

LIJEČENJE CROHNOVE BOLESTI I ULCEROZNOG KOLITISA

(brošura za oboljele)

Dr.sc. Silvija Čuković-Čavka, dr.med.

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Klinika za unutrašnje bolesti Rebro

KBC Zagreb

Kišpatićeva 12

10000 Zagreb

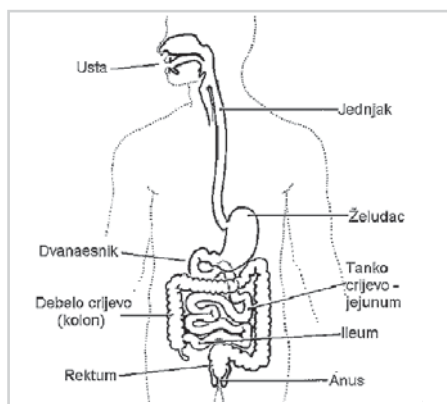
*Živjeti s upalnom bolesti crijeva ponekad je vrlo zahtjevno.
Dok gledam svoje bolesnike kako ulažu silne napore da se bolest smiri,
svakodnevno učim o strpljivosti i upornosti.
Stoga im posvećujem ovu brošuru...*

SADRŽAJ:

| | |
|--|-----------|
| UVOD | 4 |
| OPĆA NAČELA LIJEČENJA UPALNIH BOLESTI CRIJEVA | 8 |
| Koji se lijekovi primjenjuju u liječenju upalnih bolesti crijeva? | 8 |
| Što su aminosalicilati? | 9 |
| Što su kortikosteroidi? | 10 |
| Što su imunosupresivi? | 11 |
| Što su antibiotici? | 14 |
| Što su biološki lijekovi? | 15 |
| Na što trebaju paziti bolesnici koji se liječe imunosupresivnim lijekovima? | 18 |
| Koji se lijekovi smiju upotrebljavati u trudnoći i za vrijeme dojenja? | 19 |
| Koja je funkcija prehrane u liječenju upalnih bolesti crijeva? | 20 |
| Kirurško liječenje upalnih bolesti crijeva | 21 |
| LIJEČENJE ULCEROZNOG KOLITISA | 22 |
| Kako liječnik odabire lijekove kojima će liječiti bolesnika s ulceroznim kolitisom? | 22 |
| Je li moguće trajno izliječiti ulcerozni kolitis? | 23 |
| Kad se ulcerozni kolitis liječi kirurški? | 23 |
| LIJEČENJE CROHNOVE BOLESTI | 26 |
| Kako se pristupa liječenju različitih oblika Crohnove bolesti? | 26 |
| Kad se Crohnova bolest operira? | 27 |
| UMJESTO ZAKLJUČKA | 29 |
| LITERATURA | 30 |
| POPIS SLIKA | 31 |

UVOD

Upalne bolesti crijeva ili „IBD“ kako se prema engleskom nazivu „**Inflammatory Bowel Disease**“ skraćeno nazivaju u medicinskoj literaturi i komunikaciji, predstavljaju kronične upalne bolesti koje zahvaćaju probavnu cijev, ali i različite druge organe u tijelu bolesnika. Probavna cijev počinje od usta i sastoji se od jednjaka, želuca, tankog i debelog crijeva (slika 1), a povremene ili trajne upalne promjene mogu se pojaviti i na organima izvan probavne cijevi (zglobovi, koža, oči, žučni vodovi, jetra). Te promjene zovu se „ekstraintestinalne manifestacije bolesti“ ili pak skraćeno „EIM“. Bolest se može pojaviti u bilo kojem razdoblju života. U skupini upalnih bolesti crijeva tradicionalno se razlikuju tri bolesti: **Crohnova bolest, ulcerozni kolitis i intermedijarni kolitis.**



Slika br. 1 - prikaz probavne cijevi

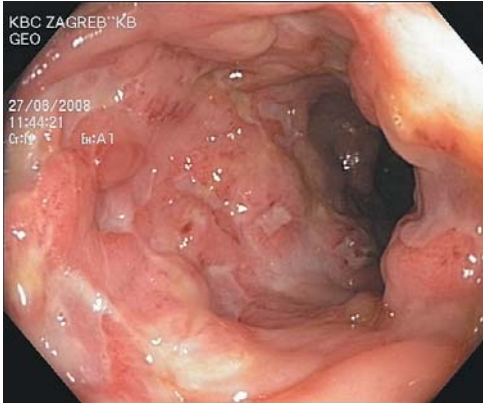
Crohnova bolest dobila je ime po američkom liječniku Burillu Crohnu koji ju je otkrio 1931. godine. Upalne promjene u Crohnoj bolesti (slika 2) zahvaćaju sve slojeve stijenke probavne cijevi, mogu se pojaviti u bilo kojem dijelu probavne cijevi i ne pojavljuju se kontinuirano, nego se izmjenjuju područja upale i normalne sluznice crijeva (slika 3).

Naziv „**ulcerozni kolitis**“ označava upalu isključivo debelog crijeva (kolon = lat. riječ koja znači debelo crijevo; kolitis = lat. riječ koja označava upalu debelog crijeva).

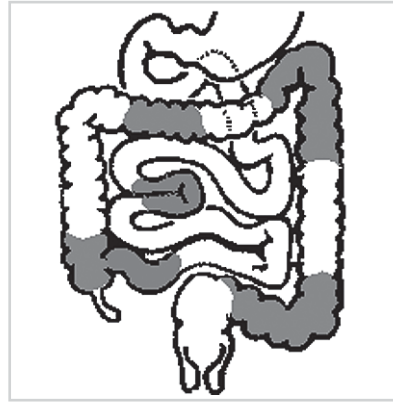
Upala zahvaća samo sluznicu i to često u obliku čireva (ulcus – lat. riječ za čir, vrijed) pa je to razlog zašto se ovaj kolitis naziva „ulceroznim“ (slika 4). Kod ulceroznog kolitisa upala se širi uvijek u kontinuitetu, što znači bez preskakanja nekih područja crijeva kao što se vidi kod Crohnove bolesti.

Ulcerozni kolitis u probavnoj cijevi zahvaća isključivo debelo crijevo. Upala uvijek zahvaća izlazni dio crijeva (rektum) te se može širiti prema gornjim dijelovima debelog crijeva

- prema zavojitom crijevu (sigmoidni kolon) i silaznom debelom crijevu (kolon descendens), poprečnom (transverzum) i uzlaznom (ascendens), sve do slijepog dijela crijeva (cekum) (slika 5). Taj dio debelog crijeva spaja se sa završnim dijelom tankog crijeva koji se zove „terminalni ileum“ (slika 1).

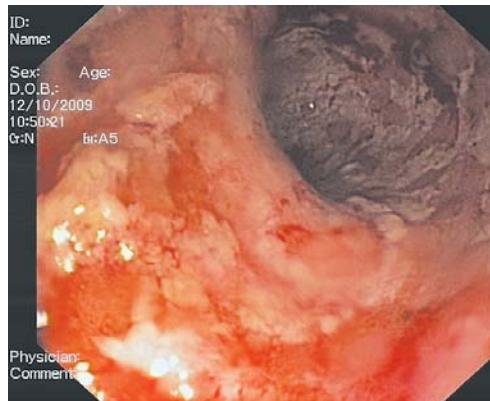


Slika br. 2 - Crohnova bolest (endoskopski prikaz)



Slika br. 3 - prikaz upalom zahvaćenih dijelova crijeva u Crohnovoj bolesti (označeni sivom bojom)

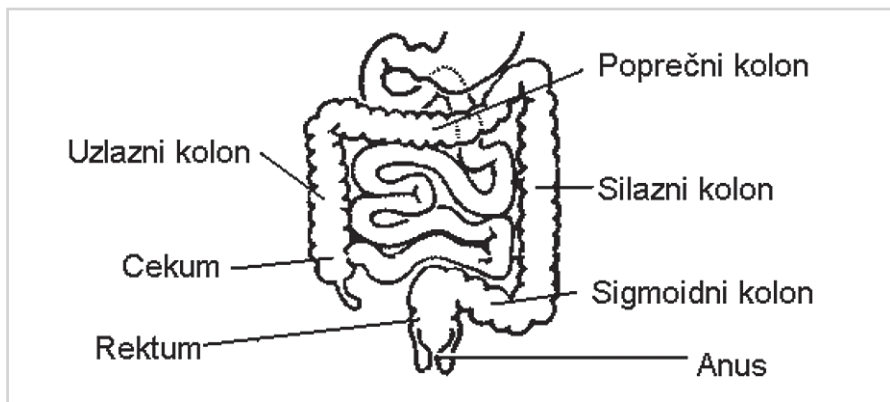
Ovisno o tome koji je dio crijeva zahvaćen bolešću, razlikuju se tri različita osnovna oblika bolesti: **proktitis** (kad upala zahvaća samo rektum) (slika 6), **ljevostrani kolitis** (kad upala zahvaća lijevi dio debelog crijeva: rektum, sigmoidni dio, silazni kolon) i **pankolitis** (kad upala zahvaća debelo crijevo iznad lijenalne fleksure (zavoj debelog crijeva smješten ispod slezene), što znači sve do kraja debelog crijeva koji se spaja s tankim crijevom (slika 7). **Intermedijarni kolitis** oblik je upale debelog crijeva koji se ne može na temelju svih dostupnih pretraga definitivno razlučiti kao ulcerozni ili Crohn kolitis, nego ima zajedničke karakteristike i jedne i druge bolesti.



Slika br. 4 - Ulcerozni kolitis (endoskopski nalaz)

Uzrok nastanka upalnih bolesti crijeva nije sasvim jasan, ali zna se da je u podlozi bolesti poremećaj obrambenog (imunskog) sustava čovjeka. Smatra se da se takva upala može dogoditi samo kod osoba koje nose određene promjene na svojim genima, i to na poticaj faktora iz okoliša. Širom svijeta intenzivno se istražuju promjene na genima bolesnika i štetni faktori iz okoliša koji bi mogli dati odgovor kako nastaju upalne bolesti crijeva, a misli se da pri tome važnu ulogu igraju bakterije koje se nalaze u crijevu čovjeka. Otkriveno je mnoštvo promjena na genima koje se mogu povezati s nastankom bolesti, a do sada jedini sigurno dokazani faktor rizika za nastanak i lošu prognozu bolesti iz okoliša jest pušenje.

