

KLASIČNI LIJEKOVI KOJI SE UPOTREBLJAVAJU U LIJEČENJU UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

MARKO DUVNJAK, ANTE BILIĆ¹, NEVEN BARŠIĆ, VEDRAN TOMAŠIĆ i SANJA STOJSAVLJEVIĆ

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" i ¹Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska

Liječenje upalnih bolesti crijeva je kompleksno i zahtijeva individualan pristup svakom pojedinom bolesniku. Aminosalicilati su dugo vremena bili lijek prvog izbora u liječenju tih bolesnika. Uloga aminosalicilata u liječenju Crohnove bolesti je danas prilično minorizirana, lijek su prvoga izbora za liječenje blagih do srednje teških oblika ulceroznog kolitisa. Kortikosteroidi su terapija izbora u liječenju Crohnove bolesti, te u postizanju remisije srednje do teško aktivnog ulceroznog kolitisa. Azatioprin i 6-merkaptopurin imaju primarnu ulogu u liječenju bolesti ovisne ili refraktorne na kortikosteroide, te u održavanju postignute remisije. Sve se više predlaže rano uvođenje tih lijekova u terapiju s ciljem povećanja postotka bolesnika koji ostaju u remisiji. Metotreksat se koristi za liječenje aktivne i relapsirajuće Crohnove bolesti te je alternativa kod bolesnika koji ne podnose ili ne reagiraju na terapiju azatioprinom ili 6-merkaptopurinom. Ciklosporin se koristi u liječenju steroid-refraktornog teškog oblika ulceroznog kolitisa, te kod nekih bolesnika može odgoditi potrebu za kolektomijom. Antibiotici nemaju dokazani učinak na tijek upalnih bolesti crijeva, a primarna im je uloga u rješavanju septičkih komplikacija bolesti. Klasični lijekovi i danas su standard terapije upalnih bolesti crijeva, a kombinacija navedenih klasičnih lijekova često ima bolji učinak za tijek bolesti od izoliranih preparata i predmet je daljnjih istraživanja.

Ključne riječi: Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, aminosalicilati, kortikosteroidi, azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat, ciklosporin, antibiotska terapija

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Marko Duvnjak, dr. med.
KBC "Sestre milosrdnice"
Vinogradska cesta 29
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 01/3787178; mob: +385989838930
E-pošta: marko.duvnjak1@gmail.com

UVOD

S obzirom da je Crohnova bolest prema definiciji sustavna upalna bolest nepoznate etiologije koja može zahvatiti bilo koji dio probavnoga trakta od usta do perianalne regije, kao i druge organe i organske sustave, te da se može manifestirati vrlo različitim kliničkim slikama, pristup liječenju ove skupine bolesnika mora biti strogo individualan. Aktivnost bolesti, lokalizacija i proširenost bolesti, kao i tip bolesti, osnovne su karakteristike koje nam određuju terapijski plan. Neka od drugih obilježja bolesti kao što su prethodni odgovor na terapiju, potencijalne nuspojave liječenja, prisutnost komplikacija ili pak ekstraintestinalnih manifestacija same bolesti treba također uzeti u obzir pri odabiru adekvatne terapije. Prije započinjanja terapije svaka-

ko treba isključiti druge potencijalne uzroke simptoma u bolesnika kao što su crijevne infekcije, sindrom bakterijskog prerastanja crijeva ili malapsorpcija žučnih soli kao mogući uzrok proljeva, intraabdominalne kolekcije (apscesi) kao uzrok bolova ili febriliteta, odnosno sideropenična anemija kao uzrok umora ili slabosti. Laboratorijska obrada s određivanjem parametara sustavnog upalnog odgovora (SE, CRP, fibrinogen, broj trombocita) i endoskopska evaluacija probavnog trakta obvezatne su prije inicijacije terapije (1). U pravilu je donedavno pristup liječenju bolesnika s upalnim bolestima crijeva uključivao postupno uvođenje lijekova od onih niske potencije i niskog stupnja nuspojava (za blagu i lokaliziranu bolest) prema sve potentnijim, a time i toksičnijim (za tešku, refraktornu i proširenu bolest). Međutim, neki se autori u posljednje

vrijeme zalažu za agresivniji pristup u samome početku liječenja Crohnove bolesti. Liječenje se tako započinje imunomodulatornom ili biološkom terapijom i time izbjegava izlaganje bolesnika potencijalnim komplikacijama kortikosteroidne terapije (takozvani "top-down" pristup). Inicijalni rezultati liječenja takvim pristupom su obećavajući no dodatne studije su potrebne prije nego se donesu jasne preporuke (2). S druge strane, prema rezultatima kohortnih studija, oko trećine bolesnika s Crohnovom bolesti imaju blagi oblik bolesti bez potrebe za kortikosteroidnom, imunomodulatornom ili biološkom terapijom nakon desetogodišnjeg praćenja (3,4). Ne treba zaboraviti ni činjenicu da dio bolesnika s blagom aktivnošću bolesti može postići remisiju i bez aktivne terapije – prema rezultatima jedne meta-analize 18 % bolesnika je ušlo u remisiju koristeći placebo (5). No, kod većine tih bolesnika s obzirom na prisutne simptome bolesti ipak je potrebno započeti medikamentno liječenje.

Ulcerozni kolitis je upalna bolest nepoznate etiologije koja zahvaća sluznicu debeloga crijeva. Kao i kod Crohnove bolesti potrebno je definirati neke osnovne karakteristike kao što su aktivnost bolesti, proširenost bolesti (proktitis, protkosigmoiditis, lijevostrani kolitis, ekstenzivni kolitis, pankolitis) i dosadašnji tijek bolesti (frekvencija relapsa, odgovor na prethodnu terapiju, ekstraintestinalne manifestacije), koje usmjeravaju individualni terapijski pristup bolesniku. Prije početka terapije treba svakako isključiti i druge potencijalne uzroke tegoba bolesnika kao što su infekcije, Crohnova bolest debeloga crijeva ili rektuma, hemeroidi, neoplazme i slično. Za razliku od Crohnove bolesti medikamentna terapija je praktički obvezatna u ovoj skupini bolesnika s obzirom na izražene tegobe u obliku krvarenja iz debeloga crijeva odnosno urgentnih pražnjenja stolice i tenezama.

1. AMINOSALICILATI

Sulfasalazin je azo-spoj sulfapiridina i 5-aminosalicilne kiseline (5-ASA). Loše se resorbira u gornjem dijelu probavnog trakta, a u kolonu se djelovanjem bakterijskih azoreduktaza na azo-spoj oslobađaju sulfapiridin i 5-ASA (6). Sulfapiridin, molekula nosač za 5-ASA, brzo se resorbira, metabolizira u jetri i izlučuje urinom. 5-ASA se većim dijelom izlučuje fecesom, a 25 % se apsorbira u kolonu i pojavljuje u krvi kao N-acetil 5-ASA. Do acetilacije dolazi manjim dijelom u lumen crijeva djelovanjem bakterijske acetil-transferaze a većinom u citosolu epitelnih stanica kolona. Acetilirana i neacetilirana 5-ASA izlučuje se urinom (6). 5-ASA je primarno odgovoran za učinkovitost sulfasalazina, dok je sulfapiridin odgovoran za mnoge popratne nuspojave. Dakle, 5-ASA spojevi su razvijeni sa sličnom

učinkovitošću kao sulfasalazin, ali s manje nuspojava. Meta-analiza je pokazala sličnu učinkovitost mesalazina u usporedbi sa sulfasalazinom u indukciji i održavanju remisije ulceroznog kolitisa i potvrdile da se mesalazin bolje tolerira (7).

Oralnom ingestijom 5-ASA se brzo apsorbira u jejunumu te stoga ima ograničenu djelotvornost u bolesnika s distalnom bolešću tankog i debelog crijeva. Kao rezultat toga, razvijene su dvije vrste pripravaka sa zadržkom oslobađanja kako bi se prevladalo taj nedostatak. Iako su ti lijekovi razvijeni u nadi da će se poboljšati odgovor na 5-ASA, malo je dokaza o njihovoj kliničkoj učinkovitosti.

