

Doporučené postupy pro podávání aminosalicylátů u nemocných s idiopatickými střevními záněty



Konsenzus Pracovní skupiny pro idiopatické střevní záněty ČGS ČLS JEP

Guidelines for the administration of aminosalicylates in patients with inflammatory bowel diseases

Consensus of the Czech IBD Working Group

L. Prokopová¹, D. Ďuricová^{2,3}, M. Bortlík^{2,5}, V. Zbořil¹, M. Lukáš^{2,4} a Pracovní skupina pro idiopatické střevní záněty ČGS ČLS JEP

¹Interní-gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

²Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, ISCare Lighthouse a 1. LF UK v Praze

³Farmakologický ústav 1. LF UK v Praze

⁴Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK v Praze

⁵Interní klinika 1. LF UK a ÚVN v Praze

1. Úvod

Aminosalicyláty byly zavedeny do terapie idiopatických střevních zánětů (IBD) a především ulcerózní kolitidy (UC) na přelomu 40. a 50. let minulého století [1]. Jejich syntéza vycházela z tehdejší představy, že revmatoidní artritida (RA) i UC mají původ v nepoznané (nejspíše streptokokové) infekci, která indukuje další nekontrolovatelný a autoimunitní zánětlivý proces v pojivové tkáni. Cílem tedy bylo vytvořit léčivo s antimikrobiálním i obecně protizánětlivým efektem určené primárně pro nemocné s RA. V roce 1938 tak vznikla molekula salicyl-azo-sulfapyridinu (sulfasalazin, SASP), která se v dalších letech prosadila nejen v léčebném armamentariu u revmatologických pacientů, ale na mnoho desetiletí se stala základem léčby UC a Crohnovy nemoci (CN). Do roku 1976 však nebylo známo, která část kombinované molekuly, spojující sulfonamid s kyselinou 5-aminosalicylovou (5-ASA), je odpovědná za příznivý klinický efekt u nemocných s UC. Až studie Azad Khana [2] v polo-

vině 70. let minulého století ukázala, že touto složkou je u pacientů s UC 5-ASA. Vzhledem k četným nežádoucím účinkům sulfasalazinu, které se objevují zejména při vyšších dávkách, bylo dalším úkolem farmaceutického průmyslu připravit lékové formy obsahující samotnou 5-ASA [3,4]. Tyto nové léky se objevily v 80. letech minulého století a opět znamenaly zásadní pokrok v léčbě IBD a zejména UC. V současné době je mesalazin základním léčivem u nemocných s lehkou a středně těžkou formou UC [5]. Postavení aminosalicylátů v léčbě CN bylo v posledních deseti letech v Evropě sice silně otřeseno, nicméně i v této indikaci se léčba aminosalicyláty v běžné klinické praxi široce užívá. Narozdíl od mezinárodních doporučení tento konsenzus Pracovní skupiny pro idiopatické střevní záněty (PS IBD) zohledňuje i tato specifika léčebné praxe, která jsou navíc podpořena i recentními důkazy z klinického výzkumu.

Názory na klinické využití aminosalicylátů v terapii UC a CN se pochopi-

telně v průběhu let mění a neustále vyvíjí. Od poslední publikace, která byla vytvořena Pracovní skupinou pro IBD, uplynulo téměř deset let, a proto byl v červnu 2012 vytvořen nový konsenzus členů PS IBD, kteří se problematikou střevních zánětů dlouhodobě zabývají. V českém doporučení pro podávání aminosalicylátů jsou využita mezinárodní doporučení (zejména doporučení ECCO – European Crohn and Colitis Organisation), navíc jsou zde pochopitelně zohledněny i individuální zkušenosti jednotlivých odborníků. Příprava a tvorba předložených doporučení probíhaly již zavedeným způsobem: v první fázi byly definovány základní kapitoly, následovalo vytvoření přehledu literatury jednotlivými členy pracovní skupiny a příprava odpovědí na jednotlivé otázky. Nakonec byla během dvoudenního jednání PS IBD ve dnech 7.–8. června 2012 jednotlivá doporučení diskutována a případně upravována do následující podoby. Konsenzuální stanovisko vyžadovalo shodu nejméně 80 % účastníků jednání.

2. Mechanismus účinku aminosalicylátů

Za účinnou látku aminosalicylátu odpovídající za protizánětlivý efekt u nemocných s IBD je považována 5-aminosalicylová kyselina (5-ASA, mesalazin) [2,3]. Předpokládá se, že protizánětlivý efekt orálních i lokálních forem 5-ASA je závislý na koncentraci léčiva ve střevní sliznici a nezávisí na jeho systémových hladinách [6,7]. Přesný mechanismus účinku aminosalicylátů není znám, pravděpodobně je komplexní povahy a podílí se na něm několik složek. Nicméně za hlavní mechanismus se v současné době považuje přímý agonistický efekt 5-ASA na „Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma“ (PPAR- γ) [8,9]. PPAR- γ je transkripční faktor patřící do skupiny jaderných receptorů, který se podílí na přenosu různých metabolických a nutričních signálů do buněčného jádra. Je exprimován ve vysokých koncentracích v epiteliálních buňkách sliznice tlustého střeva a zdá se, že hraje klíčovou roli v bakteriemi indukovaném zánětu [8,10]. Mezi další mechanismy protizánětlivého účinku 5-ASA patří snížení aktivity jaderného faktoru kapa-B (NF κ B), jenž je odpovědný za tvorbu prozánětlivých cytokinů (např. TNF α), dále přímé ovlivnění lokální tvorby prozánětlivých působků a potlačení produkce prozánětlivých prostaglandinů a leukotrienů ovlivněním metabolismu kyseliny arachidonové [8]. Navíc, 5-ASA působí jako antioxidant volných kyslíkových radikálů [8].

