



Pracovní  
skupina  
pro IBD



# Konzervativní léčba IBD

Barbora Pipek

Vítkovická nemocnice, Ostrava

# Konzervativní léčba IBD

- konzervativní léčba - označení pro „neoperativní léčbu“, tam, kde je operativní léčba jednou z možností. Neměla by zasahovat do integrity pacienta. Konzervativní léčba může být použita jak na počátku choroby/v průběhu trvání nemoci a k operaci se přistoupí/nepřistoupí až podle dalšího vývoje...
- lat. *conservo* -zachovat (*con-*); *servo*- opatrovat
- Jedná se tedy majoritně o **farmakologickou léčbu**
- Nutriční péče, péče intenzivní (kriticky nemocný pacient na JIP), psychoterapie, sociální péče

# Konzervativní léčba IBD

- **Farmakologická léčba:**
- Aminosalicyláty
- Imunosupresiva
- Kortikosteroidy
- Biologická léčba
- Antibiotika
- Probiotika/prebiotika
- Enterální/parenterální výživa

Léčba lokální a celková



# Farmakologická léčba - obecně

## Konzervativní léčba IBD

- Neexistuje kauzální terapie (neznáme přesně etiopatogenezi onemocnění), onemocnění je v současné době (dostupnou léčbou) nevyléčitelné
- Léčba je tedy „symptomatická“, cílem je remise onemocnění (její udržení), léčba komplikací
- Je odlišná léčba relapsu onemocnění a profylaktická léčba
- Dle tíže zánětu, rozsahu, typu zánětu...
  
- Léčba **indukční-útočná**, s cílem snížit zánětlivou aktivitu, má vést k zlepšení klinického, laboratorního, endoskopického nálezu
- Léčba **udržovací-léčba**, která by měla zamezit návratu nemoci

# Aminosalicyláty

## Konzervativní léčba IBD-farmakologická léčba

- V klinické praxi od čtyřicátých let 20. století. Jako první se užíval **sulfasalazin** -jeho účinnou (protizánětlivou) složkou je 5-aminosalicylová kyselina-**mesalazin**

Vzhledem k vysoké absorpci 5-ASA v tenkém střevě, která by znemožňovala distribuci léčiva do tlustého střeva - různé lékové formule s cílem zabránit vstřebání léčiva v proximálním tenkém střevě a naopak zabezpečit uvolnění účinné látky v distálním tenkém střevě nebo až v tračníku

Několik typů preparátů, dle mechanismu uvolnění účinné látky. Nejčastěji využíváme **5-ASA vázané na pH dependentní obal**-pryskyřice (př. Salofalk tbl-pH nad 6) nebo **aminosalicyláty ve formě granulátu** (př. Pentasa sachet, Salofalk gran.)-změna pH nebo mikrogranule mesalazinu potažené ethylcelulózou trvale se uvolňující v git, řízené uvolňování

# Aminosalicyláty

Konzervativní léčba IBD-farmakologická léčba

## Indikace:

- UC-mírná a střední aktivita (k navození remise, ev profylaxi), u těžké formy UC není monoterapie vhodná a dostačující
- CN- diskutabilní, doporučení PS IBD- mírně aktivní CN v IC lokalizaci, v kombinované terapii nemají význam, lokální léčba nízce efektivní. Profylaxe rekurence CN po IC resekci (u nízkého rizika)

-dávkování je v akutní fázi (fáze relapsu) 4g/den, ve fázi udržovací 2-3g/den

-nástup plného účinku je s latencí (cca 8 týdnů)

-i forma čípků a nálevů. Typ volíme dle lokalizace nemoci

**Způsob podání: tbl ev sachety v jedné denní dávce (1x denně)-vyšší koncentrace účinné látky ve střevě, prokazatelně vyšší compliance pacientů**



