

Upalne bolesti crijeva

*Inflammatory Bowel Diseases***Boris Vucelić, Silvija Čuković-Čavka**

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

Sažetak Upalne bolesti crijeva (engl. inflammatory bowel diseases – IBD) jesu idiopatske, inflamatorne, kronične bolesti gastrointestinalnog sustava nepredvidiva tijeka. Prema epidemiološkim podacima raste im incidencija, a u patogenezi bolesti prepoznati su genski faktori i faktori okoliša. Laboratorijski podaci potvrđuju da je bolest rezultat poremećenog imunskog odgovora u genski podložnih bolesnika, a prvi identificirani gen odgovoran za nastanak Crohnove bolesti je NOD2/CARD15. Glavna karakteristika Crohnove bolesti je transmuralnost upale koja može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi za razliku od ulceroznog kolitisa kod kojeg je upala ograničena samo na sluznicu kolona, a promjene se nalaze u kontinuitetu od rektuma prema proksimalnijim dijelovima crijeva. Ekstraintestinalne manifestacije (koža, zglobovi, oči) pojavljuju se i u jednoj i drugoj bolesti. Upalne bolesti crijeva liječe se medikamentno i kirurški. Lijekovi koje primjenjujemo u ovih bolesnika su aminosalicilati, kortikosteroidi, imunomodulatori, antibiotici i u novije vrijeme biološki lijekovi od kojih je trenutačno jedini registriran i klinički dostupan infliksimab.

Ključne riječi: upalne bolesti crijeva (IBD), ulcerozni kolitis, Crohnova bolest, genetika, NOD2/CARD15, aminosalicilati, kortikosteroidi, imunomodulatori, infliksimab

Summary The chronic inflammatory bowel diseases (IBD) are idiopathic, inflammatory chronic diseases of the gastrointestinal tract, unpredictable in the course. Epidemiological data show a rise in the incidence and suggest that both environmental and genetic influences are involved in the pathogenesis of chronic inflammatory bowel diseases. Laboratory data suggest that the disease is a result of aberrant mucosal immune response in genetically susceptible individuals. NOD2/CARD15 has been identified as a first gene definitely linked to Crohn's disease. Crohn's disease is characterised by patchy transmural inflammation affecting any part of the gastrointestinal tract, whereas ulcerative colitis characteristically is limited to the colon, producing continuous mucosal inflammation always involving the rectum. Extra-intestinal manifestations affecting the skin, joints, and the eyes occur in both Crohn's disease and ulcerative colitis. The current treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis comprises a combination of medical (aminosalicylates, corticosteroids, antibiotics, immunosuppressive agents, biologicals – infliximab only registered and clinically available) and surgical therapy.

Key words: inflammatory bowel diseases (IBD), ulcerative colitis, Crohn's disease, genetics, NOD2/CARD15, aminosalicilates, corticosteroids, immunomodulators, infliximab

Definicija bolesti

Upalne bolesti crijeva (engl. inflammatory bowel diseases – IBD) jesu idiopatske, inflamatorne, kronične, po svom tijeku nepredvidive bolesti, a kako je u osnovi poremećaja prepoznat imunski poremećaj, onda ih nazivamo i imunskim bolestima. Primarno mogu zahvaćati bilo koji dio probavne cijevi od usne šupljine do anusa, ali paralelno mogu imati patološke promjene (ekstraintestinalne manifestacije – EIM) na mnogim drugim organima (koža, oči, zglobovi). U skupini upalnih bolesti crijeva odavno se razlikuju primarno dva glavna entiteta: ulcerozni kolitis (UC) i Crohnova bolest (CB). Danas smatramo da predstavljaju "dva kraja spektra" ove bolesti s obzirom na to da je ova grupa bolesnika vrlo heterogena pa je samo pitanje vremena kada će se s obzirom na rezultate genetičkih

istraživanja moći učiniti detaljnija podjela kliničkih oblika (fenotipova) bolesti. Na taj će način bolesnici biti točnije podijeljeni prema identificiranim genotipovima u veći broj fenotipova bolesti od aktualno tri klasična oblika bolesti kojima se služimo u današnjem rutinskom radu, a to su UC, CB i intermedijarni oblik bolesti (indeterminirani kolitis) u koji ubrajamo 10-15% bolesnika koje ne možemo na temelju kliničkih i dijagnostičkih kriterija sa sigurnošću svrstati ni u UC ni u Crohnov kolitis.

Epidemiologija

Incidencija i prevalencija ovih bolesti jasno su povezane s urbanim načinom života i sa sjevernim geografskim širinama, a relativno su rijetke u Aziji, Africi i Latinskoj

Americi (1). Incidencija upalnih bolesti crijeva u svijetu zadnjih desetljeća raste, a taj podatak ilustrira i recentno istraživanje provedeno u Hrvatskoj s podatkom o incidenciji za UC koja iznosi 4,3/100.000, a za CB 7,0/100.000 (2-4). Što se faktora rizika tiče, iako je popis inkriminiranih faktora dug (tablica 1), pušenje je jedini jasno dokazani faktor okoliša koji povećava rizik od pojave CB-a i smanjuje rizik od nastanka UC-a (5).

Tablica 1. Faktori okoliša povezani s nastankom upalnih bolesti crijeva

Pušenje
Oralni kontraceptivi
Faktori ranog djetinjstva
rani prekid dojenja
pasivno pušenje
higijena
infekcije
Infekcije
<i>Mycobacterium paratuberculosis</i>
virus ospica
vakcina protiv ospica
virus rubeole
Operacija slijepog crijeva
Prehrana
rafinirani šećeri
margarin
kvasac
čokolada
Cola-pića

Etiologija bolesti

Kako je već spomenuto, bolest je idiopatska, što znači da unatoč brojnim kompleksnim istraživanjima uzrok ovih bolesti još nije do kraja razjašnjen.

Genetika

Prve naznake povezanosti genskih promjena i pojave ovih bolesti dale su epidemiološke studije – etničke studije, studije obiteljne agregacije i studije na blizancima (6). Tako je postalo jasno da genski faktori imaju glavnu ulogu u patogenezi upalnih bolesti crijeva. Međutim, genske promjene vrlo su kompleksne i heterogene te uključuju multiple lokuse susceptibilnosti, inkompletnu penetrantnost s interakcijama među genima i između gena i okoliša. Zadnjih godina genetičari su značajno napredovali u pronalaženju gena odnosno više regija humanoga genoma koje su vezane uz pojavu IBD-a (7). Prva regija humanoga genoma koja je sigurno povezana s nastankom CB-a je IBD1 lokus 16. kromosoma (8). U tom lokusu, tri nezavisne grupe (Cho, Ogura, Hugot) 2001. godine identificirale su promjene gena NOD2/CARD15 za koje je očito da su povezane s nastankom CB-a

