

SCHEME-STANDARD ȘI METODE NOI ÎN TRATAMENTUL COLITEI ULCEROASE

Svetlana ȚURCAN,

Laboratorul Gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Summary

Standard regimens and new methods in treatment of ulcerative colitis

The article reflects current recommendations for management of ulcerative colitis. The main therapeutic directions and goals of treatment, classes of drugs used in the treatment of inflammatory bowel diseases, indications and contraindications to their administration are discussed in the work. Regimens for remission induction and maintenance therapy are presented separately. Among the methods of ulcerative colitis management non-pharmacological therapeutic methods, including recommendations for enteral and parenteral nutrition and possibility of an alternative therapy are analyzed.

Keywords: *ulcerative colitis, enteral and parental nutrition.*

Резюме

Стандартные схемы и новые методы лечения язвенного колита

Статья отражает современные рекомендации по ведению язвенного колита. В работе представлены основные терапевтические направления и цели лечения, подробно рассмотрены классы медикаментов, применяемых в лечении воспалительных заболеваний кишечника, показания и противопоказания к их применению. Отдельно представлены схемы лечения для достижения ремиссии заболевания и тактика поддерживающей терапии. Среди методов лечения пациентов с язвенным колитом проанализированы рекомендации не медикаментозной терапии, в том числе рекомендации по энтеральному и парентеральному питанию больных и возможности альтернативной терапии.

Ключевые слова: *язвенный колит, энтеральное и парентеральное питание.*

Direcții terapeutice principale și clase de medicamente

Colita ulceroasă (CU) este o boală cronică, astfel scopul terapeutic nu constă în vindecarea completă, ci se axează pe asigurarea remisiunii de durată, stabile și a indicilor favorabili ai calității vieții pacientului [1]. Direcțiile terapeutice principale sunt:

- stopare rapidă a puseului de CU;
- prevenirea și tratamentul complicațiilor și a manifestărilor extraintestinale;

- tratament orientat spre menținerea remisiunii și prevenirea complicațiilor bolii;
- tratament chirurgical în caz de complicații cu pericol pentru viață sau în caz de ineficiență a tratamentului medicamentos.

Astfel, cura terapeutică se divizează în 2 etape: tratament orientat spre inducerea remisiunii și tratament de menținere.

Nutriție dietetică, enterală și parenterală

În CU are o mare importanță nutriția adecvată medicală enterală și, în caz de necesitate, parenterală. Pacienților cu forme moderate sau severe de CU le sunt caracteristice deficitul masei corporale, tulburările metabolice, care se dezvoltă în cazul deficitului de proteine, lipide, macro- și microelemente, intoleranța unui șir de carbohidrați, în special insuficiența de lactază, etc. Există câteva cauze de dezvoltare a malnutriției în colita ulceroasă. Pe de o parte, la bolnavi, împreună cu mucusul eliminat și în rezultatul diareii și hemoragiei, are loc pierderea mare cu scaunul a proteinelor, electroliților și microelementelor, îndeosebi pronunțată în scaunul multiplu fără fecale cu sânge și mucus. Acest fapt condiționează reducerea cantității de proteine de transport, ceea ce duce la perturbarea tranzitului de substanțe nutritive spre țesuturi. Pe de altă parte, inflamația acută și cea cronică cauzează modificarea metabolismului spre catabolism și, prin urmare, creșterea necesității organismului în energie și materiale de construcție. Cu toate acestea, destul de des la această categorie de pacienți se constată o scădere bruscă a poftei de mâncare până la anorexie. Pacienții deseori limitează conștient cantitatea ingestiei de alimente, deoarece creșterea conținutului intestinului gros provoacă agravarea sindromului dureros.

Conform conceptului modern al dietoterapiei, în cazul păstrării funcției tractului gastrointestinal se dă preferință **nutriției enterale**, principalele avantaje ale căreia sunt: modul fiziologic, reducerea riscului de apariție a tulburărilor metabolice și degenerative. Dieta de bază în CU activă este caracterizată printr-un conținut ridicat de proteine (2-2,2 g/kg greutate corporală), vitamine, minerale, precum și un conținut normal de grăsimi și carbohidrați. Se prevede prelucrarea produselor alimentare, care permite a proteja la maximum mucoasa intestinului și a încetini tranzitul produselor alimentare în intestin; se exclud produsele cu fibre vegetale brute, laptele, conservele, alimentele condimentate și cele sărate, băuturile alcoolice. Se recomandă alimentarea fracționată. Se indică bucate din pește și carne slabă (de vită, pui, curcan, iepure), fierte sau preparate la aburi, terciuri, cartofi, ouă, pâine uscată, nuci. Sunt excluse din

rație fructele și legumele crude, deoarece acestea contribuie la înțepirea diareii.

În cazuri grave, în perioada activității înalte a bolii nutriția enterală poate fi asigurată prin amestecuri nutritive complete: *Nutrizon*, *Peptamen*, *Modulen* etc. Diverse amestecuri nutritive pot fi administrate pe cale orală sau printr-un cateter nasogastral. În cele mai multe cazuri, amestecurile pentru alimentarea enterală nu trebuie să înlocuiască alimentarea pacientului în general, ci trebuie să servească drept sursă suplimentară de substanțe nutritive și energie. La recomandările Societății Europene de Nutriție Clinică și Metabolism (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN*), pacienților cu colită ulceroasă și deficiență nutrițională le este indicată alimentarea enterală suplimentară, cu valoare energetică de 500-600 kcal/zi [2].

La **nutriție parenterală** se recurge în cazuri extreme – de dilatare toxică a colonului, tulburări catabolice severe, în perioada preoperatorie. Se folosesc amestecurile de aminoacizi, electroliți, soluțiile-standard de glucoză, vitamine și minerale [3].

Tratament patogenetic

Medicația utilizată în tratamentul CU poate fi clasificată în 2 grupuri: terapia de bază și remediile suplimentare. Preparate de bază sunt: **acidul 5-aminosalicilic** (5-ASA) și corticosteroizii. Mecanismele antiinflamatorii ale 5-ASA nu sunt total studiate, însă se cunoaște că 5-ASA posedă următoarele efecte:

- inhibarea leucotrienelor, prostaglandinelor și a factorului activator al trombocitelor, care contribuie la migrarea neutrofilelor spre zona de inflamație;
- inhibarea expresiei antigenelor și a producerii de anticorpi de către B-limfocite;
- modificarea producerii și cuplării interleuchinei-1, interferonului și TNF;
- blocajul activității chemotactice a peptidelor bacteriene, utilizarea radicalilor de oxigen liberi;
- suprimarea permeabilității membranare exagerate.