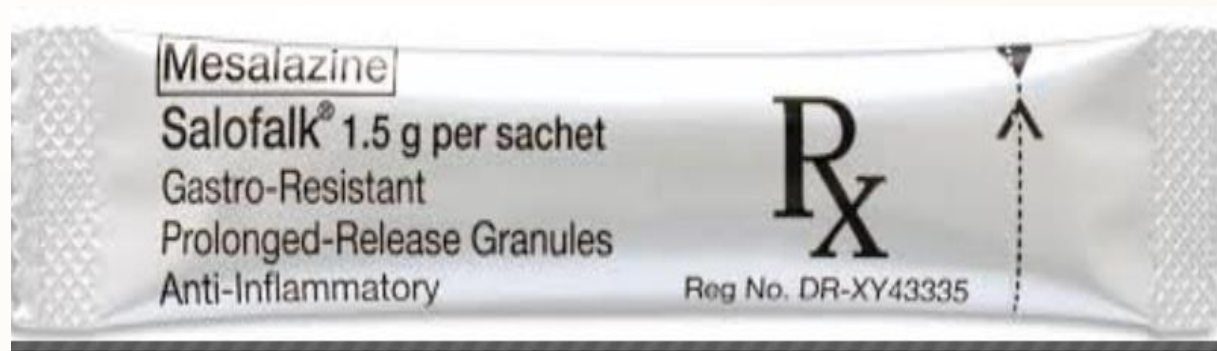
# Aminosalicyláty

Konzervativní léčba IBD-farmakologická léčba

- Formy k celkovému podání

tablety

granule (vysypat do úst a zapít tekutinou)



# Aminosalicyláty

Konzervativní léčba IBD-farmakologická léčba

- Formy lokální:

