

Farmakoterapie idiopatických střevních zánětů

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

Klinické a výzkumné centrum pro idiopatické střevní záněty ISCARÉ I. V. F. a. s. a 1. LF UK, Praha

Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK, Praha

Základ farmakoterapie idiopatických střevních zánětů (IBD) tvoří aminosalicyláty, kortikoidy, imunosupresiva a v poslední době také biologická léčba. Aminosalicyláty (sulfasalazin, mesalazin) jsou základními léky pro útočnou a udržovací léčbu pacientů s ulcerózní kolitidou. Podávají se perorálně, u ohrazených forem nemoci také lokálně ve formě čípků nebo rektálních nálevů. Kortikosteroidy se systémovým účinkem mají silný protizánětlivý efekt a jsou využívány v perorální nebo parenterální léčbě u nemocných s těžkým průběhem střevních zánětů. Léčba kortikosteroidy je zatížena rizikem závažných nežádoucích účinků, jejichž intenzita narůstá s dávkou a délkou podávání. Kortikosteroidy nemají význam v prevenci relapsu IBD. Alternativou léčby ileo-cékální formy Crohnovy nemoci s mírnou až střední zánětlivou aktivitou jsou topické steroidy (budesonid) podávané perorálně. Imunosupresiva, především thiopuriny, jsou indikována v terapii chronicky aktivních forem IBD, u některých mimostřevních projevů a v léčbě fistulující Crohnovy nemoci. V praxi jsou především využívána pro jejich kortikoid-sparing efekt. V posledních deseti letech bylo spektrum medikamentózní terapie IBD obohaceno o biologickou terapii (infliximab a adalimumab), která je v České republice soustředěna do specializovaných center. U vysokého procenta nemocných, kteří nereagovali na konvenční terapii kortikosteroidy a imunosupresivy vede zavedení biologické terapie ke zlepšení stavu nebo dosažení remise.

Klíčová slova: Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, farmakoterapie, idiopatické střevní záněty.

Pharmacotherapy of inflammatory bowel diseases

Aminosalicylates, corticosteroids, immunosuppressants, and recently also biological therapy are the mainstays of pharmacotherapy of inflammatory bowel diseases (IBD). Aminosalicylates (sulphasalazine, mesalazine) are essential drugs for both aggressive and maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. They are administered orally, in limited disease they may also be administered locally in the form of suppository or rectal enema. Corticosteroids with systemic effect have a strong anti-inflammatory effect and are used in oral or parenteral therapy in patients with a severe course of intestinal inflammations. The treatment with corticosteroids is burdened with a risk of serious adverse effects the intensity of which increases with the dose and duration of administration. Corticosteroids are of no importance in preventing the relapse of IBD. An alternative of the treatment of ileocaecal Crohn's disease with a mild to moderate inflammatory activity are topical steroids (budesonide) administered orally. Immunosuppressants, particularly thiopurines, are indicated in the treatment of chronically active forms of IBD, in the case of some extraintestinal manifestations, and in the treatment of fistulating Crohn's disease. They are used in the practice mainly because of their corticoid-sparing effect. In the last ten years, the options of medical treatment for IBD have been broadened to include biological therapy (infliximab and adalimumab) which is performed in the Czech Republic in specialized centres. In a high proportion of patients unresponsive to conventional treatment with corticosteroids and immunosuppressants, the initiation of biological therapy results in improvement in their condition or in achieving remission.

Key words: Crohn's disease, ulcerative colitis, pharmacotherapy, inflammatory bowel diseases.

Prakt. Lékáren. 2009; 5(4): 164–167

Idiopatické střevní záněty (IBD – inflammatory bowel diseases), Crohnova choroba a ulcerózní kolitida jsou chronická zánětlivá onemocnění střev, která se objevují u mladých osob, nejčastěji ve třetím a čtvrtém deceniu. Jedná se o civilizační nemoci, jejichž incidence se v posledních dvaceti letech zněkolikanásobila. Ve vyspělých zemích západní Evropy a v USA se incidence Crohnovy nemoci pohybuje od 4 do 6 a ulcerózní kolitidy mezi 6 až 12 případy na 100 000 obyvatel. Prevalence obou chorob je odhadována v těchto zemích na 270–350 pacientů na 100 000 obyvatel. Příčina vzniku IBD není známá. V současné době jsou zvažovány tři hlavní možné příčiny, které se samostatně nebo v kombinaci podílejí na vzniku nemoci. Jde o genetickou dispozici pro vznik choroby; abnormální sliz-

niční imunitní reakci vedoucí k poškození tkáně a změny ve složení mikrobiální střevní flóry.

