

Liječenje Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa



Liječenje Crohnove bolesti
i ulceroznog kolitisa

HRVATSKO UDRUŽENJE ZA CROHNOVU BOLEST
I ULCEROZNI KOLITIS
CROATIAN CROHN'S AND
ULCERATIVE COLITIS ASSOCIATION

HRVATSKO UDRUŽENJE ZA CROHNOVU BOLEST
I ULCEROZNI KOLITIS
CROATIAN CROHN'S AND
ULCERATIVE COLITIS ASSOCIATION



LIJEČENJE ULCEROZNOG KOLITISA I CROHNOVE BOLESTI

(brošura za bolesnike)

Drugo, dopunjeno izdanje

Doc. dr.sc. Silvija Čuković-Čavka, dr.med.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

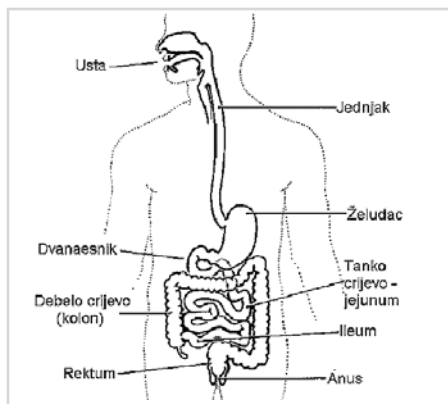
*Posvećujem ovu brošuru svima koje hrabro žive s upalnom bolesti crijeva
i strpljivo rade kako bi ostvarili svoje snove,
a u isto vrijeme svojim primjerom potiču mnoge činiti dobro...*

SADRŽAJ:

UVOD	4
OPĆI PRINCIPI LIJEČENJA UPALNIH BOLESTI CRIJEVA	8
Koji se lijekovi primjenjuju u liječenju upalnih bolesti crijeva?	8
Što su aminosalicilati?	9
Što su glukokortikoidi?	9
Što su imunosupresivi?	11
Što su antibiotici?	14
Što su biološki lijekovi?	14
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
Da li je moguće trajno izlječiti ulcerozni kolitis?	23
Kad se ulcerozni kolitis liječi kirurški?	23
LIJEČENJE CROHNOVE BOLESTI	27
Kako se pristupa liječenju različitih oblika Crohnove bolesti?	27
Kad se Crohnova bolest operira?	27
UMJESTO ZAKLJUČKA	29
LITERATURA	31
POPIS SLIKA	31

UVOD

Upalne bolesti crijeva ili „IBD“ kako se prema engleskoj riječi „**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 razlikuju se tradicionalno tri bolesti: **Crohnova bolest**, **ulcerozni kolitis** i **intermedijarni kolitis**.



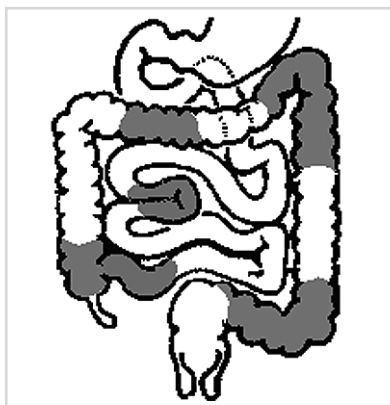
Slika br. 1 - prikaz probavne cijevi

Crohnova bolest dobila je ime po američkom liječniku Burillu Crohnu koji ju je otkrio 1931. godine. Upalne promjene u Crohnovoj 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, vried) 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 6). To je dio debelog crijeva koji se spaja s završnim dijelom tankog crijeva koji se zove „terminalni ileum“ (slika 1).

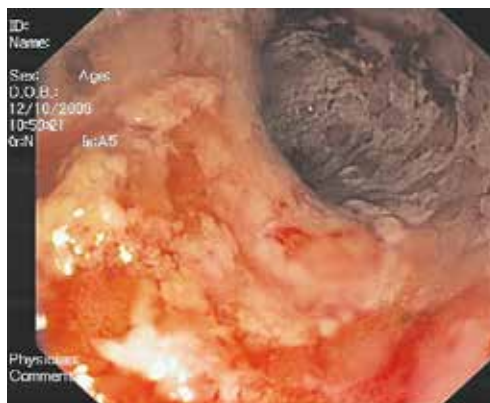


Slika br. 2 - Crohnova bolest (endoskopski prikaz)



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

Ovisno o tome koji dio crijeva je zahvaćen bolešću, razlikuju se četiri različita osnovna oblika bolesti: **proktitis** (kad upala zahvaća samo rektum) (slika 6), **lijevostrani kolitis** (kad upala zahvaća lijevi dio debelog crijeva: rektum, sigmoidni dio, silazni kolon), **ekstenzivni kolitis** (kad upala zahvaća debelo crijevo iznad lijenalne fleksure odnosno zavoja debelog crijeva smještenog ispod slezene) i **pankolitis** (kad upala zahvaća čitavo debelo crijevo (slika 7). **Intermedijarni kolitis** je oblik 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.

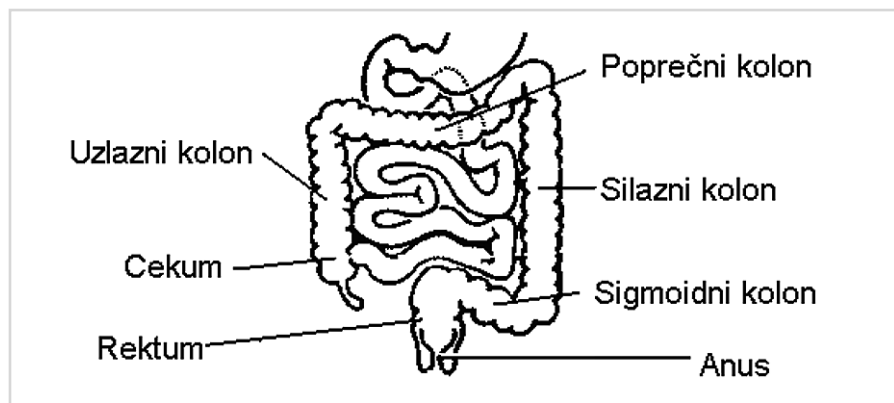


Slika br. 4 - Ulcerozni kolitis (endoskopski nalaz)

