

SOUČASNÁ TERAPIE IDIOPATICKÝCH STŘEVNÍCH ZÁNĚTŮ U DĚTÍ

prof. MUDr. Jiří Nevoral, CSc.

Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Cílem článku je seznámit lékaře s terapií idiopatických střevních zánětů u dětí s důrazem na indukční a udržovací léčbu. Moderní molekulární techniky umožnily výrobu vysoce specifických protilátek, které jsou zaměřeny proti mediátorům slizničního zánětu. Tato moderní biologická léčba je používána u pacientů s kortikorezistentními a fistulujícími onemocněními. Lékař pečující o dítě s idiopatickým střevním zánětem musí optimálně sladit medikamentózní léčbu s nutriční léčbou, psychologickou podporou a je-li to nutné s chirurgickou léčbou tak, aby pacient byl v dlouhodobé remisi onemocnění.

Klíčová slova: idiopatické střevní záněty u dětí, Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, biologická léčba.

CURRENT THERAPY OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES IN CHILDREN

The aim of the article is to familiarize clinicians and other practitioners with the therapy of IBD in children, emphasizing the role of medications in induction and maintenance. The modern molecular techniques have made possible the production of highly specific monoclonal antibodies to target particular cellular and humoral mediators of mucosal inflammation. Infliximab was the first agent of this class to demonstrate clinical efficacy for the treatment of patients with IBD. This modern biological treatment is used in patients with corticosteroid-resistant or fistulizing disease. Gastroenterologist caring for children with IBD must develop an optimal regimen of pharmacologic therapies, nutritional management, psychological support and properly timed surgery (when necessary) that will maintain disease remission. **Key words:** inflammatory bowel disease in children, ulcerative colitis, Crohn's disease, biological therapy.

Pediatr. pro Praxi, 2007; 8(6): 369–373

Mezi idiopatické střevní záněty (ISZ) patří ulcerózní kolitida (UK) a Crohnova nemoc (CN). Jsou to chronická zánětlivá střevní onemocnění, která se mohou projevovat krvavými průjmy, bolestí břicha a malnutrií. Příčiny nejsou jasné a soudí se, že důležitou roli hraje interakce mezi zevními spouštěči a pacientovou vnímavostí. Identifikace zevních faktorů spojených s vývojem IBD je předmětem intenzivního studia. Zkoumán je vliv střevní mikroflóry na vznik onemocnění, byly nalezeny mutace v rozeznávání bakteriálního proteinu NOD2, které byly identifikovány u 20 % pacientů s CN. Perorální antikoncepce se jeví jako faktor zvyšující riziko jak UK, tak CN. Kouření koreluje pozitivně s výskytem CN a negativně s výskytem UK. Incidence ISZ stoupla v posledních 50 letech a dosáhla u dětí čísla až 7/100 000. Incidence UK u dětí se udává 2,14/100 000 a CN 4,56/100 000. Až 20 % onemocnění začíná u dětí a adolescentů. Tato skutečnost přináší riziko opoždění lineárního růstu a vývoje dítěte spolu s řadou problémů psychosociálních. Gastroenterolog pečující o dítě s ISZ musí proto nalézt optimální režim farmakologické léčby, nutriční léčby a psychologické podpory, který bude udržovat onemocnění v remisi, minimalizovat vedlejší nežádoucí účinky terapie a optimalizovat růst a vývoj dítěte.

ULCERÓZNÍ KOLITIDA

Indukční léčba

Mírná kolitida

Lokalizace onemocnění a její klinická závažnost určují způsob léčby u dětí s UK. Protože však asi 90 % dětí má pankolitidu (tj. rozsah onemocnění sahá za

lienální flexuru), je to potom klinická závažnost, která hlavně měrou určuje způsob léčby. Děti s mírnou kolitidou mají méně než 4 průměrné stolice denně, které neobsahují krev nebo jen v malém množství. Nejsou přítomny celkové projevy onemocnění, jako je teplota.