3. Klinická farmakologie

Samotný mesalazin se po perorálním podání velmi rychle vstřebává v orálních částech tenkého střeva [11]. V epiteliálních buňkách střevní sliznice je následně degradován na neúčinný N-acetyl-mesalazin, který vstupuje do portální krve a následně v játrech probíhá jeho druhá acetylace. Z větší části je poté metabolit vyloučen ledvinami. Na rozdíl od tenkého střeva se

v tračniku 5-ASA vstřebává jen minimálně [7,12]. Vzhledem k vysoké absorpci 5-ASA v tenkém střevě, která by znemožňovala distribuci léčiva do tlustého střeva a potenciálnímu riziku toxického efektu vysokých systémových koncentrací 5-ASA, byly připraveny různé lékové formule s cílem zabránit vstřebání léčiva v proximálním tenkém střevě a naopak zabezpečit postupné nebo řízené uvolnění účinné látky v distálním tenkém střevě nebo až v tračniku [7]. Podle této farmakologické úpravy mohou být 5-ASA preparáty rozděleny do několika následujících skupin:

3.1 Aminosalicyláty vázané di-azo-vazbou

Salicyl-azo-sulfapyridin (sulfasalazin, salazopyrin) obsahuje sulfonamidový nosič sulfapyridin, který brání uvolnění a úplnému vstřebávání 5-ASA v tenkém střevě. Samotný sulfapyridin má rovněž slabé antimikrobiální účinky a předpokládá se, že je zodpovědný také za pozitivní účinek na kloubní mimostřevní projevy [1]. Po perorálním podání dosahuje salicyl-azo-sulfapyridin tlustého střeva z větší části nezměněn a až zde je vlivem bakteriálních azo-reduktáz rozštěpena diazo vazba, a tím uvolněn mesalazin [1,7]. Na rozdíl od mesalazinu, který se v tlustém střevě prakticky nevstřebává, je sulfapyridin absorbován i v tračniku a dostává se portální krví do jater, kde je acetylován a následně vyloučen ledvinami [1]. U osob s vrozenou nízkou aktivitou acetyláz, u tzv. „pomalých acetylátorů“, je sníženo odbourávání a kumulace sulfapyridinu v séru příčinou některých nežádoucích účinků [4]. Účinnost stejné dávky sulfasalazinu je ve srovnání s mesalazinem nižší a k dosažení srovnatelného efektu je potřeba podat přibližně dvojnásobnou dávku sulfasalazinu [13]. Ostatní diazo sloučeniny, které obsahují mesalazin vázaný na inertní nosič beta-alanin – balsalazid, nebo dvě molekuly 5-ASA spojené diazo vazbou – olsalazin, nejsou v ČR dostupné.

3.2 Aminosalicyláty s pH dependentním uvolňováním

V těchto preparátech je 5-ASA chráněna obalem ze speciální pryskyřice, která je rozpustná pouze při pH > 6 (Eudragit L; Salofalk tbl., Claversal tbl.), resp. pH > 7 (Eudragit S; Asacol tbl.). Systém opožděného uvolnění mesalazinu je založen na proximo-distální změně pH intraluminálního obsahu trávicí trubice, při kterém nejnižší pH v žaludku (pH 1–2) vlivem alkalizujícího efektu střevní šťávy, pankreatické sekrece, žluče a bakteriálního metabolismu postupně narůstá a v oblasti distálního ilea dosahuje hodnoty kolem 6–7, v céku a ascendentu pak až lehce alkalických hodnot (pH 8). Mesalazin je z těchto preparátů uvolněn až při rozpuštění pryskyřicového obalu (Eudragit S, L, L-100) při dosažení hodnoty pH > 6, resp. > 7. Tím je zajištěna dostupnost léčiva v distálním ileu a tlustém střevě, kam se dostane kolem 80 % podané dávky. Nicméně tento ideální model změn pH intraluminálního střevního obsahu pozorovaný u zdravých osob může být u pacientů s IBD ovlivněn řadou faktorů, jako je aktivita nemoci, předcházející chirurgické výkony nebo současně podávané léky, proto uvolnění účinné látky a její terapeutický efekt může být u různých pacientů odlišný.

3.3 Aminosalicyláty s řízeným uvolňováním

Léčiva obsahují mikrogranule (mikropelety) mesalazinu velikosti do 1 mm, které jsou obaleny etylcelulózou (Pentasa SR tbl.) [7]. Po rozpuštění obalu každé mikropelety, jež není vázáno na hodnotu pH, ale probíhá konstantní a pomalou disolucí obalu, dojde k uvolnění účinné látky do střevního lumen. K uvolnění mesalazinu dochází již v proximální části trávicí trubice (tenké střevo – jejunum), kde se uvolní cca 50 % podané dávky léku a zbytek se dostává do distální části trávicího traktu. Množství uvolněné aktivní látky je přímo úměrné době tranzitu léčiva trávicí trubici [7].

Tab. 1. Přehled perorálních preparátů 5-ASA.

Tab. 1. The overview of the mesalazine (5-ASA) containing drugs for oral administration.

Generický název	Obchodní název (*dostupné v ČR)	Struktura	Místo uvolňování
sulfasalazin	Sulfasalazin* Azulfidine	5-ASA vázána azo-vazbou se sulfapyridinem, tbl.	tračník
olsalazin	Dipentum	dimer 5-ASA vázán azo-vazbou, želatinové cps.	tračník
balsalazid	Colazide, Colazal	5-ASA vázána s 4-aminobenzoyl-beta-alanine, tbl.	tračník
mesalazin	Asacol*	obal Eudragit-S, pH ≥ 7, tbl.	terminální ileum, tračník
	Salofalk* Mesasal, Claversal	Eudragit-L, pH ≥ 6, krytá tbl.	distální jejunum, proximální ileum
	Pentasa*	mikrogranule kryté etylcelulózou, postupné uvolňování v TT	jejunum, ileum, tračník
	Salofalk GranuStix	pelety v Eudragit-L obalu + polymer v jádru	distální ileum, tračník
	Lialda, Mezavant	polymerní obal + hydrofilní, lipofilní matrix MMX	distální ileum, tračník

3.4 MMX mesalazin

V multi-matrix mesalazinu (tzv. „MMX-koncept“) jsou mikrogranule 5-ASA obaleny polyakrylátovou pryskyřicí (Eudragit S) a zality do hydrofilní a lipofilní matrix [14]. Při průchodu trávicí trubici se tableta rozpouští tak, že vytváří vazký gel, ze kterého se pomalu, ale kontinuálně uvolňuje mesalazin. Tato léková forma umožňuje dosažení vysokých koncentrací účinné látky především na sliznici levé poloviny tlustého střeva a současně minimalizuje uvolnění a vstřebání léčiva v proximálních partiích trávicí trubice [14]. Perorální podávání MMX mesalazinu pouze v jedné nebo dvou denních dávkách významně zvyšuje adherenci nemocných k léčbě [15]. Preparáty obsahující MMX mesalazin Lialda tbl. a Mezavant tbl. nejsou v ČR zatím registrovány.

3.5 Aminosalicyláty ve formě granulátu (sachet)

Princip uvolnění léčiva je shodný s konceptem využívajícím změnu pH střevního obsahu, (Salofalk granule) nebo postupné uvolňování 5-ASA z granulí, do nichž jsou vlisovány mikropelety (cca 1 mm) obalené v etylcelulóze (Pentasa granulát) [7]. Výhodou granulátů ve srovnání s výše uvedenými tabletovými preparáty je vyšší koncentrace účinné látky v jednotlivé dávce léčiva

a s tím související redukce počtu denních dávek pro pacienta při zachování celkové denní dávky 5-ASA, což obdobně jako u MMX preparátu může zvyšovat adherenci pacientů k léčbě.