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 čimbenika iz okoliša. Širom svijeta intenzivno se istražuju promjene na genima bolesnika i

Štetni čimbenici iz okoliša koji bi mogli dati odgovor na pitanje kako nastaju upalne bolesti crijeva. Zadnjih godina se smatra da središnju ulogu u nastanku upale u crijevu igraju bakterije koje se nalaze u crijevu čovjeka tzv. mikrobiota. Otkriveno je mnoštvo promjena na genima koje se mogu povezati s nastankom bolesti, a do sada jedini sigurno dokazani čimbenik rizika za nastanak i lošu prognozu bolesti iz okoliša je 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 primjećene razlike u izlučivanju određenih tvari imunosnog sustava pojedinog bolesnika, a koje se objektivno mogu mjeriti u krvi, stolici ili tkivu crijeva.



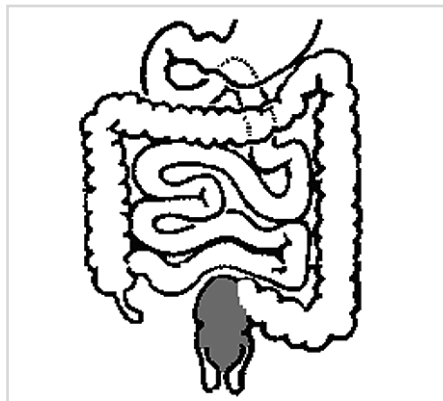
Slika br. 5 - dijelovi debelog crijeva

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

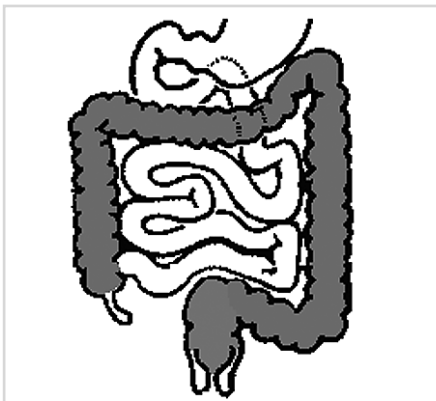
Upalne bolesti crijeva su za bolesnike ponekad vrlo iscrpljujuće i uzimaju mnogo životne energije, ali, kad se uspije smiriti upalna aktivnost bolesti, s ovim bolestima može se živjeti i kvalitetno i dobro. Kako uspjeh liječenja zaista ne ovisi samo o lijekovima i liječniku nego i o Vašem znanju o bolesti i aktivnom sudjelovanju u postupku odabira lijeka i 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 pokušati obrazložiti glavne principe liječenja upalnih bolesti crijeva. U nekim fazama bolesti potrebno je pristupiti liječenju i kirurškim tehnikama. No, najprije ću opisati lijekove koji se upotrebljavaju u suvremenom liječenju upalnih bolesti crijeva, njihovu moguću učinkovitost 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 ste već sasvim usvojili latinske nazive, ali za one kojima je tek nedavno postavljena dijagnoza nastojat ću ih obrazložiti i objasniti jednostavnim riječima kako bi mogli točnije razumjeti tijek svoje bolesti i liječenja.

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



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



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

OPĆI PRINCIPI 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 liječnik specijalista gastroenterolog pri odabiru lijeka, osim znanja o principima liječenja ovih bolesti (npr. „ECCO guidelines“ – Preporuke Europskog udruženja za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis) analizira sljedeće karakteristike bolesti konkretnog bolesnika: lokalizaciju (mjesto upale u organizmu), proširenost bolesti u crijevu (ekstenziju) i aktivnost bolesti. Liječnik traži za novonastalim komplikacijama i pridruženim manifestacijama bolesti na drugim organima i organskim sustavima koje mogu utjecati na odabir lijeka. I tek nakon detaljne analize stanja bolesti liječnik se odlučuje za određenu vrstu lijeka. Aktivnost bolesti se procjenjuje prema kliničkim simptomima, laboratorijskim nalazima, nalazu endoskopske pretrage crijeva, a u novije vrijeme se preporuča i pregled ultrazvukom 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 čimbenici važni za procjenu odabira vrste liječenja su 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. Specijalista 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. S druge strane, Vaš obiteljski liječnik iznimno je važan u procesu liječenja, praćenja određenih mogućih nuspojava i ranog prepoznavanja eventualnih komplikacija bolesti.

Koji se lijekovi primjenjuju u liječenju upalnih bolesti crijeva?

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

1. Aminosalicilati: sulfasalazin (Sulfasalazin, Salazopyrin) i mesalazin (Salofalk, Pentasa)
2. Glukokortikoidi: prednisonol (Decortin), metilprednisonol (Medrol, Solu-Medrol) i budesonid (Budosan, Cortiment)
3. Imunosupresivi: azatioprin (Imuran), metotreksat (Metotrexat) i ciklosporin (Sandimmune, Neoral)
4. Biološki lijekovi: infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), golimumab (Simponi), vedolizumab (Entyvio), ustekinumab (Stelara)
5. Antibiotici: ciprofloksacin (Ciprinol, Ciprobay) i metronidazol (Medazol)

Što su aminosalicilati?

Aminosalicilati su osnovni 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, a to znači da 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 sprečavanju 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 doza **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 kad se dobro osjećaju, potpuno je 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 za liječenje gornjih dijelova probavne cijevi (dvanaesnik, jejunum). Uz sulfasalazin važno je redovito uzimati folnu kiselinu (Folacin).

Što su glukokortikoidi?