Obě nemoci nejsou žádnou medikamentózní terapií definitivně vyléčitelné, ale u většiny pacientů podávaná terapie umožňuje potlačit symptomy, zabránit vzniku komplikací a zajistit dobrou kvalitu života. Proto musí být medikamentózní léčba u těchto chorob dlouhodobá a často kombinovaná. Medikamentózní terapii můžeme podle stanovených cílů rozdělit do dvou kategorií. První představuje indukční léčba, která má za cíl co nejrychleji snížit zánětlivou aktivitu a zajistit ústup klinických, laboratorních a endoskopických známek nemoci. Druhou je dlouhodobá udržovací terapie, která je zaměřena na zabránění návratnosti subjektivních i objektivních znaků nemoci. V induk-

ční fázi využíváme aminosalicyláty, antibiotika, kortikoidy a biologickou léčbu, pro udržovací léčbu aminosalicyláty, imunosupresiva a biologickou terapii. U žádného léku není jednoznačně vysvětlen mechanismus příznivého protizánětlivého účinku. Nutné je zdůraznit, že vedle medikamentózní léčby je nedílnou součástí komplexní péče o nemocné s IBD také léčba nutriční a chirurgická.

A. Aminosalicyláty

Sulfasalazin a mesalazin jsou základními léky pro útočnou a udržovací léčbu nemocných s ulcerózní kolitidou. Aminosalicyláty se uplatňují i v léčbě Crohnovy nemoci lokalizované na tračníku, lehké formy terminální ileitidy a v profylaxi recidivy onemocnění po ileo-cékální resekci.

A1. Sulfasalazin

Sulfasalazin (salicyl-azo-sulfapyridin) byl ve třicátých letech minulého století připraven pro léčbu pacientů s revmatoidní artritidou, protože obsahuje antibakteriálně působící sulfonamid sulfapyridin a protizánětlivě působící 5-aminosalicylovou kyselinu (5-ASA, mesalazin). Až mnohem později bylo potvrzeno, že vlastní účinnou látkou je 5-aminosalicylová kyselina (mesalazin) a sulfapyridin slouží pouze jako nosič, který brání totálnímu vstřebání 5-aminosalicylové kyseliny v tenkém střevě. Po dosažení tlustého střeva je z molekuly sulfasalazinu účinkem bakteriálních azo-reduktáz uvolněn sulfapyridin, který je vstřebáván sliznicí GIT do enterohepatické cirkulace, a 5-aminosalicylová kyselina, která působí protizánětlivě na sliznici tlustého střeva.

Doporučená útočná perorální denní dávka Sulfasalazinu je 4–6 g a 3–4,8 g mesalazinu, a to rozdělené ve dvou až čtyřech dílčích dávkách denně. V udržovací terapii se dlouhodobě podávají zhruba poloviční dávky těchto léků. Nevýhodou sulfasalazinu je relativně častý výskyt nežádoucích účinků (cca 15–20 % pacientů) a horší snášenlivost (bolesti v epigastriu a nauzea).

A2. Mesalazin

Mesalazin (5-ASA) byl do klinické praxe zaveden ve druhé polovině osmdesátých let minulého století. V současné době existuje několik typů těchto léčiv, které umožňují dosažení vysokých koncentrací účinné látky (5-ASA) do oblasti terminálního ilea a tlustého střeva. Vedle perorálního podávání se mesalazin uplatňuje také v lokální terapii u ohraničených forem ulcerózní kolitidy lokálně – intrarektálně ve formě čípků a nálevů. V zahraničí jsou dostupné k lokální aplikaci také pěny obsahující mesalazin.

Nejdéle užívanými jsou tzv. **pH dependentní léčiva** obsahující mesalazin (Salofalk® tbl, Asacol® cps), která uvolňují účinnou látku po rozpuštění obalu (Eudragit S/L) při pH 6–7.