Protizánětlivý efekt všech typů mesalazinů dostupných v klinické praxi se zdá být srovnatelný a je při perorálním podávání závislý na velikosti denní dávky [5]. Aplikace denní dávky v jednorázovém podání se zdá být výhodnější ve srovnání s několika dílčími dávkami denně. Při jednorázovém dávkování byla pozorována nejen lepší adherence pacientů k medikaci [16,17], ale i vyšší účinnost léčby, pravděpodobně v důsledku vyšší koncentrace aktivního mesalazinu v lumen tlustého střeva [18,19]. Nejnovější lékové formule aminosalicylátů – MMX nebo granuláty – umožňují, vzhledem k vysokému obsahu léčiva v jednotlivé dávce, aplikaci denní dávky 5-ASA v jednorázovém podání. Přehled jednotlivých typů 5-ASA preparátů je uveden v tab. 1.

3.6 Aminosalicyláty k lokálnímu podávání

K lokální intrarektální aplikaci jsou vhodná pouze ta léčiva, která obsahují samotný mesalazin. Mesalazin k lokální aplikaci je podáván ve formě čípků, rektálních nálevů nebo pěn (u nás nedostupných). Rozsah distribuce po-

daného léčiva po aplikaci je závislý na typu preparátu: čípky vedou k uvolnění léčiva v rozsahu 12–15 cm od análního okraje, při aplikaci rektální pěny je distribuce léčiva maximálně do vzdálenosti 30–40 cm a při podání klyzmatu o obvyklém obsahu 60 ml nebo 100 ml do oblasti sestupného tračníku nebo až do slezinného ohbí [6]. Lokálně aplikovaný mesalazin je většinou dobře tolerován, resorpce a případné nežádoucí účinky jsou minimální. Přehled lokálně působících 5-ASA preparátů je uveden v tab. 2.

4. Adherence k medikamentózní terapii

Nezbytnou podmínkou efektivity dlouhodobé (udržovací nebo chemoprotifylaktické) terapie mesalazinem je dobrá adherence pacientů k léčbě. Data z klinické praxe ovšem dokumentují závažnou míru tzv. nonadherence, která je detekována při systematickém studiu až u 2/3 (21–69 %) nemocných s IBD [20]. Nonadherence je definována jako stav, kdy nemocný užívá doporučenou léčbu ve sledovaném období méně než z 80 %. Rizikovou skupinou jsou především muži mladšího středního věku (< 40 let), kteří jsou svobodní a pracovním značně vytížení. Mezi významné rizikové faktory, které lze v klinické praxi ovlivnit, patří počet užívaných léků, počet denních dávek,

Tab. 2. Přehled lokálně působících preparátů 5-ASA dostupných v ČR.

Tab. 2. The overview of the mesalazine (5-ASA) containing drugs for topical administration available on the Czech market.

čípky mesalazin	Salofalk á 250 + 500 mg	Asacol á 500 mg	Pentasa á 1 g
klyzmata mesalazin	Salofalk á 4 g/60 ml	Asacol á 4 g/100 ml	Pentasa á 1 g/100 ml

Tab. 3. Index aktivity UC, modifikováno podle Truelova a Wittse.

Tab. 3. Modified Truelove and Witts UC activity index.

	Mírná	Střední	Těžká
počet stolic s krví/den	< 4	> 4	≥ 6 a současně
puls	< 90	< 90	≥ 90, nebo
tělesná teplota	< 37,5	≤ 37,8	> 37,8, nebo
hemoglobin	> 115 g/l	≥ 105 g/l	< 105 g/l, nebo
CRP	norma	≤ 30 mg/l	> 30 mg/l

v nichž je lék podáván, a v neposlední řadě úroveň vzájemného vztahu mezi lékařem a pacientem [20,21]. Fenomén nonadherence je spojen s až pětinásobným rizikem relapsu choroby, častějšími komplikacemi a také nepříznivými ekonomickými důsledky následné záchranné terapie [22]. Vedle edukace nemocných, vysvětlení podstaty nemoci a léčebné strategie a také dobrého (partnerského) vztahu mezi lékařem a pacientem je zásadním faktorem způsob podávání dlouhodobé léčby. Řada studií ukazuje, že adherenci nemocných k dlouhodobé udržovací terapii podávané ve fázi remise (tedy v situaci, kdy je nemocný zcela asymptomatický) významně zvyšuje aplikace léčiva v jedné denní dávce, snadná cesta podání (perorálně >> intrarektálně) a nepřítomnost nežádoucích účinků terapie [19–21]. V roce 2009 byly publikovány výsledky studie PODIUM [16,17], která monitorovala účinnost granulátu mesalazinu (Pentasa sachet) v jedné denní dávce 2 g proti rozděleným dávkám 2 × 1 g denně v udržovací léčbě UC. V této studii se jedna denní dávka 2 g ukázala být efektivnější v počtu udržovaných remisí v průběhu jednoho

roku léčby. Na konci prvního roku studie bylo v remisi 70,9 % nemocných léčených jednou dávkou denně, stejný preparát podávaný ve dvou denních dávkách udržel remisi pouze u 58,9 % pacientů. Při jednorázovém podání účinné látky byla významně prodloužena doba do vzniku dalšího relapsu UC (medián 220 dnů oproti kontrolní skupině 148 dnů). Nonadherenci příznalo ve skupině s jednorázovým dávkováním pouze 26 % nemocných, v případě dvou denních dávek to bylo 45 % nemocných [16,17].

5. Indikace k léčbě aminosalicyláty

5.1 Ulcerózní kolitida

5.1.1 Indukční léčba

Při volbě léčiva, způsobu jeho podání a stanovení dávky musíme u pacienta s UC přihlížet k následujícím faktorům:

- aktivitě zánětu, kterou určíme podle závažnosti klinických obtíží a tíže endoskopického nálezu
- rozsahu postižení tlustého střeva
- předcházejícímu průběhu choroby a odpovědi na podávanou terapii
- počtu denních dávek léčiva a finanční nákladnosti léčby

Terapie aminosalicyláty je indikována u nemocných s mírnou a střední aktivitou UC [5]. Při vysoké aktivitě UC není monoterapie aminosalicyláty vhodná [5]. Základním klinickým kritériem pro stanovení vysoké aktivity UC je počet krvavých stolic (nad 6/den) a současně přítomnost jednoho ze systémových projevů zánětu. Pro rychlé posouzení aktivity UC v klinické praxi tak může posloužit tab. 3 vycházející z původního indexu aktivity UC podle Truelova a Wittse [23].