Mesalazini s odgodom oslobađanja i kontroliranim oslobađanjem (uključujući Asacol®, Pentasu® i Salofalk®) imaju ili premaz s akrilnim smolama ili se radi o inkapsulaciji u etilcelulozne mikrogranule. Akrilna baza (eudragit) se otapa kod pH većim od 7 što dovodi do prijenosa lijekova do distalnog dijela tankog i debelog crijevo. Etilceluloza služi kao polupropusna membrana omogućavajući oslobađanje 5-ASA također u pH-ovisnom mediju (8). Jednodnevna formulacija mesalazina (*Multi-matrix System* - MMX, u SAD-u Lialda™) je namijenjena za otpuštanje mesalazina u debelom crijevu. MMX tehnologija sadrži mesalazin u lipofilnom omotaču unutar hidrofilnog omotača koji je otporan na otpuštanje pri nižim pH vrijednostima (<7) što odgađa otpuštanje prolaskom kroz debelo crijevo. MMX-mesalazin dokazano postiže i održava remisiju u bolesnika s blagim do umjereno aktivnim oblikom ulceroznog kolitisa (9-11). Očekivana je bolja suradljivost bolesnika kod jednodnevnog uzimanja u odnosu na višednevno uzimanje u usporedbi s drugim mesalazinskim preparatima.

1.1. Način djelovanja

Iako precizni mehanizmi odgovorni za kliničku učinkovitost 5-ASA spojeva nisu poznati, misli se da djeluju lokalno. Istraživanja *in vitro* su identificirala mnoga protuupalna i imunosupresivna svojstva 5-ASA, ukazujući na multifaktorsku osnovu terapijskog djelovanja (8). Ta svojstva su:

- Inhibicija sinteze prostaglandina i leukotriena
- Deionizacija slobodnih radikala
- Imunosupresivna aktivnost
- Smanjenje adhezije i funkcije leukocita
- Inhibicija sinteze citokina
- Aktivacija peroksikomom aktivne proliferacije gama receptora (PPAR-gama).

1.2. Indikacije

1.2.1. Ulcerozni kolitis

1.2.1.1. Aktivna bolest

Sulfasalazin i 5-ASA spojevi su korisni u liječenju blagog do umjerenog oblika ulceroznog kolitisa, kao i za održavanje remisije. Sulfasalazin, mesalazini (Asacol®, Pentasa® i Lialda™) i balsalazid odobreni su od strane FDA za bolesnike s ulceroznim kolitisom, dok je olsalazin (Dipentum®) tek odobren za terapiju održavanja kod bolesnika koji su alergični na sulfasalazin. Inkapsulirane mesalazin granule (Apriso®) FDA je odobrila za održavanje remisije u SAD.

Učinkovitost sulfasalazina u liječenju aktivnog ulceroznog kolitisa dokazana je u brojnim istraživanjima. Učinkovita doza, od 2 do 6 g/dan, dovodi do remisije u 50 do 80 posto bolesnika. (12-14). Ostali aminosalicilati dovode do kliničkog odgovora u 50 do 71 posto bolesnika kod olsalazina /Dipentum/ (2 do 3 g/dan), Asacol® (2,4-4,8 g/dan), Pentasa® (2 do 4 g/dan), ili Lialda™ (2,4-4,8 g/dan) (10,11,16,18,29-31). Kao opće pravilo, lijekovi djeluju u roku od dva do četiri tjedna. Oralni 5-ASA spojevi, uključujući i olsalazin (Dipentum®) i mesalazine (Pentasa®, Asacol® i Lialda™) učinkoviti su u postizanju remisije kod aktivnog ulceroznog kolitisa (10,11,15-17). Nasuprot tome, mesalazin nije djelotvoran u liječenju teškog ulceroznog kolitisa. Neke studije ukazuju na povezanost učinka s većom dozom 5-ASA (18,19).

Jedna kontrolirana studija je utvrdila da je doza od 4,8 g/dan mesalazina značajno učinkovitija od 2,4 g/dan na postizanje ukupnog poboljšanja u šest tjedana (72 naspram 59 posto) u bolesnika s umjereno aktivnim ulceroznim kolitisom (19). Noviji rezultati potvrđuju učinkovitost Pentaze kod blagog do umjereno aktivnog kolitisa lijevog kolona (32). Jedan rad ukazuje da balsalazid može biti učinkovitiji od mesalazina u bolesnika s akutnim ulceroznim kolitisom (33).

1.2.1.2. Održavanje remisije

Sulfasalazin i 5-ASA (mesalazin) imaju sličnu učinkovitost u održavanju remisije (15,16). Sulfasalazin je učinkovit u održavanju remisije kod bolesnika s ulceroznim kolitisom (20,21,17). Rizik pojave relapsa smanjuje se povećanjem doze sulfasalazina. Jedna studija je utvrdila da je dnevna doza od 4 g bila učinkovitija nego 2 g, a ova je opet bila bolja nego dnevna doza od 1 g za održavanje remisije (21). Međutim, i nuspojave su bile češće pri većim dozama, što je dovelo istražitelje do zaključka da bi terapiju održavanja trebalo započeti sa 2 g/dan i može je se povećati samo ako nije

postignut dobar učinak. Vjerojatnost relapsa u roku od godine smanjena je s dozom od 2 g/dan s oko 70 posto na 30 posto.

Jedna studija o održavanju remisije ulceroznog kolitisa s mesalazin granulama (Pentasa®) pokazala je da oni koji uzimaju mesalazin jednom dnevno (2 g/dan) imaju bolju stopu remisije (70 naspram 59 posto) tijekom 12 mjeseci u usporedbi s bolesnicima koje su uzimali mesalazin dva puta dnevno (1g dva puta dnevno) (34).

1.2.1.3. *Topičko liječenje* (klizma, supozitorije, pjena) smatra se terapijom izbora u liječenju bolesnika s blagim do umjerenim oblikom distalnog kolitisa, jer ono ima brzi učinak i obično zahtijeva manje učestalu uporabu nego oralni pripravci (22, 17). Stopa remisije je 93 posto s dozom od 4 g/dan, a remisija je održana kod 75 posto tih bolesnika (35,36). Kombinacija oralne i topičke 5-ASA terapije je učinkovitija od samostalno primijenjene terapije (ili oralne ili topičke) u bolesnika s blagim do umjerenim ulceroznim kolitisom (17).

1.2.1.4. Učinak u prevenciji karcinoma debelog crijeva

Studije procjene rizika karcinoma i displazije kod bolesnika s ulceroznim kolitisom su predložile moguću zaštitni učinak 5-ASA lijekova. Meta-analize devet opservacijskih studija procjenjuju da je rizik karcinoma debelog crijeva smanjen za oko 50 posto uz terapiju održavanja s 5-ASA (23).

1.2.2. Crohnova bolest

Iako se 5-ASA lijekovi obično koriste za liječenje blagog do umjereno aktivnog oblika Crohnove bolesti i za održavanje remisije, njihova učinkovitost nije potvrđena ni za jednu ili drugu ulogu. Najuvjerljiviji dokazi za dobrobit korištenja sulfasalazina su u liječenju aktivne Crohnove bolesti debelog crijeva (24-27). Nasuprot tome, dobrobit učinka sulfasalazina ili drugih 5-ASA lijekova za održavanje remisije bolesti nije dokazana (28). Kao rezultat toga neki autoriteti preporučuju da se 5-ASA lijekovi ne koriste u liječenju Crohnove bolesti, bilo za postizanje ili održavanje remisije, ali da sulfasalazin (3 do 6 g/dan tijekom 16 tjedana) može biti opcija kod bolesnika s blagim do umjerenim lijevostranim Crohnovim kolitisom (24-26).

1.3. Nuspojave

Nuspojave se mogu pojaviti i pri uzimanju sulfasalazina i mesalamina, iako su češće kod uzimanja sulfasalazina (37).

1.3.1. Sulfasalazin

Nuspojave sulfasalazina su česte i pojavljuju se u 20 % bolesnika. Lijek je potrebno davati s posebnim oprezom bolesnicima s oštećenom jetrenom i bubrežnom funkcijom, bronhalnom astmom, alergijskom dijatezom te deficitom enzima G-6-PDH. Potreban je oprez u osoba koje sporo razgrađuju sulfapiridin, jer je poznato da su 86 % bolesnika s nuspojavama spori acetilatori sulfapiridina i da se nuspojave pojavljuju kada koncentracija sulfapiridina u plazmi prijeđe 50 mg/mL, odnosno kada je dnevna doza sulfasalazina veća od 4 grama. Stoga je određivanje acetilatorskog statusa važno pri planiranju dugotrajne terapije

Najčešće nuspojave su mučnina, glavobolja, groznica, osip i muška neplodnost. Nuspojave su povezane s dozom i sa serumskom razinom sulfapiridina. Dozu od 2 g do 4 g/dan većina bolesnika podnosi bez glavobolje i mučnine. Manji dio tolerira do 6 g/dan i postiže daljnju kliničku korist. Polagano povećanje doze čini se da poboljšava toleranciju. Budući da sulfasalazin može utjecati na metabolizam folata, preporučuje se dodatak folne kiseline od 2 mg/dan (17). Agranulocitoza je jedna od najtežih, ali na sreću rijetka nuspojava na sulfasalazin (38,39). To se obično događa u prvih dva mjeseca terapije, a gotovo je uvijek praćena povišenom temperaturom i osipom. Agranulocitoza može biti smrtonosna, ali oporavak koštane srži javlja se u većine bolesnika unutar jednog do dva tjedna od prekida uzimanja lijeka.