Bolest se može stišati i dovesti u fazu mirovanja koju liječnici nazivaju remisija (od lat. riječi remissio što znači mirovanje), **ali je za sada neizlječiva**. Osim toga, tijekom bolesti ne može se predvidjeti na temelju vidljivih karakteristika bolesti, ali niti na temelju danas dostupnih pretraga. Prema rezultatima dosadašnjih istraživanja vjerujemo kako će nam u budućnosti u tome pomoći rezultati genetskih analiza bolesnika i primijećene razlike u izlučivanju određenih tvari imunskog sustava pojedinog bolesnika koje se objektivno mogu mjeriti u krvi.



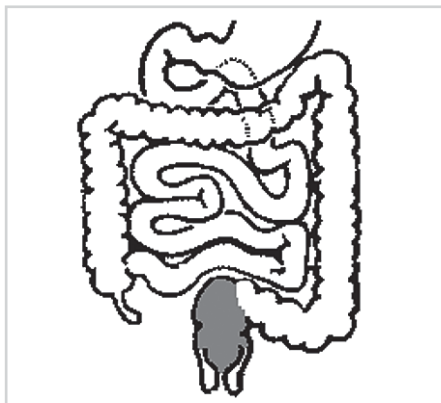
Slika br. 5 - dijelovi debelog crijeva

Ova brošura namijenjena je prvenstveno Vama bolesnicima. Kako ste uzeli ovu knjižicu u ruke pretpostavljam da bolujete od ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti ili ste netko od članova obitelji ovih bolesnika, a možda i njihov obiteljski liječnik ili jednostavno prijatelj.

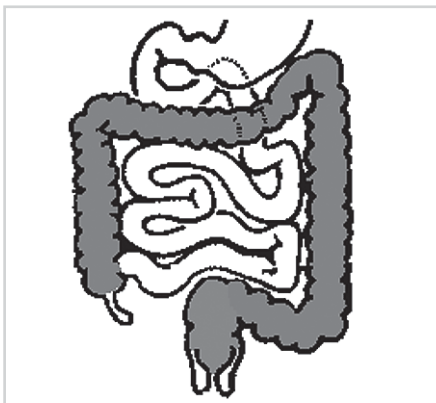
Upalne bolesti crijeva za bolesnike su ponekad vrlo iscrpljujuće i uzimaju mnogo životne energije, no kada se uspije smiriti upalna aktivnost bolesti, s ovim bolestima može se živjeti i kvalitetno i dobro. Kako uspjeh liječenja zaista ne ovisi samo o lijekovima i liječ-

niku, nego i o Vašem znanju o bolesti i aktivnom sudjelovanju u postupku odabira lijeka te provođenju liječenja, nadam se da će Vam barem pokoja informacija u ovoj brošuri biti nova i na taj način pomoći da s ovom bolesti živite lakše i sigurnije. Stoga ću Vam pokušati obrazložiti glavne principe liječenja upalnih bolesti crijeva – pravila kirurškog liječenja i liječenja lijekovima. Opisat ću lijekove koji se upotrebljavaju u suvremenom liječenju upalnih bolesti crijeva, njihovu moguću uspješnost i rizike razvoja nuspojava. Kod opisa svakog pojedinog lijeka navest ću medicinski naziv (naziva se još i generički) i u zagradi tvornički naziv preparata kojim se bolesnici liječe u Hrvatskoj. U svojoj medicinskoj dokumentaciji (otpusna pisma, nalazi dijagnostičkih postupaka, specijalistički nalazi) često susrećete latinske riječi kojima mi liječnici označavamo dijagnozu, postupak ili stanje Vaše bolesti. Vi koji duže vrijeme bolujete od Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa sigurno se već snalazite među latinskim nazivima, ali za one kojima je tek nedavno postavljena dijagnoza nastojat ću ih obrazložiti i objasniti jednostavnim riječima kako biste mogli točnije razumjeti tijek svoje bolesti i liječenja.

Stoga ću u prvom dijelu najprije početi s općim pravilima liječenja upalnih bolesti crijeva i opisom pojedinih lijekova koji se koriste u liječenju upalnih bolesti crijeva, u drugom dijelu objasniti ću specifičnosti liječenja ulceroznog kolitisa, a u trećem ću razmotriti pravila liječenja Crohnove bolesti.



Slika br. 6 - Proktitis (upala rektuma označena sivom bojom)



Slika br. 7 - Pankolitis (upala čitavog kolona označena sivom bojom)

OPĆA NAČELA LIJEČENJA UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

Bolesnike s upalnim bolestima crijeva (Crohnova bolest i ulcerozni kolitis) liječimo prema pravilima medicinske struke, ali individualnim pristupom.

Što to znači? To znači da gastroenterolog pri odabiru lijeka, osim znanja o principima liječenja ovih bolesti (npr. „ECCO guidelines“ – Preporuke Europskog udruženja za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis, „AGA recommendations“ – Preporuke Američkog udruženja gastroenterologa), analizira sljedeće karakteristike bolesti konkretnog bolesnika: lokalizaciju i ekstenziju bolesti (mjesto i opseg upalnih promjena u crijevu) te aktivnost bolesti. Liječnik traži za novonastalim komplikacijama i pridruženim manifestacijama bolesti na drugim organima i organskim sustavima koje mogu utjecati na odabir lijeka. Tek prema detaljnoj analizi stanja bolesti liječnik se odlučuje za određenu vrstu lijeka. Aktivnost bolesti procjenjuje se prema kliničkim simptomima, laboratorijskim nalazima i nalazu endoskopske pretrage crijeva. Često se aktivnost bolesti izražava i određenim brojem bodova prema različitim indeksima koji su uspostavljeni upravo zato da bi procjena aktivnosti bolesti mogla biti objektivnija. Ostali faktori važni za procjenu odabira vrste liječenja su i dob bolesnika, druge pridružene kronične bolesti, psihički profil bolesnika i obiteljska anamneza (podaci o bolestima u obitelji).

U donošenju odluke o načinu liječenja bolesnik svakako treba aktivno sudjelovati. Naime, svaki način liječenja i svaki lijek ima osim pozitivnih strana i moguće nuspojave. Specijalist gastroenterolog koji Vam je dijagnosticirao bolest obrazložiti će Vam način dje­lovanja lijeka, koliko dugo treba pričekati do potpunog učinka i koje su moguće nuspojave kako biste mogli zajedno s njime odabrati način liječenja koji Vam je najprihvatljiviji. Vaš liječnik obiteljske medicine iznimno je važan u procesu liječenja i praćenja određenih mogućih nuspojava i eventualnih komplikacija bolesti.

Koji se lijekovi primjenjuju u liječenju upalnih bolesti crijeva?

Danas liječnici raspoložu sljedećim grupama lijekova za liječenje upalnih bolesti crijeva:

1. Aminosalicilati: sulfasalazin (Sulfasalazin, Salazopyrin) i mesalazin (Salofalk, Pentasa, Asacol)
2. Kortikosteroidi: prednisolon (Decortin), metilprednisolon (Medrol, Solu-Medrol) i budesonid (Budosan)
3. Imunosupresivi: azatioprin (Imuran), metotreksat (Metotrexat) i ciklosporin (Sandimmune, Neoral)
4. Biološki lijekovi: infliximab (Remicade) i adalimumab (Humira)

5. Antibiotici: ciprofloksacin (Ciprinol, Ciprobay) i metronidazol (Medazol)

Što su aminosalicilati?

Aminosalicilati su najstariji protuupalni lijekovi koji se odavno koriste za liječenje upalnih bolesti crijeva. **Postoje dvije osnovne vrste aminosalicilata: stariji SULFASALAZIN (Salazopyrin, Sulfasalazin) i noviji MESALAZIN (Salofalk, Pentasa, Asacol).**

Ovi lijekovi djeluju protuupalno jer sadrže aminosalicilnu kiselinu te većim dijelom djeluju topički, što znači da uglavnom djeluju na mjestu gdje aktivna supstanca lijeka dolazi u dodir sa sluznicom. Tako da u slučajevima bolesti u rektumu ili lijevostranom ulceroznom kolitisu liječnik obično kombinira oba pripravka mesalazina u isto vrijeme, tj. bolesnik treba uzimati mesalazin na usta i lokalno analno primjenjivati klizmu ili čepiće.

Vrlo je važno napomenuti da je u aktivnoj fazi bolesti potrebno inzistirati na punoj dozi lijeka (4-6 grama). U mirnoj fazi bolesti (remisiji) moguće je nastaviti liječenje najmanjom dozom koja je dokazano efikasna u sprječavanju relapsa (pogoršanja) bolesti, a to je 2 grama mesalazina dnevno. Prema rezultatima brojnih istraživanja terapija se uzima trajno i naziva se terapija „održavanja remisije“.

Naime, uzimanje navedene doze **mesalazina** ima dva cilja: sprečavanje buđenja aktivnosti bolesti i sprečavanje razvoja zloćudnih promjena u debelom crijevu koje su češće u bolesnika kod kojih bolest traje više godina. Zato je uputa koju bolesnici ponekad dobiju od krivo informiranih osoba o mogućnosti prekidanja terapije u razdobljima kada se dobro osjećaju, potpuno neadekvatna i štetna i može dovesti do razvoja ozbiljnih komplikacija bolesti. Jedinu iznimku predstavlja vrlo ograničena upala sluznice završnog dijela debelog crijeva, rektuma (slika 6), koja se naziva proktitis. To je jedini oblik bolesti kod kojeg je kod potpunog odgovora i nestanka upalnih promjena moguće bolesnika samo pažljivo klinički pratiti bez terapije održavanja.

Sulfasalazin je stariji oblik lijeka s više mogućih nuspojava od novijeg mesalazina te ga stoga upotrebljavamo rjeđe, ali svakako je lijek izbora u slučaju bolesti koja osim na crijevu ima pridružene upalne promjene na zglobovima jer zglobni simptomi često izvrsno reagiraju na terapiju sulfasalazinom.

Preparati mesalazina razlikuju se prema mjestu otpuštanja aktivne supstance. Tako se Pentasa koristi i za liječenje gornjih dijelova probavne cijevi (dvanaesnik, jejunum) jer je aktivna tvar u mikrogranulama koje se postupno otpuštaju duž čitavog tankog i debelog crijeva. Lijekovi obloženi ovojnicom (Salofalk, Asacol) otpuštaju aktivnu tvar ovisno o pH vrijednosti (kiselosti) u crijevu. Nuspojave na mesalazin su rijetke i javljaju se u manje od 2% bolesnika (glavobolja, mučnina, alergijski osip), a oštećenje bubrega je iznimno rijetko. Uz aminosalicilate važno je redovito uzimati folnu kiselinu svakodnevno, u dozi od 5 mg/dan (Folacin).