Druhým typem léčiv je **řízené uvolňování léčiva** z mikrogranulí, které jsou obaleny etylcelulózou (Pentasa® tbl); třetím typem jsou preparáty **vázající dvě molekuly 5-ASA azo-vazbou** (olsalazin) nebo navázáním 5ASA na interní nosič (balsalazin). Přípravky tohoto typu však nejsou v ČR dostupné. Nejnovějšími léčivy jsou farmaka využívající tzv. „**MMX-koncept**“ (**multi-matrix**) (Lialda® tbl Mezavant® tbl), ve kterých jsou mikrogranule obsahující 5-ASA uloženy do hydrofilní a lipofobní matrix, jež se v průběhu transitu trávicím ústrojím mění v gel, ze kterého se pomalu

a kontinuálně uvolňuje mesalazin. Cílem je dosáhnout vysokých koncentrací účinné látky na sliznici tlustého střeva a zabránit vstřebání léčiva v proximální části trávicího ústrojí. Tato nejmodernější léčiva umožňují podávat perorálně mesalazin jen v jedné nebo dvou denních dávkách (1).

Účinnost sulfasalazinu nebo mesalazinu je vynikající u nemocných s mírnou a střední aktivitou ulcerózní kolitidy, kde je příznivý účinek léčby dosahován u 80–90 % léčených během 4–6 týdnů. U pacientů s vysokou zánětlivou aktivitou podávání aminosalicylátů obvykle nestačí a je nutné volit agresivnější způsob léčby. V udržovací terapii se aminosalicyláty uplatňují prakticky u všech nemocných s ulcerózní kolitidou, a to nejen k oddálení relapsu choroby, ale také se využívá jejich příznivý protinádorový vliv (chemoprevence).

Na rozdíl od sulfasalazinu jsou mesalazinové preparáty velmi dobře snášeny a výskyt nežádoucích účinků je velmi nízký. Protizánětlivá účinnost je u obou druhů léků srovnatelná.

B. Kortikosteroidy

B1. Kortikosteroidy se systémovým účinkem

Systémově působící kortikosteroidy (kortisol) byly do klinické praxe zavedeny již v polovině padesátých let minulého století a zásadně zlepšily prognózu pacientů s vysokou aktivitou ulcerózní kolitidy. Extrémně vysoká mortalita (36 %) ve čtyřicátých letech minulého století klesla na hodnoty pod 1 %. Asi 90 % pacientů s vysokou aktivitou IBD, kteří nikdy předtím neuzívali kortikoidy, vykazuje příznivou klinickou odpověď na perorální nebo parenterální aplikaci kortikosteroidů. Systémové kortikosteroidy (methylprednisolon, prednison) se v indukční fázi léčby podávají v dávce 0,5–1,0 mg/kg v perorální nebo parenterální aplikaci. Problém je v tom, že dlouhodobý efekt kortikosteroidů není tak příznivý a setrvalou odpověď po léčbě kortikosteroidy, která by byla delší než jeden rok, vykazuje pouze třetina nemocných. U zbylé části pacientů dochází ke ztrátě léčebné odpovědi nebo ke vzniku závislosti na podávání kortikoidů (kortiko-dependence). Hlavními limity kortikosteroidní léčby jsou mnohočetné a závažné vedlejší účinky, které jsou závislé na velikosti denní dávky a délce podávání léčiva. Cílem léčby kortikoidy je dosáhnout co nejrychleji navození klinické remise a během 3–4 měsíců terapii vysadit. Nebylo potvrzeno, že dlouhodobé podávání kortikosteroidů má význam v prodloužení bezpříznakového období a v prevenci relapsu Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy. U nemoc-

ných s postižením řítního kanálu využíváme kortikosteroidů (prednison) ve formě magistraliter připravených čípků nebo mastí.

B2. Topické kortikosteroidy

Topické kortikoidy (budesonid, Entocort® tbl Budenofalk® tbl) jsou alternativou pouze pro omezený počet nemocných s mírnou a střední aktivitou Crohnovy nemoci v oblasti ileocekální. Protizánětlivý efekt dávky 9 mg budesonidu je srovnatelný s dávkou 20 mg prednisonu. Hlavní význam topických steroidů spočívá v minimálních systémových projevech. U nemocných s ohraničeným tvarem ulcerózní kolitidy se topické (budesonid) nebo systémově působící kortikosteroidy (prednison, metylprednisolon) mohou uplatňovat také v lokální terapii ve formě klyzmat jako druhá volba při selhání lokální terapie aminosalicylátů.

