneho stavu prechádzame na podávanie per os v dávke 5 – 6 mg/kg/deň (v dvoch denných dávkach) počas 3 mesiacov. Potrebné je monitorovanie terapeutickú hladiny CysA v sére (rozmedzie 100 – 200 ng/ml).

Počas liečby je nutné pravidelné sledovanie renálnych a hepatálnych funkcií, krvného tlaku, hladín sérového cholesterolu a magnézia. Liečbu CysA nezačínáme, ak sú hodnoty celkového cholesterolu < 3 mmol/l a Mg < ako 0,7 mg/dl, ak je prítomná anamnéza epilepsie, sepsy a vek pacienta je vyšší ako 80 rokov.

3.3.4 Biologická liečba

Infliximab (IFX) (viď aj odsek 3.5.4, s. 2 v časti o MC)

Indikáciou je stredne ťažká a ťažká forma CU u pacientov, kde zlyhala predchádzajúca liečba glukokortikoidmi a imunopresívami, prípadne u tých, ktorí túto liečbu netolerovali. Prínos liečby IFX pri fulminantnom priebehu CU nebol dosiaľ preukázaný. Dávkovanie IFX: 5 mg/kg hmotnosti/deň; v úvode liečby podávame postupne 3 dávky IFX (prvú v týždni 0, druhú v týždni 2, tretiu v týždni 6). V liečbe IFX pokračujeme iba v prípade dobrého klinického účinku iníciaľnej liečby (dávkovanie 5 mg/kg hmotnosti/deň v intervale 8 týždňov v celkovom trvaní 46 týždňov). Ďalšie pokračovanie v liečbe IFX sa posudzuje individuálne.

3.4 Iné formy liečby

Probiotiká – vo viacerých klinických štúdiách boli pozorované priaznivé účinky ich podávania pri CU (napr. vybrané kmene rodu *Lactobacillus*, *Streptococcus salivarius*, *Escherichia coli* Nissle 1917 a i.). Považujú sa nateraz skôr za doplnkovú formu liečby.

Iné modality liečby sú nateraz predmetom klinického výskumu (napr. využitie inhibítora proteáz sójového mlieka, interferóny, monoklonálne protilátky – natalizumab, visilizumab, basiliximab, vajička červa *Trichuris suis*, adsorbčná leukocytáferéza).

4. Terapia

A. Liečba aktívnej CU

4.1 Distálna forma (postihnutie rekta a sigmy)

a) nízka a stredná aktivita CU

- topická liečba **5-ASA**: supp. 1 – 1,5 g 1 – 2-krát denne,
- topické **glukokortikoidy** v čapíkoch, ak pacient netoleruje topickú liečbu 5-ASA,
- pri nedostatočnom účinku – kombinovať s perorálnou liečbou 5-ASA (dávka 2 – 4 g/deň),
- pri nedostatočnom účinku – postup ako pri liečbe CU s vysokou aktivitou (viď nižšie).

Topická liečba 5-ASA je účinnejšia v navodení remisie choroby ako systémové podanie 5-ASA. Topická liečba 5-ASA je tiež účinnejšia ako topická liečba glukokortikoidmi.

b) vysoká aktivita CU

Kombinovaná liečba: topické podanie **5-ASA** a **glukokortikoidov** (dávkovanie 5-ASA supp. 1 – 1,5 g/deň + glukokortikoid supp.) + perorálna liečba **5-ASA** (dávkovanie 2 – 4 g/deň). Pri nedostatočnom účinku pridať glukokortikoidy per os: napr. prednizón (v dávke 0,5 – 1 mg/kg/deň).

Kombinácia topickej liečby 5-ASA a topického podávania glukokortikoidov je účinnejšia ako samotná topická liečba 5-ASA.

Dosah účinku topických liekových foriem: čapíky – účinnosť od análneho kanála do hĺbky 15 – 20 cm; klyzma – účinnosť po lienálnu flexúru hrubého čreva.

(Pozn.: Liečba **sulfasalazínom** (dávkovanie 2 – 4 g/deň) má v porovnaní s 5-ASA vyšší výskyt nežiaducich účinkov. Považuje sa vhodnú iba u niektorých pacientov s artropatiou.)