1.3.2. Mesalazin

Mesalazinski spojevi se općenito bolje podnose nego sulfasalazin. Glavobolja i gastrointestinalni poremećaji (mučnina, bol u trbuhu) su uobičajene nuspojave mesalazina (40). Iako većina bolesnika koji su netolerantni prema sulfasalazinu toleriraju 5-ASA, oko 10 posto bolesnika će imati sličan odgovor na mesalazin. Agranulocitoza općenito nije problem pri uzimanju mesalamina (39). Proljev se može pojaviti kod svih oblika 5-ASA lijekova. Proljev je češći u početku liječenja i obično prolazi za četiri do osam tjedna. Osim toga, oko 3 posto bolesnika ima paradoksalno pogoršanje simptoma kolitisa. U tom bi se slučaju bolesnici trebali smatrati alergičnima na 5-ASA koji se više ne bi trebao koristiti u njihovom liječenju.

Reakcije preosjetljivosti na sulfasalazin i aminosalicilate ponekad mogu dovesti do pankreatitisa i pneumonitisa. Ove se nuspojave često ponavljaju i kod takvih bi bolesnika trebalo prestati koristiti navedene lijekove.

Akutni intersticijski nefritis je sve više prepoznatljiva, ali srećom rijetka nuspojava 5-ASA (41). Učestalost

ove komplikacije je manja od 1 na 500 slučajeva (42). Nefrotoksičnost je iznimno rijetka (0,26 posto godišnje po pacijentu) (8,41). Kontinuirano praćenje koncentracije kreatinina u plazmi i urinu, pogotovo tijekom prvih nekoliko mjeseci terapije, pomaže u ranom otkrivanju nuspojave. Te bi lijekove trebalo koristiti oprezno kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom.

Pripravci klizme s kalijevim metabisulfitom ne preporučuje se u bolesnika s bronhalnom astmom jer mogu izazvati reakciju preosjetljivosti

1.4. Trudnoća

Sulfasalazin se može nastaviti davati sigurno tijekom trudnoće i dojenja. Incidencija smanjene porođajne težine, prijevremenog poroda, spontanijeh pobačaja, mrtvorođene djece, slična je kod djece rođene od majki koje su uzimale sulfasalazin i opće populacije (43). Sulfasalazin i sulfapiridin nisu povezani s nastankom kernikterusa (8, 44). Korištenje sulfasalazina kod trudnica ili dojilja s upalnom bolesti crijeva je isto kao i kod netrudnica (45,46).

2. KORTIKOSTEROIDI

Djelovanje kortikosteroida posredovano je specifičnim citoplazmatskim glukokortikosteroidnim receptorima, pri čemu kompleks lijeka i receptora ulazi u jezgru i veže se za GRE (engl. *Glucocorticoid Response Elements*) DNK u regiji specifičnih gena. Vezivanje inducira transkripciju gena i sintezu proteina lipokortina koji uzrokuje smanjenu aktivnost fosfolipaze A2 te reducira otpuštanje arahidonske kiseline i inhibira sintezu leukotriena, prostaglandina i faktora aktivacije trombocita (PAF - *Platelet Activating Factor*), pri čemu inhibicija tih medijatora upale dovodi do snažnog protuupalnog učinka. Budući da većina stanica ima glukokortikoidne receptore, oni djeluju na mnoge tipove stanica pa i na upalne stanice važne u patogenezi IBD-a. Kortikosteroidi suprimiraju rane faze upale (otpuštanje posrednika upale, vazodilatacija, povećana vaskularna permeabilnost, leukocitna infiltracija) i kasne faze upale (aktivacija fibroblasta s deponiranjem kolagena, vaskularna proliferacija), stabiliziraju membrane leukocitnih lizosoma sprječavanjem otpuštanja hidrolaza iz leukocita, suprimiraju imune reakcije (supresija odgovora na antigen, supresija pomoćničkih stanica T1), dovode do neutrofilije uz limfopeniju i eozinopeniju te povećavaju katabolizam bjelancevina i glukoneogenezu. Važna posljedica njihove primjene jest supresija hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine (47).

U usporedbi s ostalim kortikosteroidima budesonid ima veliki afinitet vezivanja za steroidne receptore (60 puta veći u usporedbi s prednizolonom) (48).

2.1. Indikacije i doze

2.1.1. Ulcerozni kolitis

Prema literaturnim podacima, kod proktitisa kombinacija topičkog mesalazina s oralnim mesalazinom ili topičkim steroidom može biti učinkovitija u endoskopskom i kliničkom poboljšanju nego svaki od njih posebno (49). Topički steroid treba biti rezerviran za drugu liniju terapije za pacijente koji su intolerantni na topički mesalazin (50). Isti se preporuča kod blagog i umjerenog kolitisa distalne lokalizacije (rektum i sigma), i to jedna dnevna aplikacija koja u sebi sadrži 2 mg budesonida (pjena) tijekom 6-8 tjedana (51). Aktivni ulcerozni kolitis blage i umjerene težine lijevog kolona treba inicijalno tretirati topičkim aminosalicilatima kombiniranim s oralnim mesalazinom >2g/dan. Topički steroidi i mesalazini sami su također učinkoviti ali manje nego primijenjeni zajedno. Sistemski kortikosteroidi se preporučuju ako se simptomi aktivnog kolitisa ne smanje na mesalazin. Teški kolitis lijevog kolona je uobičajena indikacija za hospitalno liječenje i intenzivni tretman sa sistemskom terapijom (17).

Kortikosteroidi koji se otpuštaju u kolonu i imaju nisku sistemsku bioraspoloživost (beklometazon dipropionat 5 mg/dan ili budesonid) imaju sličan učinak kao i 2,4 g mesalazina ali bez nuspojava karakterističnih za sistemske kortikosteroide (53).

Prošireni ulcerozni kolitis blage do umjerene aktivnosti treba inicijalno tretirati mesalazinom >2 g/dan kombiniranim s topičnim mesalazinom. Sistemski kortikosteroidi se preporučuju ako se simptomi aktivnog kolitisa brzo ne smire na mesalazin (unutar dva tjedna) ili kod onih koji su već uzimali terapiju održavanja. Preporuča se prednisonol i to 40 mg/dan 1 tjedan zatim 30 mg/dan 1 tjedan, a tada 20 mg/dan 1 mjesec prije smanjivanja doze po 5 mg/dan/tjedno (17). Terapija sistemskim kortikosteroidom kraća od 3 tjedna udružena je s ranim relapsom, a doze prednizolona <15 mg/dan su neučinkovite u aktivnoj bolesti (54). Teški prošireni kolitis je uobičajena indikacija za hospitalizaciju i intenzivni tretman. Isto tako bolesnike s teškim aktivnim ulceroznim kolitisom sa znacima sistemske toksičnosti (Trueloveovi i Wittsovi kriteriji) treba hospitalizirati i tretirati intravenskim steroidima (npr. 60 mg metilprednizolona ili 400 mg hidrokortizona dnevno) (17). Bolus injekcija jednako je učinkovita kao i kontinuirana infuzija (55). Terapija intravenskim kortikosteroidom obično traje oko 5 dana (56). Odgovor na

intravenske steroide najbolje se može objektivizirati (broj stolica, CRP, nativna slika abdomena) treći dan.

Kortikosteroidi nisu učinkoviti u održavanju inducirane remisije kod ulceroznog kolitisa.