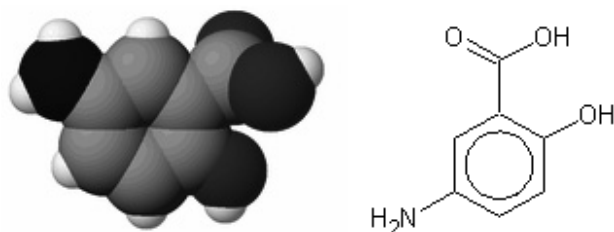
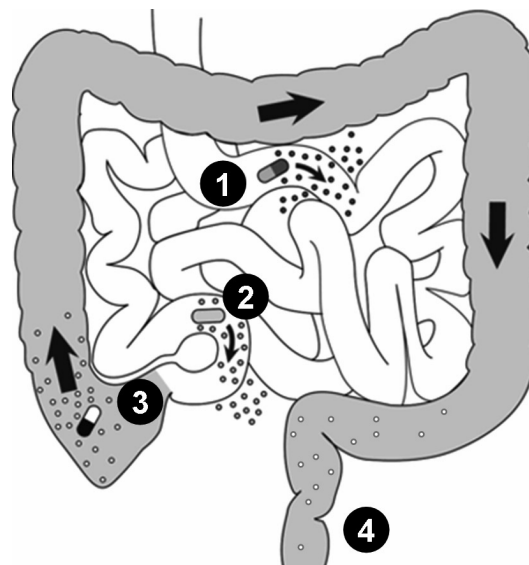


Figura 1. Modelul și formula moleculară de mesalazină

5-ASA se absoarbe bine din intestinul subțire, la nivelul mucoasei se transformă în metabolitul inactiv N-acetil-5-ASA, din acest motiv, în cazurile în

care substratul-țintă este localizat în colon, se cere cuplarea 5-ASA la un sistem adecvat „de transportare”. Preparatul de pionerat, **sulfasalazina**, sintetizată în 1942, este un compus azotat de sulfapiridină și 5-ASA. Microflora intestinală rupe legăturile chimice dintre aceste două substanțe și ambele se absorb în intestinul gros. A fost demonstrat, însă, că administrarea de durată a sulfasalazinei poate provoca efecte secundare (hepatotoxic, hemotoxic etc.), datorate componentei sulfapiridinice. Pentru a minimiza riscul efectelor secundare, au fost elaborate noi, sisteme de transport” al 5-ASA (ultimul a fost denumit **mesalazină**, figura 1), cu toate că sulfasalazina continuă să fie utilizată în practica clinică în tratamentul formelor medii și ușoare de CU, atunci când nu sunt necesare doze mare de preparat.

La „sistemele de transport” al 5-ASA la administrarea perorală (figura 2) se referă: sistemele ce eliberează treptat mesalazina (de ex., *Pentasa*® – microgranule cu înveliș de etilceluloză) și cele de eliberare pH-dependente (de ex., *Asacol*®, *Ipocol*®, al căror înveliș se dizolvă la un pH7, sau *Salofalk*®, *Mesasal*®, *Claversal*®, învelișul cărora se dizolvă la pH6) [4].



Notă: 1 – medicamente cu înveliș de etilceluloză ce eliberează treptat mesalazină (*Pentasa*®); 2 – preparate cu eliberare pH-dependență (*Asacol*®, *Ipocol*® – la pH7; *Salofalk*®, *Mesasal*®, *Claversal*® – la pH6); 3 – asocmpuși de 5-ASA ce eliberează 5-ASA la acțiunea microflorei colonului (*olsalazină* – *Dipentum*®, *balsalazidă* – *Colazal*®); 4 – medicamente cu acțiune locală (supozitoare și clistere).

Figura 2. Diferite forme de 5-ASA și locul lor de eliberare

Un sistem mai recent, denumit **sistem multi-matriceal**, combină proprietățile celor două sisteme anterioare de eliberare a mesalazinei (reprezentanți *Mezavant*®, *Lialda*®) [5]. Totodată, există și forme de mesalazină cu acțiune locală la nivelul rectului – su-

pozitoare și clistire. Diverse cercetări au demonstrat eficacitatea mesalazinei în formele active de CU [6]. Preparatul se administrează în doze de la 1 până la 4-6 g, în funcție de activitatea bolii. Atunci când se alege preparatul în cazuri concrete, se vor lua în considerație următoarele caracteristici ale medicamentului (toate medicamentele ce conțin mesalazină sunt la fel de active):

- modul de transportare către locul-țintă;
- comoditatea posologiei (numărul de prize depinde de viteza de eliberare: 3-4 ori/zi pentru Salofalk și 1 /zi pentru mesalazina multimatriceală);
- disponibilitatea și prețurile în farmacii.

Indiferent de forma de livrare, mesalazina este bine tolerată și, chiar dacă sursele de literatură menționează efecte secundare (diaree 3%, cefalee 2%, grețuri 2%, trombocitopenie <1% și altele mai rare), acestea sunt, ca frecvență, similare cu efectele secundare la placebo [7]. Administrarea de durată a mesalazinei poate avea acțiune nefrotică, din care motiv ureea și creatinina trebuie să fie monitorizate în dinamica tratamentului, în special la pacienții cu patologie renală. Derivatele 5-ACA sunt contraindicate bolnavilor cu intoleranță la salicilați și insuficiență renală.

Corticosteroizii posedă acțiune antiinflamatoare marcată în bolile inflamatoare intestinale (BII) și au fost recomandați în tratamentul de bază al formelor moderată și severă de activitate a bolii. În doze farmacologic active, corticosteroizii intervin atât în etapele inflamației intestinale, cât și în răspunsul imunologic. Mecanismul de acțiune al corticosteroizilor nu este pe deplin studiat, dar se cunoaște că preparatul se acumulează în țesutul conjunctiv și inhibă eliberarea acidului arahidonic, prevenind sinteza prostaglandinelor și leucotrienelor responsabile de inflamație. Efectul imunomodulator al hormonilor steroizi se datorează și inhibării chemotaxisului. Acțiunea asupra fibrinolizei tisulare duce la oprirea sângerării.