Endoskopický nález erytému a redukované cévní kresby charakterizuje mírnou aktivitu. Difúzní erytém s úplnou absencí cévní kresby, zvýšenou krvácivostí na dotyk a ojedinělými erozemi je typický pro střední aktivitu UC a spontánní krvácivost s difúzním prosáknutím a přítomností vředů potvrzuje vysokou aktivitu ulcerózní kolitidy.

Cílem indukční terapie je rychlé zvládnutí a odstranění symptomů vyplývajících z aktivity onemocnění (krvácení, tenesmy, bolesti břicha, průjmy) a navození kompletní remise potvrzené klinicky, laboratorně a endoskopicky. Výsledky klinických studií a zkušenosti z letité klinické praxe ukázaly, že mesalazin příznivě ovlivní průběh přibližně 50 % případů s ohraničenými formami UC s mírnou nebo středně těžkou aktivitou [24].

Na základě výsledků metaanalýz provedených studií platí, že počet pacientů s aktivní UC, které je nutno léčit k dosažení jedné remise (NNT – Number Needed to Treat) je 10 (95% CI 7–21); pro dosažení zlepšení stavu (terapeutická odpověď) nebo remise je hodnota NNT 4 (95% CI 3–6) [5]. Nejsou žádné přesvědčivé signály podporující jednoznačné výhody jednoho typu preparátu před ostatními [5]. Nebyl zjištěn významný rozdíl v účinnosti v navození klinické remise nebo dosažení klinické odpovědi mezi různými formami mesalazinu a sulfasalazinem (OR = 0,83; 95% CI: 0,60–1,13) [25].

Klinickou odpověď hodnocenou na základě zmírnění symptomů (rektální

krvácení) bychom měli posuzovat nejpozději dva týdny od zahájení léčby. Slizniční hojení hodnotíme nejpozději v šestém týdnu od zahájení léčby. Celková doba útočné léčby aminosalicyláty by neměla být kratší než 6–8 týdnů, protože předčasné ukončení léčby zvyšuje riziko časného relapsu, event. zhoršení průběhu UC a extenze zánětlivých změn do vyšších etází tračníku.

5.1.1.1 Proktitida

Základem terapie UC postihující rektum, a tedy léčbou první volby, je podávání lokálních forem mesalazinu v podobě čípků. Efektivní denní dávkou je 1 g mesalazinu v rozdělných dávkách nebo v jednorázovém podání (výhodnější z důvodu vyšší adherence k terapii), s vyšší dávkou již nestoupá účinnost léčby. V případě, že nemocný neakceptuje lokální terapii, přichází v úvahu celková léčba aminosalicyláty, ta je však méně efektivní. Metaanalýza výsledků lokální terapie proktitidy potvrdila, že medián remisí byl v průběhu čtyřtýdenní terapie 67 % (31–80 %) v porovnání s pouhými 11 % remisí dosaženými při podávání placebo [24]. Narozdíl od relativně vysoké účinnosti lokální léčby mesalazinem je efektivita lokální terapie glukokortikoidy významně nižší.

Při postižení rektu jsou vhodnější čípky než klyzmata, protože jsou snáze zaváděny a lépe tolerovány. Navíc při podání čípku je množství účinné látky v rektu vyšší než při aplikaci nálevu nebo pěny obsahující mesalazin. Při nedostatečné účinnosti samotné lokální terapie mesalazinem je vhodné podat kombinaci 5-ASA ve formě lokální (čípky, pěna, klyzma) a celkové (perorální). Selhání této kombinované léčby je obvykle indikací k podání topických kortikosteroidů v kombinaci s topickým preparátem 5-ASA.

Jestliže uvedená léčba nevede k žádným známkám zlepšení po čtyřech týdnech terapie, označujeme tento stav jako refrakterní proktitidu. V takovém případě je nutno:

- ověřit adherenci k léčbě zejména s ohledem na případný dyskomfort pacienta při aplikaci lokálních forem léčiva (dráždivý konečník, snížená elasticita rektální stěny)
- zajistit podávání léků do vyprázdněného konečníku
- vyloučit nasedající infekci (CMV, *Cl. difficile*)

Přetrvává-li aktivita i po vyloučení uvedených příčin, je nutno léčbu intenzifikovat s využitím systémových kortikosteroidů (včetně i.v. aplikace) nebo anti-TNF terapie.

Doporučení:

- *Topické preparáty 5-ASA zajišťují vyšší koncentraci účinné látky na sliznici rektu, než je tomu při perorálním podávání 5-ASA.*
- *5-ASA v perorálním podání je méně efektivní.*
- *Účinná dávka 5-ASA je 1 g denně ve formě čípků nebo klyzmat, vyšší dávka nezvyšuje efektivitu lokální léčby.*
- *5-ASA čípky jsou lépe tolerovány než 5-ASA klyzmata.*
- *Alternativou 5-ASA čípků jsou tzv. rektální pěny obsahující 5-ASA (nedostupné v ČR).*
- *Topické 5-ASA vykazují dvojnásobně vyšší efektivitu oproti topickým glukokortikoidům.*

5.1.1.2 Ohraničené tvary UC

(proktosigmoiditida a levostranná kolitida)

Základem terapie u nemocných s ohraničenými tvary UC na esovitou kličku a (nebo) levou polovinu tlustého střeva (do lienální flexury) s mírnou a střední aktivitou je podávání perorálního mesalazinu v celkové denní dávce nejméně 2 g současně s lokální terapií mesalazinem. Kombinovaná terapie je účinnější než monoterapie lokální nebo perorální. Metaanalýza účinnosti mesalazinu u levostranné UC po-

tvrdila, že terapie mesalazinem je více než dvakrát efektivnější v dosažení remise než podávání placebo. Nebyl zjištěn rozdíl mezi účinností mesalazinu a sulfasalazinu. U nemocných se středně těžkou UC (nikoli však lehkou formou UC) byla potvrzena závislost mezi velikostí dávky mesalazinu a dosažením protizánětlivého efektu charakterizovaného počtem klinických odpovědí: při podávání 4,8 g mesalazinu denně byla pozitivní klinická odpověď zjištěna u 71,8 % nemocných v porovnání s dávkou 2,4 g denně, při které byla klinická odpověď zaznamenána u 59,2 % ($p = 0,036$) [26]. Na rozdíl od sulfasalazinu se u mesalazinu podávaného v útočné fázi nezvyšuje frekvence nežádoucích účinků při navýšení denní dávky, proto je u nemocných se středním stupněm zánětlivé aktivity na místě podávat maximální dávku mesalazinu s cílem co nejrychleji dosáhnout příznivého protizánětlivého efektu a ústupu obtíží.