4.2 Ľavostranná forma (postihnutie po lienálnu flexúru)

a) nízka a stredná aktivita CU

Pre postup liečby je rozhodujúca účinnosť a individuálna znášanlivosť topickej a systémovej liečby. Začínáme topickým podaním **5-ASA** vo forme klyzmy (dávka 4g/deň). Pri nedostatočnom účinku perorálna liečba 5-ASA (dávka 2 – 4 g/deň). Kombinácia topickej a systémovej liečby 5-ASA je efektívnejšia ako samotná systémová liečba 5-ASA. Pri nedostatočnom účinku topická liečba **glukokortikoidom** (napr. budezonid 2 g/deň alebo hydrokortizón 100 – 200 mg/deň). Pri nedostatočnom účinku – postup ako pri liečbe CU s vysokou aktivitou (viď nižšie).

b) vysoká aktivita CU

Kombinácia topickej a systémovej liečby: topické podávanie **5-ASA** (klyzma 4 g/deň) striedame s topickým podávaním **glukokortikoidu** (napr. budezonid – klyzma 2 g/deň alebo hydrokortizón 100 – 200 mg/deň) + systémove podávanie glukokortikoidov (prednizón v dávke 1 mg/kg/deň). Pri nedostatočnom účinku je vhodné pridať **antibiotika** – chinolón v dávke 1 g/deň a/alebo metronidazol v dávke 10 mg/kg/deň. Pri nedostatočnom účinku **cyklosporín A** v dávke 2 až 5 mg/kg/deň.

4.3 Extenzívna forma (postihnutie siahajúce za lienálnu flexúru) a pankolitída

a) mierna a stredná aktivita CU

Systémová liečba (p. o.) **5-ASA** (dávka 2 – 4,8 g/deň) (výnimočne sulfasalazín 4 g/deň – viď vyššie) + topická liečba 5-ASA (klyzma 4 g/deň) striedavo s topickým podaním **glukokortikoidu** (budezonid – klyzma 2 g/deň alebo hydrokortizón 100 – 200 mg/deň).

b) vysoká aktivita CU

Kombinovaná liečba: systémove podávanie **glukokortikoidov** (metylprednizolón 1 – 1,5 mg/kg/deň i.v. alebo hydrokortizón 200 – 300 mg/deň) + antibiotiká – chinolón 1g/deň a/alebo metronidazol 10 – 20 mg/kg/deň + **parenterálna/enterálna výživa**. Pri nedostatočnom účinku počas 7 – 10 dní liečba **cyklosporínom A** (dávkovanie 2 – 5 mg/kg/deň – viď vyššie) počas 10 – 14 dní.

Pri nedostatočnom účinku je potrebné zvážiť chirurgické riešenie.

c) fulminantný priebeh CU, toxické megakolon

Liečba ako pri ťažkej pankolitíde (viď vyššie).

CAVE! Pri nedostatočnom účinku nepredlžovať konzervatívnu terapiu viac ako na 48 – 72 hodín, zvážiť chirurgické riešenie – kolektómiu.

B. Liečba CU v remisii

1. **Distálna forma**: topická liečba **5-ASA** v dávke 0,5 – 1,5 g za deň, prípadne v intermitentnom režime (napr. každé 3 dni).
2. **Ľavostranná forma**: systémová liečba **5-ASA** 1 – 2,5 g/deň v kombinácii s topickým podávaním 5-ASA v klyzmách 4 g za deň, prípadne v intermitentnom režime. Pri chronickom priebehu imunosupresíva (**AZA** 1,5 – 2,5 mg/kg/deň alebo **6MP** 1 – 1,5 mg/kg/deň). Topická liečba 5-ASA v kombinácii so systémovou liečbou má väčšiu účinnosť pri udržaní remisie choroby ako topická liečba s 5-ASA samotná.
3. **Extenzívna forma a pankolitída**: systémová liečba **5-ASA** 2 – 4 g/deň. Pri chronickom priebehu imunosupresíva (**AZA** 1,5 – 2,5 mg/kg/deň alebo **6MP** 1 – 1,5 mg/kg/deň). Účinnosť liečby glukokortikoidmi v udržiavacej liečbe CU pri ich topickom alebo systémovom podávaní nebola dosiaľ preukázaná.

