

Witold Bartnik

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

# Farmakoterapia *colitis ulcerosa* w fazie zaostrzenia i remisji — drugi konsensus europejski (2012)

## *Pharmacotherapy of ulcerative colitis in an active phase and remission — second European consensus (2012)*

### STRESZCZENIE

W artykule omówiono zasady farmakoterapii w różnych fazach *colitis ulcerosa* na podstawie drugiego konsensusu europejskiego opublikowanego w *Journal of Crohn's and Colitis* w 2012 roku [1].

**Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 1, 1–4**

**Słowa kluczowe:** *colitis ulcerosa*, farmakoterapia, mesalazyna, glukokortykosteroidy, leki immunosupresyjne, leczenie biologiczne

### SUMMARY

Principles of pharmacotherapy of ulcerative colitis in various phases are presented. The article is based on the second European consensus published in "Journal of Crohn's and Colitis" in 2012 [1].

**Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 1, 1–4**

**Key words:** ulcerative colitis, pharmacotherapy, mesalazine, glucocorticosteroids, immunosuppressants, biological therapy

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG; *colitis ulcerosa*) jest przewlekłą chorobą błony śluzowej odbytnicy i części lub całej okrężnicy. Podstawą leczenia tej choroby jest farmakoterapia, która ma dwa główne cele:

1. opanowanie ostrego zapalenia,
2. zapobieganie nawrotom choroby.

Dobór leków w *colitis ulcerosa* zależy od zakresu i aktywności zmian zapalnych w jelicie grubym. Zgodnie z klasyfikacją montrealską, opartą na badaniu kolonoskopowym, wyróżnia się:

- a) zapalenie ograniczone do odbytnicy (*proctitis ulcerosa*),
- b) zapalenie lewej połowy jelita grubego (zmiany do zagięcia śledzionowego),
- c) rozległe zapalenie większości lub całej okrężnicy (zmiany rozciągające się proksymalnie od zagięcia śledzionowego).

W związku z planowaniem leczenia zakres zmian jelitowych powinien być określony na początku choroby. W dalszym przebiegu *colitis ulcerosa* zakres ten nie ulega zmianom u większości chorych.

Drugim czynnikiem, ważnym przy wyborze leków jest aktywność WZJG. Według zmodyfikowanej klasyfikacji Truleove'a i Wittsa wyróżnia się chorobę łagodną, umiarkowaną i ciężką (tab. 1) [2]. Oprócz prostych kryteriów klinicznych, o aktywności *colitis ulcerosa* świadczą także odpowiedni obraz endoskopowy i mikroskopowy błony śluzowej oraz zwiększone stężenia markerów zapalenia.

Na wybór leczenia wpływa także przebieg WZJG. Najczęściej choroba ma postać ostrego rzutu zapalenia jelita przedzielonych okresami remisji (bez objawów klinicznych i endoskopowych). Rzadziej po pierwszym rzucie następuje długi okres remisji lub rozwija się steroidozależność. Ważna jest też obecność ewentualnych powikłań pozajelitowych, które mogą determinować rodzaj leczenia.

Z powyższych rozważań wynika, że leczenie *colitis ulcerosa* należy zawsze poprzedzić określeniem zakresu zmian w jelicie grubym oraz oceną aktywności choroby. Wymaga to wykonania kolonoskopii z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego i ozna-

### Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Witold Bartnik  
Klinika Gastroenterologii  
i Hepatologii CMKP  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. M. Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa  
tel.: 22 546 23 21, faks: 22 546 30 35  
e-mail: wbartnik@coi.waw.pl

**Tabela 1.** Aktywność *colitis ulcerosa* według zmodyfikowanej klasyfikacji Truelove'a i Wittsa [2]

	Mała aktywność (choroba łagodna)	Aktywność/choroba umiarkowana	Duża aktywność (choroba ciężka)
Krwiste stolce/dzień	< 4	≥ 4	≥ 6
	<b>i wszystkie poniższe</b>	<b>i wszystkie poniższe</b>	<b>i co najmniej jedno z poniższych</b>
Tętno	< 90/min	≤ 90/min	> 90/min
Ciepłota	< 37,5°C	≤ 37,8°C	> 37,8°C
Hemoglobina	> 11,5 g/dl	≥ 10,5 g/dl	< 10,5 g/dl
OB	< 20 mm/h	≤ 30 mm/h	> 30 mm/h
<b>Iub CRP</b>	Prawidłowe	≤ 30 mg/l	> 30 mg/l

czenia markerów zapalenia, takich jak OB, CRP (*C-reactive protein*) i stężenie kalprotektyny w stolcu.

