

Savremena terapija inflamatorne bolesti creva

Aleksandra Novaković

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju,
Vojvode Stepe 450, Beograd, Srbija.

Kratak sadržaj

Inflamatorna bolest creva (IBC) je idiopatska hronična bolest. Prema najnovijim podacima, od IBC u Evropi je obolelo oko 2,5 miliona ljudi, a u Srbiji oko 8 hiljada. Glavni simptomi ove bolesti su dijareja, abdominalni bol, krvarenje, anemija i gubitak telesne težine. Dva glavna oblika IBC su ulcerozni kolitis i Kronova bolest. Za IBC nema leka koji će dovesti do potpunog izlečenja. Ciljevi terapije uključuju uvođenje u remisiju, održavanje remisije, minimalizaciju sporednih efekata lekova i poboljšanje kvaliteta života. Terapija IBC uključuje primenu lekova kao što su: aminosalicilati, glukokortikoidi, imunosupresori, kao i biološki lekovi. Kao inicijalna terapija u lečenju ulceroznog kolitisa najčešće se koriste aminosalicilati, a terapija održavanja remisije se preporučuje svim pacijentima. Lekovi prvog izbora u održavanju remisije su, takođe, aminosalicilati. Za terapiju Kronove bolesti lekovi prvog izbora su glukokortikoidi. Terapija održavanja remisije nije obavezna za sve pacijente sa Kronovom bolešću. Ukoliko je terapija održavanja neophodna, koriste se imunosupresori (azatioprin ili metotreksat), kao i biološki lekovi (anti-TNF lekovi ili anti-integrinski lekovi).

Ključne reči: inflamatorna bolest creva, aminosalicilati, kortikosteroidi, imunosupresivi, biološki lekovi.

Uvod

Inflamatorna bolest creva (IBC) je idiopatska hronična bolest čija je incidenca u porastu i predstavlja veliki problem današnje medicine, kako sa dijagnostičkog, tako i sa terapijskog aspekta. Dva glavna oblika IBC su ulcerozni kolitis i Kronova bolest (1).

Najviša incidenca ulceroznog kolitisa zabeležena je u Evropi (24,3 na 100 000), Severnoj Americi (19,2 na 100 000) i Australiji (17,4 na 100 000) (2). U poređenju sa ulceroznim kolitisom, incidenca Kronove bolesti je duplo niža u Evropi (12,7 na 100 000), a gotovo identična u Severnoj Americi (20,2 na 100 000) (3). Treba istaći da je porast incidence IBC prisutan i u populacijama koje su ranije smatrane „populacijama sa niskim rizikom“, kao što su Japan i Indija (2).

Iako je ova bolest prvi put opisana pre više od 100 godina, njena etiologija i patogeneza još uvek nisu u potpunosti razjašnjene. Prema najznačajnijim teorijama uzrok IBC predstavlja kombinaciju genetskih faktora, faktora sredine i imunološki-posredovanih reakcija (4). Interesantno je pomenuti da pušenje deluje protektivno kada je u pitanju ulcerozni kolitis, a suprotno tome, može da poveća incidencu oboljevanja od Kronove bolesti (5-7). IBC prouzrokuje značajne gastrointestinalne (GIT) simptome kao što su dijareja, abdominalni bol, krvarenje, anemija i gubitak težine (8).

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je bolest koju karakteriše inflamacija mukoze koja obično zahvata rektum i širi se proksimalno, zahvatajući deo kolona ili ceo kolon. Oko 30-60% pacijenata ima bolest ograničenu na rektum (proktitis), rektosigmoidni kolon (proktosigmoiditis) i nishodni kolon (distalni kolitis), kod 16-45% bolest je proširena iznad nishodnog dela kolona, ali ne zahvata ceo kolon (ekstenzivni kolitis), a 14-35% ima totalni kolitis (pankolitis) (2).