C. Imunosupresiva

Imunosupresivní terapie je v gastroenterologii známa od počátku šedesátých let, široké rozšíření v Evropě zaznamenala až od devadesátých let minulého století. Hlavními indikacemi terapie imunosupresivy jsou dlouhodobá aktivita nemoci, nemožnost ukončit nebo ztráta účinnosti terapie kortikosteroidy a některé mimostřevní projevy. V klinické praxi se používají především thiopuriny, methotrexat a v omezené míře také kalcineurinové inhibitory (cyklosporin A, tacrolimus).

C1. Thiopuriny

Azathioprin a 6-merkaptopurin jsou analogy purinových bází, které se inkorporují do nově tvořené nukleové kyseliny. Jejich přesný protizánětlivý mechanismus účinku není vysvětlen, předpokládá se významný podíl při indukci apoptózy aktivovaných T lymfocytů lokalizovaných ve sliznici střeva. Nevýhodou je pomalý nástup klinické odpovědi (2–9 měsíců), proto nejsou thiopuriny vhodné ke zvládnutí akutního relapsu IBD. Mají příznivý vliv na hojení píštělí u CN, potlačují některé mimostřevní projevy IBD (2). Doporučená denní dávka azathioprinu se pohybuje od 1,5 do 2,5 mg/kg, v případě 6-merkaptopurinu od 0,5 do 1,5 mg/kg, a to podle individuální odpovědi a výskytu nežádoucích účinků. Thiopuriny jsou přínosem v léčbě pro cca 60 % nemocných s Crohnovou nemocí a/nebo ulcerózní kolitidou. Nežádoucí účinky léčby se vyskytují cca u 20 % nemocných, z nichž nejvýznamnější je myelotoxicita (5–7 %) a možnost virových nebo oportunních infekcí (do 2 %). Všichni nemocní na dlouhodobé

imunosupresivní terapii musí být trvale klinicky a laboratorně monitorovány.

C2. Methotrexat

U malého počtu nemocných s Crohnovou chorobou je jako lék druhé volby při nesnášenlivosti nebo neúčinnosti thiopurinů využíván methotrexat. V případě ulcerózní kolitidy nebyla potvrzena žádná efektivita tohoto léčiva. Hlavní indikací je kortikodependentní a chronicky aktivní Crohnova nemoc, udržení remise dosažené kortikosteroidy, nebo biologickou terapií. Obvyklá dávka je 25 mg parenterálně (s.c. nebo i.m.) 1× týdně po dobu 3 měsíců a v případě příznivé odpovědi se doporučuje přechod na perorální léčbu 12,5–15 mg 1× týdně. Nežádoucí účinky při takovém režimu jsou velmi vzácné.

C3. Kalcineurinové inhibitory

Cyklosporin A a tacrolimus se v poslední době používají podstatně méně, než tomu bylo v minulosti. Své místo mají jako záchranná terapie, resp. alternativa k chirurgickému výkonu při vysoké aktivitě ulcerózní kolitidy, u těch nemocných, kteří neodpověděli na intravenózní (obvykle 5–7denní) podávání kortikoidů. Krátkodobý efekt cyklosporinu A se pohybuje kolem 60–80%. Dlouhodobý pozitivní efekt léčby cyclosporinem (odvrácení kolektomie) je dosažen pouze u 20% léčených. V současné době je pro záchrannou terapii UC s vysokou aktivitou preferována biologická terapie (infliximab). Důvodem je vyšší bezpečnost léčby a rychlý nástup pozitivních účinků biologické léčby v této indikaci. Kalcineurinové inhibitory jsou indikovány u nemocných, kteří dosud nebyli léčeni imunosupresivní léčbou (thiopuriny). Pro pacienty, u kterých došlo k prudkému relapsu na imunosupresivní terapii, přichází v úvahu biologická terapie nebo kolektomie. U Crohnovy choroby jsou kalcineurinové inhibitory podávány velmi omezeně, a to u nemocných s komplikovanou perianální chorobou jako záchranná léčba při selhání terapie antibiotiky, imunosupresivou a biologiky.