Što su kortikosteroidi?

Prirodni kortikosteroidi su hormoni koje proizvodi kora nadbubrežne žlijezde, jedan mali, ali vrlo važan organ za održanje života. Imaju brojne fiziološke funkcije koje su neophodne za održavanje ravnoteže izmjene tvari u organizmu, rasta i života pod različitim uvjetima stresa.

Kortikosteroide koje upotrebljavamo u liječenju bolesnika sintetski proizvodi farmaceutska industrija prema njihovoj prirodnoj kemijskoj formuli. Kortikosteroidi su značajni za liječenje mnogih bolesti pa tako i kroničnih upalnih bolesti crijeva (Decortin, Medrol, Solu-Medrol, Budosan).

To su vrlo snažni protuupalni lijekovi koji smiruju simptome aktivne upale u crijevu.

Pripadaju u skupinu lijekova koji potiskuju odgovor imunosnog, dakle obrambenog sustava, i zato se zovu i immunosupresivni lijekovi. Dapače, kortikosteroidi su najstariji immunosupresivni lijekovi. Izdvojila sam ih iz grupe klasičnih immunosupresivnih lijekova (azatioprin, metotreksat, ciklosporin) jer se u liječenju upalnih bolesti crijeva upotrebljavaju u aktivnoj fazi bolesti, a nisu efikasni u održavanju remisije bolesti.

Osim što smiruju kliničke simptome, nažalost nemaju značajan potencijal zacjeljivanja upalnih promjena crijeva. Kortikosteroidi potiskuju upalni proces na različitim nivoima, odnosno djeluju na upalne molekule, a osobito su snažno usmjereni protiv limfocita, jedne vrste bijelih krvnih stanica (leukocita).

Nažalost, osim što imaju veliku moć u smirivanju upalne reakcije, imaju i česte nuspojave. One su vrlo izražene kod dužeg uzimanja i viših doza kortikosteroida. Najčešće su nuspojave kortikosteroida visoki krvni tlak, dobivanje na težini, šećerna bolest, pojava strija i kapilara na koži, „okrugli“ izgled lica poput „punog mjeseca“, pojava akni, slabljenje mišića, sklonost krvarenjima, osteoporoza, promjene raspoloženja, nesanica, ispadanje kose i mrena na oku.

Osobito je važno reći da kod bolesnika koji imaju razvijene fistulozne kanale kortikosteroidi djeluju štetno jer potiču daljnje širenje fistula i komplikacije, a kod onih koji već imaju razvijeni apsces, kortikosteroidi se ne smiju primjenjivati. Osobito važna nuspojava kortikosteroida pojačana je sklonost infekcijama koje mogu biti vrlo ozbiljne.

Kortikosteroidi se u liječenju upalnih bolesti crijeva primjenjuju u raznim oblicima (tablete, injekcije, klizme), a puna doza lijeka na početku liječenja ovisi o tjelesnoj težini bolesnika. Liječenje počinje dozom od 0,75 do 1mg/kg tjelesne težine. S uspostavom pozitivnog kliničkog odgovora doza lijeka postupno se smanjuje, obično svakih tjedan dana za 5 mg. Liječenje kortikosteroidima u aktivnoj fazi bolesti ne bi trebalo trajati duže od tri mjeseca. Nikad se ne smije naglo prekinuti uzimanje kortikosteroida jer mogu nastati štetne posljedice za organizam. Nažalost, kortikosteroidi u gotovo 30% bolesnika ne do-

vode do smirivanja bolesti (remisije), a gotovo 30% bolesnika postaje „ovisno“ o njima. Što znači „ovisnost o steroidima“? To znači da se bolesniku kod smanjivanja doze lijeka počinju ponovno javljati simptomi bolesti ili čak pogoršavati. Znači, ako ste postupno smanjivali dozu lijeka i uzimate npr. 20 ili 15 mg Decortina pa Vam se ponovno pogoršavaju simptomi, ili pak ako se bolest pogoršala brzo, unutar tri mjeseca nakon ukidanja steroida („rani relaps“), Vaša bolest se definira kao „steroidovisna“ i tada znamo da kortikosteroid nije dovoljan za potpuno smirivanje bolesti. Za postizanje remisije potrebno je uvesti sljedeći lijek koji ima mogućnost smiriti bolest na duže vrijeme. Prvi lijek izbora u tom je slučaju azatioprin (Imuran). Produžavanje liječenja Vaše bolesti malim dozama steroida omogućava razvijanje raznih nuspojava.

Kako se uz kortikosteroide može smanjiti gustoća kostiju, treba paziti na nadoknadu kalcija i D vitamina, a u slučajevima teže osteoporoze potrebna je i diferentnija terapija. Osim toga, dispepsija (bolni pritisak i nelagoda u trbuhu, mučnina, žgaravica, osjećaj punoće) kod bolesnika s upalnom bolesti crijeva potencirana lijekovima koje bolesnik uzima za liječenje osnovne bolesti često zahtjeva dužu terapiju inhibitorom protonске pumpe.

Novi oblik kortikosteroida - budesonid (Budosan) pogodan je za liječenje Crohnove bolesti koja zahvaća donji dio tankog crijeva (ileum) i uzlazni dio debelog crijeva (ascendens). Zbog razlike u metaboliziranju lijeka od klasičnih kortikosteroida (Decortin, Medrol, Solu-Medrol), Budosan ima manje nuspojava. Liječenje Budosanom počinje u dozi od 3 x 3 mg/dan, a kasnije, ovisno o kliničkom odgovoru, doza se postupno smanjuje i za 12 tjedana ukida.

Što su imunosupresivi?

Imunosupresivi su lijekovi koji potiskuju djelovanje imunološkog sustava i na taj način omogućavaju kontrolu nad nepoželjnom i nekontroliranom upalnom aktivnošću kakva se javlja u kroničnim bolestima (npr. upalne bolesti crijeva, reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis i mnoge druge). Također, imunosupresivi potiskivanjem reakcije obrambenog sustava omogućavaju preživljavanje presađenih organa i tkiva.

Iako je njihova učinkovitost u navedenim bolestima velika, rezultat liječenja ovim lijekovima je i smanjenje obrambene sposobnosti organizma pa su bolesnici koji ih uzimaju skloniji razvoju infekcija.

Za liječenje upalnih bolesti crijeva **upotrebljavaju se sljedeći klasični imunosupresivi: azatioprin, metotreksat i ciklosporin.**

Azatioprin

Azatioprin (Imuran) je lijek koji smiruje aktivnost upalne bolesti crijeva. Svojim djelova-

njem Imuran poremeti strukture jezgre koje su odgovorne za umnažanje stanica te na taj način nastaju nesposobne stanice.

Kako su limfociti stanice koje se brzo stvaraju u upalnom procesu, azatioprin na njih djeluje smanjujući njihov broj i kvalitetu i na taj način intenzitet upalne reakcije slabi. Zbog toga se azatioprin koristi kao lijek koji može upalnu bolest crijeva dovesti tijekom dužeg vremena u remisiju i tako ukinuti potrebu za uzimanjem kortikosteroida. Iznimno važan efekt uzimanja azatioprina u liječenju upalnih bolesti crijeva jest potencijal lijeka da zacijeli upalne promjene u crijevu. Kako je korisnost lijeka u kliničkoj praksi nedvojbeno jer se koristi već četrdesetak godina, dobro nam je poznat i profil terapijskih mogućnosti i nepoželjnih posljedica.

Azatioprin pripada u skupinu bjelančevina tiopurina, mijenja se metabolički u merkaptopurin i nakon apsorpcije u crijevu ulazi u crvene krvne stanice (eritrociti) te tamo prelazi u aktivnu supstancu - tiogvanin. U tom procesu u organizmu sudjeluje više bioloških tvari (katalizatora) koji se zovu enzimi (od grčke riječi „enzimo“ što znači zakiseliti). To su tvari koje određuju tijek promjene određenog lijeka u stanici, a za metabolizam azatioprina najvažniji je enzim tiopurinmetiltransferaza ili skraćeno TPMT. Spominjem ga zato što se danas smatra da se genetskim određivanjem TPMT statusa u organizmu bolesnika, odnosno otkrivanjem genetskih mutacija tog enzima, mogu spriječiti toksične reakcije koštane srži u nekih bolesnika. Navedeni test može se učiniti u našem Laboratoriju za farmakogenetiku.

Kada upalne bolesti crijeva treba liječiti azatioprinom?

1. kad je bolest otporna na steroide;
2. kad bolest postane steroidovisna, što znači da se doza kortikosteroida ne može smanjiti ispod 15 mg, a da se simptomi ponovno ne pogoršaju;
3. kad je bolest teška i zahvaća veliki dio tankog i/ili debelog crijeva;
4. kada se tijekom godine pojave dva relapsa koji zahtijevaju liječenje steroidima;
5. kada se nakon liječenja kortikosteroidima pojavi rani relaps, što znači pogoršanje bolesti unutar tri mjeseca od prekida uzimanja kortikosteroida.

Lijek se u početku uzima u kombinaciji s kortikosteroidima zato što sporo djeluje. Naime, za nastup djelovanja azatioprina treba proći gotovo 3 mjeseca, a kod nekih bolesnika čak i 6 mjeseci. Stoga, u to vrijeme liječnik treba postupno smanjivati dozu kortikosteroida i ukidati ih uz pažljivo praćenje bolesnika. U tom razdoblju uvođenja azatioprina i čekanja njegovog potpunog nastupa djelovanja iznimnu važnost imaju liječnici opće i obiteljske medicine.

Naime, azatioprin je dokazano vrlo koristan lijek u liječenju upalnih bolesti crijeva, ali tijekom liječenja mogu se pojaviti i određene nuspojave koje treba na vrijeme opaziti i na njih reagirati.

Koje su nuspojave azatioprina?

1. nespecifične smetnje tipa mučnine, nelagode i grčeva u truhu;
2. simptomi poput gripe – bolovi u mišićima, povišena temperatura, proljevi;
3. smanjenje broja bijelih krvnih stanica (leukocita) i/ili krvnih pločica (trombocita) i/ili crvenih krvnih stanica (eritrocita) u krvi što je posljedica toksične reakcije koštane srži na lijek;
4. upala gušterače (alergijski pankreatitis)
5. povišene vrijednosti jetrenih testova (toksični hepatitis).