(7). Promjene gena NOD2 zapravo su najbolje razjašnjene. Naime taj je gen involviran u prepoznavanju bakterijskog muramildipeptida (MDP) i može stimulirati sekreciju antimikrobnih peptida, primarno defenzina, koji štite domaćina od bakterijske invazije. Stoga pogrešnim prepoznavanjem crijevne mikrobne flore u bolesnika s mutacijama gena NOD2 nastaje neadekvatan odgovor imunosnog sustava koji rezultira upalnim promjenama u probavnoj cijevi. Osim gena NOD2/CARD15 identificirani su i mnogi drugi od kojih su najvažniji DLG5, OCTN1 i 2, NOD1, HLA i TLR4. Genetička istraživanja, osim što pomažu u razjašnjavanju bazičnih poremećaja koji su odgovorni za nastanak IBD-a, imaju i drugu važnu ulogu. Naime, potvrđeno je da geni interferiraju s metaboliziranjem lijekova i na taj način mogu utjecati na klinički odgovor i biti odgovorni za toksičnu reakciju vezanu uz lijek. Aktualna istraživanja primarno se odnose na farmakogenetiku azatioprina, kortikosteroida i infliksimaba u okviru terapije IBD-a te se stoga smatra da će genski markeri u budućnosti biti implementirani u integrirani molekularni dijagnostički i prognostički pristup ovim bolesnicima (7).

Patogeneza bolesti

U svjetlu rezultata recentnih genetičkih istraživanja danas smatramo da su upalne bolesti crijeva posljedica poremećenog imunosnog odgovora na bakterijsku mikrofloru koja prolazi lumenom crijeva susceptibilnih osoba. Takav poremećeni imunosni odgovor dakle nastaje u osobe s definiranom genskom promjenom odnosno mutacijom, ali u prisutnosti ili na poticaj određenih faktora okoliša. Tip imunosnog odgovora različit je u CB-u i UC-u, što potvrđuju i patohistološke promjene poput granuloma u CB-u i neutrofilne infiltracije s epitelnom destrukcijom u ulceroznom kolitisu. U CB-u javlja se stanično posredovani Th1-tip imunosnog odgovora, a u UC-u Th2-tip imunosnog odgovora koji uglavnom generira humoralni imunosni odgovor. Ipak, oštra podjela na dva tipa imunosnog odgovora nije uvijek prisutna te se mogu uočiti preklapanja (9).

Klinička slika

UC i CB mogu imati vrlo sličnu kliničku sliku. Kako je **ulcerozni kolitis** bolest vezana isključivo za debelo crijevo, simptomi UC-a, naravno, primarno ovise o proširenosti bolesti u debelom crijevu i intenzitetu upale sluznice debelog crijeva. S obzirom na to da je UC bolest koja zahvaća debelo crijevo od samog početka rektuma, glavni klinički simptom je rektalno krvarenje odnosno pojava krvavih stolica. Obično su stolice pomiješane sa sluzi i gnojem. Tegobe su vrlo često praćene tenezmima i urgencijom koji mnogo puta ne rezultiraju stolicom pa ih nazivamo "lažnim pozivima". Ovisno o proširenosti upale na oralnije dijelove debelog crijeva prisutni su proljevi i bol u trbuhu. Ekstraintestinalne manifestacije bolesti koje koreliraju s intenzitetom upale crijeva jesu periferni artritis, nodozni eritem (slika 1), gangrenozna pioderma i episkleritis. Ekstraintestinalne manifestacije bolesti koje su često asociirane uz promjene HLA-sustava i nisu objektivno



Slika 1. Nodozni eritem

povezane sa stupnjem upalne aktivnosti u debelom crijevu jesu primarni sklerozirajući kolangitis, uveitis, ankilozirajući spondilitis i sakroileitis (9).

Crohnova bolest, s obzirom na to da može zahvaćati bilo koji dio probavne cijevi, mnogo je raznolikije kliničke slike od ulceroznog kolitisa. Najčešći simptomi su proljev, bol u trbuhu i gubitak na težini. Specifična je značajka Crohnove bolesti zahvaćenost cijele širine stijenke crijeva upalnim promjenama (transmuralnost) za razliku od ulceroznog kolitisa kod kojeg je upala ograničena na sluznicu. Upravo iz te činjenice proizlazi niz intestinalnih komplikacija CB-a: fibrostenotičke ili upalne strikture, fistule i intraabdominalni apscesi. Fistule mogu postojati između vijuga crijeva (enteroenteralne), širiti se između crijeva i kože (enterokutane), prodirati u susjedne organe koji se nalaze uz crijevo (rektovaginalne, enterovezikalne) ili se prezentirati kao perianalna bolest s otvaranjem fistuloznih kanala glutealno ili na koži perinealne regije. Upravo transmuralnost upale koja dovodi do suženja crijeva i fistuliranja kroz stijenku crijeva odgovorna je i za karakteristične grčevite boli u trbuhu bolesnika s CB-om i pojavu intraabdominalnih upalnih kolekcija. Kod djece su česti klinički simptomi zastoj u rastu, zakasnjeli pubertet i nejasni povremeni febriliteti. Što se tiče ekstraintestinalnih manifestacija bolesti one su jednake kao za ulcerozni kolitis, ali znatno češće ako je u pitanju Crohnov kolitis, a ne upala tankog crijeva. Kod Crohnovih bolesnika kod kojih bolest zahvaća tanko crijevo, osobito jejunum, česta je malapsorpcija te pridružena metabolička bolest kostiju, oksalatni nefroliti i žučni kamenci.

Bolesnici s **indeterminiranim kolitisom** (intermedijarni oblik IBD-a) najčešće su bolesnici s kliničkom slikom teškog ili čak fulminantnog kolitisa i vrlo ih je teško prepoznati pri inicijalnoj prezentaciji bolesti (9).

Dijagnoza bolesti

Do danas nije nađen patognomonični dijagnostički test za potvrdu UC-a ili CB-a. To znači da je dijagnoza upalne bolesti crijeva doista rezultat ukupne analize kliničke prezentacije i rezultata dijagnostičkih pretraga.

Klinička procjena bolesti

U kliničkoj praksi prisutno je mnoštvo kliničkih indeksa kojima se nastoje izmjeriti težina bolesti i stupanj upalne aktivnosti bolesti (za Crohnovu bolest: CDAI – *Crohn's Disease Activity Index*, pedijatrijski CDAI, Harvey-Bradshawov indeks, nizozemski indeks, oksfordski indeks, kejptaunski indeks; za ulcerozni kolitis: indeks aktivnosti prema Trueloveu i Wittsu, Mayo indeks). Ipak, većina kliničara služi se, uz uvid u anamnestičke podatke i fizikalni status bolesnika, jednostavnim pojedinačnim laboratorijskim parametrima za procjenu upalne aktivnosti (sedimentacija eritrocita, C-reaktivni protein, broj trombocita, fibrinogen) (9).