Glavni simptomi ulceroznog kolitisa su dijareja, rektalno krvarenje, mukus i krv u stolici, tenezmi (lažni pozivi na pražnjenje) i grčeviti abdominalni bolovi (9).

Kronova bolest

Kronova bolest je hronična, inflamatorna bolest koja može da zahvati bilo koji deo GIT-a od usta do anusa, s tim da je rektum najčešće pošteđen. Oko 30-40% pacijenata ima bolesno samo tanko crevo, 40-50% i tanko i debelo crevo, a kod 15-25% je zahvaćeno samo debelo crevo. Zapaljenski proces je transmuralnog karaktera, što znači da ceo zid creva može biti zahvaćen inflamacijom, a s tim u vezi, potencijalne komplikacije, kao što su fistule, strikture i apscesi, mogu biti brojne. Mesto bolesti utiče na ispoljavanje kliničkih manifestacija. Pošto inflamacija najčešće zahvata terminalni ileum i kolon (ileokolitis), uobičajena manifestacija su dijareja i hronične recidivisuće epizode bola u donjem desnom kvadrantu trbuha. Bol je obično tipa kolike, prethodi defekaciji i povlači se nakon pražnjenja creva. Kod ovih pacijenata se često javlja i subfebrilna temperatura. Gubitak u težini je uobičajen, a nastaje kao posledica dijareje, anoreksije i straha od jela (9).

IBC je često udružena sa **ekstraintestinalnim manifestacijama**, koje mogu biti dermatološke, reumatološke, očne, hepatobilijarne, urološke i druge (10).

Farmakoterapija ulceroznog kolitisa

Farmakoterapija ulceroznog kolitisa zavisi od aktivnosti i toka bolesti, tj. da li se radi o novodijagnostifikovanoj aktivnoj bolesti ili relapsu, od lokalizacije bolesti, od psiho-fizičkog stanja i želja samog pacijenta, kao i od pozitivnih iskustava gastroenterologa.

Ciljevi terapije ulceroznog kolitisa su otklanjanje simptoma, indukcija remisije, prevencija relapsa i lečenje specifičnih komplikacija. Kao inicijalna terapija najčešće se koriste antiinflamatorni lekovi - aminosalicilati (11). Ova grupa lekova uključuje mesalazin, sulfasalazin i lekove druge generacije koji sadrže mesalazin (olsalazin i balsalazid). Mesta delovanja derivata, kao i različitih formulacija mesalazina, prikazana su u Tabeli I. Smatra se da aminosalicilati svoje antiinflamatorno dejstvo ostvaruju lokalno, u području inflamirane mukoze gastrointestinalnog trakta. Iako specifični mehanizam delovanja ovih lekova još uvek nije poznat, brojne *in vitro* studije pokazale su da inhibiraju biosintezu prostaglandina i leukotriena, moduliraju stvaranje inflamatornih citokina, čiste slobodne radikale i inhibiraju NF- κ B, faktor transkripcije, koji je važan za produkciju medijatora inflamacije (20).

Pored toga, u terapiji ulceroznog kolitisa koriste se korikosteroidi, imunosupresivi, kao i biološki lekovi (anti-TNF lekovi i anti-integrinski lekovi) (11). Terapija održavanja remisije se preporučuje svim pacijentima, a lekovi prve linije su oralni/rektalni aminosalicilati. U terapiji održavanja koriste se i imunosupresivi (azatioprin/merkatopurin), anti-TNF-lekovi (infliksimab, adalimumab, golimumab) ili anti-integrinski lekovi (vedolizumab) (11).