Najčešće nuspojave azatioprina su nespecifične smetnje probavnog sustava koje se očituju mučninom, nelagodom u truhu, a ponekad i grčevima.

Kod većine bolesnika ove nuspojave mogu se prebroditi uvođenjem male doze i vrlo postupnim povećanjem doze lijeka. Kako bi se ove tegobe smanjile, treba svakako obratiti pažnju da se tablete azatioprina uzimaju za vrijeme obroka ili neposredno nakon njega. Smanjenje broja krvnih stanica u krvi, odnosno toksična reakcija koštane srži, najozbiljnija je komplikacija uzimanja azatioprina koja zahtjeva ukidanje azatioprina ili smanjivanje doze lijeka. Upala gušterače nuspojava je koja zahtjeva ukidanje Imurana.

Zabrana korištenja azatioprina za te bolesnike vrijedi doživotno. Ako su povišene vrijednosti jetrenih testova manjeg intenziteta, zahtijevaju redukciju doze, a ako se radi o izraženom toksičnom hepatitisu, potrebno je ukinuti lijek. Iako se radi o vrlo moćnom lijeku za liječenje upalnih bolesti crijeva, nažalost, ponekad ga je nemoguće upotrijebiti zbog nuspojave.

Koje laboratorijske nalaze treba kontrolirati tijekom liječenja azatioprinom?

Prvih mjesec dana nakon što je uveden lijek obavezno je jednom tjedno bolesniku kontrolirati kompletnu krvnu sliku i jetrene testove (bilirubin, ALP, GGT, AST, ALT). Ako su nalazi redovito uredni, bolesnici nastavljaju kontrolirati ove laboratorijske pretrage jednom mjesečno tijekom prve godine liječenja. Kasnije, ako su nalazi stabilni, moguće je kontrolirati ih svaka tri mjeseca.

Normalna vrijednost leukocita u krvi je $4 \times 10^9/l$, a trombocita $150 \times 10^9/l$. Sniženje broja krvnih stanica u krvi zahtjeva kontrolni pregled liječnika i, ovisno o stupnju sniženja, smanjenje doze lijeka, a ponekad čak i ukidanje (privremeno ili trajno). Posebnu važnost u odluci ima i sniženje određenog tipa leukocita (granulociti, limfociti). Za izrazita sniženja krvnih stanica (leukociti manje od 1×10^9 , trombociti manje od $50 \times 10^9/l$) potrebno je ne samo ukidanje azatioprina, nego i hematološko liječenje pripravcima koji mogu nadoknaditi uništene stanice ili lijekovima koji predstavljaju čimbenike rasta potaknuti koštanu srž na pojačanu proizvodnju krvnih stanica.

Iznimno je važno da bolesnik uzima pravilnu dozu lijeka. Dnevna doza azatioprina za bolesnike s upalnim bolestima crijeva iznosi između 2 i 3 mg lijeka po kilogramu tjelesne

težine. To znači da bolesnik težak 75 kg treba uzimati u punoj dozi najmanje 150 mg azatioprina, odnosno tri tablete od 50 mg/dan. Ako bolesnik dobiva ili gubi na tjelesnoj težini treba mu prilagoditi i dozu Imurana. Često bolesnici iz neznanja ili straha, kad pročitaju moguće nuspojave lijeka, samoinicijativno smanje dozu lijeka i na taj način se izlažu daljnjem pogoršanju bolesti, ali i mogućim nuspojavama lijeka bez mogućnosti postizanja pozitivnog efekta na upalnu aktivnost crijeva. Na taj način bolesnik šteti samom sebi jer se širenjem upale razvijaju komplikacije i gubi dragocjeno vrijeme u kojem se bolest može zaustaviti primjenom nekog drugog moćnijeg lijeka. Osim toga ranije se smatralo da se u mirnoj fazi bolesti može smanjiti doza lijeka. Danas znamo da se doza Imurana ne smije smanjivati kada se postigne remisija (mirna faza) bolesti jer je upravo nužna za održavanje mirne faze bolesti.

Metotreksat

Metotreksat je lijek koji se upotrebljava u istim situacijama kao i azatioprin, ali kod onih bolesnika koji ne podnose Imuran ili su na njega postali otporni. Doza od 25 mg/tjedan primjenjuje se tijekom 12 do 16 tjedana, a potom, ako je postignuta remisija, nastavlja se liječenje u dozi d 15 mg/tjedan. Lijek se primjenjuje u obliku injekcija.

Praćenje laboratorijskih nalaza jednako je kao i za azatioprin, a moguće su nuspojave toksičnost koštane srži, i na sreću, rijetko, poremećaj jetre ili pluća. Uz metotreksat obavezno je svakodnevno uzimati folnu kiselinu – 5mg/dan (Folacin).

Ciklosporin

Ciklosporin (Neoral, Sandimmune) je lijek otkriven 1972. godine, a u kliničku praksu uveden je krajem 70-ih godina prošlog stoljeća. Po svom je sastavu antibiotik izoliran iz jedne vrste gljive. Može se upotrijebiti u liječenju bolesnika s vrlo teškim ulceroznim kolitisom, isključivo venski i u bolničkim uvjetima.

Dnevna doza lijeka određuje se prema koncentraciji ciklosporina u krvi. I ciklosporin, kao i drugi imunosupresivi, može imati neželjene posljedice. Najteža je i najozbiljnija od njih oštećenje bubrega.

Što su antibiotici?

Antibiotici su lijekovi koji mogu potpuno uništiti patogene mikroorganizme ili spriječiti njihov rast i razmnožavanje, a da pri tom ne učine značajniju štetu organizmu kod kojega se primjenjuju.

U suvremenoj medicini upotreba antibiotika osobito je važna za liječenje zaraznih bolesti. U liječenju upalnih bolesti crijeva upotrebljavaju se dva antibiotika: ciprofloksacin (Ciprinol, Ciprobay) i metronidazol (Medazol, Efloran).

Najveća im je važnost u liječenju septičkih komplikacija i perianalnih fistula. Mogu se

primjenjivati vrlo dugo, čak i šest mjeseci, ali uz pažljivo praćenje mogućih nuspojava. Najčešća je nuspojava metronidazola metalan okus u ustima. Važna je nuspojava i pojava periferne neuropatije (trnci u prstima, gubitak osjeta) zbog koje treba prekinuti terapiju Medazolom. Uz ciprofloksacin može se pojaviti ruptura i upala Ahilove tetive.

Što su biološki lijekovi?

Naziv „biološki“ lijekovi nastao je na temelju činjenice da ovi lijekovi djeluju izravno na funkciju određene upalne tvari koja se izlučuje tijekom upalnog procesa u organizmu. Biološki lijekovi vrlo su snažni, uspješniji i moćniji u liječenju upalnih bolesti od dosadašnjih lijekova. Koji im je princip djelovanja? Djeluju ciljano tako da potiskuju izlučivanje neke upalne tvari ili sprečavaju njezino djelovanje.

Koji su biološki lijekovi za liječenje upalnih bolesti crijeva dostupni u Hrvatskoj?

U Hrvatskoj su registrirana dva biološka lijeka za liječenje upalnih bolesti crijeva – infliksimab (Remicade) i adalimumab (Humira). I Remicade i Humira nalaze se na Listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

Infliksimab (Remicade) je lijek dobiven genetskim inženjeringom, a predstavlja antitijelo usmjereno prema jednoj od najvažnijih upalnih tvari koja sudjeluje u upalnom procesu – čimbeniku tumorske nekroze ili „tumor nekrosis faktoru-alfa“. Za oznaku ovog upalnog medijatora, odnosno citokina, najčešće se upotrebljava skraćenica TNF-alfa. Prema sastavu antitijelo je kimeričko što znači da je sastavljeno od dva dijela; jedan je dio mišjeg porijekla, a drugi humanog.

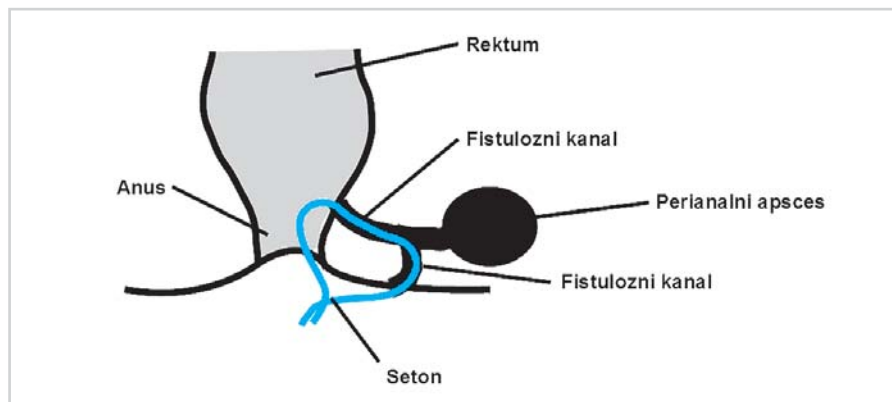
Adalimumab (Humira) je također antitijelo koje blokira TNF-alfa, ali je isključivo humanog porijekla.

Kada se primjenjuje infliksimab?

Infliksimab se koristi za liječenje Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa. U slučaju Crohnove bolesti njime se liječi luminalni upalni oblik bolesti otporan na primjenu klasičnih imunosupresiva (azatioprina i/ili metotreksata) ili ovisan o kortikosteroidima, što znači da bolesnik ne može prekinuti liječenje kortikosteroidom bez vraćanja simptoma bolesti.

Infliksimabom se također liječe bolesnici koji ne podnose kortikosteroide, azatioprin ili metotreksat. Osim kod luminalnog oblika bolesti, infliksimab je važan i za liječenje fistulirajućeg oblika bolesti. U slučaju fistulirajuće bolesti vrlo je važno prije započinjanja terapije biološkim lijekovima isključiti MSCT-om postojanje apscesne kolekcije (nakupine gnoja) u trbuhu i/ili MR-om u maloj zdjelici. Dapače, ako se radi o kompleksnim fistuloznim kanalima, potrebno je prije započinjanja terapije infliksimabom učiniti kiruršku drenažu aplikacijom setona. Seton je deblji konac koji kirurg provlači kroz fistulozni kanal od

otvora na koži do otvora na crijevu i time omogućava kontinuirani izlazak upalnog sadržaja iz kanala ili drenažu gnojne nakupine vezanu uz fistulu (slika 8). Na taj je način održana drenaža upalnog sadržaja i omogućeno postupno zacjeljivanje biološkim lijekom čitavom dužinom fistuloznog kanala. Biološki lijekovi također su vrlo važni u liječenju ekstraintestinalnih manifestacija bolesti poput pioderme gangrenozum.