Dijagnostičke pretrage

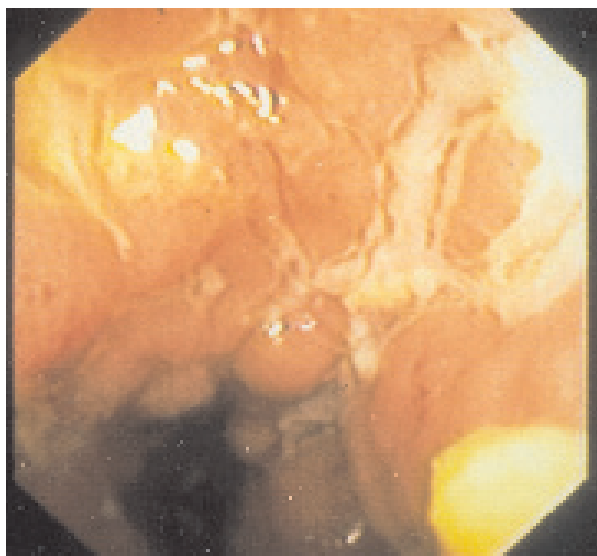
Pretrage kojima se služimo u rutinskoj dnevnoj dijagnostici ovih bolesti jesu ove: laboratorijske, endoskopske i radiološke pretrage te patohistološka analiza bioptičkog ili kirurškog materijala.

Laboratorijske pretrage. Nužno je učiniti laboratorijske pretrage za procjenu upalne aktivnosti. U aktivnoj bolesti nalazimo ubrzanu sedimentaciju eritrocita, povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina, povišene vrijednosti fibrinogena. Hematološke pretrage u aktivnoj bolesti rezultiraju anemijom, leukocitozom i trombocitozom. Uz to nužna je detaljna mikrobiološka obrada stolice kojom je potrebno isključiti superinfekciju u crijevu. Biokemijskim pretragama u akutnoj fazi bolesti često potvrđujemo hipoalbuminemiju i povišene jetrene enzime koji mogu biti posljedica djelovanja toksemije, sepse ili loše uhranjenosti na jetru.

Endoskopske pretrage. U akutnoj fazi ulceroznog kolitisa nativnom rektoskopijom procjenjujemo stupanj upalne aktivnosti. Inače, nakon smirivanja akutne faze potrebno je pri inicijalnom dijagnosticiranju IBD-a evaluirati cijelu probavnu cijev radi procjene proširenosti bolesti (kolonoskopija, ezofagogastroduodenoskopija, a u slučaju negativne pasaže tankog crijeva i sumnje na CB ev. i enteroskopija odnosno endoskopija kapsulom). Najranije promjene sluznice debelog crijeva koje registriamo endoskopski u ulceroznom kolitisu jesu hiperemija, edem i gubitak vaskularnog crteža, zatim granuliranost, frijabilnost i krvarenja na sluznici (slika 2), a u uznapredovalijoj bolesti nalazimo ulceracije, pseudopolipe i strikture. U Crohnovu kolitisu rektum je zahvaćen tek u 50% bolesnika tako da je domet rektoskopije odnosno rektosigmoidoskopije ograničen pa treba nastojati čim bude moguće procijeniti bolest totalnom kolonoskopijom i ileoskopijom. Endoskopski registrirane promjene u Crohnovu kolitisu u pravilu su diskontinuirane (*skip lesions*), a mogu varirati od njezinih



Slika 2. *Frijabilna, hiperemična sluznica u ulceroznom kolitisu; rektoskopski nalaz*



Slika 3. *Ulceracije u Crohnovu kolitisu; kolonoskopski nalaz*

aftoznih promjena do dubokih ulceracija (slika 3) i fisura koje sluznici daju kaldrmast izgled (*cobble-stoning*). U kasnijoj fazi bolesti javljaju se pseudopolipi, stenoze i fistule crijeva.

Radiološke pretrage. U teškim oblicima bolesti iznimno je važna nativna snimka abdomena kojom se isključuje ili potvrđuje toksični megakolon, ileus ili perforacija crijeva. Irigografija je korisna za procjenu proširenosti bolesti u debelom crijevu i otkrivanje komplikacija poput striktura i karcinoma. Osobito je važna za evaluaciju cijelog debelog crijeva, ako to endoskopski nije moguće zbog suženja crijeva. Za evaluaciju promjena u tankom crijevu primjenjuje se pasaža tankog crijeva (slika 4) ili enterokliza, nezaobilazna pretraga u procjeni anatomske proširenosti i



Slika 4. *Stenozirajući oblik Crohnove bolesti; pasaža tankog crijeva*

komplikacija Crohnove bolesti (stenoze, fistule). Radi evaluacije mogućih komplikacija na bilijarnom traktu i urotaktu koristan je pregled ultrazvukom. Za isključivanje upalnih kolekcija u abdomenu indicirana je kompjutorizirana tomografija (CT), a za evaluaciju apscesa i fistula u području male zdjelice magnetska rezonancija (MR).

Patohistološka analiza. Promjene u UC-u ograničene su na crijevnu sluznicu, a u CB-u su transmuralne. Svakako, najranija lezija u IBD-u je kriptalna upala i formiranje kriptalnog apscesa. Lezija je slična u CB-u i UC-u, ali u CB-u je više fokalnog karaktera. Treba naglasiti da je sluznica u UC-u između ulkusa uvijek promijenjena za razliku od CB-a gdje ulkuse odnosno afte okružuje normalna sluznica. U 50-60% bolesnika javljaju se u CB-u granulomi.

Navedene pretrage nadopunjavaju moderne scintigrafske metode nuklearne medicine za procjenu upalne aktivnosti bolesti ili komplikacija tipa abdominalnog apscesa (scintigrafija crijeva obilježenim leukocitima ili antileukocitnim protutijelima) (9).

Diferencijalna dijagnoza upalnih bolesti crijeva

Odabir pojedinog lijeka ili odabir tipa kirurške operacije značajno se razlikuje za bolesnike s Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom ili indeterminiranim oblikom upalne bolesti crijeva. S obzirom na moguće značajno preklapanje kliničkih karakteristika između ova tri oblika upalne bolesti crijeva, iznimno je važno što točnije odrediti fenotip već pri inicijalnoj prezentaciji bolesti. Osim toga, velik broj drugih patoloških poremećaja može imitirati upalnu bolest crijeva te ih je stoga važno razlikovati i na vrijeme pravilno dijagnosticirati (tablica 2).

Tablica 2. Diferencijalna dijagnoza upalnih bolesti crijeva

Infekcije: klasične
Salmonella
Shigella
Campylobacter
Yersinia
Mycobacterium tuberculosis
Clostridium difficile
Escherichia coli
Entamoeba histolytica
Herpes simplex
Chlamydia trachomatis
Infekcije: nove
Histoplasma
Cytomegalovirus
Mycobacterium avium intracellulare
Vaskularne bolesti
ishemija
vaskulitis
Behçetova bolest
Maligne bolesti
limfom
adenokarcinom
sarkom
leukemija
karcinoid
Kolitis induciran lijekovima
pseudomembranozni
induciran nesteroidima
induciran kontraceptivima
Postiradijacijski kolitis
Ostale bolesti koje uzrokuju bol u trbuhu i/ili proljev
divertikulitis
celijakija
upala crvuljka
kolageni ili limfocitni kolitis
sarkoidoza

Liječenje upalnih bolesti crijeva

Upalne bolesti crijeva liječe se medikamentno i kirurški. Za razliku od ulceroznog kolitisa, Crohnova se bolest ne može kirurški izliječiti.

Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju

IBD-a

Klasični lijekovi koje upotrebljavamo u liječenju upalnih bolesti crijeva jesu aminosalicilati, kortikosteroidi, imunomodulatori (azatioprin, 6-merkaptopurin – 6-MP, metotrekstat, ciklosporin) i antibiotici (metronidazol, ciprofloksacin). U novije vrijeme biološka terapija zauzima sve važnije mjesto u liječenju ovih bolesti, ali za sada je iz te skupine lijekova jedini registriran i klinički primjenjiv infliksimab (9, 10).

Aminosalicilati. Mesalazin (5-ASA) predstavlja aktivnu supstanciju koja djeluje protuupalno inhibicijom produkcije citokina i inflamatornih medijatora, ali tek recentno je otkriveno da je podloga djelovanja lijeka pojačana ekspresija PPA-receptora (*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*) u epitelnim stanicama crijeva (11). Aminosalicilati djeluju topički na bolesno crijevo. Oralno dan nezaštićeni mesalazin resorbirat će se brzo u proksimalnom dijelu tankoga crijeva i neće doseći distalne bolesne segmente crijeva. Stoga je ključno omogućiti mesalazinu da stigne u željeni segment crijeva. Postoje tri načina da se to postigne. Prvi je način uporaba azo-konjugata koji intaktni dolaze u kolon gdje bakterijske azo-reduktaze cijepanjem azo-veze oslobađaju slobodni 5-ASA. Drugi je način obložiti mesalazin ovojnicom koja se otapa kod određenog pH ili se kontinuirano otapa prolazeći kroz probavni trakt. Treći je način dati lijek lokalno u obliku supozitorija i klizmi.

Lijekovi koji sadržavaju 5-ASA kao azo-konjugat jesu sulfasalazin (5-ASA + sulfapiridin), olsalazin (5-ASA dimer) i balsalazid (5-ASA + inertni aminobenzoil-alanin).

Lijekovi koji odgođeno otpuštaju mesalazin (engl. *delayed-release formulations*) sastoje se od aktivnog lijeka u prahu koji je obložen ili s ovojnicom koja se otapa ovisno o pH u lumenu crijeva (Salofalk, Claversal, Asacol) ili je u mikrogranulama obloženim etilceluloznom semipermeabilnom membranom gdje se lijek postepeno otpušta duž cijelog tankog i debelog crijeva (Pentasa).

Usporedba doza mesalazina azo-konjugata i oblika s odgođenim otpuštanjem bazirana je na molarnoj dozi lijeka, tako da 1 gram sulfasalazina sadržava otprilike 0,4 grama 5-ASA.

Rektalna aplikacija 5-ASA u obliku supozitorija i klizmi osigurava visoku koncentraciju lijeka na mjestu bolesti kod distalnog IBD-a. Supozitoriji oslobađaju lijek samo u rektumu, dok se u klizmama koje su vodene suspenzije 5-ASA lijek postepeno otapa u luminalnu slobodnu vodu da bismo dobili djelotvorne količine lijeka u rektumu i lijevom kolonu. Iz crijeva se resorbira otprilike 20% dane doze 5-ASA.

Nuspojave: nuspojave sulfasalazina ovisne su o dozi lijeka i javljaju se u 10-45% bolesnika. Lijek može izazvati oligospermiju i deficit folata. Ostale češće nuspojave sulfasalazina su glavobolja, mučnina, povraćanje, bol u epigastriju i proljev. Ozbiljne idiosinkratičke reakcije (pankreatitis, agranulocitoza, alveolitis, Stevens-Johnsonov sindrom,

hemolitička anemija) srećom su rijetke. Nuspojave na *mesalazin* su rijetke i javljaju se u manje od 2% bolesnika. Najčešće su to proljev, glavobolja, mučnina i alergijski osip. Smatra se da su novi 5-ASA-preparati sigurni, a potencijalno renalno oštećenje posljedica je idiosinkratičke reakcije (intersticijski nefritis i nefrotski sindrom) i javlja se iznimno rijetko (12, 13).

Optimalizacija terapije znači da se za svakog bolesnika individualno izabere najbolja terapijska strategija. To se postiže koristeći se optimalnim dozama lijekova u optimalnom vremenu povećavajući suradljivost bolesnika. Aminosalicilati su godinama prva linija terapije IBD-a. Najčešća je greška uvijek bila davanje preniskih doza lijeka, pa treba naglasiti da je pravilo da se daje najviša moguća doza lijeka. U slučaju UC-a dokazan je odnos između djelotvornosti i primijenjene doze. Nadalje, mnogi bolesnici s aktivnim UC-om bolje će reagirati na kombinaciju oralne i topičke terapije nego na monoterapiju jednim ili drugim tipom preparata.

Ulcerozni kolitis: terapija aktivnog oblika UC-a aminosalicilatima djelotvorna je, no ne i potentna. Stoga se aminosalicilati rabe kod blage/umjerene bolesti s postizanjem remisije u manje od 30% bolesnika, a poboljšanjem u 60-70% bolesnika ako se rabe više doze mesalazina (2,0-4,8 g/dan), sulfasalazina (4 g/dan) ili balsalazida (6,75 g/dan). Olsalazin se izbjegava kod UC-a zbog visoke učestalosti proljeva kod aktivne bolesti.

U slučaju distalnog UC-a može se provoditi lokalna terapija, oralna terapija ili njihova kombinacija. Rektalni je mesalazin djelotvorniji od oralnog mesalazina i od rektalno danih kortikosteroida. U slučaju proktitisa daju se supozitoriji mesalazina (500 mg dva puta na dan), a kod distalnog kolitisa klizme mesalazina (1 ili 4 g navečer).

Kombinacija oralnog mesalazina (2,4 g/dan) i rektalnog mesalazina (klizme 4 g/navečer) djelotvornija je od aplikacije samo jednog ili drugog oblika lijeka (14, 15).

Aminosalicilati imaju važnu ulogu u održavanju remisije u ulceroznom kolitisu, a time i smanjivanju rizika od razvoja kolorektalnog karcinoma, što favorizira trajnu primjenu ovog lijeka kod bolesnika s ekstenzivnim ulceroznim kolitisom (12, 16).

Crohnova bolest: klinički pokusi provedeni sedamdesetih i osamdesetih godina prošlog stoljeća pokazali su da su aminosalicilati djelotvorna terapija kod svih oblika aktivnog CB-a. Međutim, posljednje se dvije godine stav promijenio. Metaanalize publiciranih randomiziranih kontroliranih studija, prije svega onih vezanih na *Pentasu*, pokazali su da su aminosalicilati djelotvorniji od placeba, no kliničko značenje tog efekta vrlo je upitno. Stoga je prihvaćen stav da aminosalicilate ne treba rabiti kod blage aktivne ileocekalne bolesti, dok se kod blage aktivne bolesti kolona još uvijek može koristiti, naravno u djelotvornoj dozi (4 g/dan) (12, 14, 17, 18).

