

**DIJAGNOSTIČKO TERAPIJSKI VODIČ**

**VODIČ ZA  
UPALNE BOLESTI CRIJEVA**



Sarajevo 2007.

**UPALNE BOLESTI CRIJEVA**



Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo



Institut za naučnoistraživački rad i razvoj  
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu



Ljekarska / liječnička komora Kantona Sarajevo



JU Opća bolnica Sarajevo



JU Dom zdravlja Kantona Sarajevo



JU Zavod za javno zdravstvo Kantona Sarajevo



ZZ Zavod zdravstvenog osiguranja Kantona Sarajevo

Predsjednik  
Radne grupe:

Mustafa Cuplov

Uređivački savjet:

Mustafa Cuplov

Mirza Dilić

Ismet Gavrankapetanović

Članovi Radne grupe:

Hajro Bašić

Marina Bera

Marko Bukša

Zehra Dizdarević

Šukrija Đozić

Mahmut Đapo

Ismet Gavrankapetanović

Faris Gavrankapetanović

Vjekoslav Gerc

Mehmed Gribajčević

Jasmina Gutić

Midhat Haračić

Bećir Heljić

Zuvdija Kandić

Adnan Kapidžić

Jasmina Krehić

Milan Mandilović

Davorka Matković

Bakir Mehić

Alija Mulaomerović

Bakir Nakaš

Zoran Riđanović

Habiba Salihović

Edina Stević

Slobodan Trninić

Hasan Žutić

Sekretarijat:

Edina Stević, Suada Švrakić, Marijana Jović

MINISTARSTVO ZDRAVSTVA KANTONA SARAJEVO

INSTITUT ZA NAUČNOISTRAŽIVAČKI RAD I RAZVOJ  
KLINIČKOG CENTRA UNIVERZITETA U SARAJEVU

**VODIČ ZA  
UPALNE BOLESTI CRIJEVA  
(ULCEROZNI KOLITIS I  
KRONOVA BOLEST)**

**Mehmed Gribajčević  
Nenad Vanis  
Rusmir Mesihović**

Sarajevo, 2007.

Prof. dr sc. **Mehmed Gribajčević**, redovni profesor  
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu  
Šef Klinike za gastroenterologiju i hepatologiju  
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

Dr sc. dr **Nenad Vanis**, viši asistent  
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu  
Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju  
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

Doc. dr sc. **Rusmir Mesihović**, docent  
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu  
Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju  
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

## **Predgovor**

Primjena dijagnostičko-terapijskih vodiča u pristupu i tretmanu određenih bolesti je opće prihvaćena praksa u savremenoj medicini.

U cilju obezbjeđenja kvalitetne zdravstvene usluge, kao i standardizacije dijagnostike i terapije, Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo je među prvima na području Federacije Bosne i Hercegovine pokrenulo proces pripreme i izdavanja dijagnostičko-terapijskih vodiča.

Formirani su stručni ekspertni timovi, koji su, svako iz svoje oblasti, dali prijedloge tema, odnosno procedura i postupaka, koji su prilagođeni situaciji u našoj zemlji, a koji su komparabilni sa savremenim procedurama koje se primjenjuju u svijetu. Dijagnostički i terapijski stavovi bazirani su na velikim multicentričnim studijama i/ili konsenzusima ekspertnih timova ili radnih grupa.

### **Cilj dijagnostičko-terapijskih vodiča je:**

- Primjena savremenih doktrinarnih stavova u dijagnostici i terapiji,
- Standardizacija dijagnostičkih i terapijskih procedura,
- Usvajanje standarda za medicinski nadzor,
- Racionalizacija troškova zdravstvene zaštite,
- Razvijanje nivelirane nacionalne liste esencijalnih lijekova,
- Razvijanje medicinskih i farmaceutskih nastavnih planova,
- Razvijanje internih edukacionih programa,
- Razvijanje i implementacija dobre liječničke prakse i dobre kliničke prakse,
- Edukacija medicinskog osoblja i pacijenata.

Uspostava dijagnostičko-terapijskih vodiča će olakšati i racionalizirati rad liječnika, posebno liječnika porodične/obiteljske medicine u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, te omogućiti dobivanje podataka za izradu osnovnog paketa usluga koji se finansira kroz obavezno zdravstveno osiguranje.