2.1.2. Morbus Crohn

Kod blage i umjerene aktivnosti Crohnove bolesti lokalizirane ileocekalno preporuča se budesonid u dozi od 9 mg/dan (u tri dnevne doze) za indukciju remisije (17,27,57-63). Budesonid se uzima 8 tjedana u dozi od 9 mg/dan, a zatim se postepeno smanjuje (9. tjedan: 6 mg/dan, 10. tjedan: 3 mg/dan). Rad iz 2006. godine ukazuje da je kod aktivnosti CDAI<300 učinak mesalazina i budesonida podjednak na indukciju remisije (63).

Kada je u pitanju umjereno aktivna Crohnova bolest lokalizirana ileocekalno, bolesnika treba liječiti inicijalno sa 9 mg budesonida/dan ili sistemskim kortikosteroidom (27,64). Prednisonol je učinkovitiji u usporedbi s budesonidom, ali očekivano s više nuspojava (57). Neki radovi ukazuju da i visoke doze 5 ASA imaju sličan učinak na indukciju remisije kao i kortikosteroidi (65).

Teški oblik Crohnove bolesti lokalizirane ileocekalno zahtijeva inicijalno sistemski kortikosteroid (prednisonol ili i.v. hidrokortizon) (27). Doza sistemskog kortikosteroida je 40-60 mg/dan (0,75-1 mg/kg TT), a kada nastupi značajno poboljšanje dozu treba polako smanjivati (5-10 mg/tjedan inicijalno do doze od 20 mg/dan, a tada 2,5-5 mg/tjedan). Nema dokaza da nastavak pune doze kortikosteroida duže od 1-3 tjedna utječe na postotak remisije.

Blaga Crohnova bolest kolona može se tretirati sulfasalazinom ili sistemskim kortikosteroidom (24,66). Ako je u pitanju izolirana bolest lijevog kolona može se koristiti i topički mesalazin (27).

Crohnova bolest tankog crijeva treba biti tretirana sistemskim kortikosteroidom.

Kortikosteroidi nisu učinkoviti u održavanju remisije Crohnove bolesti.

2.2. Nuspojave

Postoje tri skupine nuspojava povezanih sa kortikosteroidima. Oko 50 % pacijenata ima nuspojave na prednisonol a oni koji uzimaju budesonid očekivano imaju manji broj nuspojava, oko 33 % (59,61). Sljedeće su skupine nuspojava (27):

I. skupina: Rane nuspojave (unutar prva dva tjedna): kozmetičke promjene (akne, izgled lica "punog mjeseca", strije), pospanost, promjena raspoloženja, dispepsija, povišen tlak i intolerancija glukoze.

II. skupina: Nuspojave uzrokovane dužim uzimanjem kortikosteroida (uobičajeno dulje od 12 tjedana, ali katkad i kraće). To su posteriorna subkapsularna katarakta, osteoporoza, osteonekroza glave femura, miopatija i osjetljivost/prijemčljivost infekciji.

III. skupina: Nuspojave nakon izostavljanja kortikosteroida: akutna adrenalna insuficijencija, sindrom lažnog reumatizma (mialgija, artralgijska) ili porast intrakranijskog tlaka.

2.3. Trudnoća

Kortikosteroidi se smatraju sigurnim lijekovima u trudnoći. Za vrijeme dojenja preporuča se da majka ne doji četiri sata nakon što je popila kortikosteroid (27).

3. AZATIOPRIN I 6-MERKAPTOPURIN

Azatioprin i 6-merkaptopurin pripadaju skupini tiopurina, a uz metotreksat i ciklosporin se ubrajaju u imunomodulatorne lijekove, koji u upalnim bolestima crijeva primarno imaju ulogu u liječenju bolesti ovisne o kortikosteroidima ili refraktorne na kortikosteroide te u održavanju remisije.

Azatioprin (AZA) je pro-lijek koji se nakon apsorpcije neenzimskim putem konvertira u 6-merkaptopurin, koji se zatim metabolizira u jetri i crijevima putem 3 enzima. Tiopurin-S-metiltransferaza (TPMT) i ksantins-oksidaza kataliziraju pretvorbu u inaktivne metabolite, dok hipoksantins-gvanin-fosforiboziltransferaza pretvara 6-merkaptopurin u aktivne metabolite, 6-tiogvanin nukleotide. Oni inhibicijom sinteze purina ostvaruju citotoksične učinke, uključujući inhibiciju proliferacije T i B limfocita, a pokazano je da induciraju i apoptozu T-limfocita (67).

3.1. Crohnova bolest

U Crohnovoj bolesti AZA ima dokazan učinak u postizanju remisije kod aktivne bolesti refraktorne na kortikosteroide, u smanjenju potrebe za kortikosteroidima kod bolesnika ovisnih o kortikosteroidima, u zatvaranju fistula, te u održavanju remisije. Učinkovitost AZA u aktivnoj Crohnovoj bolesti demonstrirana je u Cochrane meta-analizi 8 studija u kojoj je terapija s AZA ili 6-merkaptopurinom bila učinkovitija

u postizanju remisije u odnosu na placebo (OR 2,43 (95 % CI 1,62 do 3,64, *Number Needed to Treat* NNT =5) (68). Nadalje, rano uvođenje AZA u terapiju (kod prve manifestacije bolesti) može povećati postotak bolesnika koji ostaju u remisiji u odnosu na klasični pristup primjene tek kod relapsa bolesti, te je stoga rano uvođenje AZA u kombinaciji s kortikosteroidima jedan od mogućih inicijalnih pristupa kod lokalizirane ileocekalne bolesti umjerene aktivnosti (27,69,70). Uvođenje AZA pri inicijalnoj manifestaciji bolesti preporuča se i kod bolesnika s ekstenzivnom zahvaćenošću tankog crijeva. Kod relapsa lokalizirane ileocekalne bolesti teške aktivnosti ili bolesti kolona umjerene ili teške aktivnosti preporuča se uvođenje anti-TNF terapije s imunomodulatornom terapijom ili bez nje, ali kod nekih bolesnika s rijetkim relapsima moguća je i ponovna terapija kortikosteroidima uz uvođenje AZA. U studiji SONIC pokazano je i da dodatak AZA prilikom uvođenja anti-TNF terapije u bolesnika naivnih za imunosupresivnu terapiju povećava učinkovitost terapije, bilo u indukciji remisije, održavanju remisije do 1 godine, ili cijeljenju sluznice (1). Cochrane meta-analiza 7 studija učinkovitosti AZA u održavanju remisije Crohnove bolesti u odnosu na placebo pokazala je ukupnu stopu remisije od 71 % za AZA i 52 % za placebo (OR 2,32; 95 % CI 1,55-3,49, NNT 6), a učinak na smanjenje potrebe za kortikosteroidima (ispitivan u 2 od 7 studija) bio je prisutan u 87 % bolesnika liječenih AZA i 53 % bolesnika koji su dobivali placebo (OR 5,22; CI 1,06-25,68) (71). U 3 novije studije u kojima je AZA korišten kao komparator u procjeni učinkovitosti infliksimaba ili everolimusa u održavanju remisije bez kortikosteroida, stope uspjeha u skupinama liječenim s AZA kretale su se od 29 % do 38 % nakon 6-7 mjeseci, što je znatno niže u odnosu na podatke iz ranijih studija, moguće zbog strožih kriterija za uspjeh terapije i odabira bolesnika s uznapredovalijim oblicima bolesti (1,72,73). Primjena AZA široko se preporuča u smanjenju rizika postoperativnog recidiva bolesti nakon kirurškog liječenja, iako su rezultati provedenih studija uglavnom nekonzistentni i u većini slučajeva pokazuju samo skroman učinak. Nedavno je objavljena i meta-analiza 4 studije koja je u ukupnoj analizi pokazala da su AZA i 6-merkaptopurin učinkovitiji od kontrolne terapije u prevenciji kliničkog postoperativnog relapsa nakon godinu dana (prosječna razlika 8 %; 95 % CI 1-15 %, $p=0,021$, NNT 13) i nakon 2 godine (prosječna razlika 13 %; 95%CI 2-24 %, $p=0,018$, NNT=8) (74). AZA u kombinaciji s antibioticima i kirurškom terapijom preporuča se kao prva linija terapije kod kompleksne perianalne Crohnove bolesti, iako zasad ne postoje studije s AZA u kojima je zatvaranje perianalnih fistula bilo ispitivano kao primarni cilj studije (27). Podaci o učinkovitosti AZA dostupni su iz manjih nekontroliranih studija i iz meta-analize 5 studija u kojoj je zatvaranje perianalnih fistula bilo ispitivano kao jedan od sekundarnih ciljeva (75).