Slika br. 8 - drenaža perianalnog apscesa setonom

I kod fistulirajućeg i kod luminalnog oblika bolesti lijek se primjenjuje prema indukcijskom protokolu u tri aplikacije (1. doza, 2. doza nakon dva tjedna, 3. doza nakon četiri tjedna). Ako se registrira pozitivan klinički i laboratorijski odgovor, nastavlja se terapija održavanja svakih 8 tjedana. Lijek se primjenjuje u infuziji, u bolničkim uvjetima, u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine tijekom dva sata. Stanje bolesnika prati se mjerenjem krvnog tlaka, pulsa i tjelesne temperature tijekom infuzije i dva sata nakon nje.

Ukupna dužina liječenja infliksimabom prema Europskim preporukama za liječenje Crohnove bolesti nije ograničena, nego ovisi o individualnim karakteristikama bolesti i bolesnika. S obzirom da je antitijelo kimeričko može potaknuti nastanak novih antitijela u organizmu bolesnika i tako potencirati razvoj alergijskih reakcija ili, s vremenom, gubitak odgovora na lijek. Stoga se preporučuje paralelno uz infliksimab barem 6 mjeseci liječiti bolesnike imunosupresivom tipa azatioprina ili metotreksata. Ipak, u posljednje vrijeme, zbog opreza po pitanju povećanog rizika za razvoj maligne bolesti limfnih čvorova, moguće je lijek primijeniti, osobito kod djece i mladih ljudi, kao monoterapiju.

Infliksimab se koristi i za liječenje teškog ulceroznog kolitisa, u istoj dozi i prema istom protokolu liječenja kao i za Crohnovu bolest.

Kada se primjenjuje Humira?

Humira je prema sastavu i svom djelovanju također anti-TNF lijek. Razlikuje se prema infliksimabu u dvije ključne karakteristike. Prvo, lijek je isključivo humanog porijekla pa primjena ne zahtijeva paralelnu primjenu azatioprina ili metotreksata, a drugo, primjenjuje se u obliku supkutanih injekcija u kožu trbuha.

Humira se primjenjuje u Crohnoj bolesti u istim indikacijama kao i infliksimab, za liječenje srednjeteškog ili teškog oblika bolesti, otpornog na primjenu klasičnih immunosupresiva (azatioprina i/ili metotreksata) ili u bolesnika ovisnih o kortikosteroidima. Njome se također liječe bolesnici koji ne podnose kortikosteroide, azatioprin ili metotreksat. Kod bolesnika koji izgube odgovor na Remicade ili razviju nuspojave na taj lijek, može se primijeniti Humira.

Humira se u Crohnoj bolesti primjenjuje u sljedećim intervalima: 1. doza od 160 mg, potom 2. doza za dva tjedna od 80 mg, a nakon toga svaka dva tjedna injekcija od 40 mg. Ako bolesnik pozitivno odgovori na terapiju, nakon indukcije nastavlja se terapija održavanja primjenom injekcije Humire svaka dva tjedna, što ne zahtijeva bolničku primjenu kao u slučaju infliksimaba, već je moguća i ambulantna primjena.

Što se može postići primjenom anti-TNF-lijekova?

Anti-TNF lijekovi su iznimno moćni lijekovi za smirivanje upalne reakcije koja dovodi do gubitka simptoma bolesti, smanjivanja potrebe za bolničkim liječenjem i povećanja kvalitete života bolesnika. Nedvojbeno je iznimno važna sposobnost ovih lijekova da zacijele crijevo, što može promijeniti prirodni tijek bolesti i spriječiti ili barem odgoditi razne potencijalne komplikacije bolesti.

Koje su nuspojave anti-TNF lijekova?

Nuspojave se najčešće odnose na alergijske reakcije: infuzijske reakcije uz infliksimab koji se primjenjuje u obliku infuzija, odnosno kožne reakcije na mjestu uboda kod adalimumaba koji se primjenjuje u obliku potkožnih injekcija. Kako ovi lijekovi snažno potiskuju obrambeni sustav organizma, najneugodnija potencijalna opasnost su infekcije, a posebno reaktiviranje tuberkuloze. Stoga se svim bolesnicima prije započinjanja liječenja treba učiniti probir na tuberkulozu (PPD test, rendgen pluća, Quantiferon test u krvi). Druge važne pretrage prije započinjanja liječenja biološkim lijekovima su testiranje na hepatitis B i C, HIV te za žene PAPA test s testiranjem na HPV infekciju.

Osim alergijskih i infektivnih komplikacija, treća su važna skupina nuspojava potencijalne maligne bolesti. Prema dosadašnjim podacima registrirano je da je uz terapiju anti-TNF-om nešto povećan rizik razvoja limfoma, osobito kod istodobne primijene kombinirane terapije anti-TNF-om i azatioprinom.

Kod pojave nuspojava na anti-TNF lijek treba se javiti liječniku koji će odlučiti je li moguće

modificirati terapiju ili je potrebno prekinuti je. Iako za većinu lijekova iz ove skupine nisu dokazane malformacije ploda, i njih je poželjno, kao i brojne druge lijekove, isključiti prije začeća i tijekom trudnoće i dojenja.

Na što trebaju paziti bolesnici koji se liječe imunosupresivnim lijekovima?

Ako Vašu bolest liječnik liječi imunosupresivima (kortikosteroidi, azatioprin, metotrekstat, ciklosporin, biološki lijekovi) **kako bi se potisnula i smirila aktivnost u crijevu, na taj način ste izloženi povećanom riziku infekcije bilo kojim mikrobiološkim uzročnikom s kojim dolazite u kontakt.**

Npr. za liječenje kortikosteroidima dokazano je da već samo dva tjedna liječenja prednisolonom (Decortin) u dozi od 20 mg/dan ili više značajno povećava rizik razvoja infekcija. Uz terapiju imunosupresivima može se lakše dogoditi i reaktivacija neke infekcije koju ste davno preboljeli (npr. tuberkuloza). Može se dogoditi i reaktivacija virusa koji, nakon što Vas je jednom inficirao (npr. herpes virus), ostaje trajno u organizmu.

Ipak, tijekom liječenja imunosupresivima najčešće se razvijaju jednostavne infekcije dišnog i mokraćnog sustava koje se liječe uobičajenim antibioticima. Upravo u situaciji razvoja povišene temperature i razvoja simptoma infekcije dišnog ili mokraćnog sustava ključno je za bolesnike koji se liječe imunosupresivima odmah se javiti u ordinaciju obiteljske medicine i učiniti osnovne laboratorijske (CRP, KKS) i mikrobiološke pretrage. U slučaju jasno povišene temperature i očitih znakova infekcije potrebno je odmah nakon što su uzeti uzorci za mikrobiološku obradu (bris ždrijela i nosa, urinokultura) i bez čekanja na rezultate obrade započeti s uzimanjem antibiotika.

Naime, u imunosuprimiranih bolesnika infekcije se razvijaju brže i češće se kompliciraju. U slučaju razvoja visokog febriliteta praćenog zimicom i tresavicom, bolovima u truhu ili bolovima u mišićima, osobito u slučaju bolesnika koji se liječe biološkim lijekovima, potrebno je javiti se na pregled u Hitnu službu bolnice kojoj pripadate, a liječnik u službi će se konzultirati sa specijalistom gastroenterologom o daljnjem postupku. Naime, u tijeku liječenja imunosupresivnim lijekovima osim uobičajenih infekcija mogu se dogoditi i tzv. „oportunističke“ infekcije.

Oportunističke infekcije su bolesti koje se javljaju kod bolesnika kod kojih je značajno oslabljen imunitet, a to su upravo bolesnici koji se liječe imunosupresivima. Uzročnici su bakterije, virusi, gljivice i paraziti koje kod osoba sa zdravim obrambenim sustavom većinom ne uzrokuju bolest. Navedene infekcije mogu komplicirati liječenje bolesnika s upalnim bolestima crijeva i zbog toga ih treba pravovremeno dijagnosticirati i dosljedno liječiti.

U slučaju pojave ozbiljnih infekcija liječnik će morati modificirati liječenje upalne bolesti crijeva te privremeno ili trajno ukinuti imunosupresiv, ovisno o vrsti infekcije i aktivnosti bolesti.

Bolesnik koji prima imunosupresive može i svojim ponašanjem i načinom života barem djelomično smanjiti povišeni rizik za razvoj infekcija. Zato se bolesnicima za vrijeme imunosupresivne terapije preporuča:

1. izbjegavati mjesta i prostorije s većim skupovima ljudi, osobito zimi kad su česte razne kapljične infekcije;
2. izbjegavati mjesta nečistih i neurednih sanitarnih čvorova i kupanja u bazenu ako nije sigurna čistoća vode;
3. paziti na održavanje osobne higijene koja smanjuje rizike infekcija po koži;
4. izbjegavati izlaganje izravnim sunčevim zrakama te ljeti boraviti na zaštićenom mjestu u hladovini;
5. ženama se preporuča redovita kontrola ginekološkim pregledom barem jednom godišnje zbog povećanog rizika nastanka zloćudnih tumora.

Koji se lijekovi smiju upotrebljavati u trudnoći i za vrijeme dojenja?

Najveći rizik u trudnoći, i za majku i za dijete, predstavlja aktivna bolest.

To znači da treba inzistirati na smirivanju aktivnosti bolesti i ulasku u trudnoću u mirnoj fazi bolesti (remisiji). Najveća greška je prekinuti terapiju nakon saznanja o trudnoći i jednostavno se prepustiti prirodnom tijeku bolesti.

Naime, **sigurni lijekovi u trudnoći su aminosalicilati i kortikosteroidi.**

Azatioprin (Imuran) je lijek koji je svakako potrebno nastaviti uzimati u trudnoći ako se radi o obliku upalne bolesti crijeva kod kojeg je teško postignuta remisija.

Metotreksat je strogo zabranjen i treba ga prekinuti najmanje tri mjeseca prije planiranja trudnoće uz intenziviranje uzimanja folne kiseline (Folacin).