### LECZENIE ZAPALENIA ODBYTNICY

Lekiem pierwszego wyboru jest mesalazyna (5-ASA, kwas 5-aminosalicylowy) stosowana w czopkach w dawce 1 g na dobę. Dawki większe nie są konieczne, ponieważ nie korelują ze stopniem odpowiedzi klinicznej. W chorobie ograniczonej do odbytnicy czopki są lepsze od wlewek lub tabletek zawierających 5-ASA. Mają też lepsze działanie od stosowanych miejscowo preparatów steroidowych. Przy braku dostatecznej reakcji na same czopki należy dołączyć tabletki z mesalazyny lub czopki zawierające hydrokortyzon. Dalsze wzmocnienie leczenia wymaga wprowadzenia prednizonu lub prednizolonu drogą doustną.

#### Zapalenie odbytnicy

- leczenie zasadnicze — czopki z mesalazyny w dawce 1 g/d.
- przy braku poprawy dołączenie mesalazyny w tabletkach lub kortykosteroidów w czopkach
- dalsza eskalacja leczenia polega na wprowadzeniu prednizonu/prednizolonu drogą doustną

2 g i może być podawana jednorazowo, a nie 2 lub 3 razy dziennie. W Polsce zaleca się najczęściej 3–4 g tego leku na dobę. Część wyników badań klinicznych wykazuje przewagę większych dawek doustnej mesalazyny (4,8 g/d.) nad dawkami mniejszymi (2,4 g/d.). Przewaga ta wyraża się przede wszystkim większymi odsetkami odpowiedzi klinicznej. Właściwa dawka mesalazyny we wlewkach doodbytniczych wynosi 1 g. Leczenie łączone tabletkami i wlewkami mesalazyny jest lepsze niż każdą z tych postaci osobno. Wlewki z mesalazyny mają lepsze działanie od wlewek zawierających kortykosteroidy.

Jeśli łączone leczenie WZJG mesalazyną stosowaną doustnie i doodbytniczo nie przynosi poprawy w ciągu 10–14 dni lub następuje pogorszenie lub poprawa utrzymuje się krócej niż przez 40 dni, należy zintensyfikować leczenie przez dodanie doustnych kortykosteroidów.

#### Lewostronne zapalenie o małej do umiarkowanej aktywności

- leczenie zasadnicze — mesalazyna doustnie (> 2 g/d.) i we wlewkach doodbytniczych (1 g/d.)
- jednorazowa dawka dobową mesalazyny jest tak skuteczna jak dawki podzielone
- w razie nieskuteczności mesalazyny należy wprowadzić kortykosteroidy układowe

### LEWOSTRONNE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO

W przypadkach lewostronnego zapalenia jelita o małej do umiarkowanej aktywności podstawą leczenia jest mesalazyna stosowana doustnie i we wlewkach doodbytniczych. Dobową dawkę mesalazyny powinna przekraczać

### LECZENIE ROZLEGŁEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO

Zasady leczenia tej postaci są podobne do terapii lewostronnego zapalenia jelita grubego. Przy małej do umiarkowanej aktywności rozległego zapalenia stosuje się mesalazynę

drogą doustną i doodbytniczą. Nieskuteczność mesalazyny jest wskazaniem do użycia prednizonu lub prednizolonu w dawce 40 mg doustnie. Dawka ta jest zmniejszana o 5 mg co tydzień tak, że po 8 tygodniach dochodzi do odstawienia leku. Początkowa dawka tych steroidów równa lub mniejsza niż 15 mg/dobę i łączny czas leczenia krótszy niż 3 tygodnie stwarzają ryzyko wczesnego nawrotu objawów.

Dotychczas stosowane doustne preparaty budesonidu są mniej skuteczne od mesalazyny lub nie różnią się od placebo. Nowe preparaty budesonidu (MMX, *multi-matrix system*), które we wstępnych badaniach wypadają korzystnie, są na razie niedostępne.

### CIĘŻKI RZUT COLITIS ULCEROSA

Ciężki rzut *colitis ulcerosa* może wystąpić bez względu na rozległość zmian w jelicie grubym. Rozpoznanie potwierdza fibrosigmoidoskopia, wykonywana ostrożnie bez wcześniejszego przygotowania jelita. Ponadto w czasie wzniernikowania pobierane są wycinki do badania histopatologicznego i histochemicznego w kierunku zakażenia wirusem cytomegalii. Obowiązuje też posiew stolca i badanie w kierunku toksyn *Clostridium difficile*.