Farmakološka terapija proktitisa

- U terapiji proktitisa mogu se primeniti lokalni mesalazin i lokalni kortikosteroidi. Mesalazin primenjen u obliku supozitorije (1 g) je lek prvog izbora u terapiji blagog do umereno aktivnog proktitisa, dok se mesalazin u obliku klizme može primeniti kao alternativa (11). Preporuka je da se supozitorije primenjuju jednom dnevno, zbog bolje komplijanse u odnosu na primenu u više podeljenih doza, iako razlike u efikasnosti nema (13-14). Klizme su manje efikasne zbog kraćeg zadržavanja na mestu primene i manje resorpcije leka, a pacijenti ih slabije podnose u odnosu na supozitorije (15). S obzirom da su lokalni kortikosteroidi manje efikasni od lokalnog mesalazina, treba ih uvesti u terapiju samo onih pacijenata kod kojih lokalna primena mesalazina nije dala adekvatan odgovor ili postoji netolerancija na mesalazin (16,17).
- Kombinacija lokalnog i oralnog mesalazina ili lokalnog steroida (beklometazon dipropionat 3 mg/dan) se primenjuje kod težih oblika proktitisa (11). Pomenute kombinacije lekova su mnogo efikasnije od monoterapije (18). Treba pomenuti

da nema razlike u efikasnosti između različitih formulacija oralnog mesalazina (19,20). Neželjeni efekti oralnog mesalazina su retki i uključuju dijareju (3%), glavobolju i nauzeju (2%), osip (1%) (12).

Farmakološka terapija levostranog (distalnog) kolitisa

- Terapija prvog izbora kod aktivnog levostranog kolitisa je kombinacija mesalazina primenjenog u obliku klizme ≥ 1 g/dan i oralnog mesalazina ($>$ od 2 g/dan) (11). Važno je pomenuti da je lokalna primena mesalazina u obliku klizme veoma značajna, jer se time postižu veće koncentracije leka na mestu oštećene rektalne sluznice, bolji efekat, kao i manje neželjenih efekata (21).
- *Treba istaći da ukoliko krvarenje ne prestane u toku 10-14 dana, ili ukoliko ne dođe do povlačenja simptoma u toku 40 dana od početka terapije mesalazinom, u terapiju treba uvesti oralne kortikosteroide* (11).
- Kao druga linija primenjuju se sistemski kortikosteroidi (oralni beklometazon dipropionat 5 mg/dan, prednizon, budesonid MMX 9 mg/dan) (11). Pokazano je da je oralni beklometazon dipropionat slične efikasnosti, ali se bolje podnosi u odnosu na prednizon (22), dok su rezultati studija Core I i II potvrdili korist budesonida MMX kod pacijenata sa levostranim kolitisom (23).

Farmakološka terapija ekstenzivnog ulceroznog kolitisa

- Kod blagog i umereno aktivnog kolitisa, inicijalno se koristi kombinacija oralnog mesalazina (≥ 2.4 g/dan) i mesalazina primenjenog u obliku klizme (1 g/dan) da bi se povećala stopa remisije (11).
- Kao druga terapijska opcija koriste se sistemski kortikosteroidi, najčešće prednizolon (11). Treba pomenuti da druga generacija kortikosteroida (npr. sa oslobađanjem leka u kolonu i malom sistemskom bioraspoloživošću) predstavlja alternativu konvencionalnim sistemskim kortikosteroidima (11). Tako na primer, pokazano je da je oralni beklometazon dipropionat (5 mg/dan) ne-inferiorniji, sa sličnim bezbednosnim profilom kao oralni prednizon (40 mg/dan) (24). Suprotno tome, kliničke studije nisu potvrdile korist MMX budesonida (9 mg/dan) kod pacijenata sa blagim do umerenim oblikom ekstenzivnog ulceroznog kolitisa (25,26).

Farmakološka terapija teškog oblika ulceroznog kolitisa

Akutni teški oblik ulceroznog kolitisa može ugroziti život pacijenta, i zahteva hitnu hospitalizaciju i intenzivan tretman.

- Kod teških slučajeva ulceroznog kolitisa osnovu terapije čine glukokortikoidi koji se primenjuju intravenski (metilprednizolon 60 mg/24 h ili hidrokortizon 4 x 100 mg/dan) (11).