Aminosalicyláty jsou považovány za léky s dobrou účinností u této skupiny pacientů. Sulfasalazin byl první lék v této skupině a je klinicky účinný asi u 80 % pediatrických a dospělých pacientů. Sulfapyridin je nosič účinné látky 5-aminosalicylátu (mesalazinu). Bakteriálními proteázami je mesalazin v tlustém střevě oddělen od nosiče a může lokálně působit na střevní sliznici. Na počátku léčení se podává 25 mg/kg/den a při dobré snášenlivosti se dávka zvyšuje na 50–75 mg/kg/den. Sulfapyridin může snižovat resorpci folátů, proto všichni pacienti léčení sulfasalazinem mají dostávat 1 mg kyseliny listové denně. Nežádoucí účinky (asi ve 20 %) jsou spojeny se sulfapyridinem, jsou to především bolesti hlavy a erytémy, může se vyskytnout i pankreatitida, leukopenie a hepatitida.

Novější generace léků obsahuje pouze účinný mesalazin bez sulfapyridinu, a má proto méně vedlejších účinků (Asacol®, Pentasa®, Salofalk®). Olsalazine (Dipentum®) obsahuje dvě molekuly 5-aminosalicylové kyseliny. Nejnovější preparát balsalazid (Colazal®) se jeví ještě účinný asi u 30 % pacientů, u kterých ostatní preparáty obsahující mesalazin byly bez terapeutické odezvy. Mesalazinové preparáty mohou být od počátku léčby podávány v plné dávce. Drobné granule Pentasy a Colazalu mohou být vysypány a přidány do jídla dětem, které nejsou schopny polknout větší kapsle. Vedlejší nežádoucí účinky jsou pankreatitida, hepatitida, anémie, intersticiální

nefritida, proteinurie a průjem. Udává se, že vodnaté průjmy se objevují až u 15 % pacientů léčených mesalazinem a jsou závislé na použité dávce.

Antibiotika v léčbě mírné UK se nepoužívají, metronidazol se neprokázal jako účinný v indukci remise.

Středně těžká kolitida

Pediatrickí pacienti se závažnější symptomatologií UK, kteří mají více jak čtyři stolice s krví během dne, bolesti břicha, které mohou a nemusí být provázeny teplotou, vyžadují více energickou léčbu. Perorální kortikoidy v podobě prednisonu v dávce 1–2 mg/kg/den (maximum 60 mg/den) jsou vysoce efektivní léčbou u těchto pacientů, kteří jsou často refrakterní k terapii aminosalicyláty. Účinek kortikoidů bývá již patrný během několika dní. Většina gastroenterologů podává kortikoidy v plné dávce dva týdny a potom postupně s dávkou klesá během 4–8 týdnů. Pacienti, kteří neodpovídají na perorální terapii kortikoidy, mohou reagovat na parenterální léčbu s lepší biologickou dostupností léku.

Těžká kolitida

Až 15 % pacientů s UK má projevy těžké kolitidy s častými krvavými průměrnými stolicemi, dehydratací, teplotou, tachykardií a anémií. Termín fulminantní kolitida je používán v situacích, kdy pacienti mají teploty, bolesti břicha, závažnou anémii, hypoalbuminémii a septický vzhled. Léčba je zahajována intravenózními kortikoidy a širokospektrými antibiotiky. Výživa je enterální nebo parenterální. Pacienti musí být pečlivě monitorováni pro riziko perforace nebo toxického megakolonu, které je však u dětí méně časté

než u dospělých pacientů. Udává se ale, že až 50 % těchto pacientů nereaguje na kortikoidy. Terapeutickou alternativou je potom kolektomie nebo podávání cyclosporinu případně tacrolimu. Asi 80 % pediatrických pacientů refrakterních na kortikoidy reaguje příznivě na cyklosporin během týdenního podávání, cyklosporin indukuje klinickou i endoskopickou remisi onemocnění. Cyklosporin se podává v dávce 4 mg/kg/den intravenózně nebo 4–10 mg/kg/den perorálně tak, aby jeho hladina byla 150–300 ng/ml. Cyclosporin je většinou dětí dobře tolerován. Asi ve 25 % je však třeba dávku snížit nebo léčbu ukončit pro hypertenzi, zvýšenou hladinu kreatininu, případně i křeče. Perorálně podávaný cyclosporin je stejně účinný, má však menší neurologickou a renální toxicitu než při parenterální aplikaci. Jestliže se klinický efekt nedostaví během 5–10 dní, většina kliniků doporučuje léčbu ukončit a provést kolektomii.