Cei mai eficienți corticosteroizi în CU sunt prednisolonul și derivații lui. Dozele recomandate pentru inducerea remisiunii sunt 0,5-0,75 mg/kgc de prednisolon sau echivalente până la rezoluția simptomelor. În CU acute și în puseele severe, prednisolonul se administrează intravenos în doze mari (160 mg/zi și mai mult), cu trecere, în caz de eficiență, peste 5-7 zile la administrare perorală [8]. În formele cu grad moderat de activitate, tratamentul poate fi administrat inițial *per os*, în doze terapeutice medii (40-60 mg/zi). După obținerea efectului terapeutic, urmează reducerea treptată a dozelor în raport cu evoluția clinică, în medie cu 5-10 mg în 7-10 zile, până la 20 mg și 2,5-5 mg în 7-10 zile, de la 20 mg

până la întreruperea tratamentului. Este de dorit să fie obținută o remisie stabilă de 12-16 săptămâni, în condițiile sistării complete a prednisolonului (terapie de menținere cu mesalazină). În caz contrar, boala se consideră hormondependentă. Numeroasele efecte adverse ale corticosteroizilor limitează utilizarea acestora pe termen lung (*vezi tabelul*). Pentru terapia de menținere prednisolonul nu este recomandat [8]. Aproximativ 50% dintre pacienții cu CU severă, care au primit tratament cu corticosteroizi, dezvoltă forme corticodependente (recidive clinice la tentativele de întrerupere a tratamentului sau de reducere a dozelor) sau corticorezistente (persistența manifestărilor clinice în pofida tratamentului).

Efectele adverse ale corticosteroizilor

Organ/sistem	Manifestări clinice
Piele	Acnee, purpură, hirsutism
Sistemul cardiovascular	Hipertensiune, reținerea lichidului
Sistemul osteoarticular	Osteoporoză, osteonecroză, retard fizic la copii
Ochii	Cataractă, glaucom
Sistemul digestiv	Ulcere
Sistemul endocrin	Diabet, obezitate, sindromul Cushing, dismenoree
Deregări metabolice	Hiperglicemie, hipocaliemie, depresia funcției suprarenalelor
Sistemul imun	Infecții oportunistice, reactivarea tuberculozei, sepsis

Noii agenți corticoterapici au eficiență similar corticosteroizilor clasici, dar biodisponibilitate redusă, minimizând efectele adverse sistemice ale corticoterapiei în bolile inflamatoare intestinale. **Budesonide** este un agent corticoterapic potent, a cărui toxicitate sistemică este redusă prin metabolizarea hepatică rapidă, la prima trecere. Medicamentul este acoperit cu o membrană enterosolubilă ce îl face disponibil în aria de inflamație activă în ileon și colon. În trialuri clinice, doza de 9 mg/zi de budesonide a arătat eficiență similară dozei de 40-60 mg/zi de prednisolon în inducerea remisiunii CU, dar reducerea nivelului seric al cortizolului asigură minimizarea efectelor adverse sistemice. Totuși budesonide nu este recomandat pentru tratament de lungă durată, deoarece în caz de folosire a medicamentului mai mult de 12-16 săptămâni crește riscul de apariție a efectelor adverse.

Contraindicațiile la administrarea corticosteroizilor sunt: diabetul zaharat și hipertensiunea arterială slab controlate, osteoporoză pronunțată, ulcerul gastric și ulcerul duodenal, infecțiile acute.

În cazurile de ineficiență a tratamentului cu steroizi sau atunci când există contraindicații pentru terapia hormonală, se indică preparate **imunomodulatoare**. [9]. Reprezentanți de prima linie sunt tiopu-

rinele: **azatioprina** și **6-mercaptopurina**. Metabolitul activ al celor două medicamente este 6-tioguanina, care este încorporată în ribonucleotide, având un efect antiproliferativ asupra populației limfocitare mitotic active. Azatioprina și 6-mercaptopurina posedă și proprietăți antiinflamatoare și inhibă activitatea limfocitelor T-cototoxice și a T-killerilor naturali.

Terapia combinată, constituită din tiopurine și corticosteroizi, a demonstrat o eficiență înaltă în formele severe de CU [10]. În plus, analogii purinici permit reducerea dozei și, ulterior, suspendarea steroizilor la 60-70% dintre pacienții cu forme hormondependente. În acest context, indicații pentru administrarea tiopurinelor în CU sunt: rezistența la tratamentul corticosteroid, hormondependența și reapariția rapidă a puștelor de acutizare (până la 3 luni) după suspendarea prednisolonului. Azatioprina se administrează în doze de 2-2,5 mg/kg nictimeral, 6-mercaptopurina – în doze 1-1,5 mg/kg. Efectul antiinflamator al tiopurinelor se realizează prin mecanisme indirecte și este rezultatul modificării răspunsului imun, cu corecția dezechilibrului imunologic, deci efectul terapeutic va surveni în 10-12 săptămâni, iar durata tratamentului trebuie să fie de cel puțin 6 luni.

Aceste preparate posedă un număr relativ limitat de efecte adverse în comparație cu alte imunodepresante: febră, erupții cutanate, dezvoltarea pancreatitei acute, hepatotoxicitate, documentate foarte rar. Unul dintre cele mai severe efecte adverse este mielotoxicitatea (2-4%). Criterii cu valoare predictivă înaltă de apreciere a riscului de apariție a efectelor adverse încă nu au fost stabilite. Din acest motiv, este necesară monitorizarea riguroasă a pacienților, cu efectuarea examenului hematologic în sângele periferic pe întreagă perioada de tratament cu imunodepresante. Alte efecte adverse sunt pancreatita (3%), reacțiile alergice (2%), complicațiile infecțioase (7%), inclusiv reactivarea tuberculozei.

Linia a doua de preparate este reprezentată de **metotrexat**, însă sunt prea puține dovezi (studii randomizate controlate) în favoarea acestui tratament. În plus, cercetarea randomizată placebo-controlată nu a demonstrat eficacitatea metotrexatului în doze mici – 12,5 mg/săptămână [11]. Unele surse recomandă tratament cu metotrexat în doze de 20-35 mg/săptămână pentru cazurile când tiopurinele nu pot fi administrate.