Literatúra

1. BÁTOVSKÝ, M., JURGOŠ, L., BIELIK, J.: *Racionálna liečba chronických zápalov čreva*. Metodický list racionálnej farmakoterapie 26, č. 2/2002, s. 1 – 4.
2. CARTER, M. J., LOBO, A. J., TRAVIS, S. P. L.: On behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology: Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 2004, 53, Suppl. 5, V1 – V16.
3. COLOMBEL, J. F. et al.: Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients with Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology*, 2007, 132, s. 52 – 65.
4. De IORIO, F., BENINI, L., TACHELLA, N.: Medical treatment of ulcerative colitis, In: DELAINI, G. G.: *Inflammatory Disease and Familial Adenomatous polyposis*. Springer-Verlag, Italia, 2006, s. 229 – 239.
5. FELDMAN, M., FRIEDMAN, L. S., BRANDT, L. J.: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Saunders Elsevier, 2006, s. 2459 – 2498.
6. GREGUŠ, M.: Ulcerózna kolitída, In: JURGOŠ, L., KUŽELA, L., HRUŠOVSKÝ, Š.: *Gastroenterológia*. Veda, Bratislava 2006, s. 354 – 368.
7. HANAUER, S. B. et al.: Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody V(Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology*, 2006, 130, s. 323 – 333.
8. HINOJOSA, J. et al.: Perianal Fistula Closure with 4 Weeks of Adalimumab Therapy in Patients with Fistulising Crohn's Disease and a History of Intolerance or Loss of Response to Infliximab. UEGW. Annual Scientific Meeting, 2006.
9. IRVING, P., RAMPTON, D., SHANAHAN, F.: *Clinical dilemmas in Inflammatory Bowel Disease*. Blackwell Publishing Ltd., 2006, 248 s.
10. LICHTENSTEIN, G. R., ABREU, M. T., COHEN, R.: *Brief summary, Guideline Status, American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators and infliximab in inflammatory bowel disease*. 2006, 130 (3), s. 935 – 939.
11. LUKÁŠ, M.: *Standardy diagnostiky a liečby idiopatických střečných zánětů*. 2005, a doplnok 2006.
12. SANDBORN, W. J. et al.: Adalimumab for Maintenance Treatment of Crohn's Disease: Results of the CLASSIC II Trial. *Gut*, 2007, 56, s. 1232 – 1239.
13. SANDBORN, W. J. et al.: Adalimumab Induction Therapy for Crohn Disease Previously Treated with Infliximab. *Ann Intern Med*, 2007, 146, s. 829 – 838.
14. SANDBORN, W. J. et al.: An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99, s. 1984 – 1989.
15. SANDBORN, W. J., FEAGAN, B. G., HANAUER, S. B. et al.: Review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2002, 122, s. 512 – 530.
16. TRAVIS, S. P. L., STANGE, E. F., LÉMANN, M., ÖRESLAND, T., CHOWERS, Y., FORBES, A., D'HAENS, G., KITIS, G., CORTOT, A., PRANTERA, C., MARTEAU, P., COLOMBEL, J. F., GIONCHETTI, P., BOUHNİK, Y., TIRET, E., KROESEN, J., STARLINGER, M., MORTENSEN, N. J.: For the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*, 2006, 55, Suppl. 1, i16 – i35.

Zoznam používaných skratiek

ADA	adalimumab	FW	Fårhrens a Westergren – sedimentácia erytrocytov
ANCA	cytoplazmatická protilátka proti neutrofilom (Antineutrophil Cytoplasmic Antibody)	GIT	gastrointestinálny trakt
ASCA	protilátka proti <i>Saccharomyces cervisiae</i> (Anti- <i>Saccharomyces cervisiae</i> Antibody)	IFX	infiximab
AZA	azathioprin	Ig	imunoglobulín
BMI	index telesnej hmotnosti (Body Mass Index)	IL	interleukín
CDAI	Index aktivity Crohnovej choroby (Crohn's Disease Activity Index)	MC	<i>Morbus Crohn</i> – Crohnova choroba
CRP	C-reaktívny proteín	MTX	metotrexát
CU	<i>Colitis ulcerosa</i> – ulcerózna kolitída	RG	Recommendation Grade – stupeň odporúčania
EL	Evidence Level – úroveň dôkazu	TBC	tuberkulóza
FDA	Úrad pre potraviny a lieky (Food and Drug Administration)	TNF	faktor nádorovej nekrózy (Tumor Necrosis Factor)
		5-ASA	5-aminosalicylová kyselina
		6MP	6-merkaptopurín