D. Biologická léčba

Biologická terapie je novinkou v léčbě střevních zánětů, která velmi rychle dosáhla širokého uplatnění v klinické praxi. Jde o podávání látek odvozených ze živých „biologických“ zdrojů, v případě Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se jedná o aplikaci imunoglobulinů zaměřených proti tumor nekrozujícímu faktoru alfa (TNF-α) (infliximab a adalimumab). Biologická terapie se velmi rychle rozvíjí, do klinické praxe byla

již mimo Evropskou Unii zavedena další léčiva podobného mechanismu účinku, jako je certolizumab pegol (Cimzia®), nebo látky zabraňující migraci leukocytů z vaskulárního poolu do tkáně natalizumab (Tysabri®). V současné době jsou u nemocných s IBD testovány další molekuly se selektivním účinkem na trávicí trakt jako je vedolizumab.

D1. Infliximab

Infliximab je chimerická protilátka IgG1 zahrnující 75% lidské a 25% myší bílkoviny a je namířena proti solubilním nebo membránově vázaným receptorům TNF-α. V ČR je infliximab povolen k léčbě nemocných s ulcerózní kolitidou a Crohnovou nemocí (formy nemoci se střední a vysokou zánětlivou aktivitou) a u dětských pacientů starších šesti let (3).

D2. Adalimumab

Adalimumab je kompletně humánní protilátka IgG1 zaměřená proti TNF-α. V EU a ČR je povolen k léčbě Crohnovy nemoci u dospělých pacientů (4).

Efektivita infliximabu a adalimumabu je u Crohnovy nemoci ve fázi střední a vysoké aktivity srovnatelná. Pozitivní klinická odpověď u dosud neléčených pacientů je vysoká a pohybuje se mezi 70–90%. Remise lze očekávat u 36–58% nemocných. U dětských pacientů léčených infliximabem byla klinická odpověď na léčbu zaznamenána v 88% a remise byly zjištěny u 59% léčených.

U nemocných s ulcerózní kolitidou se využívá infliximab u chronicky aktivního průběhu u pacientů, kteří jsou závislí na podávání kortikoidů (kortikodependence) a u vysoké aktivity nereagují na intravenózní podávání kortikoidů, jako záchranná léčba.

Primární neodpovídavost u naivní populace IBD pacientů není častá, pohybuje se kolem 10–15% nemocných. Problémem v klinické praxi je druhotná ztráta odpovědi u 25–30% nemocných v průběhu jednoho roku léčby. U těchto nemocných je nutné intenzifikovat léčbu (např. zkrácením intervalu aplikace, navýšením dávky, nebo re-indukcí) a až po vyčerpání těchto možností se převádí nemocný na jiný preparát. Celková délka biologické terapie nebyla spolehlivě určena. Nemocní, u kterých došlo k navození remise, mohou po roce léčbu ukončit. Pokud dojde k novému vzplanutí IBD, je nutná trvalá udržovací léčba.

Asi u 20% se objeví nežádoucí účinky, pro které je potřeba biologickou terapii ukončit. V případě infliximabu polovinu z toho tvoří aler-

gické reakce při opakovaném podávání. Kožní projevy, jako jsou psoriaziformní erupce, virové, bakteriální a mykotické kožní infekty, tvoří nejméně třetinu nežádoucích účinků. Závažné systémové infekce, jako je tuberkulóza nebo listerióza, jsou v našich podmínkách a při zavedeném screeningu vzácné (5).

V současnosti je biologická terapie druhou až třetí volbou v terapeutickém armamentariu, je však patrná jednoznačná snaha podávat ji časněji, v některých případech již jako léčbu první volby (tzv. „top-down strategie“). Představa je založena na tom, že časná aplikace biologické terapie zásadně ovlivní celý průběh nemoci a může minimalizovat komplikace v budoucnosti a také nutnost chirurgické léčby. Nevyřešené problémy jsou v tom, že nemáme spolehlivé predikátory nepříznivého průběhu a nejsou jednoznačně známa bezpečnostní rizika této léčby.

E. Antibakteriální léčiva a probiotika

Mikrobiální flóra trávicího traktu IBD nemocných vykazuje některé kvalitativní a kvantitativní odlišnosti. Abnormální reaktivita vůči bakteriálnímu obsahu se zdá být klíčovou v etiologii a patogenезi IBD. V určitých situacích může být cílená modifikace složení mikrobiální střevní flóry probiotiky, chemoterapeutiky a antibiotiky prospěšná a/nebo nevyhnutelná (sepse, hnisavé komplikace – píštěle a abscesy).