Muškarci koji se liječe metotreksatom trebaju također najmanje tri mjeseca prije planiranja očinstva prekinuti uzimanje lijeka radi normaliziranja spermatogeneze. Što se antibiotika tiče, zabranjeno je uzimati tetracikline i sulfonamide, a metronidazol se smije uzimati nakon završena prva tri mjeseca trudnoće. Ciprofloksacin se ne preporuča uzimati tijekom trudnoće.

Što se tiče bioloških lijekova (infliksimumab, adalimumab), iako do sada nije registrirana češća pojava malformacija kod djece majki koje su bile liječene anti-TNF lijekovima, **za sada se ne preporuča primjena u trudnoći.** Procjenu nastavka liječenja lijekovima u trudnoći ili ukidanja ili pak smanjivanja doze treba donijeti gastroenterolog koji liječi bole-

snicu i ima dobar uvid u tijek bolesti, dakle za svaku bolesnicu individualno s obzirom na jezin profil bolesti i dotadašnji tijek bolesti i komplikacije.

Svakako je važno napomenuti da je pažljivo praćenje bolesnice tijekom trudnoće od strane ginekologa i gastroenterologa iznimno važno radi pravodobne procjene potrebe za promjenom lijekova ili intenziviranjem terapije.

Za vrijeme dojenja bolesnica smije uzimati sulfasalazin, mesalazin i kortikosteroide. Kako se kortikosteroidi ipak u niskim koncentracijama izlučuju u majčinu mlijeku, preporuča se da majka ne doji dijete četiri sata nakon što je popila kortikosteroid.

Koja je funkcija prehrane u liječenju upalnih bolesti crijeva?

Prema dosadašnjim dostupnim podacima istraživanja smatra se da prehrana ne predstavlja uzročni faktor u nastanku ulceroznog kolitisa. Tako nema niti podataka da promjena prehrane ili primjena enteralnih i parenteralnih pripravaka može promijeniti upalni odgovor u ulceroznom kolitisu. Stoga je primjena enteralnih i parenteralnih pripravaka kod bolesnika s ulceroznim kolitisom nužna onda kad postoji jasni deficit težine i važnih nutritivnih elemenata poput vitamina i minerala te za one bolesnike koji zbog teških simptoma bolesti ne mogu uzimati normalnu prehranu.

U slučaju Crohnove bolesti prehrana je izrazito važna jer je pothranjenost kod ovih bolesnika česta i uzrokovana različitim faktorima. Stoga vrijede slijedeće preporuke:

Nutritivna potpora iznimno je vrijedna kod djece, osobito kod djece sa zastojem u rastu i kod adolescenata s aktivnom bolešću tankog crijeva jer može promijeniti tijek bolesti. Nezaobilazna je kao dodatak terapiji za pothranjene bolesnike ili one koji imaju teškoća s održavanjem normalnog nutritivnog statusa.

Nutritivna potpora nužna je bolesnicima sa zastojem u radu crijeva koji se spremaju za kirurški zahvat zbog suženja i bolesnicima s postoperativnim komplikacijama.

Enteralna prehrana u obliku pripravaka koji se uzimaju na usta uvijek ima prednost pred parenteralnim pripravcima koji se primjenjuju u venu kad god to stanje bolesnika dopušta. Kako su o primjeni enteralnih i parenteralnih pripravaka i principima zdrave prehrane u upalnim bolestima crijeva pisali prof. dr. Željko Krznarić i dr.sc. Darija Vranešić Bender u tekstu „Prehrana oboljelih od upalnih bolesti crijeva“ izdanom od HUCUK-a 2007. godine, preporučam za detalje pročitati navedenu brošuru.

Kirurško liječenje upalnih bolesti crijeva

Upalne bolesti crijeva liječe se kirurški onda kad terapija lijekovima postane neefikasna ili štetna ili u slučaju razvoja komplikacija (krvarenje, perforacija, karcinom crijeva, suženje crijeva koje onemogućava normalan prolaz, apscesi - nakupljanje gnoja u trbuhu, fistule – kanalići koji se stvaraju kroz stijenku crijeva zbog teške upale i pri tom dovode do nenormalne komunikacije između crijevnih vijuga i/ili drugih organa u trbuhu i malo zdjelici).

Postoje značajne razlike u pristupu kirurškom liječenju kod ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti.

U slučaju kirurškog liječenja ulceroznog kolitisa ne odstranjuje se dio bolesnog crijeva nego se pristupa proktokolektomiji što znači odstranjivanju kompletnog debelog crijeva (za detalje vidjeti odjeljak „Kada se ulcerozni kolitis liječi kirurški?“ u poglavlju „Liječenje ulceroznog kolitisa“).

U Crohnoj bolesti tijekom operacije nastoji se odstraniti što je moguće manji dio crijeva jer je poznato da se u Crohnoj bolesti upalne promjene vraćaju na mjestu gdje je crijevo spojeno nakon operacije (za detalje vidjeti odjeljak „Kada se Crohnova bolest operira?“ u poglavlju „Liječenje Crohnove bolesti“).

LIJEČENJE ULCEROZNOG KOLITISA

Kako liječnik odabire lijekove kojima će liječiti bolesnika s ulceroznim kolitismom?

Ulcerozni kolitis liječi se u pravilu lijekovima, ali je u određenim situacijama potrebno i kirurško liječenje.

Najčešće su moguće komplikacije ulceroznog kolitisa nakupine upalne ili gnojne tekućine u trbuhu, razne infekcije, anemija, osteoporoza, pothranjenost, a kod djece zastoj u rastu.

Najčešće su manifestacije bolesti na drugim organima: promjene na zglobovima (artropatija, ankilozantni spondilitis), na koži (nodozni eritem, pioderma gangrenozum), na očima (episkleritis, uveitis) i na jetri (primarni sklerozirajući kolangitis, hepatitis, autoimune bolesti jetre).

Kako se liječi proktitis?

Već sam u uvodnom dijelu napomenula da se upala debelog crijeva ograničena samo na ravno crijevo ili rektum (rectus – lat. riječ koja znači ravan) označava medicinskim terminom „proctitis“ (slika 6).

Ako je upala rektuma blaga ili umjerena, može se liječiti samo lokalnom primjenom lijeka, tj. uvođenjem čepića aminosalicilata (Salofalk, Pentasa) ili klizme (Salofalk klizma) u čmar (anus). Kod proktitisa puno su efikasniji u liječenju čepići nego klizme jer se aktivna supstanca bolje rasprostire na mjestu upale.

Ako je proktitis težak, u liječenju se čepićima ili klizmi dodaju tablete aminosalicilata „na usta“ (latinski „per os“). Puna doza aminosalicilata (Salofalk, Pentasa, Asacol) za liječenje aktivne bolesti iznosi 4 gr./dan.

Kombinirano liječenje topičkim (čepić, klizma) i peroralnim (tablete) oblikom lijeka puno je efikasnije od samog liječenja tabletama. Za vrlo teške oblike upale rektuma mogu se dodati i kortikosteroidi na usta.

Kako se liječi ljevostrani kolitis?

Kad je upala proširena od rektuma na sigmoidno crijevo i silazno crijevo (latinski „colon sigmoideum“ znači zavojito crijevo, latinski „colon descendens“ znači silazno crijevo), takav oblik ulceroznog kolitisa naziva se „ljevostrani kolitis“.

Za liječenje blagog i srednje teškog ljevostranog kolitisa najbolje je koristiti kombinirano liječenje aminosalicilatima (topičko + peroralno).

Ako su simptomi teži, potrebno je u liječenje uključiti kortikosteroide na usta, a u slučaju izrazito teških simptoma potrebno je bolesnike bolnički liječiti kortikosteroidima koji se primjenjuju u venu (parenteralno).

Kako se liječi pankolitis?

Kad su upalne promjene u debelom crijevu proširene na čitavo debelo crijevo, taj oblik bolesti naziva se medicinski „pancolitis“ (latinska riječ „colitis“ označava upalu crijeva; grčka riječ „pan“ znači sav) (slika 7).

Kad su simptomi pankolitisa blagi ili srednje teški, gastroenterolog započinje liječenje kombinacijom aminosalicilata. Ako tijekom dva tjedna liječenja nema efekta ili su simptomima teži, liječnik će Vam dodati tablete kortikosteroida na usta.

Uvođenje kortikosteroida u terapiju također se preporuča onim bolesnicima čije se stanje pogoršalo za vrijeme uzimanja terapije održavanja remisije (mesalazin 2 grama/dan). Kod tih bolesnika ne treba odlagati uvođenje steroida jer može doći do teškog razbuktavanja bolesti.

U slučaju izrazito teških simptoma i znakova pankolitisa bolesnici moraju primati kortikosteroide u venu u bolnici i biti svakodnevno intenzivno praćeni kliničkim pregledom, laboratorijskim pretragama iz krvi i radiološkim snimanjem trbuha („rtg abdomena nativno“). Slikanje trbuha osobito je važno zato što se na taj način može registrirati širenje mišića crijeva koje nastaje kao posljedica teške upale, a može biti prvi znak teških komplikacija bolesti („toksični megakolon“) i prijeteće perforacije crijeva.

Je li moguće lijekovima trajno izlječiti ulcerozni kolitis?

Iako medicina danas raspolaže moćnim lijekovima koji mogu smanjiti ili potpuno smiriti upalu u crijevu, ne postoji način trajnog izlječenja ove bolesti.

Postoje različiti oblici aktivnosti bolesti pa neki bolesnici tek nekoliko puta u životu imaju aktivne simptome bolesti, ali ima i onih kod kojih su simptomi bolesti gotovo trajni.

Dugogodišnjim istraživanjima potvrđeno je da bolesnici s ulceroznim kolitisom trebaju trajno uzimati lijekove. Kad se bolest smiri, potrebno je uzimati minimalnu dozu lijeka (aminosalicilata) kako bi se spriječilo ponovno buđenje simptoma bolesti. Ta doza iznosi 2 gr. aminosalicilata na dan.

Kada se ulcerozni kolitis liječi kirurški?

Bolesnik s ulceroznim kolitisom može biti operiran hitno ili planirano (elektivno).