Inhibitorii calcinevrinei – ciclosporina și tacrolimusul – sunt preparate imunodepresante, acțiunea cărora se realizează prin inhibarea translocării nucleare a factorului de transcripție a limfocitelor T activate, urmată de suprimarea eliminării citochinelor proinflamatoare. Inhibitorii calcinevrinei se caracterizează prin atingerea rapidă a efectului terapeutic, iar administrarea ciclosporinei în monoterapie (2-4

mg/kg nictimeral intravenos) în CU cu activitate înaltă posedă eficacitate similară cu corticoterapia intravenoasă în doze mari de corticosteroizi și poate fi recomandată ca alternativă pacienților cu contraindicații la tratament hormonal (osteoporoză, diabet zaharat etc.) [12]. Ciclosporina și tacrolimusul posedă un șir de efecte adverse, dependente de doză (hipertensiune arterială, parestezii, tremor, cefalee, hepato- și nefrotoxicitate, hipomagneziemie, dereglarea metabolismului glucidic, infecții oportune etc.), din aceste considerente durata de administrare nu trebuie să depășească 3 luni. Tratamentul cu ciclosporină pe o perioadă de până la 3 luni se consideră o terapie temporară, un fel de „punte” terapeutică până la survenirea efectului tiopurinelor [8].

Pe parcursul ultimilor 10-15 ani, medicina practică s-a îmbogățit cu o nouă posibilitate de abordare terapeutică în tratamentul BII – utilizarea diverselor substanțe biologice cu acțiune asupra procesului inflamator. Această direcție nouă a fost denumită **terapie biologică**. În viziune modernă, bioterapia reprezintă utilizarea produșilor biologici nativi și/sau modificați genetic, extrași din sânge, și/sau analogii lor sintetizați [13]. Primul și cel mai bine studiat preparat biologic în tratamentul BII este **infliximabul**, care a fost inclus în practica medicală din anii '90 ai sec. XX. El reprezintă anticorpii monoclonali himerici față de factorul de necroză a tumorilor (TNF), care în mod specific se asociază cu acest factor în corpul bolnavului și blochează efectul ultimului, astfel reducând concentrația citochinelor proinflamatoare – substanțe-cheie în dezvoltarea inflamației în BII. Medicamentul este compus din 75% de proteine umane și 25% proteine de șoarece. Acțiunea infliximabului se dezvoltă relativ rapid: debutul efectului clinic se poate observa deja peste 1-2 săptămâni. Durata efectului este de până la 30 săptămâni după infuzia unică, cu toate acestea, peste 8-12 săptămâni concentrația de anticorpi în ser se reduce, de aceea se recomandă infuzii repetate pentru menținerea răspunsului clinic.

O trecere în revistă sistematică a publicațiilor în domeniul eficacității infliximabului în tratamentul CU refractare la corticoterapie și la tratament imunodepresiv arată că preparatul este eficient în inducerea remisiei clinice și endoscopice și contribuie la micșorarea frecvenței colonectomiilor în termene scurte [14]. Cele mai valoroase cercetări în domeniu – ACT1 și ACT2 – au demonstrat că infliximabul administrat intravenos în 3 infuzii consecutive în doza de 5 mg/kg (în puseu, după 2 și 6 săptămâni, apoi la fiecare 8 săptămâni) este eficient și contribuie la inducerea și menținerea remisiei la majoritatea bolnavilor cu refractaritate la corticoterapie și la tratament imunodepresiv.

Efectul secundar cel mai comun al infliximabului este acutizarea infecțiilor latente sau simptomatice. Din aceste considerente, tratamentul se inițiază după excluderea unei eventuale tuberculoze sau a altor infecții acute și cronice [8].

Certolizumabul și **adalimumabul**, de asemenea, sunt anticorpi către TNF- α . Infliximabul conține 25% de proteine de șoarece, iar în certolizumab procentul acestora este mai mic – 5-10%, iar proteinele preparatului adalimumab în totalitate sunt umane. Din aceste considerente, adalimumabul este biopreparatul cu cea mai redusă imunogenitate și cu cele mai puține efecte adverse. Pe parcursul ultimului deceniu au fost studiate și continuă cercetările la etapele preclinică și clinică ale unui număr mare de preparate biologice: **etanersept** și **onersept** – inhibitori ai receptorilor solubili către TNF- α , **visilizumab** – anticorpi către limfocitele T activate (anti-CD-3 anticorpi monoclonali), **alicaforfen** – oligonucleotide antisens, **basiliximab** și **daclizumab** – inhibitori CD25 și multe altele [15]. Cu toate că unele dintre aceste preparate biologice au manifestat eficacitate în caz de CU, sunt totuși necesare studii calitative pentru a fi recomandate în practica clinică.

Tratament simptomatic

Preparatele antidiareice în CU au o importanță secundară. Administrarea lor poate încetini evacuarea exudatului inflamator-purulent din intestin și poate mări riscul megacolonului toxic, de aceea, ele nu sunt indicate în recidivele severe. În cazul activității ușoare sau moderate a CU, preparatele antidiareice pot fi indicate în cure scurte ca remedii temporare – până la obținerea efectului clinic al medicamentelor antiinflamatoare de bază.

Loperamidul (Imodium[®], Lopedium[®]) este unul dintre cele mai eficiente preparate antidiareice simptomatice. El se referă la agoniștii μ -receptorilor opiacei, ceea ce determină capacitatea preparatului de a inhiba contracțiile propulsive rapide ale intestinului, duce la încetinirea tranzitului materiilor fecale, însoțit de micșorarea pasajului conținutului lichid al chimusului, și contribuie la majorarea absorbției apei și electroliților. Loperamidul sporește tonusul sfincterelor anale, contribuind la îmbunătățirea controlului actelor de defecație. În diaree doza inițială de loperamid pentru adulți constituie 2-4 mg (1-2 capsule), cu administrarea ulterioară a unei capsule după fiecare scaun lichid. Doza totală nu trebuie să depășească pe cea maximal admisă zilnic pentru adulți – 16 mg (8 capsule). Dacă scaunul este normal sau lipsește timp de 12 ore, tratamentul se anulează. Dacă diareea continuă timp de 2-3 zile, administrarea ulterioară a loperamidului se sistează.