3.2. Ulcerozni kolitis

Glavna uloga AZA u ulceroznom kolitisu je, kao i kod Crohnove bolesti, u smanjenju potrebe za kortikosteroidima te u održavanju postignute remisije. Uvođenje AZA preporuča se kod ranog relapsa (<3 mjeseca) ili učestalih relapsa (2 ili više epizoda koje su zahtijevale primjenu kortikosteroida u 12 mjeseci) uz optimalnu terapiju s 5-ASA, kod bolesti ovisne o kortikosteroidima, kod aktivne bolesti refraktorne na steroide, kod bolesnika koji su odgovorili na ciklosporin u indukciji remisije, te ev. kod bolesnika koji su odgovorili na intenzivno liječenje iv. kortikosteroidima (17).

Dokazi o učinkovitosti AZA u aktivnom ulceroznom kolitisu dolaze iz 4 heterogene studije starijeg datuma i iz relativno nedavne studije Ardizzonea i sur. na 72 bolesnika s aktivnom bolesti ovisnom o kortikosteroidima u kojoj je klinička i endoskopska remisija neovisna o kortikosteroidima nakon 6 mjeseci postignuta kod 53 % bolesnika liječenih s AZA u odnosu na 21 % bolesnika koji su primali peroralni mesalazin (OR 4,78, 95 % CI 1,57-14,5) (76). Učinkovitost AZA u održavanju remisije kod ulceroznog kolitisa analizirana je u Cochrane meta-analizi koja je uzela u obzir 6 prethodno objavljenih randomiziranih studija (77). Kvaliteta studija ocijenjena je općenito slabom, a analizom 4 studije s barem 12 mjeseci praćenja AZA se pokazao učinkovitijim u odnosu na placebo, s OR 0,41 za neuspjeh u održanju remisije (95 % CI 0,24-0,70). Zaključak druge meta-analize također je bio da je AZA učinkovitiji od placeba u prevenciji relapsa kod ulceroznog kolitisa, s redukcijom apsolutnog rizika od 23% i NNT 5 (78). Osim randomiziranih studija valja izdvojiti i retrospektivnu studiju Fräsera i sur. na 30-godišnjoj kohorti bolesnika s ulceroznim kolitisom, u kojoj je postotak bolesnika u remisiji nakon 5 godina terapije s AZA iznosio 62 %, odnosno 81 %, ako su uključeni i bolesnici s jednim kratkotrajnim relapsom (79). Medijan vremena do relapsa nakon ukidanja terapije bio je 18 mjeseci. Učinkovitost AZA u smanjenju rizika kolektomije nakon indukcije remisije ciklosporinom pokazana je u više manjih retrospektivnih studija (80-82). Međutim, studije s dugotrajnim praćenjem pokazale su kod svih bolesnika s odgovorom na ciklosporin visok stupanj relapsa (do 90 % nakon 3 godine) i kolektomije (do 60% nakon 7 godina) (83). U seriji iz Leuvena od 118 bolesnika, stopa kolektomije bila je znatno viša kod bolesnika koji su od ranije bili na terapiji s AZA u odnosu na bolesnike kod kojih je AZA uveden zajedno s ciklosporinom (59 % vs. 31 %, p<0,05) (84).

3.3. Doziranje, trajanje terapije i nuspojave

Liječenje s AZA započinje se obično u dozi od 50 mg/dan, koja se postupno tijekom nekoliko mjeseci povi-

suje do optimalne doze od 2 do 2,5 mg/kg. Vrijeme do postizanja potpunog učinka terapije iznosi oko 3 mjeseca, a ponekad i do 6 mjeseci od uvođenja lijeka. Dvije randomizirane studije bolesnika u remisiji Crohnove bolesti u kojima je ispitivan utjecaj prekidanja dugotrajne terapije AZA na relaps bolesti pokazale su značajno veću učestalost relapsa u skupinama kod kojih je terapija ukinuta (85,86). Pokazano je i da ukupna dužina terapije AZA kod Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa ne utječe na učestalost relapsa nakon prekida liječenja (87,88). Dosad nije ispitano smanjuje li spora redukcija doze (svakih 6-12 mjeseci) do prekida rizik kasnijeg relapsa, kao ni smanjuje li djelomična redukcija doze nakon nekoliko godina liječenja učestalost nuspojava. Općenito, i kod Crohnove bolesti i kod ulceroznog kolitisa preporuča se nastaviti terapiju bolesnika koji su postigli remisiju sve dok bolesnik terapiju dobro tolerira. Glavne nuspojave primjene azatioprina su alergijske reakcije, supresija koštane srži, pankreatitis, povišenje transaminaza, oportunističke infekcije, kolestaza, te povišen rizik razvoja limfoma.

3.3.1. Monitoring tijekom terapije, TPMT genotipizacija i fenotipizacija

Kontrola krvne slike, aminotransferaza i amilaza treba se provoditi jednom tjedno tijekom prvog mjeseca terapije, zatim jednom mjesečno do svakih 2 mjeseca cijelim tijekom trajanja terapije. Oko 11 % populacije su heterozigoti, a 0,3 % homozigoti za mutacije gena za TPMT koje su povezane sa sniženom (kod heterozigota) ili zanemarivom (kod homozigota) aktivnosti enzima. U tih je bolesnika povišena konverzija 6-MP u aktivne 6-tiogvanin nukleotide što dovodi do izražene supresije koštane srži u odnosu na osobe s normalnom aktivnosti enzima. Genotipizacija i fenotipizacija TPMT dostupne su komercijalno i omogućavaju predviđanje toksičnosti terapije u bolesnika koji su heterozigoti ili homozigoti. Ipak, mišljenja oko preporuka za široko korištenje tih testova su podijeljena. Činjenica je da većina bolesnika koji razviju mijelosupresiju tijekom terapije s AZA nemaju detektabilne mutacije TPMT gena, a aktivnost TPMT ovisi o više čimbenika i može se mijenjati tijekom terapije. U konačnici, primjena tih metoda ne mijenja bitno standardni pristup redovitog kontroliranja navedenih laboratorijskih parametara. Autori ovog teksta ipak u praksi redovito provode genotipizaciju TPMT prije uvođenja AZA u terapiju.

4. METOTREKSAT

Metotreksat svoje imunosupresivno djelovanje temelji na inhibiciji metabolizma folne kiseline te ima široki spektar indikacija za primjenu.

4.1. Crohnova bolest

Metotreksat se pokazao korisnim u liječenju Crohnove bolesti. Rezerviran je za liječenje aktivne i relapsirajuće Crohnove bolesti te je alternativa za bolesnike koji ne podnose ili ne reagiraju na terapiju azatioprinom/6-merkaptopurinom. Kod bolesnika koji u kliničkoj slici imaju i artropatiju čak se smatra i boljim izborom liječenja. Studije su nedvojbeno dokazale njegovu uspješnost u odnosu na placebo u postizanju remisije neovisne o steroidima (89,90). U liječenju Crohnove bolesti doze manje od 15 mg tjedno dokazano su neučinkovite. Bioraspoloživost lijeka ovisi o načinu njegove primjene: studije su potvrdile da je pri oralnoj primjeni varijabilnost u apsorpciji lijeka puno veća nego kod parenteralne administracije (intramuskularnom primjenom bioraspoloživost je gotovo 76 %) (91,92). Većina prospektivnih studija koje su ocjenjivale uspješnost terapije metotreksatom u Crohnoj bolesti također su koristile parenteralan put administracije (93,94). S obzirom na jednostavnost i preferenciju bolesnika prema peroralnoj primjeni, liječenje se započinje parenteralnim putem, a kada postane vidljiv odgovor na terapiju (obično je potrebno oko 3 mjeseca) preporuka je postupno prijeći na peroralnu primjenu, iako uspješnost takvog način kombinirane primjene lijeka nije do sada evaluirana u studijama. Učinkovitost metotreksata u terapiji održavanja Crohnove bolesti potvrđena je u više studija, ali u nekim studijama postavljeno je pitanje umanjivanja učinkovitosti s dužim trajanjem terapije (84-97). Prema ECCO smjernicama metotreksat može naći svoje mjesto u liječenju u kombinaciji s kortikosteroidnom terapijom u umjerno aktivnoj bolesti ileocekalne lokalizacije, zatim kod opsežne zahvaćenosti tankog crijeva, kod zahvaćenosti gornjeg GI trakta, te u bolesnika koji od početka imaju prediktore slabije dugoročne prognoze (27). Bolesnike refraktorne na kortikosteroidnu terapiju treba nastaviti liječiti biološkim lijekovima kao monoterapijom ili u kombinaciji s metotreksatom ili tiopurinima. Učinkovitost samog metotreksata u odnosu na infliksimab je dvojbena (98).