Skupština Kantona Sarajevo je svojom Odlukom Br.01-05-23603/04 od 28.10.2004., kao i Odlukom o dijagnostičko-terapijskim vodičima „Sl.novine Kantona Sarajevo, 26/05, utvrdila osnovne principe dijagnostike i liječenja **koje su dužni primjenjivati zdravstveni radnici Kantona Sarajevo.**

Dijagnostičko-terapijski vodiči su *in extenso* dostupni i na web stranici Kantona Sarajevo – **[www.ks.gov.ba](http://www.ks.gov.ba)**

**Radna grupa**

**[www.ks.gov.ba](http://www.ks.gov.ba)**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>7</b>
1.1. Faktori rizika.....	8
1.2. Patogeneza.....	8
1.3. Patologija .....	9
<b>2. ULCEROZNI KOLITIS .....</b>	<b>10</b>
2.1. Klinička slika .....	10
2.2. Dijagnostički postupak .....	10
2.3. Komplikacije.....	11
2.4. Ekstraintestinalne komplikacije .....	11
<b>3. KRONOVA BOLEST .....</b>	<b>11</b>
3.1. Ocjena aktivnosti bolesti .....	12
3.2. Ekstraintestinalne komplikacije .....	13
3.3. Dijagnostički postupak .....	13
3.4. Laboratorijski nalazi .....	13
3.5. Radiološke metode .....	13
3.6. Endoskopske pretrage .....	14
<b>4. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA .....</b>	<b>14</b>
4.1. Endoskopski nalaz.....	15
<b>5. LIJEKOVI KOJI SE KORISTE ZA LIJEČENJE UPALNIH BOLESTI CRIJEVA .....</b>	<b>16</b>
5.1. Aminosalicilati .....	16
5.2. Kortikosteroidi .....	17
5.3. Kortikosteroidi druge generacije .....	18
5.4. Imunomodulatorna terapija .....	19
5.5. Antibiotici.....	20
5.6. Modulatori aktivnosti citokina .....	21
5.7. Probiotici .....	22
5.8. Nutricijska terapija.....	23
<b>6. TERAPIJA ULCEROZNOG KOLITISA.....</b>	<b>23</b>
6.1. Ulcerozni proktitis.....	23
6.2. Ljevostrani kolitis.....	24
6.3. Pankolitis.....	24

6.4. Teški oblici pankolitisa .....	24
6.5. Fulminantni kolitis i toksični megakolon .....	26
6.6. Nutritivna terapija .....	26
6.7. Hirurška terapija .....	26
<b>7. TERAPIJA KRONOVE BOLESTI .....</b>	<b>27</b>
7.1. Jejunoileitis .....	27
7.2. Ileitis, ileokolitis, kolitis .....	27
7.3. Terapija održavanja .....	28
7.4. Nutritivna terapija .....	29
<b>8. LITERATURA .....</b>	<b>30</b>



## 1. UVOD

Upalne bolesti crijeva (eng. IBD Inflammatory bowel disease) predstavljaju skupinu idiopatskih hroničnih oboljenja gastrointestinalnog sistema. Osnovna dva oblika oboljenja iz ove skupine su ulcerozni kolitis i Kronova bolest. Klinički se ove bolesti manifestuju povremenim upalama dijelova gastrointestinalnog sistema sa različitom simptomatologijom uz hronični nepredvidljivi tok bolesti. Ulcerozni kolitis zahvata uglavnom rektum i kolon, dok se Kronova bolest može lokalizirati na svim dijelovima gastrointestinalnog sistema od usne šupljine do anusa.

Prve podatke o Kronovoj bolesti nalazimo još u drugoj polovici 18. stoljeća, dok o ulceroznom kolitisu kao entitetu imamo tek od kraja 19 stoljeća.

Epidemiološki, ova oba oboljenja gastrointestinalnog sistema su karakteristične za razvijene zemlje. U okviru broja populacije sa ovim oboljenjem, treba istaći da je mnogo veći procenat oboljelih od ulceroznog kolitisa nego od Kronove bolesti. Oba oboljenja se javljaju najčešće u starosnoj dobi od 20-40 godina i to kod bijele rase i Jevreja. Prema statističkim podacima ulcerozni kolitis je bolest koja se javlja mnogo češće kod muškaraca, dok je Kronova bolest češća kod ženske populacije.