Prirodni glukokortikoidi su hormoni koje proizvodi kora nadbubrežne žlijezde, jednog malog, ali vrlo važnog organa za održanje života. Imaju brojne fiziološke funkcije koje su neophodne za održavanje ravnoteže izmjene tvari u organizmu, rasta i života pod različitim uvjetima stresa. Glukokortikoide koje upotrebljavamo u liječenju bolesnika sintetski su proizvodi farmaceutske industrije, proizvedeni prema njihovoj prirodnoj kemijskoj formuli. Glukokortikoidi su značajni za liječenje mnogih bolesti pa tako i kroničnih upalnih bolesti crijeva (Decortin, Medrol, Solu-Medrol, Budosan, Cortiment).

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

padaju u skupinu lijekova koji potiskuju odgovor imunosnog, dakle obrambenog sustava i zato se zovu i imunosupresivni lijekovi. Dapače, glukokortikoidi su najstariji imunosupresivni lijekovi. Izdvojila sam ih iz grupe klasičnih imunosupresivnih lijekova (azatioprin, metotrexat, ciklosporin) jer se u liječenju upalnih bolesti crijeva upotrebljavaju u aktivnoj fazi bolesti, a nisu učinkoviti u održavanju remisije bolesti. Osim što smiruju kliničke simptome nažalost nemaju značajan potencijal cijeljenja upalnih promjena crijeva. Glukokortikoidi potiskuju upalni proces na različitim nivoima odnosno djeluju na upalne molekule, a osobito snažno su 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 glukokortikoida. Najčešće nuspojave glukokortikoida su 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 (katarakta) oka.

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

Glukokortikoidi 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 se počinje s dozom od 0,75 do 1mg/kg tjelesne težine. S uspostavom pozitivnog kliničkog odgovora doza lijeka se postupno smanjuje, obično svakih tjedan dana za 5 mg. Liječenje glukokortikoidima u aktivnoj fazi bolesti ne bi trebalo trajati duže od tri mjeseca. Nikad se ne smije naglo prekinuti uzimanje glukokortikoida jer mogu nastati štetne posljedice za organizam. Nažalost, glukokortikoidi u gotovo 30% bolesnika ne dovode 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 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 Vaša bolest pogorša brzo, unutar tri mjeseca nakon ukidanja steroida („rani relaps“) Vaša bolest se definira kao „steroid-ovisna“ i tada znamo da glukokortikoid 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 slučaju je azatioprin (Imuran). Produžavanje liječenja Vaše bolesti malim dozama glukokortikoida omogućava razvijanje raznih nuspojava.

Kako se uz glukokortikoide može smanjiti gustoća kostiju treba paziti na nadoknadu kalcija i D vitamina, a u slučajevima teže osteoporoze potrebni su i dodatni, snažniji lijekovi. Osim toga, dispepsija kod bolesnika s upalnom bolesti crijeva potencirana lijekovima koje bolesnik uzima za liječenje osnovne bolesti, često zahtjeva dužu terapiju inhibitorom protonske pumpe.

Budesonid (Budosan, Cortiment) zbog razlike u metaboliziranju lijeka od klasičnih glukokorti-

koida (Decortin, Medrol, Solu-Medrol) ima značajno manje nuspojave i stoga ima prednost za neke oblike upalne bolesti crijeva.

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 djelovanjem Imuran poremeti strukturu 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 tako da smanjuje 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 kroz duže vrijeme u remisiju i tako ukinuti potrebu za uzimanjem glukokortikoida. Iznimno važan učinak primjene azatioprina u liječenju upalnih bolesti crijeva je potencijal lijeka da zacijeli upalne promjene u crijevu. Kako je korisnost lijeka u kliničkoj praksi nedvojbeno jer se koristi već dugi niz godina, dobro mu 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) i 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. Danas se 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 se preporuča učiniti bolesniku prije primjene azatioprina, a navedeni test može se učiniti u našem Laboratoriju za farmakogenetiku.

Kad upalne bolesti crijeva treba liječiti azatioprinom?

1. kad je bolest otporna na glukokortikoide;
2. kad bolest postane ovisna o kortikoidima što znači da se doza lijeka ne može smanjiti ispod 15 mg, a da se ponovno simptomi ne pogoršaju;

3. kad je bolest teška i zahvaća veliki dio tankog i/ili debelog crijeva;
4. kad se u toku godine pojave dva relapsa koja zahtijevaju liječenje glukokortikoidima;
5. kad se nakon liječenja glukokortikoidima pojavi rani relaps što znači pogoršanje bolesti unutar tri mjeseca od prekida uzimanja glukokortikoida.

Azatioprin se u početku uglavnom uzima u kombinaciji s glukokortikoidima zato što sporo djeluje. Naime za nastup djelovanja azatioprina treba proći gotovo najmanje 3 mjeseca, a kod nekih bolesnika čak i 6 mjeseci. Stoga u tom međurazdoblju liječnik treba postupno smanjivati dozu glukokortikoida 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 trbuhu;
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 trbuhu, 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 je nuspojava koja zahtjeva ukidanje Imurana.

Zabrana korištenja azatioprina za te bolesnike vrijedi doživotno. Povišene vrijednosti jetrenih testova, ako su manjeg intenziteta zahtijevaju smanjenje doze Imurana, 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 bolesniku kontrolirati jednom tjedno kompletnu krvnu sliku i jetrene testove (bilirubin, ALP, GGT, AST, ALT). Ako su nalazi redovito uredni bolesnici nastavljaju kontrolirati ove laboratorijske pretrage jednom mjesečno ili rjeđe kroz prvu godinu 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, smanje samoinicijativno dozu lijeka i na taj način se izlažu daljnjem pogoršanju bolesti, ali i mogućim nuspojavama lijeka, a bez mogućnosti postizanja pozitivnog učinka na upalnu aktivnost crijeva. Na taj način bolesnik šteti samom sebi jer se širenjem upale razvijaju komplikacije i gubi dragocjeno vrijeme u kojem se može zaustaviti bolest primjenom nekog drugog, snažnijeg 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 kad se postigne remisija (mirna faza) bolesti jer je upravo nužna za održavanje mirne faze bolesti.