Tabuľka 4. Úroveň dôkazu a stupeň odporúčania (podľa Oxfordského centra pre Medicínu založenú na dôkazoch – Oxford Centre for Evidence Based Medicine)

Úroveň dôkazu (Evidence Level - EL)	
1a	Systematický prehľad dg. štúdií s úrovňou homogenity 1
1b	Validovaná kohortová štúdia s dobrými referenčnými štandardmi
1c	Špecifita je taká vysoká, že pozitívny výsledok podporuje diagnózu a senzitivita je taká vysoká, že negatívny výsledok diagnózu vylučuje
2a	Systematický prehľad dg. štúdií s úrovňou homogenity > 2
2b	Výskumná kohortová štúdia s dobrými referenčnými štandardmi
3a	Systematický prehľad dg. štúdií s úrovňou homogenity 3b a lepšou
3b	Samostatná štúdia, alebo štúdia bez použiteľných referenčných štandardov
4	<i>Case-control</i> štúdia, nedostatočné referenčné štandardy
5	Názor odborníkov bez jasného kritického posúdenia, alebo založený na fyziológii, vedeckom princípe, alebo „základných princípoch“
Stupeň odporúčania (Recommendation Grade - RG)	
A	Založený na dôkaze štúdií s úrovňou 1
B	Založený na dôkaze štúdií s úrovňou 2 alebo 3 alebo vychádzajúce zo štúdií s úrovňou 1
C	Založený na dôkaze štúdií s úrovňou 4 alebo vychádzajúce zo štúdií s úrovňou 2 alebo 3
D	Stupeň dôkazu 5 alebo znepokojujúco nekonzistentné alebo nepreukazné štúdie rôznej úrovne

Tabuľka 5. Kategórie liečiv podľa ich rizika pre embryo a plod (klasifikácia podľa Food and Drug Administration, USA)

Kategória (Pregnancy Category A – D, X)	
A	Kontrolované štúdie u človeka neukázali významné riziko.
B	Štúdie u zvierat neukázali žiadne riziko; údaje u človeka sú negatívne.
C	Experimentálne údaje poukazujú na riziko teratogenity, ale neexistujú kontrolované štúdie, resp. nie sú k dispozícii štúdie u zvierat a ľudí.
D	Údaje zo štúdií u človeka preukázali riziko; prínos liečby môže prevážiť riziko.
X	Štúdie u človeka alebo u zvierat sú pozitívne; riziko prevažuje prínos liečby; liečivá sú v gravidite kontraindikované.

Autori:

- MUDr. M. Greguš, NZZ Gastroenterologické a hepatologické oddelenie, Nitra (časti: 1 Úvod, A. *Morbus Crohn*)
- Doc. MUDr. M. Huorka, CSc., 1. interná klinika LFUK a FNsP, Bratislava (časť B. Ulcerózna kolitída)
- Doc. MUDr. Ľ. Lukáč, PhD., 1. interná klinika LFUK a FNsP, Bratislava (časť B. Ulcerózna kolitída)

Oponenti:

- Doc. MUDr. M. Bátorový, h. prof., 3. interná klinika LFUK, Bratislava
- Doc. MUDr. Ľ. Skladaný, PhD., Interné oddelenie NsP FDR, Banská Bystrica
- PharmDr. L. Magulová, PhD., OKF FNsP, Nitra
- MUDr. I. Katuščák, II. interná klinika MFNsP, Martin
- Doc. MUDr. Ľ. Jurgoš, CSc., Gastroenterologická ambulancia FNsPaLD, Bratislava

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

Redakčná rada: Ján Bielik, Peter Findo, Viliam Foltán, Rastislav Dzurík, Jozef Hal'ko, Jozef Holomáň – **vedúci redaktor**, Ján Gajdošík, Jozef Glasa – **výkonný redaktor**, Milan Kriška – **predseda**, Milan Pavlovič, Katarína Chylová, Lívia Magulová
SZU, Limbová 12, 833 03 Bratislava, tel. 02/5936 9557, 5936 9505, fax: 02/5936 9507, e-mail: katedra.kf@szu.sk

Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA, spol. s r. o., tel./fax: 02/5477 6683