Odgovor na terapiju treba procenjivati 3 dana nakon početka primene parenteralnih glukokortikoida. Ako postoji dobar odgovor na primenu pomenutih lekova, terapiju treba nastaviti do maksimalno 10 dana. Terapija koja traje duže od 10

dana ne daje nikakav benefit, ali povećava mogućnost pojave ozbiljnih neželjenih efekata (11).

- Kao lekovi drugog izbora koriste se imunosupresori, anti-TNF lekovi ili anti-integrinski lekovi (11).

Farmakološka terapija steroid-refraktornog/zavisnog ulceroznog kolitisa

- Važno je pomenuti da kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom refraktornim na intravensku primenu glukokortikoida, treba primeniti imunosupresore (ciklosporin, takrolimus) ili anti-TNF lekove (infliksimab, adalimumab, golimumab) (11).
- Kao inhibitori kalcineurina, ciklosporin i takrolimus, inhibiraju stvaranje ili dejstvo IL-2, koji ima ključnu ulogu u aktivaciji i proliferaciji T-limfocita (12). Izbor između inhibitora kalcineurina i infliksimaba se vrši individualno, na osnovu stanja pacijenta i karakteristika leka, njegovih neželjenih efekata i mogućih kontraindikacija (11).
- Infliksimab, adalimumab i golimumab su IgG1 anti-TNF monoklonska antitela sa snažnim antiinflamatornim efektima, koji verovatno zavise od apoptoze zapaljenskih ćelija (Tabela I) (12,27). Ovi lekovi izazivaju ozbiljne neželjene efekte (npr. infekcije) kod oko 6% pacijenata (12).

Tabela I Mesta delovanja različitih formulacija mesalazina

Table I The site of action of different formulations of mesalazine

Lek	Rektum	Distalni kolon	Proksimalni kolon	Terminalni ileum	Ileum	Jejunum
Mesalazin supozitorije	→					
Mesalazin klizma	→	→				
Sulfasalazin	→	→	→			
Balsalazid Olsalazin	→	→	→			
Asacol	→	→	→	→		
Pentasa	→	→	→	→	→	→

- Kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom refraktornim na primenu oralnih kortikosteroida primenjuju se intravenski kortikosteroidi, anti-TNF lekovi (sa i bez tiopurina), anti-integrinski lekovi (vedolizumab), ili imunosupresori (takrolimus) (11).

- S obzirom da se radi o novom leku, treba pomenuti da je vedolizumab antagonist integrina $\alpha_4\beta_7$ selektivan za creva bez utvrđene sistemske imunosupresivne aktivnosti. Integrin $\alpha_4\beta_7$ je izražen na izdvojenoj grupi memorijskih T-helper limfocita koji pretežno migriraju u gastrointestinalni trakt i uzrokuju upalu koja je karakteristična za ulcerozni kolitis i Kronovu bolest. Vedolizumab smanjuje pomenutu inflamaciju inhibirajući interakciju između integrina $\alpha_4\beta_7$ i mukozno adresinskog ćelijskog adhezijskog molekula-1 (MAdCAM-1) (prisutan na endotelnim ćelijama creva) koja olakšava migraciju T limfocita u gastrointestinalni trakt (28). Treba imati u vidu da njegova primena nosi potencijalno povećan rizik od pojave oportunističkih infekcija ili infekcija za koje su creva odbrambena barijera. U veoma česte neželjene efekte vedolizumaba spadaju: nazofaringitis, glavobolja, artralgijska (28).
- Kod steroid-zavisnih pacijenata koriste se imunosupresori (tiopurini), anti-TNF lekovi (infliksimab, adalimumab, golimumab) (posebno u kombinaciji sa tiopurinima), kao i anti-integrinski lekovi (vedolizumab) (11). Derivati tiopurina, azatioprin i merkaptopurin, deluju tako što oštećuju biosintezu purina i inhibiraju proliferaciju T limfocita. S obzirom da dejstvo ovih lekova nastupa jako sporo (u periodu od 2 do 6 meseci), oni se ne koriste kao monoterapija u lečenju aktivnog ulceroznog kolitisa (29).