U praćenju bolesnika dok uzimaju azatioprin važnu ulogu ima i određivanje metabolita ovog lijeka u krvi (6-TG i 6-MMP). Navedeni test se od početka 2017. godine može učiniti u laboratoriju KBC-a Zagreb. Naime, određivanje metabolita azatioprina u krvi može liječniku pomoći kako bi se utvrdio razlog zašto je bolest aktivna unatoč uzimanju azatioprina. Razlozi mogu biti višestruki: neuzimanje lijeka redovito, premala ili prevelika doza lijeka, poremećaj metabolizma lijeka ili razvoj nuspojava.

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 kroz 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 ili tableta.

Praćenje laboratorijskih nalaza jednako je kao i za azatioprin, a moguće nuspojave su toksičnost koštane srži, i rijetko, poremećaj jetre ili pluća. Uz metotreksat obavezno je uzimati prema uputi liječnika folnu kiselinu (Folacin).

Ciklosporin

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

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

čenje bubrega. Zbog toksičnosti se vrlo rijetko upotrebljava otkako imamo na raspolaganju infliksimab za liječenje akutnog teškog ulceroznog kolitisa.

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 kojeg 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, perianalnih fistula i postoperativno u bolesnika kojima je tijekom kirurškog zahvata oblikovan spoj između tankog i debelog crijeva (ileokolonička anastomoza). Antibiotici se mogu primjenjivati vrlo dugo, ali uz pažljivo praćenje mogućih nuspojava. Najčešća nuspojava metronidazola je metalan okus u ustima. Važna nuspojava je 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 biološku funkciju određene upalne tvari koja se izlučuje tijekom upalnog procesa u organizmu. Monoklonska protutijela su jedna od važnih vrsta bioloških lijekova jer su proizvedeni modernim tehnikama, a u organizmu prepoznaju ciljano specifične bjelančevine i za njih se vežu. Biološki lijekovi su vrlo snažni, a djeluju tako da potiskuju izlučivanje neke upalne tvari ili sprečavaju njezino djelovanje. Skupinu biološki sličnih lijekova (biosimilari) čine biologici koji su slični originalno patentiranim lijekovima, a dolaze na tržište kad referentnom lijeku istekne patent koji je vremenski ograničen.

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

U Hrvatskoj su registrirani sljedeći biološki lijekovi za liječenje upalnih bolesti crijeva: infliksimab (Remicade i biosimilari Inflectra i Remsima), adalimumab (Humira), golimumab (Simpioni), vedolizumab (Entyvio) i ustekinumab (Stelara). Svi navedeni lijekovi nalaze se na Listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, a njihovi primjenu, na prijedlog liječnika specijaliste gastroenterologa odobrava Povjerenstvo za lijekove u bolnici u kojoj se bolesnik liječi.

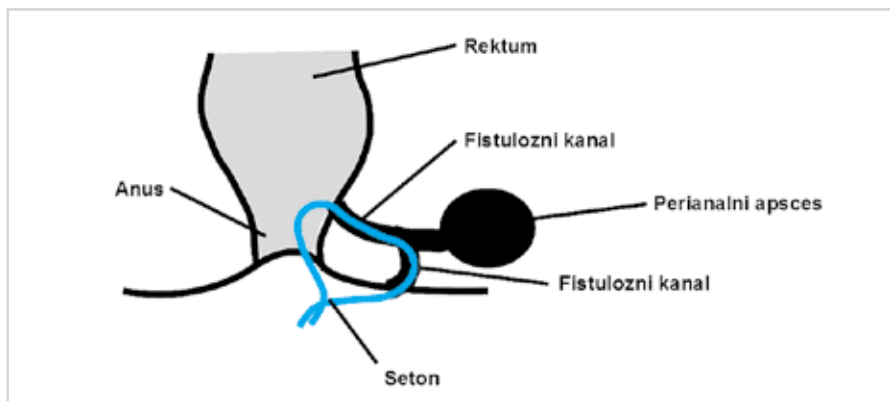
Infliksimab i biosimilari infliksimaba (tvornička imena – Remicade i Inflectra, Remsima) su protutijela usmjerena prema jednoj od najvažnijih upalnih bjelančevina koja sudjeluje u upalnim procesima u tijelu čovjeka, tzv. čimbeniku tumorske nekroze ili „tumor nekrosis faktoru-alfa“. Za oznaku ovog upalnog medijatora odnosno citokina najčešće se upotrebljava

skraćenica TNF-alfa. Prema sastavu, infliksimab je kimeričko protutijelo što znači da je bjelanjčina sastavljena od dva dijela, jedan dio je mišjeg porijekla, a drugi humanog.

Kad se primjenjuje infliksimab?

Infliksimab se koristi za liječenje Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, a primjenjuje se u bolesnika koji imaju srednjeteški ili teški oblik bolesti koja je otporan na primjenu klasičnih imunosupresiva (azatioprina i/ili metotreksata) ili ovisan o glukokortikoidima što znači da bolesnik ne može prekinuti liječenje glukokortikoidom bez vraćanja simptoma bolesti.

Infliksimabom se također liječe bolesnici koji ne podnose glukokortikoide, azatioprin ili metotreksat. Infliksimab je osobito važan i za liječenje fistulirajućeg oblika bolesti. U slučaju fistulirajuće bolesti vrlo je važno prije započinjanja terapije biološkim lijekovima isključiti MSCT-om postojanje apsesne 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 način je održana drenaža upalnog sadržaja i omogućeno postupno cijeljenje biološkim lijekom čitavom dužinom fistuloznog kanala. Biološki lijekovi su također 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 jedinici za aplikaciju bioloških lijekova u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine kroz jedan ili dva sata.