Što se tiče terapije održavanja remisije, aminosalicilati nisu djelotvorni kao terapija održavanja nakon remisije inducirane lijekovima (12, 19). U slučaju remisije inducirane kirurški, aminosalicilati su indicirani kao terapija

održavanja nakon resekcije tankoga crijeva, i to u dozi >2 g/dan. Terapiju treba započeti unutar 2 tjedna nakon operacije te ju provoditi najmanje 2 godine (12, 20).

Kortikosteroidi. Kortikosteroidi su snažni antiinflamatorni lijekovi koji djeluju inhibicijom mnoštva inflamatornih puteva (21). Klasični oblici lijeka uključuju sistemske oblike (oralni – prednizon, prednizolon, metilprednizolon i intravenski oblici – hidrokortizon i metilprednizolon) i topičke lijekove (supozitoriji, pjene i klizme). Kako su nuspojave sistemskih steroida relativno česte (rane nuspojave: akne, edemi, intolerancija glukoze; kasne nuspojave: katarakta, povećana sklonost infekcijama, osteoporozna, zastoj rasta u djece, miopatija), razvijeni su nesistemni kortikosteroidi koji imaju znatno manje nuspojava (budesonid). Sistemni kortikosteroidi efikasni su u liječenju aktivne bolesti i relapsa UC-a i CB-a (u inicijalnoj dozi od 0,75 mg/kg TT/dan) što potvrđuju konzistentni rezultati studija provedenih zadnjih tridesetak godina. Oni, međutim, nemaju nikakvu ulogu u održavanju remisije ni jedne ni druge bolesti (12, 22). Budesonid (9 mg/dan) manje je efikasan od prednizolona, ali je adekvatna alternativa za liječenje aktivne Crohnove bolesti ileuma i uzlaznog kolona (23).

Imunomodulatori. *Azatioprin* (AZA) i *6-merkaptopurin* (6-MP) pripadaju u skupinu tiopurina. AZA je prolijek koji se konvertira u 6-MP te dalje u eritrocitima metabolizira u 6-tiogvanin (6-TG) djelovanjem enzima tiopurin metiltransferaze (TPMT). Zbog dugog poluvremena 6-TG u eritrocitima potrebno je više tjedana, a ponekad i mjeseci da se postigne metabolička ravnoteža, što je vjerojatno uzrok odgođenog djelovanja lijeka. AZA (2-2,5 mg/kg TT/dan) ili 6-MP (1-1,5 mg/kg TT/dan) treba uvesti u terapiju kod bolesnika ovisnih o steroidima, bolesnika rezistentnih na steroide i bolesnika s ekstenzivnom bolešću tankog crijeva. Konkretno, to su bolesnici koji ispunjavaju sljedeće kriterije: koji su imali teški relaps; koji zahtijevaju dva ili tri puta na godinu liječenje steroidima; koji ulaze u relaps kad se doza steroida snizi ispod 15 mg; koji uđu u relaps tri mjeseca nakon prekida liječenja steroidima; koji su operirani zbog kompleksnog (fistulirajućeg ili ekstenzivnog) CB-a.

Stoga AZA i 6-MP služe u liječenju upalnih bolesti crijeva kao lijekovi koji omogućavaju smanjivanje i ukidanje steroida (*“steroid sparing agents”*) te održavanje stabilne remisije bolesti (17, 24). Genski polimorfizam enzima tiopurinmetiltransferaze (TPMT) važan je klinički radi prepoznavanja moguće predisponiranosti za razvoj nuspojava. Najčešći razlozi intolerancije azatioprina su simptomi poput gripe (*“flu-like symptoms”*) kao što su mialgija, glavobolja, povišena temperatura i proljevi koji se javljaju nakon 2-3 tjedna terapije i nestaju postupno nakon ukidanja terapije. Teška leukopenija srećom je rijetka i javlja se u 3% bolesnika, a ni pankreatitis i hepatotoksičnost nisu česti (<5%). Ipak, nažalost, iako su ovi lijekovi najbolja opcija za bolesnike ovisne o steroidima ili bolesnike rezistentne na steroide, registrirano je da se u 28% bolesnika razvija neka od nuspojava pa je potrebno bolesnike monitorirati, klinički i laboratorijski (krvna slika, jetreni enzimi, amilaze) (17, 25).

Metotreksat (MTX) primjenjuje se u istim indikacijama kao i tiopurini, ali kod onih bolesnika koji su refrakterni na AZA ili MP ili ih ne toleriraju. Indukcijska doza je 25 mg/tjedan i do jasnog, stabilnog kliničkog odgovora treba inzistirati na im. ili sc. primjeni, a potom je moguće nastaviti i s peroralnom primjenom lijeka. Prije započinjanja terapije potrebno je učiniti laboratorijske kontrole (kompletna krvna slika, jetreni enzimi), potom sljedeća četiri tjedna jedanput na tjedan, a zatim jedanput na mjesec. Rana toksičnost metotreksata odnosi se na simptome gastrointestinalnog trakta (mučnina, povraćanje, proljev, stomatitis). Treba svakako respektirati moguću hepatotoksičnost i pneumonitis (17).

Ciklosporin se upotrebljava intravenski u bolesnika refrakternih na kortikosteroide primarno u slučaju teškog ulceroznog kolitisa. Monitoriranje bolesnika zbog mogućih nuspojava preporučuje se inicijalno prije primjene lijeka, zatim tjedan i dva tjedna od početka terapije, potom jedanput na mjesec (krvni tlak, krvna slika, renalna funkcija, koncentracija ciklosporina u krvi). Svakako prije započinjanja terapije treba kontrolirati kolesterol i magnezij u krvi zbog rizika od pojave neurotoksičnosti (12, 17).

Antibiotici. U liječenju upalnih bolesti crijeva primjenjujemo metronidazol i ciprofloksacin. Ovi antibiotici indicirani su za liječenje septičkih komplikacija, simptoma vezanih uz bakterijsko prerastanje u crijevu i perianalnu bolest. Također ih je razumno upotrijebiti u bolesnika s refrakternom bolešću kod kojih nije moguće učiniti kirurški zahvat. Prema recentnom mišljenju Europskog konsenzusa terapija ciprofloksacinom ili metronidazolom može trajati do ukupno 6 mjeseci, ali pri pojavi nuspojava, naravno, lijek treba odmah prestati davati (17). Ovi bolesnici svakako trebaju biti u pažljivu kliničkom praćenju gastroenterologa koji je ordinirao terapiju, kako zbog promptnog registriranja mogućih nuspojava tako i zbog praćenja aktivnosti same bolesti. Najčešće nuspojave metronidazola su metalan okus u ustima i mučnina, no najvažnija nuspojava je periferna neuropatija koja se javlja uz dugotrajnu terapiju, a može biti i ireverzibilna. Ciprofloksacin se bolje podnosi, ali je uz njegovu primjenu moguć razvoj tendinitisa i ruptura Ahilove tetive, osobito uz paralelnu primjenu steroida (17).