Farmakoterapija Kronove bolesti

Terapija pacijenta sa Kronovom bolešću zavisi od aktivnosti bolesti, lokalizacije i toka bolesti, a ono što je posebno važno jeste razgovor sa pacijentom. Na odgovarajući izbor lekova utiču različiti faktori: ravnoteža između efikasnosti leka i potencijalnih neželjenih efekata, prethodni odgovor na tretman (posebno kada se uzima u obzir tretman relapsa, ili lečenje steroid-zavisnih ili steroid-refraktornih bolesti), kao i prisustvo ekstraintestinalnih manifestacija ili komplikacija.

Ciljevi terapije Kronove bolesti su simptomatska remisija, poboljšanje kvaliteta života, kao i sprečavanje relapsa. Lekovi prvog izbora u terapiji Kronove bolesti su glukokortikoidi (27). Smatra se da ovi lekovi moduliraju imuni sistem i inhibiraju produkciju inflamatornih citokina (TNF- α , IL-1) i hemokina (IL-8). Pored toga, glukokortikoidi inhibiraju transkripciju gena za iNOS, fosfolipazu A2, ciklooksigenazu - 2 i faktor transkripcije NF- κ B (12). Važno je pomenuti da njihova duža sistemska primena prouzrokuje brojne neželjene efekte, tako da se ne preporučuju u terapiji održavanja remisije (27).

Terapija održavanja remisije nije obavezna za sve pacijente, a podrazumeva primenu imunosupresiva (azatioprin/merkaptopurin, metotreksat), anti-TNF lekova ili anti-integrinskih lekova (vedolizumab) (27). Kod većine pacijenata kojima je neophodna terapija održavanja remisije koriste se tiopurini. Metotreksat se koristi kao alternativa, posebno u slučajevima netolerancije na purine. Brojne studije su potvrdile i efikasnost biološke terapije u održavanju remisije (27).

Farmakološka terapija blago aktivne ileocekalne Kronove bolesti

- Kod blago aktivne ileocekalne Kronove bolesti budesonid primenjen u dozi od 9 mg/dan je lek prvog izbora (27). Pokazano je da budesonid u pomenutoj dozi dovodi do remisije kod 50-60% pacijenata u toku 8 nedelja (30-32).

Farmakološka terapija umereno aktivne ileocekalne Kronove bolesti

- Za lečenje umereno aktivne ileocekalne Kronove bolesti terapija prvog izbora je, takođe, budesonid (9 mg/dan) ili oralni prednizolon (27). Prednizolon je efikasniji u poređenju sa budesonidom, ali ima i više neželjenih efekata (33,34).
- Anti-TNF terapija (infliksimumab, adalimumab, certolizumab pegol) se primenjuje kao alternativa kod pacijenata koji su glukokortikoid refraktorni/zavisni/netolerantni (Tabela II) (27). Certolizumab pegol je pegilovani Fab fragment sa dokazanom kliničkom efikasnošću uprkos nedostatku pro-apoptičnih efekata (27). Efikasan pristup minimizaciji steroidne terapije je rano uvođenje anti-TNF agensa. Odabir pacijenata koji su pogodni za biološku terapiju zavisi od kliničkih karakteristika, prethodnog odgovora na druge medicinske terapije, fenotipskih i komorbidnih stanja. Rano uvođenje anti-TNF lekova, pogotovo kod mladih, kao i kod steroid-zavisnih ili refraktornih pacijenata pokazalo je značajnu korist, ali se ovi lekovi ipak retko uvode u početku bolesti, verovatno zbog visoke cene. Anti-TNF lekovi se mogu primeniti kao monoterapija, ali i u kombinaciji sa imunosupresorima (27). Tako npr. SONIC studija je pokazala da je primena infliksimumaba u kombinaciji sa azatioprinom efikasnija od primene samog infliksimumaba (35).