Takođe, u okviru epidemiologije želimo istaći da je kod pacijenata sa navedenim oboljenjima gastrointestinalnog sistema, pozitivna porodična anamneza u 6-20% slučajeva. Mada za sada nema podataka npr. o blizancima kod kojih jedan boluje od ulceroznog kolitisa, a drugi od Kronove bolesti što ukazuje na različitu gensku osnovu ovih oboljenja.

## 1.1. Faktori rizika

### *Pušenje*

Pušenje se javlja kao «zaštitni» faktor u nastanku ulceroznog kolitisa, dok se pouzdano zna da je faktor koji utiče na pojavu Kronove bolesti.

### *Život u urbanoj sredini*

Pouzdan je dokazana veća učestalost Kronove bolesti kod osoba koje su u novorođenačkoj dobi živjele u boljim higijenskim uslovima kako u kući tako i okoliša. Osim dužom perzistencijom crijevnih patogena kod takve djece smatra se da urbana sredina doprinosi nastajanju Kronove bolesti i češćim interpersonalnim kontaktima te većom mogućnosti transmisije bolesti.

Pored ovih kao mogući faktori rizika za navedene bolesti navode se kontraceptiva, veća količina rafiniranog šećera u prehrani, hranjenje kravljim mlijekom u novorođenačkoj dobi.

## 1.2. Patogeneza

Smatra se da Kronova bolest i ulcerozni kolitis nastaju kao posljedica genske predispozicije koja izaziva abnormalni imunog odgovor na luminalne mikroorganizme. Tip imunog odgovora organizma odredit će pojavnost bolesti. Kod zdravih osoba sa pravilnim imunim odgovorom bolest se može javiti u obliku kontrolisane upale, dok u drugom slučaju zbog poremećaja u imunoregulaciji dolazi do nekontrolisanog i prolongiranog odgovora. Smatra se da osnova poremećaja imunoregulacije leži u manjku supresorskih T limfocita.

Tip imunog odgovora se razlikuje u Kronove bolesti i kod ulceroznog kolitisa. Kod Kronove bolesti patohistološki nalazimo granulomatozne mukozne infiltrate, dok kod ulceroznog kolitisa imamo neutrofilne infiltracije sa epitelnom destrukcijom.

### **1.3. Patologija**

#### *Ulcerozni kolitis*

Ovo oboljenje karakteriše se upalom sluznice i u manjoj mjeri submukoze, dok seroza i mišićni sloj nisu zahvaćeni promjenama. Oboljenje se primarno javlja uvijek u rektumu a onda se širi ascendentno. Patološki sluznica zahvaćenog dijela crijeva je crvena, granulirana, te veoma osjetljiva u smislu kontaktnog ili spontanog krvarenja. Ulceracije su različite veličine, sa mjestimično očuvanim dijelovima sluznice između njih. Granice između ulceracija i očuvane sluznice su oštre. U teškim oblicima, pankolitisu, upalne promjene zahvaćaju i terminalni ileum.

U fazi remisije sluznica postaje ravna, blijeda, sa mjestimičnom pseudopolipozom kao posljedicom zarastanja prethodnih teških upalnih promjena i hipertrofije preostalih dijelova sluznice.

#### *Kronova bolest*

Osnovna karakteristika Kronove bolesti je transmuralnost i diskontinuiranost upale. Primarna lezija se manifestuje kao kriptalna upala, nakon čega se formiraju kriptalni apscesi. Napredovanje bolesti se manifestuje kao povećanje limfoidnih folikula okruženih eritematoznim prstenom, te pojavom aftoidnih ulkusa koji dalje progrediraju ka dubokim najčešće longitudinalnim ulkusima. Otečenost upalnog tkiva uz duboke fisure i ulceracije daju sluznici tipični kaldrvasti izgled. Postepeno nakupljanje makrofaga i drugih upalnih ćelija utiču na formiranje granuloma bez kazeozne nekroze koji sadrže epiteloidne i multinuklearne divovske ćelije. Takve granulome nalazimo u svim slojevima crijevnoga zida, a u uznapređovalom stadiju bolesti i u limfnim čvorovima, mezenterijumu, peritoneumu, te jetri. Od navedenih histoloških promjena bitno je naglasiti da se granulomi nalaze u oko 50-57% bolesnika, te nisu osnovni parametar za dokazivanje oboljenja.