Orální dávka tacrolimu pro děti a dospělé začíná na 0,1 mg/kg/dávky dvakrát denně a je titrována na hladinu 10–15 ng/ml. Terapeutická hladina je dosažena u většiny pacientů během tří dní a 70 % pacientů reaguje na léčbu během jednoho až dvou týdnů. Nežádoucí účinky podávání tacrolimu jsou podobné těm, které jsou pozorovány u cyclosporinu.

Toxicita cyclosporinu a tacrolimu brání jeho dlouhodobému podávání, udává se, že 40–70 % pacientů má po ukončení podávání cyclosporinu nebo tacrolimu relaps onemocnění a je u nich provedena kolektomie během dalšího půl roku. Podávání azathioprinu nebo mercaptopurinu při současném ukončování léčby cyclosporinem nebo tacrolimem může však být dobrým postupem, který dává možnost zachovat kolon až v 50–60 %. Podávání cyclosporinu nebo tacrolimu u pediatrických pacientů s těžkou UK je postup, který umožňuje vyhnout se urgentní kolektomii.

V poslední době velké randomizované studie u dospělých a otevřené studie u dětí ukázaly, že podávání infliximabu je efektivní indukční i udržovací terapie u pacientů s kortikorezistentní nebo kortikodependentní UK.

Regionální kolitida

Dětští i dospělí pacienti s UK lokalizovanou pouze v rektu (proctitis) nebo levostrannou UK nemusí být vždy léčeni celkovou terapií. Čípky jsou účinné u proktitidy, rektální pěny dosáhnou 15–20 cm a klyzmata dosáhnou až k lénální flexuře. V závažnějších případech je kombinována lokální terapie s celkovou.

Udržovací léčba UK

Aminosalicyláty

Účinnost sulfasalazinu a mesalazinu podávaných perorálně nebo lokálně při udržování pacientů v remisi byla velmi dobře dokumentována u dětí i dospělých.

Dávkování je stejné jako při indukční léčbě. Lokální léčba je účinná u proktitidy a levostranné kolitidy.

Kortikoidy

Kortikoidy jsou obecně neúčinné v udržování remise onemocnění. Asi 30–40 % pacientů se stává kortikodependentními a mají klinické relapsy při pokusech o snížení dávky kortikoidů. Jen malá část pacientů, kteří reagují příznivě na léčbu kortikoidy, má také endoskopickou remisi onemocnění. Známé dlouhodobé nežádoucí vedlejší účinky kortikoidů vedou ke snaze o jejich pokud možno omezené použití. Je-li to možné, lze použít aplikaci lokálně působících přípravků nebo přejít na alternující podávání kortikoidů. Všichni pacienti léčení kortikoidy by měli mít suplementaci vápníkem a vitamínem D.

Budenosid (Budenofalk®, Entocort®) je novější kortikoid, který má vysokou afinitu ke střevnímu glukokortikoidovému receptoru a zvýšený metabolismus v játrech. Tento lék je užitečný zvláště u CN v ileocekální lokalizaci, ale i u pacientů s UK. Pacienti léčení budenosidem mají méně vedlejších nežádoucích účinků.

Azathioprin a merkaptopurin

Imunomodulační léky jsou užitečné u těch pediatrických pacientů s UK, kteří mají opakované relapsy onemocnění, jsou kortikodependentní, případně nesnášejí nové preparáty. Jejich použití je indikované také u pacientů, u kterých se plánuje ukončení terapie cyklosporinem nebo tacrolimem. Jejich oddálený začátek účinku (6–10 týdnů) je činí vhodnými pro udržovací léčbu, nikoliv pro indukční léčbu. Dávkování je 1,5–2,5 mg/kg/den a pro merkaptopurin 1–2 mg/kg/den. Azathioprin je jaterními enzymy konvertován na 6-merkaptopurin, který je z velké části následně metabolizován enzymem thiopurinmethyl transferázou. Aktivitu tohoto enzymu lze stanovovat a pacienti s jeho normální aktivitou mohou od samého počátku léčby dostat plnou terapeutickou dávku, pacienti se sníženou aktivitou by měli dostat nižší dávku a pacienti s deficitem enzymu nesmí být léčeni ani azathioprinem ani merkaptopurinem pro výrazně vyšší riziko jaterní toxicity nebo poškození kostní dřeně při vyšších hladinách 6-thioguaninu.