**Čípky**-tuková báze

**Nálevy** (klysma)-vodný roztok

-čípky-oblast rektu, nálevy-do lienální flexury

-vhodná kombinace s tbl

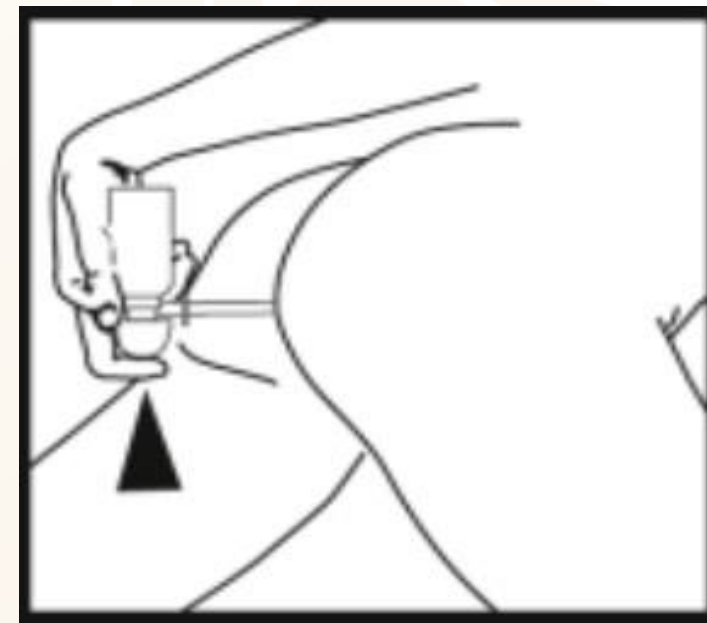
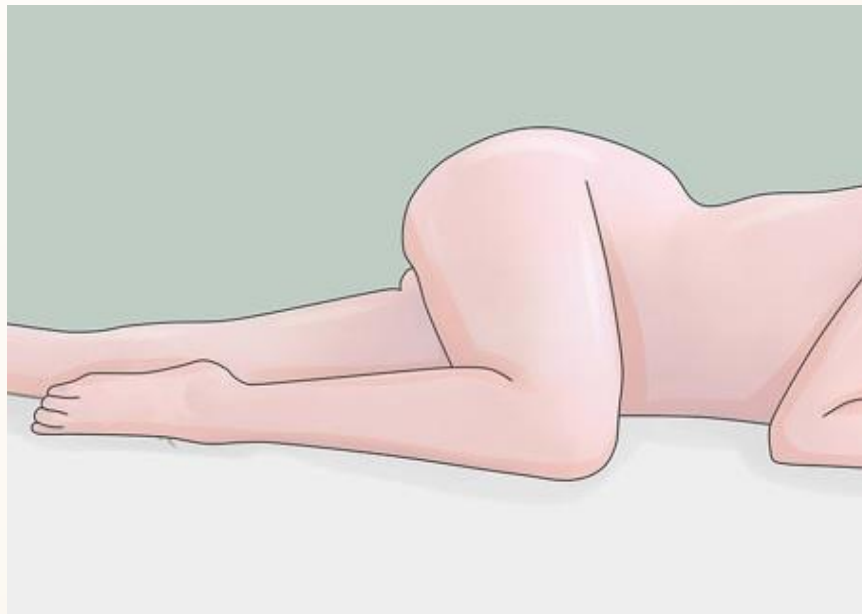
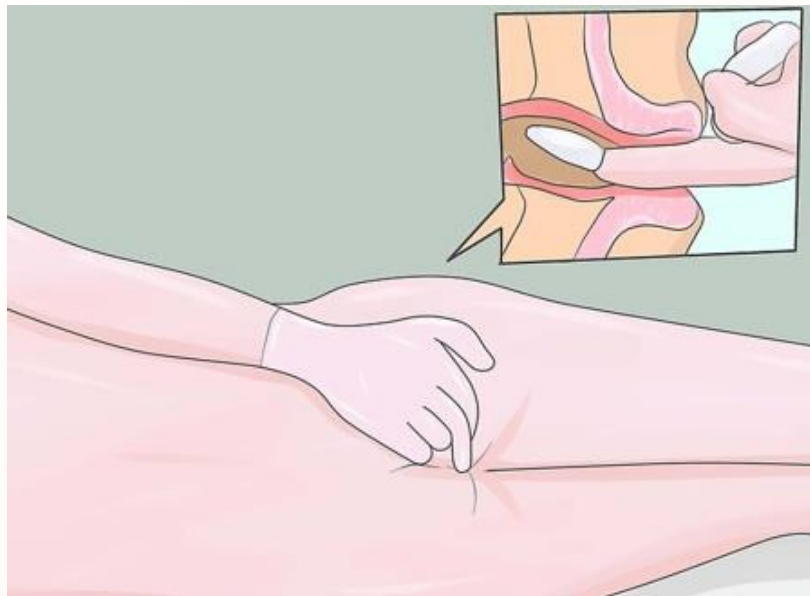




# Aminosalicyláty

## Konzervativní léčba IBD-farmakologická léčba

- Po stolici, omytí konečníku, vleže na levém boku, zvlhčit konečník či aplikátor, vyprázdnit nádobu pomalým kontinuálním stlačováním a stlačenou pomalu vytáhnout (zabráníme zpětnému nasátí účinné látky), snaha o potlačení nucení na stolicí, udržet polohu na boku po dobu min 20minut.
- Aplikace na noc



# Kortikosteroidy-systémové

Konzervativní léčba IBD-farmakologická léčba

Kortikosteroidy jsou účinné a rychle působící protizánětlivé léky určené k navození klinické remise **u středně a vysoce aktivní luminální CN a UC a k léčbě některých mimostřevních projevů**. KS nejsou vhodné k udržovací léčbě CN a UC a pro léčbu perianální choroby.

- v klinické praxi od padesátých let, výrazně zlepšily prognózu pacientů
- i v dnešní době nezastupitelná úloha
- riziko nežádoucích účinků-mnohočetných a závažných
- rozvoj kortikodependence/kortikorezistence

# Kortikosteroidy-systémové

Konzervativní léčba IBD-farmakologická léčba

Kortikosteroidy celkové a lokální.