## 2. ULCEROZNI KOLITIS

### 2.1. Klinička slika

Ulcerozni kolitis kao jedna od najčešćih upalnih bolesti crijeva manifestuje se osnovnim simptomima: **krvavosluzave – proljevaste stolice**. Rektalno krvarenje je karakteristično za ulcerozni kolitis u tolikoj mjeri, da ukoliko ga nema, treba posumnjati na drugo oboljenje. Zatim treba nabrojati izazitu «žurbu» za pražnjenjem crijeva, nakon koje ostaje subjektivni osjećaj nepotpune ispražnjenosti crijeva. Pogotovu je taj osjećaj prisutan kod teških rektalnih upala. U tom slučaju proliv može biti praćen velikom količinom sluzi i gnoja.

Slijedeći simptom je **abdominalna bol** različitog intenziteta srazmjerna uglavnom težini upale. Bol je vjerovatno uzrokovana povećanom napetošću upaljenog zida kolona kod muskularnih kontrakcija.

Sistemni simptomi podrazumjevaju **anoreksiju** i **mučnine** te nerijetko i **povraćanje**. Naravno, svi navedeni simptomi vode ka **gubitku tjelesne težine** uz prateći **mineralni disbalans** i **hipoproteinemiju** (povećani gubitak proteina kroz upaljenu sluznicu, hiperkatabolizam, down-regulacija sinteze albumina zbog upale). Zatim se javlja **febrilnost** i **anemija** (umor, dispnea). Anemija nastaje uglavnom zbog krvarenja preko stolice ali može biti i posljedica supresije koštane srži zbog kronične upale i djelovanja lijekova.

### 2.2. Dijagnostički postupak

Osnovni dijagnostički postupak se sastoji na analizi kliničkih simptoma i na mikroskopskom nalazu upalno promijenjene sluznice proktosigmoidoskopijom. Pregled se mora upotrijebiti pregledom cijelog kolona kolonoskopijom ili irigografijom, detaljnim mikrobiološkim pregledom stolice te histološkim pregledom materijala dobivenog endoskopskom biopsijom.

### **2.3. Komplikacije**

Intestinalne komplikacije:

- Perianalna bolest
- Pseudopolipi
- Masivno krvarenje
- Striktura kolona
- Fulminantni kolitis
- Toksični megakolon
- Perforacija kolona
- Karcinom kolona

### **2.4. Ekstraintestinalne komplikacije**

Manifestuju se uglavnom kao nutritivne i metabiličke komplikacije i to:

- Hipokalijemija
- Hipokalcijemija
- Hipomagnezijemija
- Hipoalbuminemija
- Anemija
- Deficit željeza i vitamina
- Kaheksija
- Zaostajanje u rastu i razvoju kod djece.

## **3. KRONOVA BOLEST**

Kronova bolest je oboljenje koje se javlja kod oba pola, mada u nešto većem procentu kod ženske populacije. Može se klinički manifestovati tokom cijelog života, mada je najčešća u periodu od 20-40 godine starosti. Klinička slika ovisi o mjestu upalnog procesa (transmuralna upala crijevnog zida), kao i o njihovoj proširenosti, od stupnja razvoja bolesti i razvijenosti ekstraabdominalnih komplikacija.

Ipak, najprisutniji i primarni simptomi su rekurentna pojava proliva i abdominalna bol u desnom donjem abdominalnom kvadrantu, poput bola kod upale slijepog crijeva. Bol je posljedica opstruktivnog karaktera bolesti i pacijenti je opisuju kao grč različitog intenziteta.

Razvoj bolesti manifestuje se stalnim prolivima, sa gubitkom tjelesne težine, malnutricijom, a kod djece je uz to popraćen poremećajem rasta i razvoja. U laboratorijskim nalazima dominira lakši ili teži stepen mineralnog i proteinskog disbalansa, te poremećaj hidratacije.