CROHNOVA NEMOC

Indukční léčba

Medikamentózní léčba CN je dána její lokalizací a závažností. Asi 25 % pacientů má izolované postižení ileocekální oblasti, 32 % má primárně postižení kolon a 29 % pacientů má kombinovaný obraz. Asi 14 % pacientů s CN má endoskopické nebo histologické změny v horní části trávicího ústrojí. Pacienti, kteří nemají symptomy onemocnění a nedostávají kortikoidy, se charakterizují jako pacienti v remisi.

Pacienti s mírnou až středně těžkou formou onemocnění jsou ambulantními pacienty, nemají lokalizovanou bolest v břiše nebo známky obstrukce. Pacienti se středně těžkou až těžkou formou onemocnění mívají zvracení, teploty, ztrátu na váze a lokalizovanou bolest břicha. Ambulantní léčba u této skupiny pacientů často potom selhává. Pacienti s těžkou formou onemocnění mají anorexii, akutní nebo neustupující symptomy, jako je vzdušné břicho, obstrukce a lokalizovaná bolest břicha podezřelá z abscesu.

Enterální léčba může sloužit jako primární nebo podpůrná terapie v indukci remise u pediatrických pacientů s mírnou až středně těžkou formou onemocnění. Indukční terapie enterální výživou vyžaduje přerušení běžné stravy na 4–8 týdnů, během kterých je pacient výhradně živěn elementárním nebo polymerním výživovým preparátem. Současné zprávy ukazují, že enterální výživa elementární nebo polymerní je úspěšná v indukci remise u 60–90 % pediatrických pacientů s CN. Tato léčba snižuje aktivitu CN a redukuje dávku používaných kortikoidů.

Onemocnění lokalizované v ileocekální oblasti

Pacienti s mírnou CN možná příznivě reagují na perorální podávání aminosalicylátů, je však obtížné vyloučit placebový efekt. Jejich vliv na indukci remise je nejistý. Z antibiotik metronidazol je účinný u dětí s aktivní CN, ale jeho účinnost je omezena, po ukončení léčby má většina pacientů relaps onemocnění. Ciprofloxacin je účinný u pacientů s aktivním zánětem v ileu. Aminosalicyláty a antibiotika jsou však méně účinné v indukci remise u pacientů se středně těžkou až těžkou formou onemocnění. U těchto pacientů jsou k indukci remise používány kortikoidy. K indukci remise byly použity také novější, rychleji metabolizované kortikoidy (budesonid). Metotrexát byl účinný až u 60 % pediatrických pacientů s refrakterní CN na kortikoidy. Metotrexát účinkuje rychleji než azathioprin a merkaptopurin, a proto může být použit k indukci remise.

Infliximab, anti-TNF humanizovaná monoklonální protilátka byla v dávce 5 mg/kg velmi účinná v indukci remise i v udržovací léčbě, jestliže byli pacienti léčení zprvu třemi infuzemi (0, 2, 6 týdnů) a potom udržovacími infuzemi v intervalu 6–8 týdnů.

Udržovací léčba CN

Zatímco kortikoidy jsou účinné u většiny pacientů s akutním onemocněním, jsou obecně neúčinné v udržování remise. Ve snaze vyloučit nežádoucí vedlejší účinky kortikoidů při dlouhodobé udržovací léčbě zejména u dětí, většina pediatrických gastroenterologů spoléhá na kortikoidy šetřící léčbu imunosupresivy, jako jsou azathioprin a merkaptopurin. Údaje získané od pediatrických i dospělých pacientů ukazují, že azathioprin a merkaptopurin

jsou vysoce účinné léky v udržování remise. Rovněž metotrexát je účinným lékem, který šetří kortikoidy při udržovací terapii pacientů s CN. Vhodná délka podávání potencionálně toxické imunomodulační léčby však zůstává nejistá. Některá hodnocení ukazují, že aminosalicyláty možná mají mírný příznivý efekt na počet relapsů u pacientů s ileocekální lokalizací onemocnění. Nicméně současná evropská doporučení považují aminosalicyláty za neúčinné v udržení medikamentózně navozené remise.