Tabela II Anti-TNF lekovi u terapiji inflamatorne bolesti creva

Table II Anti-TNF drugs used in inflammatory bowel disease

	Infliksimumab	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab pegol
Grupa	IgG1 himerno monoklonsko antitelo	IgG1 humano monoklonsko antitelo	IgG1 humano monoklonsko antitelo	Pegilovani Fab fragment humanizovanog antitela
Indikacije	UK, KB	UK, KB	UK	KB
Put primene	I.V.	S.C.	S.C.	S.C.
T_{1/2}	8-10 dana	10-20 dana	14 dana	14 dana
Neutrališu rastvorljiv i za membranu vezan TNF	Da	Da	Da	Da
Indukuju apoptozu inflamatornih ćelija	Da	Da	Da	Ne

UK-ulcerozni kolitis; KB- Kronova bolest; I.V.-intravenski; S.C.-subkutano.

- Kod pacijenata kod kojih pojava relapsa nije česta, može se primeniti kombinacija kortikosteroida i imunomodulatora (azatioprin/merkaptopurin, metotreksat) (27).
- Iako se metotreksat može koristiti na sličan način kao tiopurini, on se ipak najčešće koristi kod pacijenata koji su refraktorni ili netolerantni na tiopurine (36,37). Metaboliti metotreksata inhibiraju dihidrofolat reduktazu, ali ovaj citotoksični efekat ne može u potpunosti objasniti njegov antiinflamatorni efekat. Izgleda da inhibicija sinteze citokina i eikozanoida uz modifikaciju nivoa adenzina u većoj meri doprinosi njegovom antiinflamatornom dejstvu (38).
- Kao poslednju terapijsku opciju kod pacijenata refraktornih na primenu glukokortikoida, imunosupresora i anti-TNF lekova treba primeniti anti-integrinski lek, vedolizumab (27).
- Antibiotike (metronidazol, ciprofloksacin) treba dodati ako se očekuju septičke komplikacije (27).

Farmakološka terapija teškog oblika ileocekalne Kronove bolesti

- Pacijente sa teškim oblikom ileocekalne bolesti inicijalno treba tretirati sistemskim kortikosteroidima (oralnim prednizonom ili intravenski primenjenim hidrokortizonom) (27).
- Anti-TNF terapija sa imunomodulatorima ili bez njih (azatioprin/merkaptopurin, metotreksat) je još uvek rezervisana za pacijente koji ne odgovaraju na primenu glukokortikoida, a za koje hirurška intervencija nije odgovarajuće rešenje (27). Znatna promena u terapijskom pristupu u proteklih 10 godina bila je priznanje da bi bilo moguće koristiti kliničke kriterijume prilikom dijagnoze kako bi se predvideo naknadni tok bolesti. Ovo je, pak, uticalo na prag za uvođenje anti-TNF i imunomodulatorske terapije kod pacijenata sa markerima loše prognoze. S obzirom na to da je kontinuirani tretman sa infliksimabom ili adalimumabom povezan sa značajnim smanjenjem (oko 30% za 12 meseci) potrebe za operacijom i hospitalizacijom pacijenata sa Kronovom bolešću (39,40), prag će se verovatno dodatno smanjiti (28).
- Anti-integrinski lek, vedolizumab, treba primeniti kod pacijenata refraktornih na primenu glukokortikoida i anti-TNF lekova (27).

Farmakološka terapija jejunoileitisa (ekstenzivna Kronova bolest tankog creva; zahvaćeno >100 cm tankog creva).

Ekstenzivna Kronova bolest tankog creva je komplikovanija i sa terapijskog aspekta, a i u većoj meri utiče na opšte stanje pacijenta zbog pojave malnutricije i posledično opšte slabosti organizma, nego kada je lokalizovana u manjem delu tankog creva.

