

# Gyulladákos bélbetegségek

Dr. Varga Balázs

DE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

# Definíció és típusok

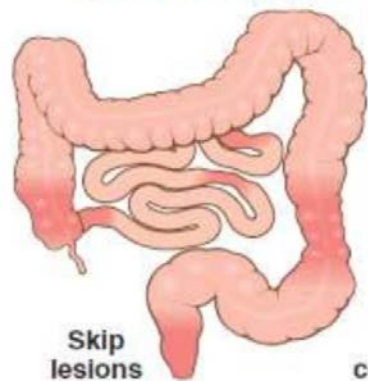
- ▶ A gyulladásos bélbetegségek (IBD) krónikus, idiopátiás, gyulladásos bél-állapotokra használt gyűjtőfogalom.
- ▶ Két fő típus:
  - ▶ Colitis ulcerosa
  - ▶ Crohn betegség
- ▶ Két különböző pathomechanizmus
- ▶ Néhány hasonlóság a klinikai megjelenésben
- ▶ És hasonló gyógyszerekre reagálnak

# Megjelenés, tünetek I.

- ▶ Mindkettő járhat a következőkkel:
  - ▶ Hasi fájdalom
  - ▶ Hasmenés
  - ▶ Rektális vérzés
  - ▶ Súlyos belső izomgörcsök (kismedencei régió)
  - ▶ Súlyvesztés
  - ▶ Anaemia

CROHN DISEASE

ULCERATIVE COLITIS



Skip lesions



Continuous colonic involvement, beginning in rectum

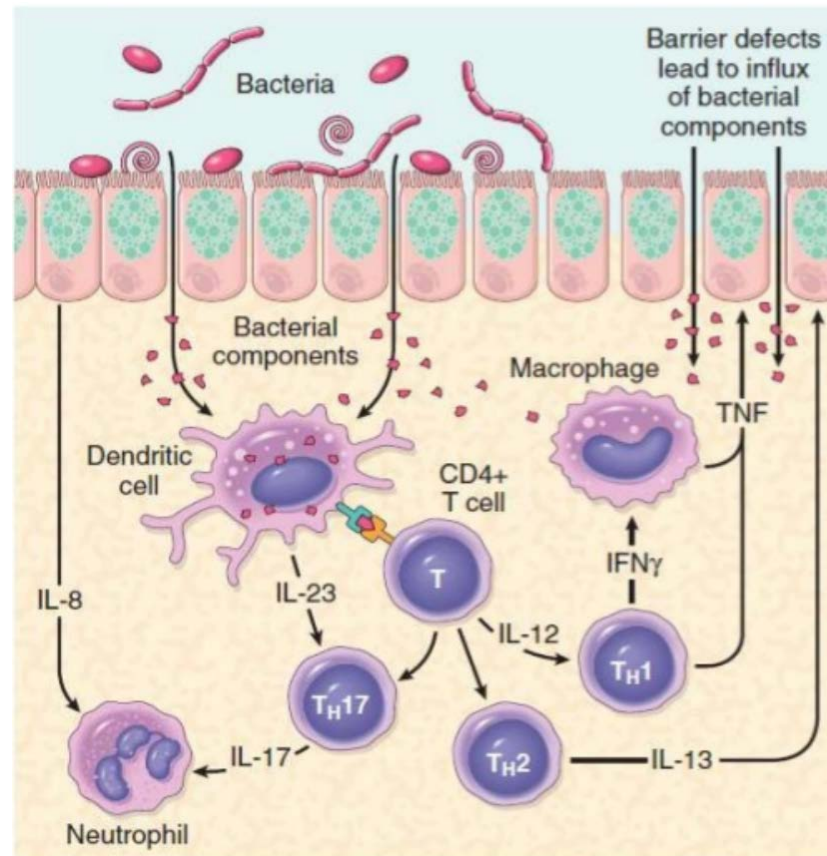
## Megjelenés, tünetek II.