Patogeneza proliva je veoma kompleksna. Ako je veći dio tankog crijeva van funkcije zbog upale ili nakon resekcije razvija se sindrom krakog crijeva. Opstrukcija i eventualna fistulizacija tankog crijeva dovodi do bakterijske kolonizacije tankog crijeva. Smanjeni apsorptivni kapacitet terminalnog ileuma za žučne kiseline zbog bolesti ili resekcije dovodi do preljevanja žučnih kiselina u kolon i indukcije proliva. U slučaju kada je više od 100 cm ileuma van funkcije, gubitak žučnih kiselina postaje tako enorman da ga jetra ne može kompenzirati što za posljedicu ima steatoreju. Upala kolona uzrokuje prolive ujedno i zbog smanjene apsorpcije vode i elektrolita, aktivne sekrecije vode i elektrolita te zbog eksudacije sluzi i gnoja. Osnovna diferencijalno-dijagnostička razlika u odnosu na ulcerozni kolitis je proliv bez primjesa krvi i odsustvo lažnih nagona na stolicu, sem u slučajevima kada je zahvaćen rektum.

Febrilnost se takođe javlja kod većine pacijenata, kao posljedica upalnog procesa. Perianalna bolest (perianalne fistule, apscesi i fisure) prisutne su u oko 30% pacijenata, izraženije su nego kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom.

Prema Bečkoj, opšte prihvaćenoj, klasifikaciji Kronove bolesti upalni proces se javlja u tri osnovna oblika:

- Nestrikturirajući nepenetrirajući oblik
- Strikturirajući oblik
- Penetrirajuće-fistulizirajući oblik

### **3.1. Ocjena aktivnosti bolesti**

Tok Kronove bolesti je veoma varijabilan i nepredvidiv. Uglavnom počinje sa intraabdominalnim simptomima, mada nekad dominiraju ekstraabdominalni simptomi što zna zavarati kliničara i otežati procjenu aktivnosti bolesti. Upravo zbog toga se godinama pokušava osmisliti klinički indeks kojim bi se mogla

«izmjeriti» težina bolesti. Neki indeksi mjere uglavnom subjektivne simptome i kliničke znakove kao npr. Dombalov indeks, CDAI (Chrons Disease Activity Index), pedijatrijski CDAI i Harvey-Bradshawov index.

Međutim, kliničari se uglavnom još uvijek koriste pojedinačnim laboratorijskim parametrima. Najčešće su to: markeri upalne aktivnosti kao sedimentacija, broj trombocita, CRP, fibrinogen, orozomukoid i fekalni alfa-1-antitripsin.

### **3.2. Ekstraintestinalne komplikacije**

- Holelitijaza
- Kamenci urotrakta
- Amiloidoza
- Malnutricija
- Zaostajanje u rastu i razvoju kod djece

### **3.3. Dijagnostički postupak**

Kao što je već napomenuto intestinalna simptomatologija je najčešći razlog zbog kojih se pacijenti javljaju na pregled. Otežavajuća okolnost su pacijenti, njih oko 10-15% koji se javljaju sa atipičnim simptomima ekstraintestinalnog karaktera.

### **3.4. Laboratorijski nalazi**

U laboratorijskim nalazima dominiraju:

Anemija, malapsorpcija vitamina, deficit folne kiseline, leukocitoza, ubrzana sedimentacija, hipoalbuminemija, hipokalemija, hipokalcijemija, hipomagenzijemija, povišene vrijednosti alkalne fosfataze, povišene vrijednosti aminotransferaze.

### **3.5. Radiološke metode**

Radiološke metode su dugo bile suverene metode za dokazivanje Kronove bolesti i to frakcionirana pasaža za tanko crijevo, te irigografija za debelo crijevo. Isto tako navedene radiološke metode služe za dokazivanje fistula i perforacija crijeva. Ileocekografija je rutinska metoda kod sumnje na upalne bolesti crijeva.

### 3.6. Endoskopske pretrage

Samostalne i u kombinaciji sa radiološkim metoda danas su neprikosnovene za dokazivane Kronove bolesti.

Rektosigmoidoskopija je izuetno dobra metoda za dokazivanje ove bolesti u slučaju kada je zahvaćen rektum. Pošto je rektum zahvaćen u oko 50% slučajeva, obavezno je uz ovu metodu učiniti kod pacijenta i kolonoskopiju i ako je moguće ileoskopiju sa biopsijom patološki promjenjene sluznice. Transmuralnost upale nije moguće dokazati endoskopskim biopsijama, nego samo analizom reseciranog crijevnog segmenta. Nalaz granuloma bitno doprinosi postavljanju dijagnoze, uz napomenu da se granulomi mogu naći i kod amebijaze, tuberkuloze, mikotičnih infekcija, šistomijaze i veneričnog limfogranuloma,

Kolonoskopija je kontraindikovana kod akutne faze bolesti, toksičnog megakolona te kod bolesnika kod kojeg je radiološki dokazano postojanje fistula. Preporučuje se kod svih pacijenata u sklopu pretraga uraditi i proksimalnu endoskopiju. ERCP je indiciran pri sumnji na sklerozirajući holangitis.