În grupa preparatelor cu acțiuni predominant absorbantă și mucilaginoasă intră smecta, attapulgitul, enterodezul etc. **Smecta**[®] (silicat de aluminiu și de magneziu natural) se indică câte 3 g (1 pachetel) 3 ori/zi, cu 15-20 de minute înainte de masă, în formă de suspensie, dizolvând conținutul în 50 ml apă. Luând în considerație efectul absorbant al preparatului, smecta se administrează separat de alte medicamente, la un interval de câteva ore.

Attapulgitul (Neointestopanul[®]) reprezintă un amestec natural al hidraților silicatulului de magneziu și de aluminiu, care nu se absoarbe în tractul gastro-intestinal. Preparatul are activitate absorbantă înaltă și poate absorbi o cantitate de apă ce depășește de 8 ori masa substanței. Attapulgitul, de asemenea, leagă în intestin virusurile, bacteriile și toxinele acestora și are acțiune mucilaginoasă grație formării unei pelicule subțiri de protecție. Neointestopanul se indică adulților câte 4 pastile (fiecare câte 0,63g) după primul episod de scaun lichid, apoi câte 2 tablete după fiecare act de defecare, maxim până la 14 tablete pe zi. Durata administrării preparatului nu trebuie să depășească 2 zile.

Pentru **ameliorarea sindromului dureros** pot fi recomandate medicamente antispastice. Preparatele de alegere sunt antispasticele miotropice selective: **otilonium bromide**, **mebeverinum hidrohloridum**, **pinaverium bromide**. Alegerea optimă este **otilonium bromide** (bromura de otiloniu, *Spasmomen*[®]), efectul farmacologic al căruia este asociat cu blocarea selectivă a tranzitului ionilor de calciu prin membrana citoplasmatică și cu blocarea receptorilor de tahichinină și muscarină ai celulelor. Grație acestui mecanism, spasmomenul reduce tonul fibrelor mușchilor netezi ai intestinului, reducând frecvența și intensitatea peristaltismului. Spasmomenul practic nu se absoarbe (nu mai mult de 3-5%), de aceea nu are efecte sistemice și reacții adverse în cazul respectării regimului de dozare. Preparatul se administrează peroral, câte 1 comprimat de 2-3 ori pe zi.

Administrarea antispasticelor neurotrope (anticholinergice: atropină, scobutil, buscopan, beladonă) este limitată de un spectru larg de reacții adverse și contraindicații.

În CU sunt contraindicate preparatele antiinflamatoare nesteroidiene (aspirină, ibuprofen, diclofenac etc.), care pot agrava decurgerea bolii.

În cazul existenței unor **tulburări metabolice**, se efectuează corecția lor medicamentoasă. În malnutriția severă se administrează amestecurile de aminoacizi, albumină, plasmă. În același timp, poate fi indicat retabolilul câte 100 mg o dată în 2 săptămâni intramuscular. Se indică parenteral vitamine, îndeosebi din grupele B și C. În cazul **perturbării echilibrului de apă și electroliți**, se indică admi-

nistrarea intravenoasă a preparatelor de potasiu și calciu.

În cazurile grave, pentru tratamentul **anemiei hipocrome** se folosesc parenteral preparate cu fier. Administrarea perorală a **preparatelor cu fier** poate intensifica diareea și sindromul dureros în CU, de aceea ele se utilizează strict la indicație (în caz de hiposideremie). La alegerea preparatului medicamentos medicul se va orienta după conținutul în el al fierului bivalent, care se absoarbe în intestin. Administrarea preparatelor cu fier în doze mari (300 mg pe zi) nu duce la sporirea absorbției ionilor de fier, însă provoacă o creștere semnificativă a numărului de efecte secundare.

Acidul ascorbic, cisteina, fructoza, incluse în componența formelor medicamentoase, intensifică absorbția fierului. Ținând cont de acest fapt, preparatele combinate care conțin acid folic, ca un component necesar pentru sinteza normală și maturarea eritrocitelor, și cianocobalamina, necesară pentru metabolismul normal al acidului folic, fiind un factor principal în formarea formei lui active, duc la creșterea semnificativă a sintezei hemoglobinei și cresc eficiența terapiei anemiei cu deficit de fier. Toate aceste criterii sunt satisfăcute de preparatul antianemic complex Ferro-folgamma®, care conține 100 mg de sulfat de fier, 100 mg de acid ascorbic, 10 mcg de cianocobalamina, 5 mg de acid folic. Trebuie de luat în considerație faptul că absorbția fierului poate fi redusă sub influența anumitor substanțe conținute în produsele alimentare (acid fosforic, săruri de calciu etc.), precum și administrarea simultană a mai multor medicamente (tetraciclină, săruri de magneziu). Pentru a evita acest lucru, în preparatul Ferro-folgamma toate componentele active se află într-o membrană neutră specială, care asigură absorbția lor, în principal, în segmentul superior al intestinului subțire. Lipsa efectului iritant local asupra mucoasei gastrice contribuie la o toleranță bună.

În prezent, cu ajutorul tehnologiei moderne se fabrică preparate cu fier (Sorbifer-durules®, Fenules®), cu eliberare încetinită din ele a fierului, grație prezenței substanțelor inerte, din care prin porii fini pătrunde treptat fierul. Acest fapt asigură un efect prelungit de absorbție și reduce frecvența tulburărilor din partea tractului gastrointestinal.

Pentru **normalizarea stării psihologice** a bolnavilor, se recomandă diverse metode de psihoterapie. Corecția medicamentoasă se efectuează în funcție de prevalența unor sau altor tulburări. La pacienții cu anxietate severă sunt eficiente tranchilizantele minore – derivații benzodiazepinei: diazepam, metazepam, lorazepam etc.; în depresie – doze mici de antidepressive triciclice (amitriptilina) sau inhibi-

tori selectivi ai recaptării serotoninei (paroxetină); în cancerofobie – o combinație de tranchilizante și neuroleptice în doze mici.

Tratamentul sanatorial cu administrarea fizioterapiei, balneoterapiei etc. nu este recomandat bolnavilor cu colită ulceroasă.