4.2. Ulcerozni kolitis

Primjena metotreksata u liječenju ulceroznog kolitisa ispitivana je u malom broju studija, različitim dozama, načinima primjene i konačnim rezultatima (84-86). Jedina randomizirana studija s placebom, koja je koristila doze od 12,5 mg/tjedan metotreksata peroralno nije pokazala učinkovitost terapije, moguće i zbog male korištene doze lijeka (99). Dok više studija ne potvrdi korisnost primjene metotreksata u odnosu na tiopurine u liječenju ulceroznog kolitisa rezistentnog na kortikosteroide, općenito se ne preporuča njegovo korištenje u toj indikaciji. Podaci o učinkovitosti metotreksa-

ta u održavanju remisije također su oskudni. Rezultati prospektivne studije koja je uspoređivala liječenje merkaptopurinom, metotreksatom i 5-ASA nisu bili konkluzivni (100). Također postoji nekoliko retrospektivnih studija koje su postavile isto pitanje, no uključile su relativno mali broj bolesnika, korištene su različite doze metotreksata, a rezultati su bili heterogeni (101-104). U zaključku, trenutno ne postoji dovoljno dokaza koji bi ukazivali u prilog primjeni metotreksata u liječenju ulceroznog kolitisa; međutim u tijeku je jedna veća europska multicentrična studija čiji su inicijalni rezultati obećavajući.

4.3. Nuspojave terapije metotreksatom

Rana toksičnost metotreksata očituje se gastrointestinalnim simptomima: mučninom, povraćanjem, proljevom i stomatitisom, dok se pri većim kumulativnim dozama može javiti hepatotoksičnost ili pneumonitis. Nuspojave rane toksičnosti mogu se prevenirati konkomitantnom primjenom folne kiseline u dozi od 1 do 5 mg/dan (105,106). U 10-18 % bolesnika liječenje se zbog navedenih nuspojava mora prekinuti (105). Iako se prije smatralo da bi zbog hepatotoksičnosti metotreksata trebalo raditi nadzornu biopsiju jetre, pogotovo kod bolesnika koji su primili kumulativnu dozu između 1000 i 1500 mg, uzevši u obzir sve dostupne podatke zaključeno je da je incidencija hepatotoksičnosti kod primjene metotreksata mala i da ne opravdava korištenje biopsije jetre kao metode provjere statusa jetre (107). U praćenju bolesnika preporuča se kontrola krvne slike i hepatograma prije i 4 mjeseca nakon početka terapije te zatim jednom mjesečno tijekom trajanja terapije.

5. CIKLOSPORIN

Ciklosporin, koji svoje djelovanje zasniva na preveniranju početka transkripcije citokina u T-stanicama, nema veliko značenje u terapiji Crohnove bolesti. Podaci u literaturi su kontradiktorni, tako da 3 placebom kontrolirane studije nisu potvrdile učinkovitost peroralne primjene ciklosporina, dok je samo jedna pokazala stanovitu učinkovitost (108-111). Do sada nije provedena niti jedna randomizirana studija koja je ocjenjivala učinkovitost parenteralne primjene ciklosporina. Tri male nekontrolirane studije pokazale su uspješnost intravenske terapije ciklosporinom u dozi 4-5 mg/kg/dan u liječenju fistulirajuće Crohnove bolesti, pa primjena ciklosporina u ovoj indikaciji ostaje otvorenim pitanjem (112-114).

Za razliku od Crohnove bolesti, ciklosporin je svoju primjenu našao u liječenju teškog ulceroznog kolitisa.

Ciklosporin se najčešće primjenjuje bolesnicima koji ne pokazuju odgovor nakon 3 dana terapije iv. kortikosteroidima, što kod određenog postotka bolesnika odgodi ili izbjegne nužnost kolektomije (115, 116). Nažalost, prema podacima iz studija s dugim praćenjem, čini se da ipak samo manjina bolesnika na terapiji ciklosporinom na kraju izbjegne kolektomiju (83,84). Broj bolesnika u do sada provedenim kontroliranim studijama vrlo je mali te trenutno ne postoje jasni dokazi o tome bi li ciklosporin kod teškog ulceroznog kolitisa kao monoterapija bio učinkovitiji od standardne terapije (117). Nakon indukcije remisije ciklosporin se zbog nefrotoksičnosti ne koristi dulje od 6 mjeseci, već predstavlja most do uspostave djelovanja istodobno započete terapije tiopurinima. Čim se parenteralnom primjenom ciklosporina postigne terapijski odgovor prelazi se na peroralnu terapiju. Opravdanje za korištenje takvog pristupa su retrospektivne studije koje su pokazale da tiopurini reduciraju rizik kolektomije nakon indukcijskog razdoblja s ciklosporinima (118,119).

5.1. Nuspojave terapije ciklosporinom

Česte opisane nuspojave terapije ciklosporinom su arterijska hipertenzija, neurotoksičnost (parestezije, tremor i glavobolje), dispepsija, akutno pogoršanje renalne funkcije i metabolički poremećaji kao što su intolerancija glukoze i hipomagnezemija. Kao i kod ostalih imunosupresiva, povišen je rizik oportunističkih infekcija i razvoja malignoma. Prije uvođenja terapije potrebno je odrediti serumske vrijednosti magnezija i kolesterola, a tijekom terapije potrebno je praćenje vrijednosti krvne slike, elektrolita i kreatinina te razine ciklosporina u serumu. Potrebna je i profilaksa *Pneumocystis* pneumonije.

6. ANTIBIOTICI

Na temelju objavljenih rezultata studija i meta-analiza antibiotska terapija (najčešće kombinacija ciprofloksacina 2x500 mg/dan i metronidazola 10-20 mg/kg/dan) ne može se preporučiti kao terapija izbora za postizanje remisije Crohnove bolesti. Smatra se da joj je primarno mjesto u zbrinjavanju septičkih komplikacija (apscesi, mikroperforacije), komplikacija same bolesti ili kirurškog tretmana (sindrom bakterijskog prerastanja), odnosno perianalne bolesti (27). Također nema dokaza da se antibiotska terapija može koristiti za održavanje remisije *Crohnove bolesti* postignute lijekovima (27). No s druge strane antibiotska se terapija učestalo koristi u ovoj skupini bolesnika zbog činjenice da dosta dokaza ukazuje na važnost crijevnih bakterija u patogenezi same bolesti. Također neki antibiotici

imaju i manji imunomodulatorni učinak, a neki ciljaju mikobakterije koje se povezuje uz razvoj Crohnove bolesti. Ipak na većinu pitanja vezanih uz antibiotsku terapiju Crohnove bolesti još uvijek nema odgovora, primjerice na pitanja trajanja terapije, optimalne doze lijekova ili njihovih potencijalnih nuspojava. Metronidazol s ciklosporinom ili bez njega često se preporuča kao terapija prve linije u liječenju nekomplikiranih perianalnih fistula, dok se za kompliciranu ili refraktornu bolest propisuju u kombinaciji s imunomodulatorima, biološkom terapijom i/ili kirurškim zbrinjavanjem (120-122). Kako je postavljena sumnja da intraluminalne bakterije imaju ulogu i u razvoju postoperativnog recidiva Crohnove bolesti, provedeno je nekoliko studija koje su evaluirale ulogu metronidazola u njegovom sprječavanju (123,124). Iako je utvrđen umjereni učinak antibiotske terapije u prevenciji postoperativnog recidiva bolesti, njeno mjesto danas još uvijek nije jasno definirano.

Mjesto antibiotske terapije u liječenju aktivnog *ulceroznog kolitisa* i dalje je primarno rezervirano za prevenciju potencijalnih životno ugrožavajućih septičkih komplikacija fulminantnog kolitisa (17). Učinak na postizanje i održavanje remisije bolesti je minimalan i dvojben te je mjesto adjuvantne terapije antibioticima još uvijek predmet interesa istraživanja. S druge strane i metronidazol i ciprofloksacin imaju dokazani učinak u liječenju akutnih epizoda *pouchitisa*, makar im je učinak kod kronične bolesti znatno manji (125).