	Crohn	Colitis ulcerosa
Széklet	Gyakran kása-szerű, néha zsírszékelés	Gyakran nyálkás és véres a széklet
Tenesmus	Kevésbé gyakori	Gyakrabban
Láz	Gyakori	Súlyos betegség jele
Fistulák	Gyakori	Ritka
Súlyvesztés	Gyakran	Ritkább
Érintett részek	„szájtól anus-ig” Leggyakrabban az <u>ileocolonikus</u> régió érintett; végbél gyakran nem érintett	Colon; általában a rectum is érintett
Kiterjedés	Szegmensek/foltos gyulladásos területek; „ugráló léziók”	Egybefüggő gyulladásos terület
Endoszkópos kép	Mély kígyózó fekély; szűkület gyakori; biopszián granulomák	Egybefüggő fekély; morzsalékos nyálkahártya, gennyes váladék
Gyulladás mélysége	Lehet transmuralis, mélyen a szövetekbe	felszínes, csak nyálkahártyát érintő

# Okok

- ▶ Környezeti és genetikai faktorok interakciója
- ▶ Ez vezet immunológiai válaszokhoz és gyulladáshoz

	Crohn betegség	Colitis ulcerosa
Citokin válasz	Th1 és Th17 -hez köthető; IL-12, IFN- $\gamma$ ; TNF- $\alpha$	Bizonytalan, inkább Th2-hez köthető



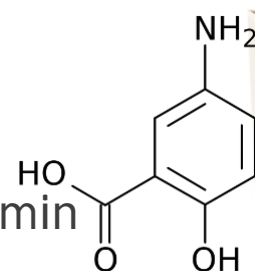
# A gyulladásos bélbetegségek gyógyszeres terápiája

Betegre szabott, a betegség típusa, kiterjedtsége, súlyossága stb. alapján

- ▶ Gyulladásgátló szerek
  - ▶ 5-ASA és származékai
  - ▶ Kortikoszteroidok
- ▶ Immunszuppresszív szerek
  - ▶ Kortikoszteroidok
  - ▶ 6-Merkaptopurin, Azatioprin
  - ▶ Metotrexát
  - ▶ Ciklosporin
  - ▶ TNF-gátlók

# 5-ASA és származékai

► Másnevek: 5-aminoszalicilsav, Meszalazin, Meszalamín



► A vékonybélben felszívódna → retard tabletták, végbélkúp, végbél szuszpenzió VAGY →

► Szulfaszalazin = 5-ASA + szulfapiridin

► összekapcsolva = azo-kötéssel

► Meggátolja a felszívódást a gyomorban és vékonybélben

► Vastagbélben baktériumok bontják a kötést (azo-reduktázok) →

► Szulfapiridin felszívódik és metabolizálódik

► A Meszalazin a vastagbélben marad

► Hasonló szerek: Olszalazin, Balszalazid

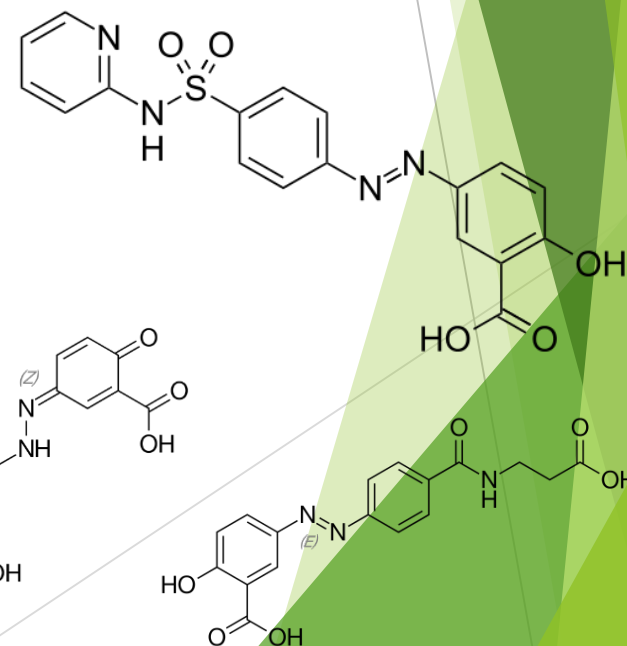
► Javallatok:

► Enyhe és közepes Colitis ulcerosa és Crohn betegség

► Remisszió kiváltására mindkettőben

► Remisszió fenntartására Colitis ulcerosa-ban

► Szulfaszalazin első vonalbeli kezelés Rheumatoid Arthritis-ben (DMARD)



# Szulfaszalazin

## ► Hatásmechanizmus:

### ► 5-ASA:

- COX-gátló (gátolja az interleukinok és a prosztaglandinok szintézisét),
- LOX-gátló (gátolja a leukotriének szintézisét), és
- szabadgyökfogó
- Csökkenti a T-sejtes választ
- Csökkenti a gyulladásos citokinek felszabadulását (IL-1, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ )

## ► Klinikai felhasználás

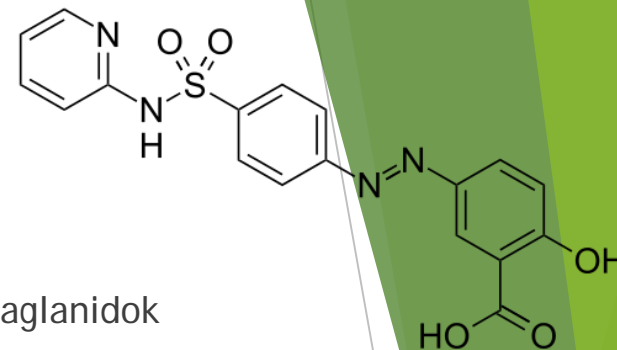
- 2-3g/nap fenntartó dózis
- 3-8g/nap aktív szakaszban

## ► Mellékhatások (főleg a szulfapiridin miatt)

- agranulocytosis
- hypospermia

## ► Ellenjavallt:

- Aszpirin vagy szulfonamid allergiában





GYOMOR

COLON

JEJUNUM

ILEUM

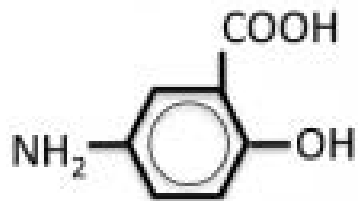
Sulfasalazine

Balsalazide

Olsalazine (Dipendum)

Mesalamin pH-érzékeny bevont tabletták (Asacol, Lialda)

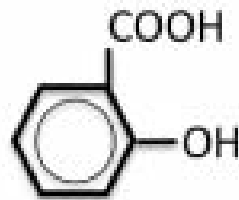
Mesalamin késleltetett felszabadulású kapszulák (Pentasa)



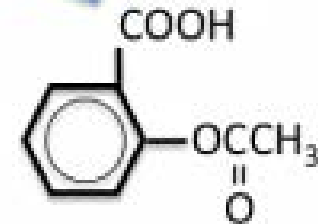
5-ASA

(5-aminoszalicilsav)

Mesalamin



szalicilsav



Aspirin

Sulfasalazine

Olsalazine

Balsalazide

sulfapyridine  
(metabolite)

Mesalamine (5-ASA)  
(the active drug)

4-ABA  
(metabolite)

# Glükokortikoidok

- ▶ Prednizolon, hidrokortizon, prednizon, betametazon, budezonid, beklometazon, tixokortol
- ▶ Javallat:
  - ▶ Hatékonyak akut fellángolásokban
  - ▶ Csak közepes, súlyos IBD-ben
- ▶ Szteroidra adott válasz alapján három betegtípus létezik:
  - ▶ Szteroid-fogékony (reszponzív) (~40%): Klinikailag javul 1-2 héten belül és remisszióban marad a szteroidok leépítése és elhagyása után is
  - ▶ Szteroid-függő (30-40%): szintén fogékony, de a tünetek visszatérnek ahogy a dózist leépítik
  - ▶ Szteroid-érzékenyen (rezisztens) (15-20%): nem javul még tartós magas dózissal sem



# Glükokortikoidok

## ▶ Hatásmechanizmus

### ▶ Gyulladásgátló

- ▶ Foszfolipáz A2 (PLA2)-gátlók (melyet lipocortin/annexin 1 fehérjén keresztül kiviteleznek) → meggátolják az arachidonsav keletkezését → gátolják a gyulladásos eikozanoidok képződését

- ▶ Gátolják a gyulladásos citokinek képződését is

### ▶ Immunregulációs hatás

- ▶ Csökkentik a gyulladásos sejtek számát

transzaktiváció

transzrepresszió

## ▶ Adagolás:

- ▶ Prednizolon, metilprednizolon 40-60mg/nap per os (vagy súlyos esetben i.v.)
- ▶ Hidrokortizon 300mg/nap per os; 100mg/éj rektálisan
- ▶ A magasabb dózisok általában nem hatásosabbak
- ▶ Minimalizáljuk a szteroid terápia időtartamát: leépítés -5mg/hét

## ▶ Mellékhatások:

- ▶ Folyadék retenció (mineralokortikoid-hatásaik miatt)
- ▶ Zsír átépülés
- ▶ Hyperglycaemia
- ▶ Szürkehályog, zöldhályog
- ▶ myopathia
- ▶ Osteoporosis
- ▶ Megnövekedett fertőzésveszély stb.