Dávkování prednisonu (ev metyprednisolonu) je 0.5-1mg/kg hmotnosti-perorálně či parenterálně-v indukční fázi léčby

- léčba systémovými kortikoidy s nutností postupné detrakce
- není průkaz, že dlouhodobé podávání snižuje riziko relapsu

**Cílem léčby kortikoidy je dosáhnout co nejrychleji navození klinické remise a během 3–4 měsíců terapii vysadit**

# Kortikosteroidy-topické (lokálně působící)

Konzervativní léčba IBD-farmakologická léčba

- **budesonid**-pro pacienty s Crohnovou chorobou s mírnou a střední aktivitou, lokalizace ileocekální. Ev „intenzifikace“ konvenční terapie u UC
- 9mg budesonidu = 20mg prednisonu (účinkem)
- Výhodou je malý systémový účinek a tím minimální nežádoucí účinky
- Ohraničený tvar ulcerózní kolitidy-lokální aplikace.

budesonid pěna



# Imunosupresiva

## Konzervativní léčba IBD-farmakologická léčba

- Od počátku devadesátých let v klinické praxi
- Hlavními indikacemi jsou **udržení (navození) remise** navozené kortikosteroidy, léčba perianálních píštělí, prevence rekurence nemoci po střevní resekci, léčba pouchitidy, některé mimostřevní projevy (nodózní erytém, pyoderma gangrenosum a episkleritidy) a kombinace s biologickou léčbou. AZA a 6MP nejsou vhodné pro zvládnutí akutního vzplanutí nemoci
- Azathioprin/6-merkaptopurin, metotrexát, cyklosporin

# Imunosupresiva-azathioprin

Konzervativní léčba IBD-farmakologická léčba

Doba nástupu účinku je pomalá, obvykle kolem 3 až 6 měsíců, takže indikací podávání léků není zvládnutí akutního vzplanutí nemoci.

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 %), gastrointestinální obtíže, flu-like syndrom, akutní pankreatitida, hepatopatie, oportunní infekce a vyšší riziko lymfoproliferativních onemocnění a ne-melanomových kožních nádorů.

- Délka podávání: po vysazení léčby je vysoké riziko relapsu. Podávání účinné léčby je dlouhodobé.



# Imunosupresiva - metotrexát

## Konzervativní léčba IBD-farmakologická léčba

- Indikace u Crohnovy choroby (kortikodependentní a chronicky aktivní Crohnova nemoc, cíl: udržení remise po indukční terapii kortikosteroidy), **lék druhé volby** při nesnášenlivosti nebo neúčinnosti thiopurinů
- Obvyklá dávka je 25 mg parenterálně (s. c. nebo i. m.) 1× týdně po dobu 3 měsíců a v případě příznivé odpovědi se doporučuje přechod na perorální léčbu (12,5–15 mg 1× týdně)
- Nežádoucí účinky vzácné.
- V případě ulcerózní kolitidy **nebyla** potvrzena dostatečná efektivita tohoto léčiva, a proto se v této indikaci nepoužívá.

# Imunosupresiva - cyklosporin (kalcineurinové inhibitory)

Konzervativní léčba IBD-farmakologická léčba

- **Cyklosporin A** – v dnešní době limitované využití, jako **záchranná terapie**, při vysoké aktivitě ulcerózní kolitidy, která neodpovídá na intravenózní podávání kortikoidů. Vysoká efektivita.
- V současné době je pro záchrannou terapii UC s vysokou aktivitou preferována biologická terapie (infliximab). Důvodem je vyšší bezpečnost a rychlý nástup účinků biologické léčby v této indikaci
- **Tacrolimus** - lokální terapie u nemocných s proktitidou neodpovídající na terapii aminosalicyláty a kortikosteroidy.
- U Crohnovy choroby jsou kalcineurinové inhibitory podávány velmi omezeně