Podávání infliximabu v pravidelných dvouměsíčních intervalech je účinnou udržovací léčbou u pacientů léčených infliximabem. Optimální délka podávání infliximabu u pacientů, u kterých byla již navozena remise, zůstává však nejasná. Nicméně fyzické i psychické zlepšení pacientů, kteří jsou v remisi během dětství a v adolescenci, je natolik významné, že tyto pozitivní zkušenosti je potřeba zvážit proti reálné nízkému riziku oportunních infekcí a lymfomů, které jsou někdy pozorovány u pacientů léčených imunomodulační léčbou.

Regionální CN

CN v orofaryngu

Nejčastějším projevem CN v orofaryngu jsou afatózní léze nebo hluboké lineární ulcerace. Lokalizace lézí znemožňuje účinné použití aminosalicylátů. Někdy se léze zlepší společně s intenzivní léčbou jinde postižené části trávicího ústrojí. Lokální podávání kortikoidů a sucralfátu mělo různou účinnost. Jindy je třeba použít celkovou terapii kortikoidy.

Gastroduodenální lokalizace CN

CN postihuje žaludek a proximální část jejunu asi u 5–10 % pacientů. Aminosalicylátové preparáty s postupným uvolňováním účinné substance v čase (Pentasa) mohou být užitečné v léčbě těchto pacientů. Pacienti s peptickou symptomatologií mohou být léčeni sucralfátem a blokátory kyselé žaludeční sekrece. Perorální kortikoterapie je účinná asi u 90 % těchto pacientů. Pro dlouhodobou udržovací terapii je vhodný azathioprin nebo merkaptopurin.

Perianální CN

Perianální sekrece a abscesy jsou výsledkem infikovaných píštělí z rekta na perineum. V jejich léčbě je používán metronidazol (10–20 mg/kg/den) a ciprofloxacín, v udržovací léčbě azathioprin nebo merkaptopurin. Biologická léčba infliximabem se ukázala u těchto pacientů jako velmi účinná.

Fistulující CN

Pro CN je charakteristické transmurální postižení, které se šíří mimo střevo a postihuje další klíčky tenkého nebo tlustého střeva, kůži nebo jiné nitrobrříšní orgány. Enterokutánní píštěle jsou obecně refrakter-

ní na léčbu aminosalicyláty a kortikoidy. Azathioprin a merkaptopurin může pomoci při uzavírání píštělí, ale u mnoha pacientů ani po několikaměsíční léčbě nebyl pozorován klinický efekt. V léčbě píštělí byl u malé skupiny dospělých pacientů použit s úspěchem i cyklosporin. Zvláště obtížné k léčbě jsou píštěle mezi střevem a urogenitálním traktem. Většina pacientů vyžaduje nakonec chirurgické řešení.

Biologická léčba infliximabem významně zlepšila vyhlídky pacientů s fistulující formou CN, u 68 % byla pozorována redukce v počtu secernujících píštělí více než o polovinu a u 55 % pacientů se uzavřely všechny píštěle.

Pooperační recidivy CN

Nejméně 80 % pacientů po chirurgickém výkonu má endoskopickou recidivu a 10–15 % má klinický relaps každý další rok po chirurgickém výkonu. Kortikoidy a sulfasalazine jsou neúčinné v prevenci relapsů. Podobně mesalazin má jen nízký preventivní vliv na recidivu onemocnění. Mnoho kliniků proto doporučuje podávat k prevenci recidivy azathioprin nebo merkaptopurin. V nedávné dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u dospělých pacientů po chirurgickém výkonu byl srovnáván azathioprin, mesalazin a placebo. Klinický relaps onemocnění byl pozorován po 24 měsících u 50 %, 58 % a 77 % pacientů, zatímco endoskopická recidiva u 43 %, 63 % a 64 % pacientů. Je proto potřeba dále hledat nejvhodnější způsob terapie recidivy onemocnění u pacientů po chirurgickém výkonu.