Przystępując do leczenia ciężkiego rzutu, trzeba bezwzględnie odstawić leki zwiększające ryzyko rozwoju *megacolon toxicum*. Należą do nich leki antycholinergiczne, przeciwbiegunkowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne i opiody.

Ważnym elementem działań lekarskich jest od samego początku ścisła współpraca między gastroenterologiem i chirurgiem obecnym z chorobami jelita grubego.

#### Początkowe leczenie ciężkiego rzutu *colitis ulcerosa*

- metyloprednizon 60 mg/d. lub hydrokortyzon dożylnie 400 mg/d. w ciągłym wlewie lub w dawkach podzielonych
- uzupełnianie płynów i elektrolitów (głównie potasu w dawce 60 mmol/d.)
- heparyna drobnocząsteczkowa podskórnie w dawkach profilaktycznych
- leczenie żywieniowe u chorych z niedoborem masy ciała (lepiej drogą enteralną niż parenteralną)
- leczenie mesalazyną lub kortykosteroidami drogą doodbytniczą (jeśli pacjent utrzymuje czopki/wlewki)

Antybiotyki stosuje się tylko w przypadku podejrzenia infekcji bakteryjnej. Przetacza-

nie krwi jest wskazane u chorych z większym stopniem niedokrwistości. Należy przy tym dążyć do utrzymania stężenia hemoglobiny powyżej 8–10 g/dl.

W ostrym ciężkim rzucie WZJG czas oczekiwania na odpowiedź kliniczną pod wpływem glukokortykosteroidów wynosi 7–10 dni. Jeżeli w tym czasie nie ma wyraźnej poprawy, chory powinien być operowany. Odpowiedź na kortykosteroidy w 3. dniu leczenia pozwala przewidzieć ryzyko operacji [3]. Jeśli w tym dniu liczba wypróżnień przekracza 8/dobę lub mieści się w granicach 3–8/dobę z równoczesnym zwiększeniem stężenia CRP do powyżej 45 mg/l, prawdopodobieństwo kolektomii wynosi 85%. Prawdopodobieństwo operacji zwiększają także gorączka powyżej 38°C i niskie stężenie albumin we krwi, a z objawów endoskopowych i radiologicznych — głębokie owrzodzenia, wyspy śluzówkowe i rozszerzenie okrężnicy powyżej 5,5 cm.

Leczenie ratunkowe zapobiegające kolektomii polega na stosowaniu cyklosporyny lub infliksymabu drogą dożylną. Dawka cyklosporyny wynosi 2 mg/kg mc./dobę (obowiązuje kontrola stężenia leku we krwi), a dawka infliksymabu — 5 mg/kg mc. w jednorazowym wlewie trwającym 2 godziny. Działanie tych leków jest równorzędne [4]. Poprawy oczekuje się w ciągu 3–5 dni — jeśli nie następuje, chory jest operowany.

### LECZENIE W ZALEŻNOŚCI OD PRZEBIEGU CHOROBY

Leczenie prowadzi się w zależności od przebiegu choroby:

- wczesny nawrót objawów WZJG przed upływem 3 miesięcy wymaga ponownego leczenia indukującego remisję z dodaniem tiopuryn (azatiopryny lub merkaptopuryny) w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu;
- chorzy ze steroidozależnym *colitis ulcerosa* powinni być leczeni azatiopryną lub merkaptopuryną (w dawkach odpowiednio 2–2,5 mg/kg mc./d. i 1–1,5 mg/kg mc./d.).
- chorzy ambulatoryjni z WZJG o umiarkowanej aktywności, opornym na doustne glukokortykosteroidy lub leki z grupy tiopuryn, są kandydatami do leczenia preparatami anty-TNF (*tumor necrosis factor*) lub takrolimusem.

Do leków skierowanych przeciwko TNF dostępnych w Polsce należą infliksymab i adalimumab. Skuteczność tych leków w indukcji i podtrzymaniu remisji WZJG jest podob-

na. Dawka infliksymabu wynosi 5 mg/kg mc. i jest podawana dożylnie na początku, po 2 i 6 tygodniach (leczenie indukcyjne), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące). Adalimumab stosuje się podskórnie w początkowych dawkach 160 mg i po 2 tygodniach 80 mg (leczenie indukcyjne), a następnie po 40 mg co 2 tygodnie (leczenie podtrzymujące).