Subanalýza randomizované studie prokázala, že u nemocných s ohraničeným tvarem UC na rektum a sigma je účinnost granulátu mesalazinu podávaného v dávce 3 g jednou denně vyšší oproti dávce 1 g aplikované třikrát denně [18].

Doporučení:

- *Základem terapie je kombinované podávání 5-ASA klyzmat nebo čípků v dávce 1–4 g denně (nejlépe na noc) s perorální léčbou 5-ASA > 2 g/den.*
- *Perorální nebo lokální monoterapie aminosalicyláty je méně efektivní.*
- *Efekt perorálního mesalazinu stoupá s dávkou, vhodná je iniciační dávka 5-ASA ≥ 4 g/den, zejména u pacientů se středně těžkou UC.*
- *Při nedostatečné toleranci nebo inefektivitě lokální terapie by měla být zvážena lokální léčba rektální pěnou se současně podávaným perorálním mesalazinem.*
- *Terapie sulfasalazinem je vzhledem k významně častějším projevům in-*

tolerance a nežádoucím účinkům doporučena jako léčba druhé volby; sulfasalazin je preferován před mesalazinem pouze u nemocných s enteropatickou artritidou II. typu.

5.1.1.3 Extenzivní forma UC

Indukční terapie mírně a středně těžké UC extenzivně postihující tlusté střevo se zásadně neliší od způsobu léčby levostranné UC. Základem je aplikace perorálního mesalazinu ve vysoké dávce (≥ 4 g/den) v kombinaci s aplikací lokálních forem, především nálevů. Studie PINCE potvrdila, že celková léčba mesalazinem 4 g denně po dobu dvou měsíců se současnou aplikací lokální terapie 5-ASA 1 g denně po dobu jednoho měsíce vedla k navození remise u 64 % nemocných s mírnou až střední aktivitou oproti 43 % léčených pouze perorálním mesalazinem v dávce 4 g/den ($p = 0,03$). U nemocných s extenzivní formou UC je třeba pečlivě monitorovat klinický stav a průběh terapie a v případě, že nedojde ke zlepšení stavu do dvou týdnů od zahájení terapie, by měla být zvážena léčba glukokortikoidy nebo zavedení biologické terapie.

Doporučení:

- *Extenzivní forma UC s mírnou až střední aktivitou by měla být léčena kombinovaně mesalazinem: maximální perorální dávkou (≥ 4 g/den) doplněnou o lokální terapii klyzmaty (1 nebo 4 g denně) nebo rektální pěnou s budesonidem.*
- *Nedojde-li během dvou týdnů ke zlepšení stavu, je na místě zvážit zahájení terapie glukokortikoidy nebo biologickou léčbou.*

5.1.2 Udržovací terapie UC

Cílem udržovací terapie UC je minimalizace rizika vzplanutí aktivity nemoci, prevence komplikací a udržení vysoké kvality života bez nutnosti podávat glukokortikoidy. Důvodem pro udržo-

vací léčbu je fakt, že během jednoho roku od propuknutí první ataky UC dochází k exacerbaci zánětu u více než poloviny pacientů [5]. Asi 15–29 % nemocných si v dalším průběhu nemoci vyžádá nutnost provedení proktokolektomie. Příznivý průběh UC bez následného relapsu nemoci v dalších pěti letech od stanovení diagnózy lze očekávat jen u 13 % nemocných (tzv. „indolentní forma“ UC) [5]. Výsledky metaanalýzy potvrzují relativně vysokou efektivitu aminosalicylátů v udržení remise při délce sledování 6–12 měsíců [27,28]. Poměr pacientů, kteří vykazovali známky relapsu, byl při terapii aminosalicyláty 40 % v porovnání s pacienty na terapii placebem, kde počet exacerbace postihuje 63 % pacientů [27]. Nebyly nalezeny žádné rozdíly ve schopnosti udržet remisi mezi jednotlivými typy léčiv obsahující 5-ASA. Při sledování efektivity různých dávek perorálního mesalazinu (4 g vs 2 g denně) v období 6–12 měsíců udržovací léčby bylo zjištěno, že existuje rozdíl mezi účinností mesalazinu v dávce pod a nad 2 g denně [27]. Denní dávka nad 2 g je účinnější než dávky pod 2 g denně [27]. Tento rozdíl je obzvláště patrný u nemocných s extenzivní kolitidou a u pacientů s frekventními relapsy UC [5]. Minimální efektivní dávka orálního mesalazinu v udržovací léčbě UC se pohybuje kolem 1 g denně [5]. U pacientů s ohraňčenými tvary UC na rektum a rektosigma je vhodné podání udržovací terapie v podobě čípků nebo rektálních nálevů. Udržovací dávka lokálně podávané terapie aminosalicyláty by se měla pohybovat kolem 3 g týdně, v závislosti na toleranci a efektivitě může být individuálně upravena [5].

Vyšší denní udržovací dávky mesalazinu jsou vhodné u nemocných s vysokým rizikem relapsu choroby. Jde o pacienty s difuzním postižením tlustého střeva, s frekventními relapsy během posledního roku, pacienty se závažnými strukturálními změnami na tlustém střevě, jako jsou četné zánětlivé

polypy, zkrácení tlustého střeva a tubulizace střevního lumen. U pacientů, u kterých navození remise choroby vyžadovalo podávání intravenózních glukokortikosteroidů, cyklosporinu A nebo biologickou léčbu, není udržovací terapie aminosalicyláty efektivní.

Ukončení dlouhodobé udržovací terapie aminosalicyláty by mělo být zváženo u každého pacienta individuálně, na základě předcházejícího průběhu nemoci, odpovědi na léčbu, event. přítomnosti komplikací. Důležité je zohlednit také pacientovy preference a adherenci k podávané léčbě. U nekomplikovaných nemocných s nízkým rizikem relapsu choroby je možné uvažovat po jednom- až dvouletém trvání udržovací léčby nízkými dávkami aminosalicylátů (< 2 g denně) o ukončení léčby.