Biologická léčba

Vědecký pokrok v poznání mechanismů střevních zánětů a schopnost výroby léčebných protilátek v dostatečných množstvích vedly ke vzniku vysoce specifických a biologických terapeutických postupů. Infliximab (Remicade®) je prvním lékem této skupiny biologických preparátů. Jedná se o chimerickou monoklonální protilátku (75 % lidská, 25 % myší) proti tumor nekrotizujícímu faktoru α (TNF- α), cytokinu, který má klíčovou roli v patogenezi idiopatických střevních zánětů. Velké randomizované kontrolované studie prokázaly účinnost a bezpečnost indukční a udržovací terapie infliximabem u dospělých pacientů s aktivní CN. U dětí a adolescentů menší studie podpořily názor, že infliximab je účinný lék u pacientů, kteří nereagují na standardní léčbu. Bezpečnost infliximabu je středem pozornosti a nejzávažnější komplikace při léčbě jsou způsobeny infekcemi a aktivací TBC. Život neohrožující vedlejší účinky při podávání infuze jsou způsobeny protilátkami proti infliximabu, které vznikly v průběhu léčby. Indikace k podávání infliximabu jsou na konvenční terapii rezistentní pacienti s intraluminální a fistulující formou CN. Indukční terapie spočívá ve třech iniciačních infuzích infliximabu v 0, 2 a 6 týdnech v dávce 5 mg/kg. Pa-

cienti vyžadující udržovací léčbu potom dostávají infuzi každých 8 týdnů. Existují některé informace o tom, že CN v časně fázi může být citlivější k léčbě infliximabem a že přirozený vývoj CN může být pozměněn časným použitím infliximabu namísto čekání, až konvenční terapie selže. Problémem zůstává, zda udržovací terapie infliximabem má být epizodická (podle potřeby), nebo pravidelná, a kdy má být ukončena.

Adalimumab (Humira®) je rekombinantní lidská monoklonální protilátka proti TNF- α . Podává se subkutánně a je pacienty dobře snášena. Byla podávána hlavně u pacientů, kteří byli alergičtí nebo senzibilizovaní na infliximab. Zkušenosti s pediatrickými pacienty jsou zatím velmi omezené.

Natalizumab je další monoklonální protilátka proti α 4integrinu zkoušená v terapii CN, existuje i studie u dětí. Basiliximab a daclizumab jsou monoklonální protilátky proti IL-2 receptorům zkoušené v terapii CN a UK.

Probiotika

Probiotika jsou mono- nebo směsné kultury živých mikroorganismů, které po aplikaci prospěšně ovlivňují hostitele zlepšením vlastností jeho vlastní mikroflóry. Mezi probiotika jsou v současné době řazeny laktobacily, bifidobakterie, streptokoky, enterokoky, *E. coli* a *Saccharomyces*. Vedle nativních probiotik se v současnosti objevují již také rekombinantní probiotika schopná syntetizovat a vylučovat léčebnou substanci, např. protizánětlivý interleukin -10.

Escherichia coli Nissle 1917 (Mutaflor®) a kompozitní probiotikum VSL3 se ukázaly jako účinné v udržování remise u dospělých pacientů s UK. Malá studie s *E. coli* Nissle napovídá o schopnosti snížit počet relapsů u CN. Multicentrická studie na dětech s *Lactobacillus GG* u dětí s CN neprokázala schopnost tohoto probiotika bránit relapsům onemocnění u dětí, které byly léčeny konvenční udržovací terapií. Bude proto potřeba dalších multicentrických studií, aby se prokázalo, která probiotika jsou účinná, u kterých pacientů a v jaké fázi onemocnění.

Probiotika jsou příslibem pro léčbu pouchitidy, idiopatického zánětlivého procesu v chirurgicky zkonstruovaném ileální rezervoáru u pacientů s UK, u kterých byla provedena kolektomie.

Výživa v léčbě idiopatických střevních zánětlivých onemocnění

Uvedení trávicího ústrojí do klidu přerušením perorálního příjmu stravy a parenterální výživa byla účinná strategie pro zlepšení stavu výživy u dětí s aktivní CN před 20 lety. O něco později byla použita elementární strava jako primární terapie u CN. V posledních 20 letech bylo zveřejněno množství prací, které ukazují, že EV jako výhradním léčebným postupem lze navodit remisi CN. Metaanalýzy

provedené u dospělých pacientů však udávají, že tato terapie je méně účinná než léčba kortikoidy. Nehodí se proto jako primární léčba u dospělých pacientů. Jsou-li hodnoceny pouze pediatrické studie, byla pozorována stejná účinnost EV jako kortikoidů.