E1. Probiotika

Z probiotik se uplatňuje monokultura nepatogenní *Escherichie coli* kmen Nissle 1917 jako lék druhé volby v udržovací terapii u nemocných s UC, kteří nesnáší sulfasalazin nebo mesalazin. U Crohnovy choroby se efektivita tohoto postupu nepotvrdila. U pacientů s ileo-pouch-anální anastomózou se využívá směs několika probiotických kmenů v prevenci pouchitidy. Při léčení aktivity střevního zánětu se probiotika neukázala být efektivní.

E2. Chemoterapeutika a antibiotika

Chemoterapeutika a antibiotika se využívají především u nemocných s Crohnovou chorobou (chinolony a nitroimidazoly), a to v léčbě lumenální i penetrující formy nemoci a také při léčení některých hnisavých komplikací (perineální a intraabdominální abscesy). Výhodou je promptní nástup účinku, nevýhodou krátkodobost příznivého účinku léčby a nutnost mnohatýdenního (6–12týdenní) podávání. V případě ulcerózní kolitidy je antibiotická léčba postupem první volby u pouchitidy (zánětlivém

postižení ve vaku po ileoanální anastomóze). Je potřeba zdůraznit, že širokospektrá antibiotika indikovaná u nemocných s IBD z jiného důvodu (např. infekty horních cest dýchacích) vyvolávají v drtivé většině případů prudké zhoršení střevního zánětu, které je způsobeno superinfekcí *Clostridium difficile*. Jako nejvhodnější chemoterapeutika a antibiotika pro nemocné s IBD se jeví chinolony a makrolidy.

Závěr

Crohnova nemoc a ulcerózní kolitida jsou značně heterogenní klinické jednotky, co do klinických projevů, závažnosti průběhu a odpovědi na medikamentózní léčbu. Volba optimální medikamentózní terapie vyžaduje individuální posouzení rozsahu, aktivity a dosavadního vývoje nemoci, předchozí léčby a respektování vůle poučeného pacienta. Ve většině případů zahájíme léčbu systémem postupného navyšování dávek a rozšiřování počtu protizánětlivých léků z jiných lékových skupin a není-li dosažitelný klinický efekt, následuje biologická terapie, nebo je nemocný indikován k chirurgické léčbě. Taková léčebná strategie je označována jako „step-up“. Neustále se diskutuje, zda zavedení

nejefektivnější léčby hned od počátku manifestace Crohnovy nemoci nezmění celý další průběh nemoci, bude minimalizovat frekvenci komplikací a opakované chirurgické výkony. Takový přístup je skryt pod názvem „top-down“ strategie. Hlavním omezením pro tento postup je, že dosud neumíme na počátku nemoci vyselektovat pacienty, kteří jsou ohroženi nepříznivým průběhem IBD. Tento experimentální postup není v současné době v klinické praxi akceptovatelný.

V posledních letech se potvrdilo, že lokalizace Crohnovy nemoci se v průběhu života pacienta většinou nemění a zůstává od počátku nemoci stále stejná, kdežto chování choroby se zásadně mění, většina pacientů s CN začíná jako zánětlivá forma a v průběhu několika let přejde do formy stenózující a/nebo perforující. Stenózující a perforující forma nemoci jsou medikamentózně velmi špatně ovlivnitelné a vyžadují v průběhu trvání nemoci často chirurgickou léčbu. Predikátory pro nepříznivý průběh Crohnovy nemoci jsou začátek onemocnění v dětském věku, extenzivní (rozsáhlé) postižení tenkého střeva, přítomnost perianální nemoci (píštěle nebo abscesu) a pozitivita pro-

tilátek proti mikrobiálním antigenům (ASCA, anti-OmpC, anti-CBir1).

Literatura

1. Liechtenstein GR, Kamm MA, Sandborn WJ, et al. MMX mesalazine for the induction of remission of mild-to-moderately active ulcerative colitis: efficacy and tolerability in specific patient subpopulation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(11): 1094–1102.
2. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine on Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132–142.
3. Zbořil V. Biologická terapie v gastroenterologii. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2007; 61(6): 293–296.
4. Lukáš M. Biologická terapie idiopatických střevních zánětů. *Remedia* 2007; 17(4): 34–35.
5. Lukáš M, Ďuricova D, Bortlík M, et al. Doporučení pro podávání biologické léčby u nemocných s idiopatických střevních zánětů. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2008; 62(5): 283–289.

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

Klinické centrum ISCARE I. V. F. a. s.
Jankovcova 1569/2c, 170 04 Praha 7
milan.lukas@email.cz