Tratament chirurgical

La tratamentul chirurgical în CU se recurge în cazurile de ineficiență a metodelor conservative și în caz de dezvoltare a complicațiilor, cu pericol pentru viața pacientului (megacolon toxic, perforații, hemoragii masive). Deoarece CU este o maladie cu afectare difuză și progresivă a întregului colon, indiferent de localizarea leziunii de moment, „standardul de aur” al tratamentului chirurgical în prezent este proctocolonectomia totală, cu formarea anastomozelor pauch-anale (figura 3) – metodă de „vindecare” a CU, care permite păstrarea calității vieții pacienților la un nivel satisfăcător [6].

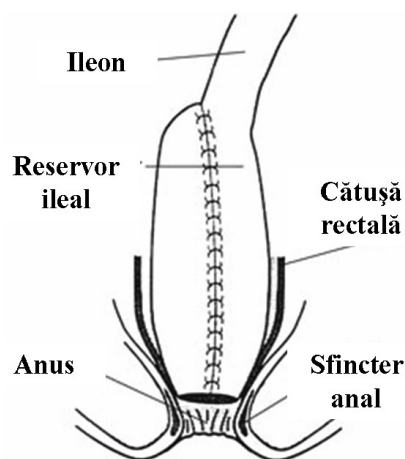


Figura 3. Anastomoză ileoanală pauch

Colproctectomia totală este asociată cu majorarea frecvenței complicațiilor și mortalitatea ridicată la bolnavii în stare inițială gravă. Operația de alegere în astfel de cazuri este rezecția subtotală a colonului, cu formarea ileostomiei și sigmoidostomiei [16]. În acest caz, în perioada postoperatorie se efectuează tratamentul intensiv al segmentului de colon – hormoni în microclisme și supozitoare, mesalazina locală, metronidazol, asanarea intestinului cu soluții antiseptice și astringente. În perioada postoperatorie îndepărtată, în termenele de la 6 luni până la 2 ani, se soluționează problema etapei a doua a intervenției chirurgicale. În absența recidivelor colitei ulceroase în rect se efectuează anastomoză ileorectală reconstructivă. Odată cu dezvoltarea continuă a inflamației și stricturii rectale, apare necesitatea înlăturării ei – prin rezecția abdomeno-anală a segmentelor rectului și colonului sigmoidian. Etapa reconstructivă, în acest caz, poate consta în formarea unui rezervor din intestinul

subțire, aplicarea anastomozei ileoanale cu ileostomă preventivă. Ileostoma preventivă se închide după vindecarea anastomozei peste 1 - 2 luni.

Metode de tratament de alternativă

În opinia experților, printre metodele care trebuie să fie studiate sunt: tratamentul cu helminți, cu heparină și leucocitoforeza [6]. A fost arătată eficacitatea tratamentului cu helminți al bolnavilor cu CU prin administrarea periodică (la fiecare 2 săptămâni) a *Trichuris suis* nepatogen pentru om: remisiunea CU ușoare și celei moderate se obține într-un procent mai mare de cazuri comparativ cu placebo [17]. Cu toate acestea, confirmarea rezultatelor și elaborarea schemelor optime de tratament vor fi posibile doar după efectuarea cercetărilor clinice ulterioare.

Savanții din Japonia au elaborat metode de tratament al CU, bazate pe noi concepte, printre care și leucocitafereza. Procedura constă din filtrarea extracorporală a leucocitelor prin sisteme speciale de absorbție (sfere celulozo-acetate Adacolumn® sau fibre polisterice Cellsorba®). În timpul unei intervenții se reușește filtrarea a 65-100% neutrofile, 55-100% monocite și 20-60% limfocite, care apoi se întorc în organism [18]. Cu toate că această metodă se folosește pe larg în clinicile din Japonia, costurile mari și lipsa dovezilor sunt factori limitanți pentru implementarea ei în Europa.

Aproximativ 50% din pacienții cu CU folosesc diverse metode de alternativă în calitate de tratament principal sau suplimentar: decocturi sau infuzii de plante, diverse adaosuri biologice, hidrocolono-terapie, metodele terapiei orientale și multe altele. Eficacitatea acestor terapii n-a fost confirmată din punct de vedere al medicinei, bazate pe dovezi, și ele nu pot fi recomandate drept alternativă la tratamentul patogenetic de bază, până când nu vor fi obținute dovezi ale eficienței lor [6]. În practica noastră am întâlnit pacienți care au „tratată” recidivele bolii cu miere de albine, soluție de amidon, suc de aloe, prin metode Ayurveda. Toți acești bolnavi, în cele din urmă, se adresau gastroenterologului din cauza înrăutățirii stării de sănătate și începeau sau reîncepeau terapia patogenetică de bază.

Scheme de tratament pentru obținerea remisiunii

În fiecare caz particular de boală se va decide asupra alegerii metodei optime de tratament conservativ și/sau chirurgical. Decizia tacticii terapeutice va depinde de gradul de activitate a CU și de extinderea procesului lezional. **În CU activă cu localizare rectală sau recto-sigmoidiană** sunt de preferat medicamentele cu mod de administrare per rectum. Mesalazina în supozitoare sau clistire cu doza de 1-2 g este preparatul de elecție în puseele

ușoare sau cu activitate moderată. Acest tratament asigură instalarea remisiunii la 50-80% din pacienți [6]. În colitele distale mesalazina administrată pe cale rectală este mai eficientă comparativ cu cea perorală, iar combinarea ambelor căi de administrare este cea mai indicată în caz de leziuni cu o extindere mai mare de 50 cm. În formele de CU active rezistente la monoterapia cu mesalazină se recomandă tratament combinat: corticosteroizi topici (beclometazon dipropionat în doza de 3 g), combinat cu mesalazină 2 g, ambele administrate rectal. Această tactică este mai eficientă comparativ cu monoterapia.

În puseele ușoare și cele cu activitate moderată ale **colitelor cu afectare pe stânga** se recomandă tratament combinat: administrare rectală și perorală a preparatelor din grupa aminosalicilatelor în doza sumară până la 2 g nictimeral, strategie cu eficiență superioară administrării medicamentului pe o singură cale [19]. Atunci când rectoragiile au o durată mai mare de 10-14 zile pe fond de tratament cu 5-ASA, șansele obținerii remisiunii sunt mai mici și se recomandă complementarea tratamentului cu corticosteroizi cu acțiune locală (budesonid, beclometazonă dipropionat).