6.1. Nuspojave antibiotske terapije

Kako je za postizanje i eventualno održavanje remisije bolesti potrebna najčešće višemjesečna terapija, potencijalne nuspojave su povezane s duljinom liječenja. Antibiotici dovode do prolaznog smanjenja broja intraluminalnih bakterija, proliferacije rezistentnih sojeva (*Clostridium difficile*), fotosenzitivnosti, tendinitisa i rupture tetiva pri korištenju ciprofloksacina, kao i periferne neuropatije povezane s metronidazolom.

ZAKLJUČAK

Iako se danas u doba biološke terapije lako može pomisliti da su sve činjenice povezane s tzv. konvencionalnom terapijom Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa poznate, na mnoga pitanja još nema odgovora. I dalje se u svrhu boljeg i bržeg postizanja i održavanja remisije bolesti traže različite kombinacije lijekova čiji bi učinak bio bolji u odnosu na dosadašnje terapijske sheme s prihvatljivijim ili po mogućnosti i manjim štetnim nuspojavama. Pitanja optimizacije doze lijekova, ciljane dostave na lokalizaciju same bolesti, trajanja,

cijene i dostupnosti terapije i dalje su predmeti istraživanja. Konvencionalna terapija i dalje je prva linija i osnova terapije upalnih bolesti crijeva svih lokalizacija i aktivnosti, a razvoj biološke terapije nam je omogućio daljnje terapijske pomake i što je najvažnije bolji uspjeh u liječenju bolesnika. Stoga su moguće opravdana nastojanja zagovornika stava da je potreban agresivniji i što raniji pristup liječenju bolesnika s upalnim bolestima crijeva imunomodulatornom odnosno biološkom terapijom radi poboljšanja učinkovitosti terapije i zaobilaznja potencijalnih nuspojava primarno kortikosteroidne terapije.

LITERATURA

- Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W i sur. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *Gut* 2008; 57(Supl. 2): A1
- D'Haens G, Baert F, van Assche G i sur. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660-7.
- Tung J, Loftus Jr EV, Freese DK i sur. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1093-100.
- Bokemeyer B, Katalinic A, Klugmann T i sur. Predictive factors for a mild course of Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2009; 3: S82.
- Su C, Lichtenstein GR, Krok K, Brensinger CM, Lewis JD. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1257-69.
- Peppercorn, MA, Goldman, P. The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 181:555-62.
- Sutherland, L, Macdonald, JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD000543.
- Cheifetz AS, Rutgeerts P, Ginsburg CH. Sulfasalazine and 5-aminosalicylates in the treatment of inflammatory bowel disease. www.uptodate.com.
- D'Haens G, Hommes D, Engels L i sur. Once daily MMX mesalazine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis: a phase II, dose-ranging study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1087-97.
- Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P i sur. Effect of once- or twice-daily MMX mesalazine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 95-102.
- Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M i sur. Once-daily, high-concentration MMX mesalazine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 66-75.
- Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE, Jones FA. Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis. *Lancet* 1962; 1: 1094-6.
- Dick AP, Grayson MJ, Carpenter RG, Petrie A. Controlled trial of sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis. *Gut* 1964; 50: 437-42.
- Riley SA, Mani V, Goodman MJ i sur. Comparison of delayed release 5-aminosalicylic acid (mesalazine) and sulphasalazine in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis relapse. *Gut* 1988; 29: 669-74.
- Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000544.
- Hanauer SB, Lichtenstein GR, Kamm MA, i sur. MMX Mesalamine for induction and maintenance therapy in mild-to-moderate ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 494-500.
- Travis SPL, Stange EF, Lemann M i sur. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohn's Colitis* 2008; 2: 24-62.
- Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317: 1625-.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A i sur. Delayed-Release Oral Mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the Treatment of Moderately Active Ulcerative Colitis: The ASCEND II Trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2478-85.
- Dissanayake AS, Truelove SC. A controlled therapeutic trial of long-term maintenance treatment of ulcerative colitis with sulphasalazine (Salazopyrin). *Gut* 1973; 14: 923.
- Mulder CJ, Tytgat GN, Weterman IT i sur. Double-blind comparison of slow-release 5-aminosalicylate and sulfasalazine in remission maintenance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988; 95: 1449-53.
- Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1371-85.
- Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1345-53.
- Summers RW, Switz DM, Sessions JT i sur. National cooperative Crohn's disease study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847-69.
- Van Hees PA, Van Lier HJ, Van Eleteren PH i sur. Effect of sulphasalazine in patients with active Crohn's disease: A controlled double-blind study. *Gut* 1981; 22: 404-9.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Lichtenstein GR. Medical management of mild to moderate Crohn's disease: evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 987-1003.
- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO i sur. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn's Colitis* 2010, 4: 28-62.

28. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD003715..
29. Sninsky CA, Cort DH, Shanahan F i sur. Oral mesalamine (Asacol) for mildly to moderately active ulcerative colitis. A multicenter study. *Ann Intern Med* 1991; 115: 350-5.
30. Meyers S, Sachar DB, Present DH, Janowitz HD. Olsalazine sodium in the treatment of ulcerative colitis among patients intolerant of sulfasalazine. A prospective randomized placebo-controlled double-blind dose-ranging clinical trial. *Gastroenterology* 1987; 93: 1255-62.
31. Zinberg J, Molinas S, Das KM. Double-blind-placebo-controlled study of olsalazine in the treatment of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 562-6.
32. Vermeire i sur.. Efficacy of Once-Daily Versus Twice-Daily Mesalazine (PENTASA): Sub-analysis of the Left-Sided Colitis Population in the Randomised PODIUM Trial. Abstract P153 (ECCO 2010, Prag)
33. Green JR, Lobo AJ, Holdsworth CD i sur. Balsalazine is more effective and better tolerated than mesalamine in the treatment of acute ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 15-22.
34. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H i sur. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 762-9.
35. Campieri M, Lanfranchi GA, Bazzochi G i sur. Treatment of ulcerative colitis with high dose 5-aminosalicylic acid enemas. *Lancet* 1981; 2: 270-1.
36. Marshall JK, Irvine JK. Rectal aminosalicylate therapy in distal ulcerative colitis: A meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 293-300.
37. Loftus EV Jr, Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 179-89.
38. Jacobson IM, Kelsey PB, Blyden GT, Demirjian ZN, Isselbacher KJ.. Sulfasalazine-induced agranulocytosis. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 118-21.
39. Jick H, Myers MW, Dean AD. The risk of sulfasalazine and mesalazine- associated blood disorders. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 176-81.
40. Rao SS, Cann PA, Holdsworth CD. Clinical experience of the tolerance of mesalazine and Olsalazine in patients intolerant of sulphasalazine. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 322-6.
41. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: A systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 629-38.
42. World MJ, Stevens PE, Ashton MA, Rainford DJ. Mesalazine-associated interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 614-21.
43. Mogadam M, Dobbins WO 3rd, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: Effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981; 80: 72-6.
44. Fedorkow DM, Persaud D, Nimrod CA. Inflammatory bowel disease: A controlled study of late pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 998-1001.
45. Manolas EG, Hung D, Dowling JT, Luxton M, Vohra JK, Sloman G. Collapse after oral disopyramide. *BMJ* 1979; 2: 1553-4.
46. Berlin CM, Yaffe SJ. Disposition of salicylazosulapyridine (Azulfidine) and metabolites in human breast milk. *Dev Pharmacol Ther* 1980; 1: 31-9.
47. Vucelić B. Upalne bolesti crijeva. U: Vucelić B. i sur, ur. *Gastroenterologija i hepatologija* 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2002; 723-25.
48. Hochhaus G, Derendorf H, Mollmann HW, Barath J, Hochhaus R. Pharmacodynamic aspects of glucocorticoid action. U: Mollmann HW, May B, ur. *Glucocorticoid Therapy in Chronic Inflammatory Bowel Disease-From Basic Principles to Rational Therapy*. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers, 1996, 61-79.
49. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H, Wiltink EH, Tytgat GN. Beclomethasone dipropionate (3mg) vs 5-aminosalicylic acid (2gr) vs the combination of both (3mg/2gr) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 549-53.
50. Regueiro M, Loftus Jr EV, Steinhart AH, Cohen RD. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 979-94.
51. Hammond A, Andus T, Gierend M. i sur. Controlled, open, randomized multicenter trial comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide foam and betamethasone enemas in patients with active distal ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1345-9.
52. Campieri M, Adamo S, Valpiani D i sur. Oral beclomethasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multicentre randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1471-80.
53. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, Lennard-Jones JE, Jones AF. Outpatient treatment of ulcerative colitis: comparison between tree doses of oral prednisone. *BMJ* 1962; 2: 441-3.
54. Bossa F, Fiorella S, Caruso N i sur. Continuous infusion vs bolus administration of steroids in severe attacks of ulcerative colitis: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 601-8.
55. Turner D, Walsh C, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature to a meta -regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 103-10.
56. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, (3): CD000296
57. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F i sur. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 836-41.
58. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H i sur. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 842-5.
59. Gross V, Andus T, Caesar I i sur. Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. German/Austrian Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 905-9.
60. Campieri M, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson LG. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut* 1997; 41: 209-14.

62. Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, i sur. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1998; 115: 835-40.
63. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: k935-9.
64. Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, Tremaine W, Hofer T, Feagan BG. The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1509-17.
65. Benchimol EL, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD006792.
66. Malchow H, Ewe K, Brandes JW i sur. European co-operative Crohn's disease study(ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249-66.
67. Tiede I, Fritz G, Strand S i sur. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003; 111: 1133-45.
68. Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD000545.
69. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 895-902.
70. D'Haens G, Baert F, van Assche G i sur. Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660-7.
71. Prefontaine E, Sutherland LR, MacDonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD000067.
72. Reinisch W, Panés J, Lémann M i sur. A multicenter, randomized, double-blind trial of everolimus versus azathioprine and placebo to maintain steroid-induced remission in patients with moderate-to-severe active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2284-92.
73. Lémann M, Mary JY, Duclos B i sur. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 1054-61.
74. Peyrin-Biroulet L, Deltrenre P, Ardizzone S i sur. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2089-96.
75. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 122: 132-42.
76. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 47-53.
77. Timmer A, McDonald JW, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD000478.
78. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Mate J, Gomollon F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 126-37.
79. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002; 50: 485-9.
80. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporine in ulcerative colitis: a five year experience. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1587-92.
81. Fernandez-Banares F, Bertran X, Esteve-Comas M i sur. Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2498-9.
82. Actis GC, Bresso F, Astegiano M i sur. Safety and efficacy of azathioprine in the maintenance of cyclosporin-induced remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1307-11.
83. Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporine use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 79-84.
84. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B i sur. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 760-5.
85. Lemann M, Mary JY, Colombel JF i sur. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128: 1812-8.
86. Vilien M, Dahlerup JF, Munck LK, Nørregaard P, Grønbaek K, Fallingborg J. Randomized controlled azathioprine withdrawal after more than two years treatment in Crohn's disease: increased relapse rate the following year. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1147-52.
87. George J, Present DH, Pou R, Bodian C, Rubin PH. The longterm outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1711-4.
88. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002; 50: 485-9.
89. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN i sur. Methotrexate in the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292-7.
90. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD003459.
91. Kurnik D, Loebstein R, Fishbein E i sur. Bioavailability of oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 57-63.
92. Hamilton RA, Kremer JM. Why intramuscular dosing may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 86-90.
93. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN i sur. International Efficacy of Natalizumab in Crohn's Disease Response and Remission (ENCORE) Trial Group. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 1672-83.
94. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ i sur. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1627-32.

95. Arora S, Katkov W, Cooley J i sur. Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1724-9.
96. Lémann M, Zenjari T, Bouhnik Y i sur. Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1730-4.
97. Fraser AG, Morton D, McGovern D, Travis SPL, Jewell DP. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 693-7.
98. Feagan B, MacDonald JWD, Panaccione R i sur. A randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of infliximab in combination with methotrexate for the long-term treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008; 134 (Supl. 1): Abstract 682C.
99. Oren R, Arber N, Odes S i sur. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996; 110: 1416-21.
100. Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1227-33.
101. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Ball TJ, Wilske KR. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989; 110: 353-6.
102. Paoluzi OA, Pica R, Marcheggiano A i sur. Azathioprine or methotrexate in the treatment of patients with steroid-dependent or steroid-resistant ulcerative colitis: results of an open-label study on efficacy and tolerability in inducing and maintaining remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1751-9.
103. Sivek JT, Folwaczny C. Methotrexate in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17: 479-80.
104. Cummings JR, Herrlinger KR, Travis SP, Gorard DA, McIntyre AS, Jewell DP. Oral methotrexate in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 385-389.
105. Fraser AG. Methotrexate: first or second-line immunomodulator? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 225-231.
106. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 267-271.
107. Te HS, Schiano TD, Kuan SF, Hanauer SB, Conjeevaram HS, Baker AL. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3150-6.
108. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN i sur. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 845-850.
109. Feagan BG, McDonald JW, Rochon J i sur. Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigators. *N Engl J Med* 1994; 330: 1846-1851.
110. Jewell DP, Lennard-Jones RE, Lowes J i sur. Oral cyclosporine for chronic active Crohn's disease: a multi-centre controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 499-505.
111. Stange EF, Modigliani R, Pena AS, Wood AJ, Feutren G, Smith PR. European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease: a 12-month study. The European Study Group. *Gastroenterology* 1995; 109: 774-782.
112. Hermida-Rodriguez C, Cantero Perona J, Garcia-Valriberas R, Pajares Garcia JM, Mate-Jimenez J. High-dose intravenous cyclosporine in steroid refractory attacks of inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2265-8.
113. Santos JV, Baudet JA, Casellas FJ, Guarner LA, Vilaseca JM, Malagelada JR. Intravenous cyclosporine for steroid-refractory attacks of Crohn's disease. Short- and long-term results. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 207-10.
114. Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93: 442-8.
115. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A i sur. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-5.
116. Hawthorne AB, Travis SPL, the BSG IBD Clinical Trials Network. Outcome of inpatient management of severe ulcerative colitis: a BSG IBD Clinical Trials Network survey. *Gut* 2002; 50: A16.
117. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 1: CD004277.
118. Marion JF, Present DH. 6-MP maintains cyclosporine induced response in patients with severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 94: A356.
119. Domenech E, Garcia-Planella E, Bernal I i sur. Azathioprine without oral ciclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous ciclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 2061-5.
120. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG i sur. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 17-24.
121. West RL, van der Woude CJ, Hansen BE i sur. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1329-36.
122. Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Miehsler W, Vogelsang H, Reinisch W. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1113-20.
123. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeerts P. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998; 114: 262-7.
124. D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G i sur. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 1123-9.
125. Navaneethan U, Shen B. Pros and cons of antibiotic therapy for pouchitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3:547-59.

S U M M A R Y

CLASSICAL MEDICATIONS IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

M. DUVNJAK, A. BILIĆ¹, N. BARŠIĆ, V. TOMAŠIĆ and S. STOJŠAVLJEVIĆ

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Sestre milosrdnice Clinical Hospital Centre and ¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, 'Sveti Duh Clinical Hospital, Zagreb, Croatia

The treatment of inflammatory bowel diseases is complex and requires individual approach to every single patient. Traditionally, the approach is based on introduction of so called "classical" medication into the treatment regimen, from ones less potent and with fewer side effects to the ones more toxic but also therapeutically more effective.

Aminosalicylates were the first choice of treatment for a long time. However, the role of aminosalicylates is becoming more and more diminished, although they are still the drug of choice in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis. Corticosteroids are the therapy of choice in treatment of active IBD for achieving remission in moderate to severe disease. Azathioprine and 6-mercaptopurine belong to a group of thiopurines with an immunomodulatory effect which, in Crohn's disease as well as in ulcerative colitis, primarily have a role in a steroid dependant or steroid refractory type of disease and in maintenance of remission. Lately, early introduction of these medications is proposed to enhance the number of patients that remain in remission. Methotrexate is used for the therapy of active and relapsing Crohn's disease and represents an alternative in patients who do not tolerate or do not respond to azathioprine or 6-mercaptopurine therapy. Cyclosporine is used in treating steroid refractory ulcerative colitis and in some patients can postpone the need for colectomy. Antibiotics do not have a proven effect on the course of inflammatory bowel diseases and their primary role is to treat septic complications.

Classic medications today represent a standard in the management of inflammatory bowel diseases, and the combination of the previously mentioned drugs often has a more potent effect on the course of the disease than any medication on its own and their combination is still an object of investigations and clinical studies.

Key words: Crohn's disease, ulcerative colitis, aminosalicylates, azathioprine, corticosteroids, 6-mercaptopurine, methotrexate, cyclosporine, antibiotics