# Immunszuppresszánsok - Tiopurin származékok



- ▶ 6-Merkaptopurin (6-MP); Azatioprin (6-MP analóg, 6-MP-á alakul)
- ▶ Hatásmechanizmus: purin-analóg → 6-tioguaninná metabolizálódnak (aktív forma)
  - ▶ Gátolják az inozinsav szintézist (purin szintézist)
  - ▶ ↓T-sejt, B-sejt funkció
  - ▶ ↓IG termelés
  - ▶ ↓IL-2 szekréció
- ▶ Javallat: 2mg/kg/nap
  - ▶ Súlyos IBD vagy
  - ▶ Szteroid-rezisztens/steroid-függő betegeknél a remisszió fenntartására
  - ▶ Rheumatoid arthritis
  - ▶ Daganatkemoterápiaként
- ▶ Mellékhatás:
  - ▶ Csontvelő szuppresszió
  - ▶ Hányinger & hányás
  - ▶ Megnövekedett fertőzésveszély

# Immunszuppresszánsok - Metotrexát

## ▶ Hatásmechanizmus:

- ▶ Dihidrofolát-reduktáz (DHFR) gátlása → ↓FH4 → TS ↓ (= ↓ dUMP → dTMP) → ↓DNS szintézis → sejthalál (daganatkemoterápia)
- ▶ T-sejt aktiváció gátlása; B-sejtek downregulációja
- ▶ Csökkenti az IL-1 termelését és kötődését receptorához

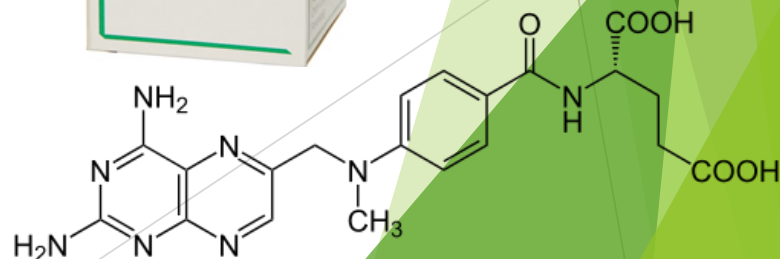
## ▶ Klinikai alkalmazás:

- ▶ Szteroid-rezisztens/függő IBD (15-25mg/hét); Colitis ulcerosa-ban kevés vizsgálat
- ▶ Főleg Crohn betegségben: remisszió indukciójára és fenntartására is
  - ▶ Gyorsabb, mint a 6-MP
- ▶ RA (elsőként választandó) (alacsony dózisban)
- ▶ Daganatkemoterápiában (AML) (nagy dózisban)

## ▶ Mellékhatás:

- ▶ Nyálkahártya fekély
- ▶ Májtoxicitás
- ▶ Csontvelő szuppresszió
- ▶ Leukopenia
- ▶ teratogén

## ▶ Ellenszer: leucovorin



sporin

The image displays the chemical structure of a cyclic peptide, specifically a cyclic lipopeptide. The structure is a large macrocycle composed of several amino acid residues linked by amide bonds. The residues include various branched and aromatic amino acids. A prominent feature is a long, unsaturated fatty acid chain (likely a long-chain fatty acid) attached to one of the residues, which is characteristic of lipopeptides. The structure is shown in a 2D representation with stereochemistry indicated by wedges and dashes. The background is a solid light blue color.

- 

# TNF-gátló terápia

## ▶ Monoklonális ellenanyagok:

- ▶ Infliximab (kiméra)
- ▶ Adalimumab (humán)
- ▶ Certolizumab pegol (humanizált)
- ▶ Golimumab (humán)
- ▶ Etanercept (fúziósprotein)

## ▶ Tumor Nekrózis Faktor Alfa (TNF- $\alpha$ )

- ▶ Ez egy citokin (fehérje); gyulladásban vesz részt
- ▶ Th1-es immunválaszt közvetít (Crohn-betegségre jellemző)

## ▶ A TNF-ellenes terápia hatásmechanizmusa :

- ▶ A TNF-  $\alpha$ -termelő makrofágok és T-sejtek lízise
  - ▶ (komplement kötődés majd ellenanyag-függő citotoxikus válasszal)

## ▶ Javallatok:

- ▶ Szteroid-refrakter, súlyos Crohn betegség (főleg infliximab és adalimumab) 5mg/kg
- ▶ Rheumatoid arthritis
- ▶ Daganatkemoterápia (vese-, mell-, petefészekrákban)

## ▶ Mellékhatás:

- ▶ Egy ritka típusú T-sejtes limfóma
- ▶ Opportunista fertőzések (TBC, gombás)