Abordarea terapeutică a pacientului cu **forme extinse** și activitate ușoară sau moderată a CU este similară tacticii de tratament al CU de afectare stângă. Terapia se inițiază cu preparate introduse pe calea perorală și cea rectală (aminosalicilate cel puțin 3-4 g nictimeral). A fost demonstrat faptul că 4 g mesalazină (Pentasa®) perorală, combinată cu 1 g mesalazină introdusă rectal prin clistir, a dus la instalarea remisiunii la 8 săptămâni în 64% cazuri, pe când administrarea doar perorală a fost eficientă într-o proporție mai mică de cazuri – la 43% bolnavi [179]. Complementarea tratamentului cu corticosteroizi este oportună în caz de eșec terapeutic după 10-14 zile de terapie anterioară. În colitele extinse, preparate de elecție se consideră corticosteroizii sistemici, deoarece sunt mai eficienți în prevenirea evoluției severe, manifestărilor extraintestinale și a complicațiilor [20]. Se propune o schemă orientativă de tratament al CU extinse cu activitate moderată: prednisolon 40 mg/zi o săptămână, apoi 30 mg/zi o săptămână, mai apoi 20 mg/zi o lună, cu reducerea ulterioară treptată (câte 5 mg/săptămână) a dozei, până la sistarea completă a preparatului în 3 luni.

Formele severe de CU sunt indicații pentru spitalizare și tratament intensiv. Este necesară conlucrarea specialiștilor gastroenterolog și coloproctolog, deoarece necesitatea colonectomiei în primele săptămâni după debutul acut este de 20%, iar pentru puseele recurente – de 40% [6]. Terapia de bază în CU cu activitate înaltă include administrarea intravenoasă a corticosteroizilor sistemici (metilprednisolon 40-60 mg și mai mult), eficiența perfuziei

medicamentului este similară cu cea obținută prin introducerea în bolus a preparatului. Un tratament de alternativă pentru cazurile de ineficiență sau cu contraindicații la doze mari de corticosteroizi este terapia cu ciclosporină sau infliximab, în modul descris în compartimentul precedent. O serie de măsuri terapeutice, adițional tratamentului de bază, sunt valoroase în CU severe:

- alimentație curativă (enterală și/sau parenterală);
- normalizarea echilibrului acidobazic și celui electrolitic (hipopotasiemia și hipomagnezemia pot contribui la dezvoltarea megacolonului toxic);
- heparinoterapia (scade riscul trombemboliilor);
- antibioticoterapia (în caz de infecții asociate);
- transfuzii de sânge și derivați și alte măsuri de tratament intensiv (la indicații).

Lipsa efectului după 4-7 zile de tratament intensiv impune soluționarea necesității efectuării colonectomiei.

Scheme de tratament pentru menținerea remisiunii

Atingerea remisiunii clinice a bolii este urmată de tratamentul de menținere. Scopul acestuia este menținerea remisiunii clinice și endoscopice fără terapia hormonală. Tratamentul de menținere este recomandat tuturor pacienților cu CU, indiferent de activitatea puseului precedent și de extinderea procesului lezional. Această abordare rezultă din faptul că 43% și 76% bolnavi după instalarea remisiunii fac pusee recurente, respectiv după 6 și 12 luni de placebo, iar pe fundalul tratamentului de menținere – în 29% și, respectiv, 38% cazuri [21]. Regimul terapiei de menținere este determinat de extinderea procesului și de activitatea puseului precedent, de metoda terapeutică prin care s-a obținut remisiunea, de frecvența acutizărilor, de caracterul tratamentelor de menținere anterioare și de alți factori (spre exemplu, de disponibilitatea medicamentelor).

După inducerea remisiunii pe fundal de preparate 5-ASA și/sau corticosteroizi, tratamentul de menținere se va efectua cu sulfasalazină sau mesalazină [6]. Doza minimală eficientă este de 1-2 g mesalazină perorală. În CU distale, în administrare rectală doza sumară de mesalazină necesară menținerii remisiunii poate fi mai mică – 3 g pe săptămână în supozitoare. Formele extinse de boală necesită introducerea preparatului pe cale perorală în combinație cu cea rectală, însă a fost arătată scăderea compleanței pacientului. Eficacitatea superioară a posologiilor de administrare o dată pe zi, comparativ cu cele fracționate, de asemenea, poate fi explicată prin rolul compleanței pacientului la tratament.

Necesitatea administrării preparatelor hormonale, în scopul menținerii remisiunii, în doze mari de 10 mg/zi pe o durată mai mare de 3 luni, sau în orice doză pe o durată mai mare de 6 luni, este calificată ca hormonodependență [6]. Utilizarea de durată a corticosteroizilor trebuie evitată din cauza spectrului mare de efecte secundare. Din acest motiv, se recomandă ca pacienții cu forme hormonodependente să fie transferați la tratament imunomodulator. Preparate de elecție sunt azatioprina și 6-mercaptopurina în doze de 1,5-2,0 mg/kg nictimeral. Dacă remisiunea se datorează terapiei cu infliximab, atunci și terapia de menținere recomandată este în favoarea infliximabului – administrare intravenoasă în doze 5 mg/kg o dată la 8 săptămâni.

Având în vedere importanța patogenetică a dereglărilor florei intestinale în CU, s-a presupus eficacitatea probioticelor în menținerea remisiunii, însă sunt necesare studii ulterioare în acest domeniu.

Un domeniu mai puțin studiat, cu puține dovezi, este durata tratamentului de menținere. Se consideră dovedită eficacitatea terapiei de menținere de 6 și 12 luni. Nesoluționată rămâne problema duratei tratamentului de menținere cu tiopurine. În practica clinică există tendința de a evita hormonodependența, dar nu există unanimitate privind dependența de imunomodulatoare. În prezent se consideră necesară menținerea remisiunii, inclusiv cu administrarea tiopurinelor, deoarece această tactică previne progresarea maladiei și dezvoltarea complicațiilor [22].