Tijekom aplikacije i dva sata nakon nje prati se stanje bolesnika. 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 protutijelo kimeričko može potaknuti nastanak novih protutijela u organizmu bolesnika i tako potencirati razvoj alergijskih reakcija ili s vremenom gubitka odgovora na lijek zbog imunogeničnosti. Stoga se zbog bolje učinkovitosti preporuča paralelno uz infliksimab barem 6 mjeseci liječiti bolesnike imunosupresivom tipa azatioprina ili metotreksata, a u nekih bolesnika i dulje. Ipak, u zadnje vrijeme, zbog opreza po pitanju povećanog rizika za razvoj maligne bolesti limfnih čvorova, moguće je lijek primijeniti, a osobito kod djece i mladih ljudi, kao monoterapiju. U slučaju pojave gubitka odgovora na lijek može se smanjiti interval primjene lijeka na 6 odnosno 4 tjedna razmaka ili povisiti doza lijeka na 10 mg/kg TT. Ako je ikako moguće preporuča se odrediti koncentracija lijeka i novih protutijela nastalih u organizmu kao reakcija na primjenu anti-TNF lijeka te ovisno o rezultatima promijeniti režim primjene lijeka, dodati imunomodulator ili zamijeniti lijek drugim, potencijalno učinkovitijim koji djeluje drugim mehanizmom djelovanja. Infliksimab se koristi i za liječenje ulceroznog kolitisa, u istoj dozi i prema istom protokolu liječenja kao i za Crohnovu bolest.

Adalimumab (tvorničko ime lijeka - Humira) je sljedeći lijek iz skupine blokatora upalne tvari TNF-alfa čija primjena smiruje upalni proces u bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom.

Kada se primjenjuje Humira?

Humira je prema sastavu i svom djelovanju također anti-TNF protutijelo. Razlikuje se prema infliksimabu u dvije ključne karakteristike. Prvo, adalimumab je ljudsko monoklonsko protutijelo, proizvedeno na kulturama stanica. Drugo, lijek se ne primjenjuje u venu kao infliksimab nego se primjenjuje u obliku supkutanih injekcija u kožu trbuha. Humirom se liječi Crohnova bolest i ulcerozni kolitis prema sljedećem protokolu: 1. doza od 160 mg, potom 2. doza nakon 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. U slučaju pojave gubitka odgovora na lijek, adalimumab se može primjenjivati i prema intenziviranom protokolu jednom tjedno 40 mg supkutano.

Golimumab (tvornički naziv lijeka – Simponi) je humano anti-TNF monoklonsko protutijelo koje se upotrebljava za liječenje ulceroznog kolitisa u bolesnika koji nisu adekvatno odgovorili na terapiju glukokortikoidima ili azatioprinom odnosno u slučaju nepodnošenja ili kontraindikacija za njihovu primjenu. Golimumab se primjenjuje supkutano. Prva doza iznosi 200 mg, a nakon dva tjedna druga koja iznosi 100 mg. Nakon toga se nastavlja terapija svaka četiri tjedna - bolesnicima teškim 80 kg ili više aplicira se 100 mg, a lakšim od 80 kg primjenjuje se 50 mg supkutano.

Što se može postići primjenom anti-TNF-lijekova?

Anti-TNF lijekovi su snažni 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 kad se anti-TNF 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, VZV i EBV, stomatološki pregled, dermatološki pregled i za žene PAPA test s testiranjem na HPV infekciju.

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

Kod pojave nuspojava na anti-TNF lijek, ovisno o tipu i intenzitetu nuspojave, liječnik koji liječi bolesnika odlučuje da li je moguće modificirati terapiju ili je potrebno prekinuti je.

Vedolizumab (tvornički naziv lijeka – Entyvio) je humanizirano monoklonsko protutijelo koje je od 2016. godine u Hrvatskoj dostupno za liječenje upalnih bolesti crijeva. Vedolizumab je prvi i za sada jedini biološki lijek koji djeluje selektivno na crijevo, a ne sistemski. Njegovo djelovanje se temelji na blokadi alfa4beta7 receptora na limfocitima u krvnim žilama crijeva koja na taj način sprečava propagaciju upale. S obzirom na mehanizam djelovanja, lijek djeluje sporije od anti-TNF lijekova, ali selektivno te je njegova primjena osobito važna i korisna za IBD bolesnike kojima može štetiti sistemska immunosupresija. To su bolesnici s kroničnim srčanim zatajenjem, bolesnici stariji od 65 godina, oni kod kojih je povećani rizik od ozbiljnih infekcija, oni s prepoljelom malignom bolesti ili sa značajnim rizikom za nastanak malignih bolesti, bolesnici s transplantiranim organima i oni s povećanim rizikom za neurološke bolesti. Vedolizumab se koristi za liječenje bolesnika s umjereno do izrazito aktivnom Crohnovom bolešću i za liječenje bolesnika s umjereno do izrazito aktivnim ulceroznim kolitisom koji nisu postigli odgovarajući odgovor ili su izgubili odgovor ili na standardnu terapiju ili na anti-TNF lijekove te u onih koji nisu podnosili navedene lijekove. Vedolizumab se primjenjuje intravenski u dozi od 300 mg. Nakon prve doze sljedeća se primjenjuje za dva tjedna te potom za četiri tjedna. Nakon toga nastavlja se liječenje svakih osam tjedana. Kod nekih bolesnika ima koristi intenziviranje primjene lijeka svakih četiri tjedna.

Ustekinumab (tvornički naziv lijeka - Stelara) je biološki lijek koji je nedavno postao dostupan za liječenje Crohnove bolesti u Hrvatskoj. Radi se o humanom monoklonskom protutijelu proizvedeno primjenom tehnologije rekombinantne DNK, koje je usmjereno prema bjelančevinama važnim u upalnom procesu - prema interleukinu 12 i interleukinu 23 koje blokira i na taj način stišava upalni proces. Djelovanje lijeka je sistemsko, a osim u liječenju psorijaze može se koristiti za liječenje bolesnika s Crohnovom bolešću umjereno do teškog oblika, a koji su imali neadekvatan odgovor ili su izgubili odgovor ili nisu podnosili bilo konvencionalnu ili

terapiju anti-TNF antagonistima ili su imali medicinske kontraindikacije za navedene lijekove. Prva doza lijeka primjenjuje se intravenski u dozi koja se temelji na tjelesnoj težini bolesnika. Za bolesnike koji su teški 55 kg ili manje primjenjuje se 260 mg, za one koji imaju više od 55 kg, a manje ili jednako 85 kg primjenjuje se doza od 390 mg, a bolesnicima težim od 85 kg aplicira se u prvoj dozi ukupno 520 mg lijeka. Nakon osam tjedana primjenjuje se prva supkutana aplikacija i tako nastavlja svakih osam tjedana.