# Antibiotika

## Konzervativní léčba IBD-farmakologická léčba

- 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 intrabdominální 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

# Probiotika

## Konzervativní léčba IBD-farmakologická léčba

- 2 indikace:
- -lék druhé volby v udržovací terapii u nemocných s UC, kteří nesnáší sulfasalazin nebo mesalazin (monokultura nepatogenní *Escherichie coli* kmen Nissle 1917 ). U Crohnovy choroby se efektivita tohoto postupu nepotvrdila.
- -v prevenci pouchitidy. Při léčení aktivity střevního zánětu se probiotika neukázala být efektivní
- **VSL3 probiotika** (směs osmi různých kmenů bakterií mléčného kvašení a bifidobakterií  
(*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*,  
*Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus thermophilus*)



# Biologická léčba

## Konzervativní léčba IBD-farmakologická léčba

- Novější léčebná metoda, široké uplatnění v klinické praxi
- Indikace: IBD s vysokou zánětlivou aktivitou, kteří nereagují na standardní terapii kortikosteroidy, imunosupresivy, antibiotiky a aminosalicyláty.
- -terapie moderní a vysoce účinná, většinou s rychlým nástupem protizánětlivých účinků.
- -největší pokrok v terapii IBD v posledních padesáti letech
- -ekonomická náročnost; riziko závažných vedlejších a nežádoucích účinků.
- -z širšího pohledu rozumíme biologickou terapií aplikaci látek přirozené povahy, které tlumí specifická místa zánětlivé reakce

# Biologická léčba

## Konzervativní léčba IBD-farmakologická léčba

### infliximab

- monoklonální, chimerická protilátka proti TNF- $\alpha$ .
  - Indikace: pacienti s ulcerózní kolitidou a Crohnovou nemocí (formy nemoci se střední a vysokou zánětlivou aktivitou)
  - Indukční léčba infliximabem spočívá v podávání třech infuzí v týdnu 0,2 a 6 v dávce 5 mg/kg, při odpovědi se přechází do udržovací terapie.
  - Udržovací terapie – infuze 1× 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.
- i.v. podání





# Biologická léčba

Konzervativní léčba IBD-farmakologická léčba

## adalimumab

- monoklonální, kompletně humánní protilátka IgG1 zaměřená proti TNF- $\alpha$
- Indikace: léčba Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy (těžká a středně těžká)
- Indukční fáze: 160 mg s. c. v týdnu 0 a 80 mg s. c. v týdnu 2 a 40 mg v týdnu 4, při odpovědi se přechází na udržovací terapii-subkutánních injekce léčiva 1× za 2 týdny
- Délka dlouhodobé udržovací terapie není stanovena



## golimumab

- plně humanizovaná monoklonální protilátka podávaná subkutánně



# Biologická léčba - nová biologika

Konzervativní léčba IBD-farmakologická léčba

## ustekinumab

-plně humánní monoklonální protilátka, která se váže na proteinovou podjednotku p40 interleukinu 12 (IL-12) a interleukinu 23 (IL-23). Tím je blokována aktivace T-lymfocytů a jejich diferenciaci. Indikace Crohnova choroba

## vedolizumab

-humanizovaná monoklonální IgG1 protilátka, která se váže na humánní integrin  $\alpha4\beta7$ . Doporučený režim dávkování je 300 mg podávaných intravenózní infuzí v týdny nula, dva a šest a pak každých osm týdnů.



# Závěr

## Konzervativní léčba IBD-farmakologická léčba

- Volba optimální medikamentózní terapie vyžaduje individuální posouzení rozsahu, aktivity a dosavadního vývoje nemoci, předchozí léčby a respektování pacienta
- Ve většině případů zahajujeme léčbu **systemem 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 chirurgické léčbě. Tzv. STEP-UP přístup.
- 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

• **Děkuji za pozornost**



**IV. IBD pracovní dny, Hořovice**  
Kongresové centrum Zbiroh 8. – 9. března 2018