Bibliografie

1. Dignass A. et al. *Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions and diagnosis*. In: J. Crohn's Colitis, 2012, nr. 6(10), p. 965-990.
2. Lochs H., Dejong F., Hammargvist X. et al. *ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Gastroenterology*. In: Clin. Nutr., 2006; nr. 25(2), p. 260-274.
3. Van Gossum A., Cabre E., Hebuterne X. et al. *ESPEN Guidelines on Parenteral nutrition: Gastroenterology*. In: Clin. Nutr., 2009; nr. 28(4), p. 415-427.
4. Sandborn W.J., Hanauer S.B. *Systematic review: the pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine pro-drugs used in the management of ulcerative colitis*. In: Aliment. Pharmacol. Ther., 2003; nr. 17, p. 29-42.
5. Desreumaux P., Ghosh S. *Review article: mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid-new evidence*. In: Aliment. Pharmacol. Ther., 2006; nr. 24(Suppl. 1), p. 2-9.
6. Sutherland L., MacDonald J.K. *Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis*. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2006; nr. 2, p. CD000543.
7. Loftus Jr. E.V., Kane S.V., Bjorkman D. *Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis*. In: Aliment. Pharmacol. Ther., 2004; nr. 19, p. 179-189.

8. Dignass A. et al. *Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management.* In: J. Crohn's Colitis, 2012, nr. 6(10), p. 991-1030.
9. Sandborn W. *State-of-the-art: immunosuppression and biologic therapy.* In: Dig. Dis., 2010; nr. 28, p. 536-542.
10. Travis S., Stange E., Lemann M. et al. *European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management.* In: J. Crohn's Colitis, 2008; nr. 2, p. 24-62.
11. Oren R., Arber N., Odes S. et al. *Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial.* In: Gastroenterology, 1996; nr. 110, p. 1416-1421.
12. Sharkey L., Bredin F., Nightingale A. et al. *The use of Cyclosporin A in acute steroid-refractory ulcerative colitis: long term outcomes.* In: J. Crohn's Colitis, 2011; nr. 5(2), p. 91-94.
13. Hanauer S.B., Rutgeerts P., Clark M. et al. *AGA institute consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease.* In: Gastroenterology, 2007; nr. 133, p. 312-339.
14. Lawson M.M., Thomas A.G., Akobeng A.K. *Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis.* In: Cochrane Database Syst. Rev., 2006; nr. 3, p. CD005112.
15. Hanauer S. *The role of biologics in ulcerative colitis.* In: Dig. Dis., 2010; nr. 28, p. 497-500.
16. Hotineanu V., Timiș T., Bendelic V., Paliu L. *Patologia chirurgicală a colonului.* În: Hotineanu V. Chirurgie: curs selectiv. Ch.: CEP Medicina, 2008, p. 606-668.
17. Summers R.W., Elliott D.E., Urban J.F. et al. *Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial.* In: Gastroenterol., 2005; nr. 128, p. 825-832.
18. Sandborn W.J. *Preliminary data on the use of apheresis in inflammatory bowel disease.* In: Inflamm. Bowel Dis., 2006; nr. 12 (Suppl. 1), p. S15-21.
19. Regueiro M., Loftus Jr. E.V., Steinhart A.H., Cohen R.D. *Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials.* In: Inflamm. Bowel Dis., 2006; nr. 12, p. 979-994.
20. Marteau P., Probert C.S., Lindgren S. et al. *Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study.* In: Gut, 2005; nr. 54, p. 960-965.
21. Su C., Lewis J.D., Goldberg B., Brensinger C., Lichtenstein G.R. *A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis.* In: Gastroenterology, 2007; nr. 132, p. 516-526.
22. Higgins P.D.R. *New keys to maintenance treatment in ulcerative colitis.* In: Dig. Dis., 2010; nr. 28, p. 483-489.

Svetlana Turcan, dr. med,
 conferențiar cercetător,
 Laboratorul Gastroenterologie,
 USMF „Nicolae Testemițanu”
 Chișinău, str. N. Testemițanu, 29
 Tel.: 403519, 205539; mob. 079436554
 E-mail: veisa@mail.ru

SECONDARY INTESTINAL INFECTION AND ANTIBACTERIAL TREATMENT IN ULCERATIVE COLITIS

**Svetlana TURCAN¹, Silvia BARCA²,
 Liudmila TOFAN-SCUTARU,**

¹The State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu” from Republic of Moldova;

²Republican Clinical Hospital from Republic of Moldova

Summary

Secondary intestinal infection and antibacterial treatment in ulcerative colitis

The aim of the study was to evaluate the role of the short-term treatment with ciprofloxacin and metronidazole in the remission induction and maintenance in moderate and severe ulcerative colitis complicated with secondary intestinal infection. In the prospective study 156 patients with moderate and severe ulcerative colitis were included. The signs of the secondary intestinal infection were observed in 47 patients (30.1%). These patients were randomized in two groups. Ciprofloxacin (1000 mg/day, 10 days) and metronidazole (1500 mg/day, 10 days) were administered to a treatment group (25 patients). Introduction of ciprofloxacin and metronidazole in the standard treatment schemes in patients with signs of a secondary intestinal infection resulted in a relative decrease of relapse risk on 72%. Ten-day antibacterial therapy with ciprofloxacin and metronidazole is an effective and safe method of treatment of the secondary intestinal infection in patients with ulcerative colitis.

Keywords: ulcerative colitis, complications, secondary infection, treatment, antibiotics.

Резюме

Антибиотерапия неспецифического язвенного колита у больных с признаками вторичной кишечной инфекции

Целью настоящего исследования было изучение эффективности короткого курса комбинированной антибиотикотерапии ципрофлоксацином и метронидазолом при среднетяжелом и тяжелом обострении неспецифического язвенного колита (НЯК) у больных с признаками вторичной кишечной инфекции.

Исследование являлось открытым проспективным рандомизированным неконтролируемым и включало 156 больных НЯК в стадии обострения среднетяжелой и тяжелой степени. 47 больных (30,1%) с признаками вторичной кишечной инфекции были рандомизированы в две группы. Группа лечения (25 больных), наряду с базисной терапией, получала ципрофлоксацин (1000 мг/день) и метронидазол (1500 мг/день) в течение 10 дней. Введение ципрофлоксацина и метронидазола в стандартные схемы лечения среднетяжелого и тяжелого обострения НЯК у больных с признаками вторичной кишечной инфекции приводит к относительному сни-