Biološka terapija. Zadnjih desetak godina prepoznavanje detalja slijeda inflamatorne kaskade i razjašnjavanje genske podloge imunskih promjena dovelo je do otkrića mnoštva lijekova koji su usmjereni na aktivnost pojedinih citokina odnosno drugih molekula koje sudjeluju u inflamatornom procesu u crijevu. To su u prvom redu antagonisti TNF-a (infliksimab, CDP571, CDP870 – certolizumab odnosno pegilirani anti TNF, adalimumab, etanercept, onercept), a zatim mnogo drugih lijekova poput inhibitora selektivnih atehzijskih molekula (natalizumab – antitijelo na alfa4-integrin, MLN-02 – antitijelo na alfa4beta7-integrin), fontolizumab – antitijelo na alfa-interferon gama, anti IL-12, antitijelo na IL-6-receptor, visilizumab – antitijelo na CD3... (10). Svakako najvažniji među njima, a za sada jedini registriran i klinički primjenjiv je infliksimab.

Infliksimab (IFX) kimeričko je monoklonsko anti-TNF-antitijelo koje ima snažan antiinflamatorni potencijal baziran

na apoptozi inflamatornih stanica. Efikasan je u liječenju aktivnog CB-a, ali treba biti pažljiv pri postavljanju indikacije kod bolesnika s opstruktivnim simptomima. Indiciran je, dakle, u liječenju refrakternog luminalnog i fistulirajućeg CB-a i ekstraintestinalnih manifestacija bolesti. Recentno, rezultati AUCT studija (*active ulcerative colitis trials*) pokazali su da je infliksimab efikasan i u liječenju UC-a rezistentnog na standardnu terapiju. Shema inicijalne primjene jednaka je onoj kod CB-a (5 mg/kg TT – 0, 2, 6 tjedana). Smatra se da je odgovor na terapiju infliksimabom bolji ako se primjenjuje paralelna imunosupresija (AZA, MTX, 6-MP) čak i u slučaju kad su bolesnici bili refrakterni na njihovu primjenu jer se paralelnom primjenom jednog od navedenih lijekova smanjuje nastanak antitijela na lijek. Lijek je moguće i epizodno primjenjivati pri pojavi kliničkih simptoma relapsa (“on demand”), ali je optimalno primjenjivati ga svakih osam tjedana u dozi od 5 mg/kg TT iv. kao terapiju održavanja remisije. Takva terapija rezultira redukcijom komplikacija, hospitalizacija i kirurških zahvata u bolesnika s CB-om. Problemi koji se mogu pojaviti tijekom terapije jesu razvoj antitijela na infliksimab (dovode do infuzijske reakcije, gubitka djelotvornosti lijeka i odgođene reakcije tipa serumske bolesti) i razvoj oportunističkih infekcija. Prema uvidu u aktualnu evidenciju registriranih nuspojava, rizik od razvoja malignih bolesti u bolesnika koji su na terapiji infliksimabom nije povećan (26).

Liječenje upalnih bolesti crijeva u trudnoći i za vrijeme laktacije

Važno je shvatiti da je za majku i dijete tijekom trudnoće najveći rizik aktivna bolest, a ne lijek koji treba primijeniti u liječenju. Bolesnicama treba savjetovati da planiraju trudnoću u stabilnoj remisiji bolesti te da u trudnoći nastave uzimati terapiju održavanja remisije (aminosalicilati, AZA, 6-MP). Svakako, tijekom trudnoće bolesnicu trebaju redovito klinički opservirati gastroenterolog i ginekolog radi pravodobne procjene potrebe za eventualnim intenziviranjem terapije ili promjenom lijeka. S obzirom na izbor lijekova koje primjenjujemo u bolesnika s IBD-om za trudnice vrijede sljedeće preporuke:

1. uz sulfasalazin koji je siguran u trudnoći, zbog rizika od defekta razvoja neuralne cijevi djeteta, trudnica treba uzimati redovito folnu kiselinu u dozi od 2 mg/dan;
2. mesalazin je siguran u trudnoći;
3. od antibiotika su zabranjeni sulfonamidi i tetraciklini; metronidazol je prema recentnoj preporuci Europskoga konsenzusa za liječenje Crohnove bolesti moguće sigurno uzimati nakon završenog prvog trimestra trudnoće; za ciprofloksacin podaci su kontradiktorni te nije definitivno potvrđena sigurna primjena u trudnoći;
4. kortikosteroidi prolaze kroz placentu, ali se nalaze u niskim koncentracijama u fetalnoj krvi te ih trudnice mogu uzimati; steroidne klizme smiju se primjenjivati do ulaska u treći trimestar trudnoće;
5. azatioprin i 6-MP su sigurni lijekovi u trudnoći;

6. uzimanje metotreksata trudnicama je strogo zabranjeno; bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prekinuti primjenu metotreksata najmanje mjesec dana prije koncepcije uz intenziviranje terapije folnom kiselinom; muškarci koji uzimaju metotreksat, a planiraju očinstvo moraju prekinuti uzimanje metotreksata najmanje tri mjeseca prije planirane koncepcije radi normalizacije spermatogeneze;
7. podaci o sigurnosti primjene infliksimaba su nedostadni te stoga lijek za sada ne treba primjenjivati u trudnoći.

Za vrijeme laktacije sigurna je primjena sulfasalazina, mesalazina i kortikosteroida. Kako se steroidi ipak izlučuju u niskim koncentracijama u majčinu mlijeku, ekspozicija djeteta se smanjuje preporukom da majka ne doji dijete četiri sata nakon oralne primjene lijeka (12).

Nutricija u upalnim bolestima crijeva

Nema podataka koji bi implicirali faktore djeteta u etiologiji i patogenezi ulceroznog kolitisa pa tako ni podataka koji bi potvrdili da arteficialni nutritivni suport mijenja inflamatorni odgovor u bolesnika s ulceroznim kolitisom. Suprotno tomu, u bolesnika s CB-om nutricija mora biti integralna komponenta liječenja svih bolesnika jer je malnutricija u ovih bolesnika česta i multifaktorska. Stoga glede nutricije u liječenju CB-a vrijede sljedeći osnovni postulati:

1. nutritivna potpora je osobito vrijedna u djece sa zasto- jem u rastu i adolescenata s aktivnom bolešću tankog crijeva jer može modificirati tijek bolesti;
2. nutritivna potpora je nezaobilazna kao dodatak terapiji za pothranjene bolesnike ili one koji imaju teškoća s održavanjem normalnog nutritivnog statusa;
3. nutritivna potpora nužna je bolesnicima s parcijal- nom intestinalnom opstrukcijom koji se pripremaju za kirurški zahvat i bolesnicima s postoperativnim kom- plikacijama.

Enteralna nutritivna potpora dakako ima prednost pred parenteralnom kad god to bolesnikovo stanje dopušta (12).