- Prva terapijska linija su sistemski kortikosteroidi, kao monoterapija ili u kombinaciji sa imunosupresivima (azatioprin/merkaptopurin, metotreksat), ali

treba razmisliti i o ranom uvođenju anti-TNF lekova, i to posebno kod pacijenata sa kliničkim indikatorima (perianalna bolest, mlađe životno doba (< 40 god.) i potreba za inicijalnom primenom glukokortikoida) loše prognoze bolesti (27).

Farmakološka terapija aktivnog Kronovog kolitisa

- Lekovi prve linije u terapiji Kronovog kolitisa su sistemski kortikosteroidi (prednizolon) (27).
- Alternative su anti-TNF lekovi ili vedolizumab (27).

Farmakološka terapija ezofagealne i gastroduodenalne Kronove bolesti

Kao terapija blagog oblika ezofagealne ili gastroduodenalne bolesti primenjuju se inhibitori protonske pumpe (IPP) kao monoterapija. Kod težih ili refraktornih oblika, u terapiju treba uključiti i kortikosteroide ili anti-TNF lekove (27).

Zaključak

IBC je vrlo kompleksna bolest koja zahteva pravilno inicijalno dijagnostifikovanje fenotipa (oblika) bolesti i njene ekstenzije (proširenosti), a zatim timski pristup gastroenterologa i hirurga u lečenju bolesti i rešavanju komplikacija. U izboru terapijske opcije za pacijenta je neophodan individualni klinički pristup.

Za IBC još uvek nema leka koji će dovesti do potpunog izlečenja. Ciljevi terapije uključuju uvođenje u remisiju, održavanje remisije, minimalizaciju sporednih efekata lekova i poboljšanje kvaliteta života.

Kao inicijalna terapija u lečenju ulceroznog kolitisa najčešće se koriste aminosalicilati, a u terapiji Kronove bolesti kortikosteroidi. Pored toga, u terapiji IBC koriste se imunosupresori (azatioprin, metotreksat, ciklosporin i takrolimus), kao i biološki lekovi (anti-TNF I anti-integrinski lekovi). Najveći napredak u terapiji IBC nastao je upravo uvođenjem biološke terapije, sa kojom je moguće postići dugotrajnu remisiju, bez kortikosteroida, uz prevenciju progresivne destrukcije tkiva i posledičnim smanjenjem potrebe za hirurģijom i hospitalizacijom, uz značajno poboljšanje kvaliteta života.

Literatura

1. Abraham C and Cho J. Inflammatory bowel disease. N Engl Med. 2009;361:2066-278.
2. Ungaro R, Mehandru S, Allen P, et al. Ulcerative colitis. Lancet 2017;389:1756-70.
3. Ananathakrishnan A. Nat Rev Gastroenterology & Hepatology. 2015;12:205-217.
4. Zhang Y and Li Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. World J Gastroenterol. 2014;20(1): 91-99.
5. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004;18:481-496.

6. Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol.* 2007;13:6134-6139.
7. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:848-859.
8. Novaković A. Farmakoterapija inflamatorne bolesti creva, nauzeje, povraćanja, dijareje i konstipacije. U: Ugrešić N, Stepanović-Petrović R, Savić M, urednici. *Farmakoterapija za farmaceute.* 2016;267-292.
9. Friedman S and Blumberg R. Inflammatory bowel disease. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 17th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2008, 1886-1899.
10. Levine J and Burakoff R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology.* 2011;7(4):235-241.
11. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D et al., Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2017;1-24.
12. McQuaid K. Drug sused in the treatment of gastrointestinal diseases. In: Katzung B, Masters S, Trevor A, eds. *Basic & Clinical Pharmacology.* 12th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2012, 1081-1110.
13. Andus T, Kocjan A, Müser M, et al.; International Salofalk Suppository OD Study Group. Clinical trial: a novel high-dose 1 g mesalamine suppository [Salofalk] once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1947-56.
14. Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. *Dig Dis Sci.* 2011;56:513-22.
15. van Bodegraven AA, Boer RO, Lourens J, et al. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10:327-32.
16. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids vs alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 1997;40:775-81.
17. Regueiro M, Loftus EV Jr, Steinhart AH, et al. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:979-94.
18. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral vs rectal mesalamine vs combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1867-71.
19. Wang Y, Parker CE, Bhanji T, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD000543.
20. Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? Evidence from Cochrane reviews. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2031-40.
21. Pimpo MT, Galletti B, Palumbo G, et al. Mesalazine vanishing time from rectal mucosa following its topical administration. *J Crohns Colitis.* 2010;4:102-5.
22. Van Assche G, Manguso F, Zibellini M, et al. BETA study participating centers. Oral prolonged release beclomethasone dipropionate and prednisone in the treatment of active ulcerative colitis: results from a double-blind, randomized, parallel group study. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:708-15.

23. Sherlock ME, Seow CH, Steinhart AH, et al. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD007698.
24. Van Assche G, Manguso F, Zibellini M, et al.; BETA study participating centers. Oral prolonged release beclomethasone dipropionate and prednisone in the treatment of active ulcerative colitis: results from a double-blind, randomized, parallel group study. *Am J Gastroenterol* 2015;110:708-15.
25. Travis SP, Danese S, Kupcinkas L, et al. Gomollon F, Dignass A, Annese V et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2017;11(1):3-25.
26. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut.* 2014;63:433-41.
27. Sandborn WJ, Danese S, D'Haens G, et al. Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two phase 3 studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:409-18.
28. Takeda Pharmaceuticals International GmBH. Entyvio® (vedolizumab). Summary of Product Characteristics. June 2014. Last accessed June 2014.
29. Love B. Pharmacotherapy for moderate to severe inflammatory bowel disease: evolving strategies. *Am J Manag Care.* 2016;22:S39-S50.
30. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331:836-41.
31. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1994;331:842-5.
32. Gross V, Andus T, Caesar I, et al. Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. German/Austrian Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8:905-9.
33. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;6:CD000296.
34. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD000296.
35. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1383-95.
36. Herfarth HH, Kappelman MD, Long MD, et al. Use of Methotrexate in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:224-33.
37. Fraser AG. Methotrexate: first-line or second-line immunomodulator? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:225-31.
38. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, et al. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD003459.
39. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology.* 2008;135:1493-9.
40. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:91-6.

Modern therapy for inflammatory bowel disease

Aleksandra Novaković

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology,
Vojvode Stepe 450, Belgrade, Serbia.

Summary

Inflammatory bowel disease (IBD) is an idiopathic chronic disease. According to the latest data, about 2.5 million people in Europe, as well about 8 thousands in Serbia, have IBD. The main symptoms of this disease are diarrhoea, abdominal pain, bleeding, anaemia and weight loss. The two major form of IBD are ulcerative colitis and Crohn's disease. There is no drug that would lead to complete healing of IBC. The goals of the therapy include introducing remission, maintaining remission, minimizing side effects of drugs and improving the quality of life. The IBC therapy includes the use of drugs such as: aminosalicylates, glucocorticoids, immunosuppressants, and biologics. As an initial therapy in the treatment of ulcerative colitis, aminosalicylates are the most commonly used, and maintenance therapy is recommended for all patients. Drugs of the first choice for maintenance of remission are also aminosalicylates. For the treatment of Crohn's disease, first-line drugs are glucocorticoids. Maintenance therapy is not mandatory for all patients with Crohn's disease. If maintenance therapy is necessary, immunosuppressors (azathioprine or methotrexate), as well as biologic agents (anti-TNF drugs or anti-integrin medications), are used.

Keywords: Inflammatory bowel disease, aminosalicylates, glucocorticoids, immunosuppressants, and biologic drugs.