Doporučení:

- *Udržovací terapie aminosalicyláty je léčbou první volby u pacientů s UC, u nichž byla remise navozena orální nebo lokální terapií 5-ASA nebo kortikosteroidy.*
- *Doporučená denní dávka je 2 g mesalazinu denně; minimální účinná udržovací perorální denní dávka mesalazinu u nemocných s nízkým rizikem relapsu je kolem 1 g denně.*
- *Vyšší denní dávky mesalazinu ($> 2,4$ g denně) jsou indikovány u nemocných s vysokým rizikem relapsu.*
- *U nemocných s nízkým rizikem relapsu je možno zvážit ukončení léčby aminosalicyláty po 1–2 letech trvání kompletní remise.*
- *Udržovací terapie v podobě lokálních forem mesalazinu (čípky, nálevy, pěna) je vhodná u ohraňčených forem UC, účinná dávka je 3 g týdně.*

5.2 Crohnova choroba

Od počátku tohoto milénia se přístup k terapii aminosalicyláty u CN značně změnil. Mezinárodní doporučení jsou

k použití aminosalicylátů v indukční i udržovací léčbě CN víceméně odmítavá [29]. Nicméně data přicházející z klinické praxe a z některých retrospektivních kohortových studií poukazují na relativně dobrou efektivitu této léčby u malé skupiny nemocných s „indolentním“ průběhem nemoci, navíc s akceptovatelnou ekonomickou náročností a s minimálními vedlejšími účinky [30,31]. I přes evropská doporučení se u nás, ale i v některých jiných zemích Evropy, mesalazin stále široce používá v terapii CN, a naše doporučení proto reflektují tuto všeobecně prováděnou léčbu.

5.2.1 Aminosalicyláty v indukční a udržovací terapii

Aminosalicyláty lze použít pro indukci remise u mírně aktivní CN v ileokolické lokalizaci (mírná aktivita klinicky, laboratorně a nepřítomnost hlubokých vředů v endoskopickém nálezu). V praxi je vhodné podávat vyšší dávky mesalazinu (≥ 3 g denně), nebyl prokázán rozdíl v efektu jednotlivých lékových forem mesalazinových preparátů [32,33]. Sulfasalazin je vhodný pouze u kolické formy CN [29], nicméně vzhledem k vyššímu riziku nežádoucích účinků jde o léčbu druhé volby. Efektivitu léčby je doporučeno hodnotit časně, a to v průběhu 2–4 týdnů od zahájení léčby. Při dosažení pozitivní odpovědi je vhodné v této terapii pokračovat dlouhodobě ve stejné dávce. Není-li účinnost monoterapie mesalazinem dostatečná, je na místě zvážit jinou medikamentózní léčbu (budesonid, glukokortikoidy se systémovým účinkem). Podávání aminosalicylátů v kombinaci s jinými protizánětlivými léky (kortikoidy, imunosupresiva, biologická léčba) nemá opodstatnění, a není proto doporučeno. Výjimkou je rozsáhlé postižení tlustého střeva, kde lze mesalazin podávat z důvodu chemoprolaxe kolorektální dysplazie. Topické preparáty 5-ASA nejsou, na rozdíl od UC, vhodné k léčbě CN z důvodu nízké efektivit [34].

Doporučení:

- *Terapie aminosalicyláty je indikována u nemocných s nízkou aktivitou Crohnovy nemoci v ileokolické lokalizaci (mírná klinická symptomatologie, nízká laboratorní aktivita a nepřítomnost vředů v endoskopickém nálezu).*
- *Doporučená denní dávka mesalazinu pro léčbu aktivní CN je ≥ 3 g.*
- *Dlouhodobá udržovací léčba je doporučena v případě příznivé odpovědi na terapii aktivní CN.*
- *Doporučená denní udržovací dávka mesalazinu pro udržovací léčbu CN je ≥ 3 g.*

5.2.2 Profylaxe rekurence CN po ileokolické resekcii

Všechny pacienty po ileokolické resekcii je potřeba stratifikovat k další terapii podle míry rizika rekurence CN [35]. Profylaktickou terapii mesalazinem je možné zvážit jen u nemocných s nízkým rizikem, a to v dávce ≥ 3 g denně [35–37]. I přesto je účinnost profylaktické terapie mesalazinem pouze mírná, NNT se pohybuje v rozmezí 10–13 [36]. Při neúčinnosti mesalazinu v monoterapii není vhodné pokračovat v podávání aminosalicylátů v kombinaci s jinými léky.

Pacienti s nízkým rizikem pooperační rekurence CN jsou charakterizováni absencí následujících rizikových faktorů [35]:

- a) časný začátek CN < 17 let
- b) kouření
- c) perianální projevy CN
- d) perforující typ CN
- e) ≥ 1 resekční operace
- f) extenzivní nebo multifokální postižení tenkého střeva
- g) přítomnost hlubokých vředů

Doporučení:

- *Podávání mesalazinu jako profylaktické terapie po ileokolické resekcii*

lze zvážit u nemocných s CN s nízkým rizikem rekurence nemoci.

- *Doporučená denní dávka mesalazinu při profylaktickém podání je ≥ 3 g denně.*

6. Bezpečnost a nežádoucí účinky terapie aminosalicyláty

Zatímco podávání sulfasalazinu je spojeno s vysokým rizikem nežádoucích účinků, mesalazin patří k nejbezpečnějším lékům používaným v terapii IBD [5]. Nežádoucí účinky obou léčiv mají buď charakter idiosynkratické či alergické reakce, nebo jde o přímý toxický efekt látky či jejích metabolitů. Zatímco v prvním případě obvykle není efekt závislý na dávce, přímá toxicita zpravidla stoupá s dávkou léčiva nebo jeho metabolitů v organismu.

6.1 Sulfasalazin

Výskyt intolerance a (nebo) nežádoucích účinků je poměrně častý (10–45 % léčených) [38]. Nejčastější jsou poruchy v oblasti gastrointestinálního traktu (nauzea, zvracení, nadýmání, průjem), zvýšená teplota, bolesti hlavy, erytém, pruritus a fotosenzitivita. Většina nežádoucích účinků sulfasalazinu závisí na dávce – s rostoucí dávkou jejich výskyt stoupá [38]. Platí to zejména u tzv. pomalých acetylátorů, u nichž je degradace léku zpomalena a hladina sulfapyridinu v séru narůstá [4]. Zejména při dávkách vyšších než 4 g denně se může vyskytnout krevní dyskrázie (hemolytická anémie, leukopenie, trombocytopenie), poruchy centrálního nervového systému (vertigo, tinitus, ataxie, halucinace) a renální komplikace (nedostatečnost, proteinurie, hematurie, krystalurie a intersticiální nefritida). Naopak, na velikosti dávky nezávisí výskyt dalších nežádoucích reakcí jako např. agranulocytózy, aplastické anémie, hepatitidy, pankreatitidy, periferní neuropatie, urtikarie, exfoliativní dermatitidy, Stevens-Johnsonova syndrom nebo fibrotizující alveolitidy. Může též dojít k přechodné oligosper-

mii a infertilitě, které vymizí po přerušení terapie. Při léčbě sulfasalazinem mohou vzrůstat hodnoty sérové amy-lázy, bilirubinu, alkalické fosfatázy a ja-terních transamináz. V klinické praxi je proto nutno monitorovat přede-vším krevní obraz a jaterní testy, zpo-čátku měsíčně, později jednou za šest měsíců.