EV nemá neblahý vliv na růst dítěte jako léčba kortikoidy a nepřináší nezodpovězené otázky při jejím dlouhodobém užívání jako infliximab. Úplná EV se většinou podává 4–6 týdnů. V souboru 27 pediatrických pacientů úplná parenterální výživa navodila remisi u 80 % dětí a adolescentů s nově diagnostikovanou CN.

Malá otevřená studie u dětí ukazuje i na možnou roli částečné nutriční léčby v udržování remise onemocnění. V posledních studiích se však ukázalo, že zatímco úplná EV tlumí zánět u aktivní CN, částečná EV nikoliv. Částečná EV může však přispívat ke zlepšení celkového stavu některých pacientů, protože však netlumí zánět, je méně pravděpodobné, že skutečně předchází relapsům. Zdá se také, že EV je různě účinná podle lokalizace CN. V pediatrické studii se 62 dětmi s CN léčenými EV bylo dosaženo remise při lokalizaci v tenkém střevě v 90 %, při ileokolickém postižení v 85 % a při izolované kolitidě při CN v 47 %.

Složení tuků v dietách může ovlivnit výsledky různých studií. Elementární diety obsahují málo tuku, zatímco polymerní diety mají více tuku včetně kyseliny linolové, která je prekurzorem pro syntézu potenciálně prozánětlivých eicosanoidů. K léčbě CN jsou připravovány také speciální přípravky. Obohacení o TGF- β 1 vedlo k slizničnímu hojení a poklesu slizničních prozánětlivých cytokinů mRNA (IL-1 mRNA, IL-8 mRNA) a vzestupu TGF- β mRNA v ileu.

Hlavní výhodou EV v terapii CN je nepřítomnost vedlejších účinků léků. Ne všichni pacienti s CN jsou však vhodnými kandidáty pro léčbu pomocí EV. Léčba je neúčinná u pacientů s rozsáhlým nebo distálním postižením kolon nebo u anorektálního onemocnění. Potencionální nevýhodou je časný relaps onemocnění po ukončení podávání EV. Skutečnost, že polymerní a oligomerní přípravky jsou stejně účinné jako chuťově málo přijatelné elementární přípravky, ukončila nutnost podávání enterální výživy nazogastrickou sondou u řady pacientů. Nicméně

pacientova akceptance a compliance zůstávají hlavní překážkou v širším používání nutriční terapie. I když existují účinnější léčebné postupy pro CN, je enterální výživa součástí léčby zejména v pediatrii.

Eicosanoidy jsou mediátory zánětu a jsou dávány do souvislosti s patogenezi chronických zánětlivých změn ve střevě. Velký příjem omega-6 vícenenasycených mastných kyselin (PUFA), který omezuje příjem omega-3, může přispívat k vývoji idiopatických střevních zánětů. Soudí se, že existuje kompetice mezi omega-6 a omega-3 mastnými kyselinami jako prekurzory syntézy eicosanoidů. Produkty omega-3 mastných kyselin jsou 5 leukotrieny s menší fyziologickou aktivitou než 4 leukotrieny odvozené od kyseliny arachidonové. Rybí tuk může mít proto protizánětlivý efekt. Existuje epidemiologická studie prokazující nízkou prevalenci ISZ v Japonsku s vysokým příjmem omega-3 mastných kyselin v rybím tuku. Rybí tuk má protizánětlivý efekt. Placebem kontrolovaná studie u 3 mastných kyselin prokázala menší výskyt relapsů UC ve srovnání s kontrolami. Enterální forma rybího tuku byla použita též k prevenci relapsu CN. Do randomizované studie, která trvala více než jeden rok, byli zařazeni pacienti s vysokým rizikem relapsu. Výskyt relapsů byl po jednom roce podávání ve skupině s rybím tukem 28 %, ve skupině s placebem 69 %. Suplementace rybím tukem vedla ke zlepšení u aktivního lehkého až mírného onemocnění.

Monitorování stavu výživy je nedílnou součástí péče o pacienty s idiopatickými střevními záněty. To platí především o dětských pacientech s CN při rozsáhlém postižení, které je spojeno s vysokým rizikem malabsorpce živin. Malabsorpce vápníku a kostní demineralizace, která může být přítomna i bez podávání kortikoidů, jsou zvláště významným problémem v pediatrii. Na demineralizaci kostí se může podílet i menší tělesná aktivita pacientů s CN. Vyšetření kostní denzity by mělo být proto součástí péče o tyto pacienty stejně jako podávání vápníku a vitamínu D. Pacienti musí být současně sledováni pro možný nedostatek i jiných mikronutrientů včetně železa, vitamínu B₁₂, kyseliny listové a zinku. Podávání multivitaminových preparátů těmto pacientům s idiopatickými střevními záněty je potom zřejmě správný postup.