Koji su razlozi za hitnu operaciju bolesnika s ulceroznim kolitisom? To su:

1. toksični megakolon (komplikacija koja se razvija kod iznimno teškog oblika bolesti u kojoj se razvija opsežno proširenje mišića stijenke debelog crijeva, toksično stanje i sepsa),
2. fulminantni kolitis (brzi, žestoki nastup teške bolesti) koji ne reagira na primjenu

lijekova koji se primjenjuju u venu (kortikosteroidi kao što je Solu-Medrol, ciklosporin ili infliksimab),

3. perforacija debelog crijeva koja može nastati spontano zbog teške upale,
4. krvarenje koje se ne može kontrolirati drugim postupcima liječenja.

Osim hitnih razloga postoje i drugi razlozi zbog kojih bolesnika s ulceroznim kolitisom treba operirati. Te razloge nazivamo **elektivnim** jer ih liječnik planira u određenim situacijama u kojima procjenjuje da se bolesnik više ne može liječiti lijekovima, odnosno da su lijekovi za bolesnika previše rizični, a pružaju mu premalu korist.

Koji su elektivni razlozi zbog kojih gastroenterolog u konziliju s kirurgom može donijeti odluku o potrebi kirurškog liječenja bolesnika s ulceroznim kolitisom?

U prvom redu to je teška bolest koja je otporna (u medicinskoj terminologiji „refraktorna“) na primjenu standardnih lijekova kao što su kortikosteroidi (Medrol, Decortin), imunosupresivi (Imuran, Metotrexat) ili biološki lijekovi (Remicade).

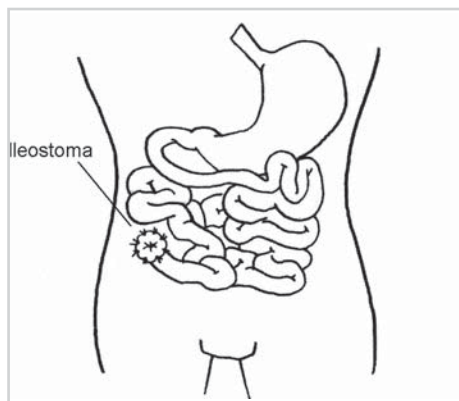
Drugo, operativno liječenje planira se u slučaju razvoja displazije (premaligna promjena na sluznici debelog crijeva koja se javlja tijekom dugogodišnje bolesti i ima potencijal razviti se u karcinom) i u slučaju razvoja karcinoma u ulceroznom kolitisu.

Treći razlog za planirani kirurški zahvat je, iako rijetko, teški zastoj u rastu kod djece koja boluju od ulceroznog kolitisa.

Kako se operiraju bolesnici s ulceroznim kolitisom?

Vrlo često bolesnici misle da je moguće operacijom odstraniti samo dio debelog crijeva koji je najjače zahvaćen upalom. To nije točno. Naime, operacija u slučaju bolesnika s ulceroznim kolitisom znači odstranjivanje čitavog debelog crijeva.

Takav operativni zahvat zove se **proktokolektomija**. Ranijih godina takva je operacija završavala oblikovanjem stome.



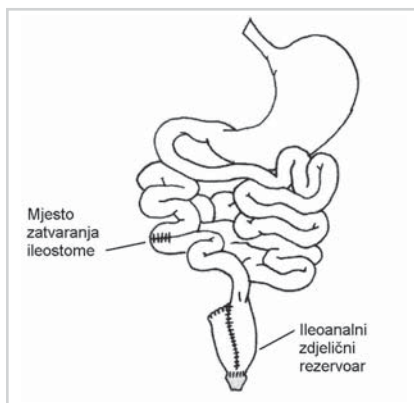
Slika br. 9 - Ileostoma

Što je uopće „stoma“? Riječ „stoma“ u grčkom jeziku znači otvor ili usta, a označava spoj između crijeva i trbušne stijenke gdje se pričvrsti vrećica u koju se skuplja sadržaj koji izlazi iz crijeva. Na taj su način operirani bolesnici ranije živjeli trajno sa stomom postavljenom u području ileuma (završnog dijela tankog crijeva). Takva se stoma stoga naziva ileostomom (slika 9).

Posljednjih godina kirurzi prakticiraju tehniku kojom nastoje učiniti kontinentnu operaciju, dakle operaciju kojom se stolica prazni na prirodni analni otvor.

Kontinentna operacija uključuje dva operativna zahvata. U prvoj operaciji odstranjuje se čitavo debelo crijevo, a od zadnjih 30 cm tankog crijeva (terminalnog ileuma) kirurg oblikuje rezervoar koji će kasnije služiti za zadržavanje stolice. Tako oblikovani rezervoar kirurg spaja na analni kanal (izlaz iz debelog crijeva), a s obzirom da spaja dio tankog crijeva (ileum) i anus (čmar) zove se ileoanalni zdjelični rezervoar ili „pouch“ (engleski vrećica). Nakon tako učinjene prve operacije bolesnik ima privremenu ileostomu na koju izlazi sadržaj iz crijeva dok šavovi kojima je oblikovan i spojen rezervoar u zdjelici sasvim ne zacijele.

Nakon otprilike šest mjeseci kirurg pristupa drugom operativnom zahvatu u kojem zatvara stomu u području tankog crijeva i tako uspostavlja kontinuitet kretanja i pražnjenja stolice na prirodni analni otvor (slika 10). Ponekad prođe i duže vrijeme do zatvaranja stome ako nastupe problemi cijeljenja ili upale sluznice zdjeličnog rezervoara.



Slika br. 10 - Ileoanalni zdjelični rezervoar

U slučaju teškog kolitisa koji zahtijeva hitnu operaciju često je zbog opsežnih upalnih promjena na tkivima i organima male zdjelice nemoguće u prvoj operaciji oblikovati zdjelični rezervoar. U tom slučaju odstranjuje se debelo crijevo jer je bolesnik životno ugrožen, ali pri tom kirurg ostavlja mali dio rektuma koji se zatvara slijepo (rectum in situ) ili napravi otvor na koži (mukozna fistula) kako bi se kasnije moglo, ako budu zadovoljeni uvjeti, pri-

stupiti drugoj i trećoj operaciji oblikovanja ileoanalnog zdjeličnog rezervoara i uspostave kontinuiteta crijeva i pražnjenja stolice na prirodni analni otvor. U međuvremenu, između operacija, intenzivno se liječi ostavljeni dio rektuma lokalno aminosalicilatima – primjenom Salofalk klizmi, Salofalk ili Pentasa čepića i antibioticima.

Je li bolesnik s ulceroznim kolitisom nakon operacije trajno izliječen?

Danas znamo da operacija ne znači i izlječenje od ulceroznog kolitisa. Zašto? Iz više razloga.

Najprije, oblikovani zdjelični rezervoar („pouch“) može razviti poseban tip upale („pouchitis“). Takva upala može biti akutna i javlja se u otprilike 50% bolesnika, ali se kasnije uglavnom postupno povlači. Nažalost, upala zdjeličnog ileoanalnog rezervoara može biti i kronična i stoga povremeno ili trajno zahtijevati liječenje lijekovima kojima se inače liječi ulcerozni kolitis. Sama operacija tehnički je vrlo zahtjevna procedura, čak i u rukama kirurga koji je ekspert za upalne bolesti crijeva pa ponekad nije moguće izbjeći da se dio sluznice rektuma ne može kompletno odstraniti iznad analnog kanala. Takav ostatak rektalne sluznice naziva se „cuff“, a tip upale koji se na tom mjestu razvija „cuffitis“ koji također zahtjeva dodatno liječenje.

Ovo su dva razloga lokalnih komplikacija zbog kojih ne možemo reći da je liječenje ulceroznog kolitisa nakon operacije zauvijek završeno, a s obzirom da je ulcerozni kolitis imunološki poremećaj čitavog organizma, nakon operacije, iako vrlo rijetko, mogu se javljati i upalne promjene na drugim organima, osobito na zglobovima, koje također zahtijevaju liječenje medikamentima (aminosalicilati, kortikosteroidi, imunosupresivi).

LIJEČENJE CROHNOVE BOLESTI

Kako se pristupa liječenju različitih oblika Crohnove bolesti?

Pri odabiru lijeka ključno je, kao i kod ulceroznog kolitisa, procijeniti osnovne karakteristike bolesti: aktivnost (blaga, umjerena, teška), lokalizaciju i opseg bolesti, tip bolesti (upalni, stenozirajući, fistulirajući) te dotadašnji tijek bolesti, odgovor na liječenje i eventualne komplikacije bolesti.

Procijeniti težinu bolesti kod Crohnove bolesti mnogo je kompleksnije nego kod ulceroznog kolitisa jer može biti zahvaćen bilo koji dio probavne cijevi. Prije započinjanja liječenja potrebno je procijeniti aktivnost bolesti laboratorijskim markerima upalne aktivnosti

(CRP, SE, fibrinogen) i isključiti infekcije.

Najčešće mjesto upale u crijevu završni je dio tankog crijeva (terminalni ileum). Najbolji izbor lijekova za tu lokalizaciju je budesonid, klasični kortikosteroidi za teži oblik i potom imunosupresivi i biološki lijekovi. Ako nema odgovora na medikamentnu terapiju, potrebno je razmotriti kirurški zahvat. U slučaju aktivne Crohnove bolesti u debelom crijevu primjenjuju se kortikosteroidi, a samo u slučaju blage bolesti aminosalicilati. Ako se simptomi brzo vraćaju, dodaju se imunosupresivi i/ili biološka terapija.

Ako je bolešću zahvaćeno veliko područje tankog crijeva (jejunum), bolesnik se liječi steroidima, često se dodaju i imunosupresivi, a kod refraktornih oblika i biološka terapija. Kod blagih oblika bolesti tankog crijeva dovoljna je enteralna prehrana. Perianalna bolest vrlo je zahtjevna za terapiju i uvijek se kombinira kirurški i medikamentni pristup (antibiotici, azatioprin, infliksimab, adalimumab).

Kada se Crohnova bolest operira?

Odluku o kirurškom liječenju Crohnove bolesti liječnik donosi samo onda kad lijekovima nije moguće ni na koji način smiriti bolest ili su se pak razvile komplikacije bolesti koje zahtijevaju kirurško liječenje. Naime, kirurško odstranjivanje bolesnog dijela crijeva ne predstavlja u pravom smislu liječenje Crohnove bolesti jer su rezultati brojnih medicinskih istraživanja pokazali da se upala vraća i to najprije na mjesto spajanja resektiranog crijeva, iznad „anastomoze“ (latinski „anastomosis“ znači spoj).