Na što trebaju paziti bolesnici koji se liječe imunosupresivnim lijekovima?

Ako Vašu bolest liječnik liječi imunosupresivima (glukokortikoidi, azatioprin, metotreksat, 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 prednisonom (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 javiti se 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 antibiotik.

Naime, u imunosuprimiranih bolesnika infekcije se razvijaju brže i češće kompliciraju. U slučaju razvoja visokog febriliteta praćenog zimicom i tresavicom, bolovima u trbuhu ili bolovima u mišićima, osobito u slučaju bolesnika koji se liječe biološkim lijekovima, potrebno je javiti se na pregled u Hitnu službu bolnice u koju 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 u bolesnika u 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, privremeno ili trajno ukinuti imunosupresiv, ovisno o vrsti infekcije i aktivnosti bolesti.

Bolesnik koji prima imunosupresive može i svojim ponašanjem i načinom života smanjiti barem djelomično 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 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). Naime, nema dokaza da ulcerozni kolitis ili Crohnova bolest u remisiji utječu na plodnost u bolesnika i bolesnica s upalnom bolesti crijeva. Također nema dokaza da lijekovi utječu na plodnost u žena s upalnom bolesti crijeva, a u muškaraca sulfasalazin može uzrokovati reverzibilnu oligospermiju. To sve upućuje da je planiranje obitelji moguće i dapače, da ga treba poticati, ali s napomenom da je za normalan ishod trudnoće i rođenje zdravog djeteta najvažnije održavanje remisije upalne bolesti crijeva tijekom trudnoće bolesnice. Nema značajnog rizika za pojavu relapsa bolesti u bolesnica s Crohnovom bolešću nakon poroda dok primaju redovito svoju terapiju održavanja remisije, a u bolesnica s ulceroznim kolitisom poslije poroda treba pažljivo praćenje liječnika jer rizik za razvoj relapsa može biti povećan. Stoga, treba naglasiti da je najveća greška prekid terapije nakon saznanja o trudnoći zbog straha za zdravlje djeteta.

Naime, primjena lijekova u trudnoći određena je stručnim smjernicama prema kojima se nastavlja liječenje bolesnica u trudnoći. U skupinu lijekova koje ne treba prekidati ulaskom u trudnoću su saminosalicilati (osim Asacola), glukokortikoidi, azatioprin i anti-TNF lijekovi. 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 lijek radi normaliziranja spermatogeneze. Što se antibiotika tiče, zabranjeno je tijekom trudnoće uzimati tetracikline i sulfonamide, a metronidazol se smije uzimati nakon završena prva tri mjeseca trudnoće. Ciprofloksacin se ne preporuča uzimati tijekom trudnoće. Prema saznanjima i kliničkim podacima praćenja bolesnica zadnjih godina po pitanju primjene anti-TNF lijekova nema zapreke da se liječenje nastavi tijekom prva dva trimestra trudnoće. U

trećem trimestru, između 24. i 26. tjedna trudnoće preporuča se prekid primjene anti-TNF lijeka zbog placentalnog prijelaza protutijela ako je to moguće s obzirom na status upalne bolesti crijeva. U bolesnica s teškom bolešću procjena za prekid terapije u trećem trimestru donosi se individualno imajući u vidu aktivnost bolesti i rizike. U svakom slučaju, procjenu nastavka liječenja lijekovima u trudnoći ili ukidanja ili pak smanjivanja doze lijekova treba donijeti gastroenterolog koji liječi bolesnicu te ima dobar uvid u dotadašnji tijek bolesti, dakle za svaku bolesnicu individualno s obzirom na njezin profil bolesti. 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, a uz sulfasalazin je obavezna redovita primjena folne kiseline.

Za vrijeme dojenja smatra se da su lijekovi niskog rizika **aminosalicilati, azatioprin i glukokortikoidi**. No, kako se glukokortikoidi ipak u niskim koncentracijama izlučuju u majčinu mlijeku, preporuča se da majka ne doji dijete četiri sata nakon što je popila svoju dozu glukokortikoida. Prema zadnjim podacima i anti-TNF lijekovi su vjerojatno niskog rizika za primjenu tijekom dojenja, ali su još uvijek ograničene preporuke. Za vrijeme dojenja zabranjena je primjena metotreksata, a metronidazol i ciprofloksacin svakako treba izbjeći.

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 u 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 u ovih bolesnika česta i uzrokovana različitim faktorima. Stoga vrijede slijedeće preporuke:

Nutritivna potpora je iznimno vrijedna u djece, osobito kod djece sa zastojem u rastu i u adolescenata s aktivnom bolešću tankog crijeva, jer može promijeniti tijek bolesti.

Nezaoobilazna 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 zbog suženja koji se spremaju za kirurški zahvat 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.

Ekstenzivna saznanja o principima primjene enteralnih i parenteralnih pripravaka te općenito principima zdrave prehrane u bolesnika s upalnim bolestima crijeva naći ćete u brošuri „Prehrana oboljelih od upalnih bolesti crijeva“ autora Prof. dr. sc. Željka Krznarića i Doc. dr.sc. Darije Vranešić Bender koju vam svakako preporučam pročitati.