6.2 Mesalazin

Mesalazin má vynikající bezpeč-nostní profil, výskyt NÚ je srovnatelný s frekvencí nežádoucích účinků po placebo [39]. Intolerance a idiosyn-kratické reakce jsou vzácné. Jde pře-devším o nauzeu, průjem, kožní eflo-rescence a bolesti hlavy [5]. Všechny výše uvedené charakterizuje promptní ústup obtíží po vysazení léku. Mezi idiosynkratické reakce patří intersti-ciální nefritida, hepatitida, pankre-atitida, pneumonitida, perikarditida a myokarditida, některé hematolo-gické změny (trombocytopenie), kožní raš a alopecie. Pro klinickou praxi je dů-ležité zmínit, že vzácně může dojít ke zhoršení aktivity UC po celkové nebo lokální aplikaci mesalazinu nejspíše v rámci alergické reakce (eozinofilie v periferní krvi) [5]. Rutinní kontroly krevního obrazu ani hodnot jaterních testů při léčbě preparáty 5-ASA nejsou doporučovány.

Nejzávažnějším nežádoucím účin-kem mesalazinu je indukce inters-ticiální nefritidy na podkladě idio-synkratické reakce (není závislost na dávce) [40,41]. Její frekvence je odha-dována na jeden případ na 500 léče-ných pacientů [40]. Poškození ledvin může být ireverzibilní již při minimální symptomatologii, bývá často masko-vané současným užíváním jiných léků, zejména kortikosteroidů. Nejčastěji byla intersticiální nefritida pozoro-vána v průběhu prvního roku léčby, může se však objevit kdykoli během podávání mesalazinu [40]. Vyšší riziko nefrotoxicity musíme očekávat u pa-cientů s dalšími závažnými komorbi-ditami (renální insuficiencí, diabetem

mellitus, hypertenzí) a těžším průbě-hem UC. U všech nemocných léče-ných aminosalicyláty je doporučeno monitorování hladiny kreatininu před zahájením léčby a v intervalu šest mě-síců po celou dobu léčby. Při znám-kách nefrotoxicity je nutno podávání mesalazinu ukončit.

Doporučení:

- Sulfasalazin má relativně vysoký výskyt nežádoucích účinků, které limitují jeho použití v klinické praxi.
- Výskyt nežádoucích účinků při po-dávání mesalazinu je minimální.
- Nejzávažnějším nežádoucím účin-kem aminosalicylátu je intersti-ciální nefritida, u nemocných je proto doporučeno kontrolovat hla-dinu kreatininu v intervalu šest mě-síců po celou dobu terapie.

7. Speciální situace

7.1 Aminosalicyláty v chemoprolaxii dysplázie a kolorektálního karcinomu

Riziko vzniku dysplázie a kolorektál-ního karcinomu (CRC) je u nemocných s UC zvýšeno, stejně tak je tomu u nemocných s CN postihující tračnicka a rek-tum [42,43]. Hlavními rizikovými fak-tory pro vznik CRC u UC jsou: délka trvání ulcerózní kolitidy (> 8 let), roz-sah a aktivita střevního zánětu, pozi-tivní rodinná anamnéza CRC a přítom-nost primární sklerózující cholangitidy (PSC) [44]. Samotná proktitida riziko dysplázie a CRC nezvyšuje [44]. Hrubé strukturální změny, které jsou důsled-kem těžce a dlouho probíhajícího zá-nětu, jako jsou zánětlivé polypy, tu-bulizace lumen střeva, zkrácení délky střeva a především vznik stenózy tlus-tého střeva představují významná ri-zika pro neoplastickou přeměnu [44]. Největšímu riziku vzniku této kompli-kace jsou vystaveni nemocní s PSC, a to bez ohledu na délku trvání choroby a rozsah postižení tlustého střeva [44].

Základem péče o nemocné s UC se zvýšeným rizikem je zařazení těchto

pacientů do dispenzárních kolosko-pických programů a trvalé profylak-tické podávání mesalazinu [44]. Me-chanizmy, kterými 5-ASA potlačuje vznik neoplazie, nejsou zcela jasné. Pravděpodobně zasahuje do procesu karcinogeneze na různých úrovních; některé z nich jsou společné s protizá-nětlivým působením mesalazinu, jiné mohou mít výlučně efekt protinádo-rový [45]. Mezi společné mechanismy potlačující zánětlivou aktivitu i nádo-rové bujení patří: inhibice cyklooxyge-názy (COX) a inducibilní NO syntázy, blokáda NF-κB a aktivace PPAR-γ [45]. Studie in vitro prokazují, že aminosalicyláty mají schopnost blokovat tzv. Wnt/β-katenin signální dráhu, která je klíčovým mechanismem v procesu karcinogeneze CRC, zpomalují repli-kaci chromozomů aktivací kontrolních bodů buněčného cyklu v S fázi a jsou nadány schopností demetylace pro-motorových částí tumor supresoro-vých genů.

Profylaktický vliv mesalazinu je pro-kazatelný při dlouhodobém podávání léku v dávce nejméně 1,2 g denně, nižší dávky mesalazinu nebyly shle-dány v profylaxii jako efektivní [46]. Redukce rizika vzniku CRC je podle rozsáhlé metaanalýzy při dlouho-dobém užívání mesalazinu přibližně 50 %. Sulfasalazin nesnižuje riziko dysplázie a CRC, důvodem může být jeho schopnost inhibovat resorpci a užití kyseliny listové.

7.2 Gravidita a laktace

Terapie aminosalicyláty (včetně sulfa-salazinu) v graviditě i při kojení je považována za bezpečnou [35,47]. 5-ASA jsou léky kategorie B dle FDA (při zkouškách na zvířatech nebylo prokázáno riziko pro plod, dostatečné a kontrolované studie u těhotných žen nebyly provedeny). Podle ECCO klasi-fikace patří perorální i lokálně apliko-vaný mesalazin a sulfasalazin mezi prokazatelně bezpečné léky a mohou se v graviditě a při kojení podávat bez omezení [35,47]. Těhotné pacientky

na terapii aminosalicyláty mají srovnatelný výskyt komplikací gravidity jako běžná populace [35,47]. Nicméně sulfasalazin zvyšuje riziko folátové deficeience s následnou možnou poruchou vývoje centrálního nervového systému plodu, a proto je po celou dobu gravidity potřeba suplementovat kyselinou listovou v dávce 20 mg denně [47]. V klinické praxi v ČR upřednostňujeme v graviditě léčbu mesalazinem, který má na rozdíl od sulfasalazinu lepší bezpečnostní profil.