Chirurgická léčba

Za indikaci k chirurgické léčbě se u pacientů s UK považuje fulminantní nebo refrakterní onemocnění včetně toxického megakolon. Protože UK je vázána pouze ke kolon, kolektomie vyléčí onemocnění. Vytvoření ileoanálního pouče umožňuje pacientům zadržovat stolici. Pouchitida je nejčastější dlouhodobou komplikací ileálního pouče a pozoruje se u většiny pacientů v průběhu sledování. Většinou reaguje dobře na perorální antibiotickou léčbu (metronidazol, ciprofloxacin). Poslední studie prokázaly profylaktický účinek probiotik. Udává se, že však asi u 2 % těchto pacientů je uvedená terapie neúčinná, pouch musí být odstraněn a založena ileostomie.

Indikací k chirurgickému výkonu u pacientů s CN bývají stenózy, abscesy a extraintestinální komplikace včetně malého růstu. Udává se, že většina pacientů s CN v dětském nebo dospělém věku nakonec vyžaduje chirurgický zákrok. Resekce izolovaného segmentu tenkého nebo tlustého střeva přináší pacientovi výborný krátkodobý prospěch, onemocnění však časem recidivuje u většiny pacientů, až 80 % je znovu operováno do 15 let po prvním zákroku.

Léčba CN a UK se za posledních 25 let dramaticky změnila. Zatímco v roce 1980 byly jen dva léky, které se rutinně používaly, v současné době je více než 15 různých terapeutických postupů. Zlepšená znalost patogeneze onemocnění vyústila v používání vysoce účinných imunomodulačních postupů včetně azathioprinu, cyklosporinu a infliximabu. Ačkoliv tato léčba pomáhá udržet onemocnění v remisi a zlepšuje kvalitu života pacientů, bohužel onemocnění nevyléčí. Použití nových léků přináší s sebou i zvýšené množství nežádoucích účinků. Medikamentózní léčba musí být proto vždy kriticky zvažována vzhledem k možnému časově dobře zvolenému chirurgickému výkonu. Vhodnou terapií je lékař schopen změnit chronicky nemocné nešťastné dítě v dítě prosperující.

prof. MUDr. Jiří Nevoral, CSc.

Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol
V úvalu 84, 150 06 Praha 5-Motol
e-mail: jiri.nevoral@seznam.cz

Literatura

1. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M et al. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1557–1560.
2. Day AS, Whitten KE et al. Exclusive enteral feeding as primary therapy for Crohn's disease in Australian children and adolescents: a feasible and effective approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1609–1614.
3. De Ridder L, Benninga A, Taminiau J et al. Infliximab use in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 3–14.
4. Gionchetti P, Rizello F, Helwig U et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202–1209.
5. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-1 trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323–333.
6. Heuschke RB, Menache CC et al. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 8–15.
7. Johnson T, Macdonald S, Hill M et al. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut* 2006; 55: 356–361.
8. Kruis W, Schulz E, Frič P et al. Double blind comparison of an oral Escherichia coli preparation and in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 853–858.
9. Loeschke K, Ueberschaefer B, Pietsch A et al. N-3 fatty acids only delay early relapses of ulcerative colitis in remission. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2087–2094.
10. Prescott S, Stenson W. Fish oil fix. *Nature Medicine* 2005; 11: 596–598.
11. Rufo PA, Bousvaros A. Current therapy of inflammatory bowel disease in children. *Pediatr Drugs* 2006; 8: 280–302.
12. Travis SPL, Stange EF, Lémann M et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55: i16–i35.
13. Wild E, Drozdowski L, Tartaglia C et al. Nutritional modulation of the inflammatory response in inflammatory bowel disease – from molecular to the integrative to the clinical. *World J. Gastroenterol* 2007; 13: 1–7.
14. Wilschanski M, Sherman P, Pencharz et al. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut* 1996; 38: 543–548.