Kirurško liječenje upalnih bolesti crijeva

Upalne bolesti crijeva liječe se kirurški onda kad terapija lijekovima postane neučinkovita ili štetna ili u slučaju razvoja komplikacija (krvarenje, perforacija, karcinom crijeva, suženje crijeva koje onemogućava normalan prolaz crijevnog sadržaja, 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 maloj 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 „Kad se ulcerozni kolitis liječi kirurški?“ u poglavlju „Liječenje ulceroznog kolitisa“).

U Crohnovoj bolesti tijekom operacije se nastoji odstraniti što je moguće manji dio crijeva jer je poznato da se u Crohnovoj bolesti upalne promjene vraćaju na mjestu gdje je crijevo spojeno nakon operacije (za detalje vidjeti odjeljak „Kad 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 moguće komplikacije ulceroznog kolitisa su nakupine upalne ili gnojne tekućine u trbuhu, razne infekcije, anemija, osteoporoza, pothranjenost, u djece zastoj u rastu.

Najčešće manifestacije bolesti na drugim organima su 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 koza znači ravan) označava se 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 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 glukokortikoidi na usta.

Kako se liječi lijevostrani 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 „lijevostrani kolitis“.

Za liječenje blagog i srednjeteškog lijevostranog 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 liječiti bolnički glukokortikoidima 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 kroz dva tjedna liječenja nema efekta ili su simptomi teži liječnik će Vam dodati tablete kortikosteroida na usta.

Uvođenje kortikosteroida u terapiju također se preporuča onim bolesnicima koji su se pogoršali za vrijeme uzimanja terapije održavanja remisije (mesalazin 2 grama/dan). Kod tih bolesnika ne treba odlagati uvođenje steroida jer može dovesti 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 jer 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 prijetće perforacije crijeva.

Da li je moguće trajno izlječiti ulcerozni kolitis?

Iako medicina danas raspolaze s moćnim lijekovima koji mogu smanjiti ili potpuno smiriti upalu u crijevu, ne postoji način da se trajno izlječi ova bolest.

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 grama 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 treba bolesnika s ulceroznim koliti-

som 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 lijekovi stavljaju bolesnika u preveliki rizik, 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?

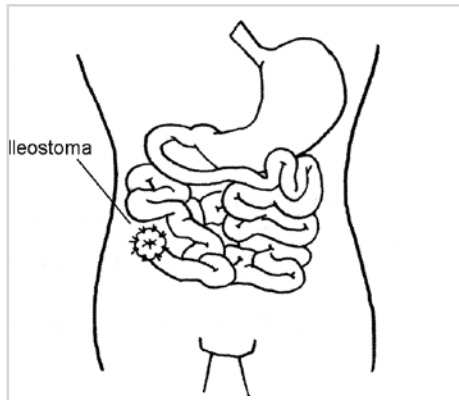
U prvom redu to je teška bolest koja je otporna (u medicinskoj terminologiji „refraktorna“) na primjenu standardnih lijekova kao što su glukokortikoidi (Medrol, Decortin), imunosupresivi (Imuran, Metotrexat) ili biološki lijekovi (infiksimab).

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.



Slika br. 9 - Ileostoma

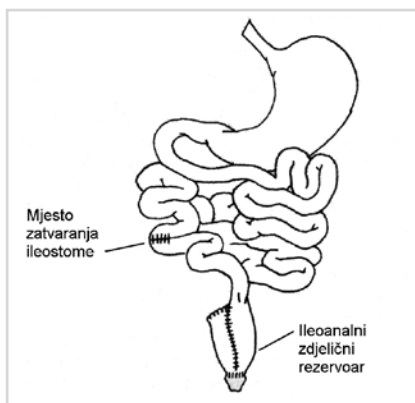
Takav operativni zahvat zove se **proktokolektomija**. Ranijih godina takva je operacija završavala oblikovanjem stome.

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).

Zadnjih godina kirurzi praktiraju 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 šavi 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 9). 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 zahtjeva 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, pristupiti 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.

Da li je bolesnik s ulceroznim kolitisom nakon operacije trajno izlječen?

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 ileoanalog 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 i u rukama kirurga koji je ekspert za upalne bolesti crijeva pa ponekad nije moguće izbjeći da dio sluznice rektuma nije moguće kompletno odstraniti iznad analnog kanala. Takav ostatak rektalne sluznice naziva se „cuff“, a tip upale koji se na tom mjestu razvija „cuffitis“ koji također zahtijeva dodatno liječenje.

Osim ova dva razloga lokalnih komplikacija zbog kojih ne možemo reći da je liječenje ulceroznog kolitisa nakon operacije završeno, s obzirom da je ulcerozni kolitis imunološki poremećaj čitavog organizma, nakon operacije, iako rijetko, mogu se javljati i upalne promjene na drugim organima (koža, zglobovi, jetra, oči) koje također zahtijevaju liječenje imunosupresivno liječenje.

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, kalprotektin u stolici) i isključiti infekcije.

Najčešće mjesto upale u crijevu je završni dio tankog crijeva (terminalni ileum). Najbolji izbor 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 glukokortikoidi, 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 prvi izbor je imunosupresivna terapija. Kod blagih oblika bolesti tankog crijeva dovoljna je enteralna prehrana. Perianalna bolest je vrlo zahtjevna za terapiju i uvijek se kombinira kirurški i medikamentni pristup.

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 je su rezultati brojnih medicinskih istraživanja pokazali da se upala vraća i to najprije na mjesto spajanja reseciranog 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 bole-

snike 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 podrazumjeva odstranjivanje određenog suženog dijela bolesnog crijeva nakon kojeg kirurg spaja krajeve crijeva šavima odnosno formira anastomozu (latinska riječ „anastomosis“ znači spoj). Kirurg uvijek nastoji kod resekcije 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 potrbušnice 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 se omogućava crijevu da mjesto koje je nakon resekcije spojeno šavima postupno i kvalitetno cijeli, 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 postupkom koji ne dovodi do skraćivanja 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 komplikacija poput dugačkog neprohodnog suženja analnog kanala i/ili rektuma ponekad je potrebno postaviti trajno stomu. 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!