## LECZENIE W OKRESIE REMISJI

Po opanowaniu ostrego rzutu *colitis ulcerosa* i uzyskaniu remisji wolnej od kortykosteroidów przechodzi się do leczenia podtrzymującego. Dotyczy to wszystkich chorych na WZJG. Rodzaj leczenia w tym okresie zależy od zakresu zmian w jelicie grubym. W najczęstszej postaci choroby z zajęciem lewej połowy jelita grubego, która pozytywnie odpowiedziała na preparaty 5-ASA lub steroidy, lekiem pierwszego wyboru jest mesalazyna stosowana doustnie. W chorobach samej odbytnicy możliwe jest stosowanie czopków z mesalazyny. W części przypadków uzasadnione jest leczenie podtrzymujące preparatami 5-ASA w tabletkach i czopkach lub wlewkach. Leczenie miejscowe dołącza się u tych chorych, u których doszło do nawrotu zapalenia w czasie leczenia podtrzymującego samymi tabletkami 5-ASA.

Minimalną dawką 5-ASA, skuteczną w utrzymywaniu remisji, jest 1,2 g/dobę. W wielu badaniach większe dawki tego leku (2,4–3 g) działały lepiej niż mniejsze, zwłaszcza u chorych z rozległym zajęciem jelita grubego. Cała dawka podtrzymująca 5-ASA może być podana jednorazowo, ponieważ w działaniu nie różni się od dawki podzielonej i nie wywołuje większej liczby działań niepożądanych. Preparaty 5-ASA, uwalniane w różnych miejscach jelita cienkiego i grubego (w zależności od pH i wpływu czasu od podania), mają takie same działanie podtrzymujące. W niektórych badaniach sulfasalazyna wykazywała przewagę nad preparatami mesalazyny, ale odznaczała się większą toksycznością. Z tego powodu w leczeniu podtrzymującym częściej wybiera się preparaty mesalazyny.

## Leczenie podtrzymujące

- podstawowym lekiem jest mesalazyna stosowana doustnie w dawce 2,4–3 g/d.
- w zapaleniu odbytnicy wystarcza leczenie czopkami z mesalazyny
- część przypadków wymaga leczenia preparatami doustnymi i doodbytnicznymi
- działanie różnych preparatów farmaceutycznych mesalazyny jest podobne

Oprócz preparatów 5-ASA w leczeniu podtrzymującym WZJG mają zastosowanie leki z grupy tiopuryn. Azatiopryna lub merkaptopuryna są wskazane w przypadkach o małej do umiarkowanej aktywności, w których występują wczesne lub częste nawroty zapalenia mimo prawidłowego leczenia podtrzymującego mesalazyną. Innymi wskazaniami do użycia tych leków są steroidozależny przebieg *colitis ulcerosa* oraz przypadki, w których remisję uzyskano za pomocą cyklosporyny. Leczenie podtrzymujące tiopurynami jest także możliwe u chorych w remisji uzyskanej za pomocą preparatów anty-TNF. Lepszym sposobem postępowania u tych chorych jest jednak kontynuowanie podtrzymującego leczenia infliksymabem (5 mg/kg co 8 tyg.) lub adalimumabem (40 mg co 2 tyg.).

Czas leczenia podtrzymującego *colitis ulcerosa* preparatami 5-ASA jest nieograniczony i uzasadniony chemoprewencyjnym działaniem tych leków [5]. Azatiopryna i merkaptopuryna mogą być bezpiecznie stosowane przez 5 lat. W przypadku preparatów anty-TNF obserwacje kliniczne są krótsze i nie przekraczają 3 lat. Nawrót choroby po odstawieniu tych preparatów może być opanowany ponownym leczeniem indukującym remisję.

## PIŚMIENNICTWO

1. Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A. i wsp. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J. Crohns Colitis* 2012; 6: 991–1030.
2. Dignass A., Eliakim R., Magro F. i wsp. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J. Crohns Colitis* 2012; 6: 965–990.
3. Travis S.P., Farrant J.M., Ricketts C. i wsp. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 905–910.
4. Laharie D., Boureille A., Branche J. i wsp. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomized controlled trial. *Lancet* 2012, 380: 1909–1915.
5. Velayos F.S., Loftus E.V., Jess T. i wsp. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 2006; 130: 1941–1949.