Tijekom života oko 80% bolesnika s Crohnovom bolešću bude barem jednom operirano, a brzina kojom se upala vraća nakon kirurškog zahvata je individualna i ne možemo je unaprijed predvidjeti za pojedinog bolesnika. Ipak, znamo iz kliničkih studija praćenja operiranih bolesnika da neki vrlo brzo dožive recidiv, već nakon godinu dana poslije operacije, a neki dugi niz godina ostaju bez simptoma bolesti.

Od ukupnog broja operiranih, prosječno 10-15% bolesnika godišnje razvije recidiv bolesti i potrebu za ponovnim kirurškim zahvatom. Dakle kirurški zahvat za bolesnike s Crohnovom bolešću praktički je rezerviran samo za bolesnike koji razvijaju komplikacije bolesti ili ne reagiraju na lijekove ili ih ne podnose.

Glavni razlozi za operaciju su zastoj gibanja (peristaltike) crijeva zbog opsežnog suženja crijeva (opstrukcija ili ileus), perforacija crijeva, teško krvarenje u crijevu, apsces (nakupina gnoja) u trbuhu i fistule (kanal koji nastaje između stijenke upaljenog crijeva i kože ili između crijeva i okolnih organa).

Kako se operira Crohnova bolest?

Kirurg se u pristupu bolesniku s Crohnovom bolesti služi dvjema procedurama: prva je resekcija, a druga strikturoplastika.

Resekcija podrazumijeva odstranjivanje određenog suženog dijela bolesnog crijeva nakon kojeg kirurg spaja krajeve crijeva šavovima, odnosno formira anastomozu (latinska riječ „anastomosis“ znači spoj). Kirurg uvijek kod resekcije nastoji odstraniti najmanju moguću dužinu crijeva kako bi se izgubila što je moguće manja površina za apsorpciju hranjivih tvari i vode. U slučaju kad operacija završava uspostavljanjem anastomoze crijeva, kod bolesnika stolica normalno prolazi probavnom cijevi i fiziološki izlazi kroz anus. Međutim, postoje određene situacije kad kirurg ne smije spojiti crijevo nakon što je odstranio bolesni dio, nego mora oblikovati „stomu“ (molim vidjeti objašnjenje u poglavlju „Liječenje ulceroznog kolitisa“).

Na ovu varijantu operacije kirurg se odlučuje uglavnom u dvjema situacijama. Prva je ona u kojoj je došlo do stvaranja manje ili veće nakupine gnoja u trbuhu (apsces) i upale potrušnice i/ili sepse pa se stoga u stanju upale u trbuhu ne smije spojiti crijevo.

Druga najčešća situacija u kojoj kirurg ne smije odmah spojiti resecirano crijevo je izrazito proširenje crijeva koje je bilo posljedica dugotrajnih smetnji peristaltike (kretanja) crijeva i stoga nije moguće kvalitetno spojiti resecirane krajeve crijeva. Tim pristupom omogućava se crijevu da mjesto koje je nakon resekcije spojeno šavovima postupno i kvalitetno zacjeljuje, bez komplikacija poput popuštanja anastomoze i stvaranja postoperativne fistule koja se otvara u trbušnu šupljinu ili na kožu.

Suženje crijeva ponekad, kad nije prisutna upala, kirurg rješava **strikturoplastikom** – postupkom kojim proširuje crijevo na tom mjestu na način koji ne dovodi do skraćanja crijeva. Ponekad je moguće i endoskopskom dilatacijom balonom barem na neko vrijeme riješiti problem slabe prohodnosti kratkog suženog segmenta u crijevu.

U slučaju teške perianalne bolesti koja se komplicira gnojnom kolekcijom u maloj zdjelici i septičkim zbivanjima u organizmu ili u slučaju neefikasnosti liječenja imunosupresivima (azatioprin, infliksimab, adalimumab) potrebno je kirurški intervenirati postavljanjem stome u području sigmoidnog dijela debelog crijeva. Uglavnom je stoma privremena, ali u slučajevima pridružene komplikacije poput dugačkog neprohodnog suženja analnog kanala i/ili rektuma ponekad je potrebno stomu postaviti trajno.

Zato je vrlo važno naglasiti potrebu za intenzivnim liječenjem perianalnih fistula i stenoza u crijevu endoskopskom dilatacijom crijeva kako bi se spriječila potreba za trajnim kirurškim rješavanjem problema operacijom odstranjivanja rektuma i postavljanja trajne stome u području debelog crijeva.

U svakom slučaju, u liječenju upalnih bolesti crijeva često je potreban timski pristup gastroenterologa i kirurga u rješavanju komplikacija bolesti.

UMJESTO ZAKLJUČKA

Dragi bolesnici!

Čast mi je što sam dobila poziv od Hrvatskog udruženja za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis da pišem o liječenju upalnih bolesti crijeva.

Posljednjih dvanaest godina, otkako kao specijalist radim u Zavodu za gastroenterologiju KBC Rebro, svakodnevno liječim bolesnike s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom. Pri tom sam imala sreću učiti o upalnim bolestima crijeva od svog mentora, profesora Vucelića, i na tome sam mu iskreno zahvalna.

U isto vrijeme, paralelno sa stjecanjem novih znanja o modernim lijekovima i principima liječenja na internacionalnim sastancima IBD stručnjaka i iz medicinske literature, mnogo sam naučila upravo od svojih bolesnika iz njihovih iskustava i osobnih doživljaja bolesti koje su iskreno sa mnom podijelili.

Znam da bolovati od Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa nije lako ni jednostavno. Stoga Vam **preporučujem da otvoreno razgovarate sa svojim liječnikom** o prirodi svoje bolesti. Postavljajte mu pitanja koja Vas zanimaju i aktivno sudjelujte u odluci o liječenju svoje bolesti jer je to za Vas korisno! Uspostavljanje odnosa povjerenja između bolesnika i liječnika iznimno je važno i u tome se trebaju potruditi obje strane. Neka Vas u tome ne obeshrabri i ne povrijedi prevelika užurbanost u bolnici, koja je nažalost ponekad posljedica mnoštva obveza koje liječnik mora obavljati u isto vrijeme.

Svakako uzimajte redovito propisanu terapiju jer upalna bolest crijeva bez kontrole može dovesti do opsežnih i kompliciranih kirurških zahvata čije su posljedice često teško popravljive. Nemojte samoinicijativno smanjivati dozu lijekova i nemojte prekidati terapiju kojom se održava remisija vaše bolesti jer se na taj način izlažete riziku ozbiljnog pogoršanja bolesti.

Važno je da dolazite na redovite kontrole gastroenterologu, a u međuvremenu budite u pažljivom kliničkom i laboratorijskom praćenju svojih liječnika opće i obiteljske medicine, osobito zbog eventualnih nuspojava lijekova.

U slučaju iznenadnog pogoršanja simptoma bolesti (intenzivni bolovi u truhu, visoka tjelesna temperatura, povraćanje) nemojte trošiti vrijeme tražeći način da dođete do gastroenterologa koji Vas inače liječi, nego se odmah javite u Hitnu službu bolnice kojoj pripadate kako bi se isključile komplikacije bolesti koje je potrebno brzo riješiti.

Vjerujem da činjenica da imate kroničnu i, još za sada, neizlječivu bolest, mijenja Vaš doživljaj svijeta. Ali sigurna sam da je osobno prihvaćanje bolesti koje se mora dogoditi i u srcu i u razumu bolesnika, ali i njihovih najbližih, presudno za uspjeh smirivanja aktivnosti bolesti.

Zato na svaki način nastojte ostati pozitivni i konstruktivni i u fazama pogoršanja bolesti jer time značajno doprinosite uspjehu liječenja lijekovima! Osim toga, dopustite svojim roditeljima, drugim članovima obitelji i bliskim prijateljima da Vam ponude podršku jer, iako je dakako Vama samima najteže nositi bolest, sjetite se da i oni nose svoj dio...

I na kraju, nadam se da će vam ova brošura biti od koristi.

Srdačno,

Silvija Čuković-Čavka

LITERATURA

Biancone L, Michetti P, Travis S, et al. **European evidence based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations.** JCC 2008;2(1):63-92.

Caprilli R, Gassul MA, Eschar JC, et al. **European evidence based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations.** Gut 2006;i36-i58.

Clark M, Colombel JF, Feagan BC et al. **American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease,** June 21-23, 2006. Gastroenterology 2006;133(1):312-339.

Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. **European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease.** JCC 2009;3(2):47-91.

Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. **Biological Therapies for Inflammatory Bowel Diseases**. Gastroenterology 2009;136:1182-1197.

Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. **Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease**. Inflamm Bowel Dis 2009;15(9):1295-301.

Travis SPL, Stange EF, Lemann M, et al. **European evidence based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management**. Gut 2006;55:i16-i35.

Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. **Treatment of severe steroid refractory ulcerative colitis**. World J Gastroenterol. 2008;14(36):5508-11.

Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. **Adalimumab in Crohn's disease**. Biologics 2007;1(4):355-65.

Vucelić B, Čuković-Čavka S. **Upalne bolesti crijeva**. Medicus 2006; 15(1):53-62.

POPIS SLIKA

Slika 1: Prikaz probavne cijevi

Slika 2: Upalne promjene u Crohnovoj bolesti (endoskopski nalaz)

Slika 3: Prikaz upalom zahvaćenih dijelova crijeva u Crohnovoj bolesti (označeni sivom bojom)

Slika 4: Upalom promijenjen rektum u ulceroznom kolitisu (endoskopski nalaz)

Slika 5: Dijelovi debelog crijeva

Slika 6: Proktitis (dio crijeva označen sivom bojom)

Slika 7: Pankolitis (opseg upalnih promjena označen sivom bojom)

Slika 8: Drenaža perianalne fistule setonom

Slika 9: Ileostoma

Slika 10: Ileoanalni zdjelični rezervoar

IMPRESSUM

Autor teksta: **Dr.sc. Silvija Čuković – Čavka, dr.med.**

Recenzent: **Prof.dr.sc. Boris Vucelić, dr.med.**

Dizajn naslovnice: **Manu – kreativna radionica d.o.o.**

Izrada po projektu: „**Terapija upalnih bolesti crijeva**“

Voditelji projekta: **Željko Gardlo
Perica Lajšić
Iva Savanović**

Izdavač: **Hrvatsko udruženje za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis**

Grafička priprema i tisak: **Dizajn studio Ringeis d.o.o.**

Donatori projekta: **Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi
ABBOTT LABORATORIES d.o.o.**

© HUCUK 2010.