Razveselio me poziv Hrvatskog udruženja za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis da napišem drugo, dopunjeno izdanje brošure o liječenju upalnih bolesti crijeva.

Uskoro će se napuniti dvadeset godina otkako radim kao specijalista gastroenterolog i imala sam sreću većinu svog kliničkog i znanstvenog rada posvetiti kroničnim bolestima crijeva. Što sam duže u struci, sve sam sigurnija da medicinsko znanje liječnika čini samo temelj za liječenje ovih bolesti, a da su iskustvo i svjesnost o različitostima bolesnika i oblika bolesti, ključni elementi za postizanje uspjeha u liječenju.

U zadnjem desetljeću dogodile su se u medicinskoj struci značajne promjene u pristupu liječenju kroničnih bolesti crijeva. Prije svega, postali smo svjesni da nestanak simptoma i znakova bolesti nije dovoljan za uspostavu kontrole bolesti. Nova saznanja o potrebi postizanja duboke remisije bolesti koja označava ne samo nestanak simptoma nego i cijeljenje upalnih promjena u crijevu našla su važno mjesto u novim smjericama za liječenje Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa. Osim toga, sve veću pažnju poklanjamo praćenju aktivnosti bolesti kako bismo liječenjem postigli maksimum koji može omogućiti ne samo bolju kvalitetu života vama bolesnicima nego i promjenu prirodnog tijeka bolesti, sprečavanje invalidnosti i nepopravljivih komplikacija.

Mislim da je u tom smislu svaki napor vrijedan iako vam ponavljanja pretraga ponekad izgleda nepotrebno i mukotrpno. Pri tom mislim na dijagnostičke pretrage kojima mi liječnici pratimo upalnu aktivnost vaše bolesti u crijevu i na taj način procjenjujemo da li smo uspjeli postići optimalni odgovor na primijenjene lijekove. Iako su endoskopske pretrage u tom kontekstu vrlo važne, srećom više ne moramo uvijek za to provoditi kolonoskopiju i ileoskopiju nego nam stoje na raspolaganju nove metode koje su neinvazivne. Prva od njih je svakako određivanje kalprotektina u stolici koji znači prisutnost inflamacije u crijevu te u najnovije vrijeme druga - ultrazvuk crijeva (slika 11.) kojim bolesnika ne izlažemo zračenju, nije neugodan za bolesnika, može se ponavljati u više navrata tijekom liječenja i osobito je pouzdan za lokaciju koja je najčešće zahvaćena upalom u Vašoj bolesti, a to je terminalni ileum.

No vrijedne dijagnostičke i terapijske procedure koje nam danas stoje na raspolaganju i angažman liječnika nisu sami po sebi dovoljni za uspjeh liječenja. Iznimno ste važni upravo vi, bolesnici. Prevažno je prihvatiti bolest, otvoreno razgovarati s liječnikom o njezinoj prirodi, mogućnostima liječenja i Vašim očekivanjima. Preporučam vam da liječniku koji vas liječi postavljate pitanja koja Vas zanimaju i pokušate svakako aktivno sudjelovati u odluci o liječenju svoje bolesti. Mislim da je uz dostupnost informacija o bolesti, uspostavljanje odnosa povjerenja i otvorenosti između bolesnika i liječnika uistinu važno. Neka Vas u pristupu Vašem

liječniku ne obeshrabri i ne povrijedi užurbanost rada u bolnici koja nažalost ne predviđa formalnu priliku za duži individualni razgovor bolesnika s liječnikom. U svakom slučaju, nastojte biti iskreni u iznošenju dilema i strahova po pitanju potencijalnih nuspojava lijekova i zahvata.

Preporučam Vam da ne smanjujete samoinicijativno dozu lijekova i prekidate terapiju kojom se održava remisija vaše bolesti jer se na taj način izlažete riziku ozbiljnog pogoršanja bolesti. Vrlo je važno da dolazite na redovite kontrole gastroenterologu, a u međuvremenu budite u kliničkom i laboratorijskom praćenju vaših liječnika opće i obiteljske medicine, osobito po pitanju nuspojava lijekova. U slučaju iznenadnog pogoršanja simptoma bolesti (intenzivni bolovi u trbuhu, 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.



Slika br. 11 - Ultrazvuk crijeva

I na kraju, kao što sam i u prvom izdanju napisala, svjesna sam činjenice da imati kroničnu i, još za sada, neizlječivu bolest, često puta značajno otežava vaš život, remeti planove i traži prilagodbu i vas i vaših obitelji. No voljela bih naglasiti da, iako nemam osobno iskustvo bolesti koju nosite, bila sam često puta svjedokom, u životu bolesnika koje liječim, da je moguće ostvariti snove iako bolest ponekad poremeti planove. I zato mislim da je jednako važno osobno prihvaćanje bolesti koje se mora dogoditi i u srcu i u razumu bolesnika i njihovih obitelji, kao i svijest liječnika o potrebi holističkog pristupa u liječenju ovih bolesti. I samo zajedničko nastojanje i liječnika i bolesnika može u konačnici dovesti do pozitivnog ishoda za bolesnika.

Zato vam preporučam da nastojite ostati konstruktivni i u teškim fazama bolesti jer time značajno doprinosite uspjehu liječenja lijekovima. I, iako je bolest vaša, uistinu nije samo vaša - dozvolite svima kojima ste važni, osobito obitelji i prijateljima, da vam budu blizu.

Od srca vam želim svaku sreću,
Silvija Čuković-Čavka

LITERATURA

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

Vucelić B, Čuković-Čavka S, Banić M, et al. **Hrvatski konsenzus o liječenju upalnih bolesti crijeva biološkom terapijom**. Acta Med Croatica 2013; 67(2):75-87.

Van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. **The second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease**. Journal of Crohn's and Colitis 2015;107-114.

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.

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;11(7):769-784

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

Slika 11: Ultrazvuk crijeva