Liječenje ulceroznog kolitisa

Medikamentno liječenje. Odluka o liječenju bolesnika s ulceroznim kolitisom ovisi o aktivnosti bolesti i njezinoj proširenosti. Bolesnici s teškom bolešću zahtijevaju hospitalno liječenje, a oni s blagom/umjerenom mogu se liječiti i kod kuće. Što se proširenosti bolesti tiče, bole- snike dijelimo u dvije skupine: *distalna bolest* (proktitis, proktosigmoiditis) i *ekstenzivnija bolest* (oralnije od sig- moidnog kolona). Distalnu bolest liječimo topičkom tera- pijom (čepiči, klizme), a ekstenzivniju bolest oralnom i/ili parenteralnom terapijom. Nakon endoskopske procjene nativnom rektoskopijom odnosno sigmoidoskopijom dono- si se odluka o liječenju.

Aktivni lijevostrani kolitis ili ekstenzivniju bolest treba liječiti oralnim aminosalicilatima ili kortikosteroidima. Pri- marno mjesto među aminosalicilatima imaju preparati 5-

-ASA. Klasični sulfasalazin zbog veće učestalosti nus- pojava dolazi u obzir samo za bolesnike s pridruženom artropatijom. Kortikosteroidima treba postupno snižavati dozu i potom ih pokušati ukinuti između 8. i 12. tjedna terapije. Dugotrajna terapija steroidima nije dobra te bole- snici s kronično aktivnom bolešću ovisnom o steroidima trebaju biti liječeni s AZA. Topički lijekovi (aminosalicilati ili klizme) mogu se dodati terapiji radi kupiranja vrlo neugod- nih rektalnih simptoma (12, 17).

Prvu liniju terapije za *distalni kolitis* (proktitis, proktosig- moiditis) predstavlja topički mesalazin, sam ili u kombi- naciji s oralnim mesalazinom. Topički su kortikosteroidi manje efikasni od topičkog mesalazina, predstavljaju drugu liniju terapije i treba ih rabiti samo za bolesnike koji ne toleriraju aminosalicilate (27, 28). Bolesnicima kojima se stanje ne popravlja kombinacijom oralnih i topičkih ami- nosalicilata ili steroida treba dodati oralne kortikosteroide u terapiju.

Bolesnike s *teškim kolitisom* liječimo u bolnici steroidima intravenski (hidrokortizon 400 mg/dan ili metilprednizolon 60 mg/dan). Nužno je redovito svakodnevno pratiti stanje bolesnika kliničkim pregledom, laboratorijskim pokazateljima (CRP, SE, KKS, elektroliti i albumin u serumu, jetreni testovi) i nativnom rendgenskom snimkom abdomena radi pravodobne odluke o kolektomiji kod bolesnika refrak- ternih na steroide. Bolesnici u kojih se razvije toksični megakolon (dijametar kolona >5,5 cm ili cekuma >9,0 cm) zahtijevaju hitnu kolektomiju. Neadekvatan odgovor treći dan intenzivnog liječenja (steroidi parenteralno, TPN ili EN, niskomolekularni heparin supkutano, transfuzije eritrocita kako bi vrijednosti hemoglobina bile iznad 100 g/L) zahti- jeva reviziju odluke o daljnjem liječenju. Šansa potrebe za kolektomijom u ovoj skupini bolesnika iznosi 25-30%, a druga je opcija intravenska terapija ciklosporinom koja se kod bolesnika koji pozitivno odgovore nastavlja peroralnim ciklosporinom 3-6 mjeseci (12, 29).

Kod svih bolesnika s ulceroznim kolitisom preporučuje se terapija održavanja remisije. To osobito vrijedi za boles- nike s lijevostranom i ekstenzivnom bolesti. To vrijedi i za bolesnike s distalnim kolitisom koji imaju relaps više od jedanput na godinu. Za održavanje remisije treba rabiti mesalazin (2 g na dan), AZA (2-2,5 mg/kg TT) ili 6-MP (1-1,5 mg/kg TT) (12).

Kirurško liječenje. Indikacije za kiruršku terapiju dijelimo na hitne, urgentne i elektivne. Hitno se operiraju bolesnici koji masivno intraktabilno krvare, imaju perforaciju crijeva, toksični megakolon ili rezistentni fulminantni kolitis koji ne reagira na terapiju. Urgentna operacija je indicirana kod teškog kolitisa koji ne reagira na terapiju, detekcije karcinoma kolona, teške hemolitičke anemije ili teške gangrenozne pioderme. Elektivna operacija dolazi u obzir za bolesnike koji imaju intraktabilnu bolest s lošom kvalitetom života ili s očitom displazijom kolona. Operacija izbora je danas svakako proktokolektomija s ileoanalnom anastomozom i formiranjem zdjeličnog rezervoara kako bi bio održan normalan put evakuacije stolice, spolna funk- cija i funkcija analnog sfinktera bolesnika. Postoperativno moguća je pojava upale zdjeličnog rezervoara (*pouchitis*) koja se primarno liječi antibioticima, a kod težih bolesnika aminosalicilatima i steroidima (9).

Liječenje Crohnove bolesti

Medikamentno liječenje. Pri odabiru lijeka ključno je kao i kod ulceroznog kolitisa procijeniti osnovne karakteristike bolesti pojedinog bolesnika: aktivnost bolesti (blaga, umjerena, teška), ekstenziju (prema Bečkoj klasifikaciji: bolest ileuma, ileokolona, kolona, gornjeg dijela probavne cijevi), tip bolesti (prema Bečkoj klasifikaciji: inflamatorni, stenozirajući, fistulirajući) te dosadašnji tijek i odgovor na liječenje, prisutnost ekstraintestinalnih manifestacija bolesti i prethodnih komplikacija bolesti odnosno primijenjenog liječenja. Procijeniti težinu bolesti mnogo je kompleksnije nego kod ulceroznog kolitisa, a ponekad je zbog težine bolesti to i nemoguće učiniti pa se odluka o liječenju donosi bez poznavanja kompletne distribucije CB-a. Prije započinjanja liječenja svakako je nužno isključiti druge simptome koji nisu odraz aktivnosti bolesti (infekcija, prerastanje bakterijama, malapsorpcija žučnih soli, promjene motiliteta probavne cijevi) i laboratorijski evaluirati aktivnost bolesti markerima upalne aktivnosti (CRP, SE).

Prema aktivnosti i ekstenziji bolesti odabir lijekova je ovaj:

Blagi CB lokaliziran ileocekalno: Prvi lijek izbora je budesonid u dozi od 9 mg na dan, korisnost liječenja mesalazinom ovog tipa bolesti je ograničena, a antibiotike ne treba upotrebljavati (17).

Umjereno aktivni CB lokaliziran ileocekalno liječi se steroidima (budesonidom ili sistemskim steroidima – 0,75-1 mg/kg TT), a antibiotike treba dodati ako se sumnja na septičke komplikacije (23).

Teški CB lokaliziran ileocekalno inicijalno bi trebao biti liječen parenteralno steroidima, kasnije peroralno. Kod bolesnika s ranim relapsom treba dodati AZA ili 6-MP; ako ih bolesnik ne tolerira, sljedeći lijek je MTX. Infliksimab je rezerviran za bolesnike koji ne odgovore na inicijalnu terapiju i za one za koje se procjenjuje da bi im kirurški zahvat bio neadekvatan. Ako medikamentna terapija ne da pozitivan odgovor u roku od 2 do 6 tjedana, potrebno je razmotriti kirurški zahvat. Indicirana je terapija metronidazolom ili antibioticima širokog spektra, ali svakako ne kao monoterapija.