7.3 Aminosalicyláty u dětských pacientů

Útočná dávka mesalazinu se pohybuje od 50–100 mg/kg tělesné hmotnosti, s maximální denní dávkou 3–4 g. V případě sulfasalazinu je to 40–60 mg/kg (maximálně 3 g denně), při dobré toleranci výjimečně až 100 mg/kg denně. U dětských pacientů s UC je mesalazin považován za lék první volby u mírné a střední aktivity UC. Lokální monoterapie je využívána méně často, i když může být efektivní u lokalizované proktitidy, která je však u dětských pacientů spíše vzácná. Preferována je kombinovaná terapie perorálními a lokálními preparáty (klyzmata), pakliže ji děti snášejí. U Crohnovy nemoci je doporučen mesalazin pouze jako adjuvantní terapie u jednostranné kolitidy. Podrobnější informace o použití 5-ASA preparátů u dětských pacientů je uvedena v doporučeních Pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy ČPS pro diagnostiku a léčbu IBD u dětí [48].

Doporučení:

- Mesalazin v dávce $\geq 1,2$ g je vhodný k chemoprolaxi CRC u nemocných s UC a CN tlustého střeva.
- Podávání sulfasalazinu v této indikaci není účinné.
- Aminosalicyláty jsou bezpečné v graviditě, mesalazin je preferován před sulfasalazinem.

Literatura

1. Caprilli R, Cesarini M, Angelucci E et al. The long journey of salicylates in ulcerative colitis: The past and the future. *J Crohns Colitis* 2009; 3(3): 149–156.
2. Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 1977; 2(8044): 892–895.
3. Klotz U, Maier K, Fischer C et al. Therapeutic efficacy of sulfasalazine and its metabolites in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *N Engl J Med* 1980; 303(26): 1499–1502.
4. Schroder H, Evans DA. Acetylator phenotype and adverse effects of sulphasalazine in healthy subjects. *Gut* 1972; 13(4): 278–284.
5. Travis SPL, Stange EF, Lemann M et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008; 2(1): 24–62.
6. Harris MS, Lichtenstein GR. Review article: delivery and efficacy of topical 5-aminosalicylic acid (mesalazine) therapy in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(9): 996–1009.
7. Lichtenstein GR, Kamm MA. Review article: 5-aminosalicylate formulations for the treatment of ulcerative colitis – methods of comparing release rates and delivery of 5-aminosalicylate to the colonic mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(6): 663–673.
8. Desreumaux P, Ghosh S. Review article: mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid – new evidence. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (Suppl 1): 2–9.
9. Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L et al. Intestinal anti-inflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Exp Med* 2005; 201(8): 1205–1215.
10. Dubuquoy L, Dharony S, Nutten S et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and retinoid X receptor heterodimer in hepatogastroenterological diseases. *Lancet* 2002; 360(9343): 1410–1418.
11. Myers B, Evans DN, Rhodes J et al. Metabolism and urinary excretion of 5-aminosalicylic acid in healthy volunteers when given intravenously or released for absorption at different sites in the gastrointestinal tract. *Gut* 1987; 28(2): 196–200.
12. Sandborn WJ, Hanauer SB. Systematic review: the pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine pro-drugs used in the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(1): 29–42.
13. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989; 298(6666): 82–86.
14. Schreiber S, Kamm MA, Lichtenstein GR. Mesalazine with MMX technology for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2(3): 299–314.
15. Prantera C, Rizzi M. 5-ASA in ulcerative colitis: improving treatment compliance. *World J Gastroenterol* 2009; 15(35): 4353–4355.
16. Lukáš M. Účinnost udržovací terapie u ulcerózní kolitidy je ovlivněna farmakokinetikou mesalazinu a adherencí k medikamentózní léčbě. Komentář ke studii PONDIIUM. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2010; 64(5): 26–29.
17. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H et al. Mesalazine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(7): 762–769.
18. Kruis W, Kiudelis G, Racz I et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut* 2009; 58(2): 233–240.
19. Flourie B. Once-Daily versus Twice-daily Mesalazine (Pentasa) for Active Ulcerative Colitis: Efficacy Results from MOTUS, a Multicentre, Controlled, Randomised, Investigator-Blinded Study. *Gut* 2011.
20. Cerveny P, Bortlik M, Kubena A et al. Nonadherence in inflammatory bowel disease: results of factor analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(10): 1244–1249.
21. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE et al. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalazine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(10): 2929–2933.
22. Kane S, Huo D, Aikens J et al. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med* 2003; 114(1): 39–43.
23. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2(4947): 1041–1048.
24. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(3): 293–300.
25. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD000543.
26. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A et al. Delayed-release oral mesalazine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(11): 2478–2485.

27. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(4): 601–616.
28. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD000544.
29. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4(1): 28–62.
30. Bokemeyer B, Katalinic A, Klugmann T et al. Predictive factors for a mild course of Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2009; 3: S82–S83.
31. Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M et al. 5-Aminosalicylic acid dependency in Crohn's disease: A Danish Crohn Colitis Database study. *J Crohns Colitis* 2010; 4(5): 575–581.
32. Ford AC, Kane SV, Khan KJ et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(4): 617–629.
33. Lim WC, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD008870.
34. Travis SP, Stange EF, Lemann M et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 (Suppl 1): i16–i35.
35. Van AG, Dignass A, Reinisch W et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4(1): 63–101.
36. Ford AC, Khan KJ, Talley NJ et al. 5-aminosalicylates prevent relapse of Crohn's disease after surgically induced remission: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(3): 413–420.
37. Gordon M, Naidoo K, Thomas AG et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD008414.
38. Mowat C, Cole A, Windsor A et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60(5): 571–607.
39. Loftus EV Jr., Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(2): 179–189.
40. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(5): 629–638.
41. Van Staa TP, Travis S, Leufkens HG et al. 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiologic study. *Gastroenterology* 2004; 126(7): 1733–1739.
42. Jess T, Gomborg M, Matzen P et al. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(12): 2724–2729.
43. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(6): 639–645.
44. Biancone L, Michetti P, Travis S et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *J Crohns Colitis* 2008; 2(1): 63–92.
45. Rubin DT, Cruz-Correa MR, Gasche C et al. Colorectal cancer prevention in inflammatory bowel disease and the role of 5-aminosalicylic acid: a clinical review and update. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(2): 265–274.
46. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48(4): 526–535.
47. van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4(5): 493–510.
48. Adamcová M, Bajer M, Bajerová K et al. Doporučení Pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy ČPS pro diagnostiku a léčbu nespecifických střevních zánětů u dětí. *Cesko-Slovenska Pediatrie* 2012; 67: 5–47.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů. The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

Doručeno/Submitted: 8. 8. 2012

Přijato/Accepted: 15. 10. 2012

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

ISCARE Lighthouse, a. s.

Jankovcova 1569/2c

Praha 7, 170 00

milan.lukas@email.cz