Aktivni Crohnov kolitis liječi se sistemskim steroidima, a aminosalicilatima u slučaju blage ili umjerene aktivnosti bolesti. Kod bolesnika s relapsom treba dodati AZA ili 6-MP, a MTX onima koji ih ne podnose. Uvođenje infliksimaba u

terapiju treba razmotriti kod bolesnika s bolešću refrakternom na steroid ili bolešću refrakternom na imunosupresiv te ako kirurška resekcija ili dilatacija nisu indicirane. Za bolest distalnog kolona upotrebljava se topička terapija (aminosalicilatima ili steroidima) (17).

Jejunoleitis ili ekstenzivna bolest tankog crijeva (zahvaćeno >100 cm tankog crijeva), umjerena ili teška, zahtijeva liječenje sistemskim steroidima, a često i imunomodulatorima (AZA, MTX) sa značajnim nutritivnim suportom. Infliksimab dolazi u obzir za bolesnike koji nemaju pozitivan odgovor na klasičnu imunosupresiju, a kirurški zahvat nije moguć. Ako je bolest blaga, nutritivna terapija može biti i jedina, dakle, primarna terapija (17).

Liječenje *perianalne bolesti* vrlo je kompleksno i kod kompliciranih fistula zahtijeva kombiniranu terapiju, kiruršku i medikamentnu (antibiotici, AZA, infliksimab).

Kirurško liječenje. Iako kirurgija za bolesnike s CB-om nije kurativna, ipak je vrlo često potrebna. Čak 70% bolesnika tijekom života zahtijeva bar jedan kirurški zahvat. S obzirom na prirodu i kompleksnost bolesti, odluku o ekstenziji kirurškog zahvata donosi tim kirurga i gastroenterologa koji se bave IBD-om. Kako su recidivi bolesti na mjestu anastomoze nakon resekcije pravilo, potrebno je inzistirati na minimalnim resekcijama tankog crijeva i strikturoplastikama kad god je to moguće (9).

Zaključak

Upalne bolesti crijeva vrlo su kompleksne bolesti koje zahtijevaju pravilno inicijalno dijagnosticiranje fenotipa (oblika) bolesti i njezine ekstenzije (proširenosti), a zatim timski pristup gastroenterologa i kirurga u liječenju bolesti i rješavanju komplikacija. U odabiru terapijske opcije za bolesnika nuždan je individualizirani klinički pristup s obzirom na rezultate genetičkih istraživanja, a u tom smislu farmakogenetika će sigurno u budućnosti zauzeti važno mjesto. Iz navedenih razloga treba ovim bolesnicima preporučiti redovito kliničko praćenje kod gastroenterologa u okviru IBD-timova koji su detaljno upoznati s tijekom bolesti i problemima konkretnog bolesnika i koji će stoga na vrijeme moći prepoznati razvoj mogućih komplikacija same bolesti ili primijenjenog liječenja i na njih promptno odgovoriti.

Literatura

1. SHIVANANDA S, LENNARD-JONES J, LOGAN R i sur. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39(5):690-7.
2. IRVINE EJ, FARROKHAYAR F, SWARBRICK ET. A critical review of epidemiologic studies in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36(2):2-15.
3. ARMITAGE E, DRUMMOND HE, WILSON DC i sur. Increasing incidence of both juvenile-onset Crohn's disease and ulcerative colitis in Scotland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1439-47.
4. MIJANDRUŠIĆ SINČIĆ B, VUCELIĆ B, PERŠIĆ M i sur. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2006, 41:437-44.
5. COSNES J, BAUGERIE L, CARBONNEL F, GENDRE JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001; 120:1093-99.
6. BINDER V. Genetic epidemiology in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 1998; 16:351-5.
7. VERMEIRE S, RUTGEERTS P. Current status of genetics research in inflammatory bowel disease. *Genes Immun* 2005; 6:637-45.
8. AHMAD T, SATSANGI J, MCGOVERN D, BUNCE M, JEWELL DP. Review article: the genetics of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:731-48.
9. VUCELIĆ, B. Upalne bolesti crijeva. U: Vucelić B i sur. ur. *Gastroenterologija i hepatologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2002, str. 723-60.
10. TRAVIS S. Advances in therapeutic approaches to ulcerative colitis and Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7:475-84.
11. ROUSSEAU C, LEFEBVRE B, DUBUQUOY i sur. Intestinal antiinflammatory effect of 5-ASA is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Exp Med* 2005; 201:1205-15.
12. CARTER MJ, LOBO AJ and TRAVIS SPL on behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53:v1-v16.
13. LOFTUS EV, 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;19:179-89.
14. SANDBORN WJ, FEAGAN BG. Review article: Mild to moderate Crohn's disease – defining the basis for a new treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:263-7.
15. MARTEAU P, PROBERT CS, LINDGREN S i sur. 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. *Gut* 2005; 54:960-5.
16. VAN STAA TP, CARD T, LOGAN RF, LEUFKENS HG. 5-aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut* 2005; 54:1573-8.
17. TRAVIS SP, STANGE EF, LEMANN M i sur. European based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55:(Suppl1):i16-i35.
18. FEAGAN BG. Editorial: 5-ASA therapy for active Crohn's disease: old friends, old data and a new conclusion. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:376-78.
19. BEBB JR, SCOTT BB. How effective are the usual treatments for CD? *APT* 2004; 20:151-9.
20. LOCHS H, MAYER M, FLEIG WE i sur. Prophylaxis of post-operative relapse in Crohn's disease with mesalazine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology* 2000;118:264-73.
21. FRANCHIMONT D, KINO T, GALON J i sur. Glucocorticoids and inflammation revisited: the state of the art. *Neuroimmunomodulation* 2003; 10:247-60.
22. BARON JH, CONNELL AM, KANAGHINIS TG i sur. Outpatient treatment of ulcerative colitis: comparison between three doses of oral prednisone. *BMJ* 1962; 2:441-3.
23. KANE SV, SCHOENFELD P, SANDBORN W i sur. Systematic review: the effectiveness of budesonide for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1509-17.
24. MCGOVERN DPB, TRAVIS SPL. Thiopurine therapy: when to start and when to stop. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:219-24.
25. FRASER AG, ORCHARD TR, JEWELL DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002;50:485-9.
26. RUTGEERTS P, VAN ASSCHE G, VERMEIRE S. Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease – seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:451-63.
27. MARSHAL JK, IRVINE EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatment in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997; 40:775-81.
28. HANAUER SB. Dose-ranging study of mesalazine (Pentasa) enemas in the treatment of acute ulcerative proctosigmoiditis: results of a multi-centred placebo-controlled trial. The US PENTASA Enema study group. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4:79-83.
29. HAWTHORNE AB. Ciclosporin and refractory colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:239-44.