## 4. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

### *Anamnestički*

Oba oboljenja se javljaju kod oba pola iste dobne starosti. Oba oboljenja imaju sklonost ka egzacerbacijama i remisijama.

Kod ulceroznog kolitisa anamnestički se navode krvave stolice i tenezmi. Kod Kronove bolesti češće se javlja febrilnost uz malaksalost i gubitak na težini.

Kod oba oblika je karakteristična pojava komplikacija u smislu smanjenja intestinalne apsorpcije, intestinalne opstrukcije, fulminantnog kolitisa, toksičnog megakolona, perforacija u abdominalnu šupljinu kao i u susjedne organe uz pojavu piurije, fekalurije te vaginalne i kožne pojave zraka, sluzi i fekalnih masa.



### *Fizikalno*

Bolesnici kod oba oboljenja imaju u početku bolesti normalan fizikalni status. Sa progresijom oboljenja pogotovu kod Kronove bolesti postoji palpabilna osjetljivost desnog donjeg kvadranta te razni stupnjevi abdominalne distenzije. Uz sve to nalazimo i neke od nabrojanih ekstraabdominalnih manifestacija. S tim što su batičasti prsti, aftozni stomatitis i erietmi češći kod bolenika od Kronove bolesti, dok piodermije ukazuju češće na ulcerozni kolitis. Takođe pojava perianalnih i rektovaginalnih fistula je češća kod Kronove bolesti.

### *Laboratorijski nalazi*

Anemija, leukocitoza, trombocitoza, ubrzana sedimentacija, povišen CRP, povišena alkalna fosfataza, gama-glutamil transpeptidaza i aminotransferaze nalazimo također kod ovih oboljenja, ali nisu specifični pokazatelji.

#### **4.1. Endoskopski nalaz**

Rektosigmoidoskopija: upala kod ulceroznog kolitisa uvijek zahavata rektum, kontinuirana je i difuzna. Promjene kod Kronove bolesti su fokalne, segmentirane, ulkusi aftozni, linearni, stelatni ili serpiginozni.

Kolonoskopija ukazuje na iste karakteristike uz naglasak na kaldrmastom izgledu sluznice i manju vulnerabilnost kod Kronove bolesti.

Mogućnost pregleda terminalnog ileuma bitno doprinosi diferencijalnoj dijagnozi.

## 5. LIJEKOWI KOJI SE KORISTE ZA LIJEČENJE UPALNIH BOLESTI CRIJEWA

### 5.1. Aminosalicilati

#### *Sulfasalazin*

Sulfasalazin je azo-spoj sulfapiridina i 5-aminosalicilne kiseline (5-ASA). Loše se resorbuje u gornjim partijama gastrointestinalnog sistema, a u kolonu se djelovanjem bakterijskih azoreduktaza na azo-spoj oslobađaju navedene dvije gradivne komponente. Sulfapiridin, molekula nosač za 5-ASA, brzo se resorbuje metabolizira u jetri i izlučuje urinom. 5-ASA se većim dijelom izlučuje fecesom, a 25% se apsorbuje u kolonu i pojavljuje u krvi kao N-acetil-5-ASA. Do acetilacije dolazi manjim dijelom u lumenu crijeva djelovanjem bakterijske acetil-transferaze, a većinom u citosolu epitelnih ćelija kolona. Acetilirana i neacetilirana 5-ASA se izlučuje iz organizma urinom.

Djelotvornost 5-ASA kod IBD-a proizilazi iz inhibicije sinteze prostaglandina i lipooksigenaznog metaboličkog puta arahidonske kiseline.

Nuspojave sulfasalazina su česte, javljaju se u oko 20% pacijenata. Lijek je potrebno davati s velikim oprezom kod pacijenata sa oboljenjima jetre i bubrega, te kod bronhalne astme, alergijskih manifestacija i kod pacijenata sa deficitom enzima G-6-PDH.

Lijek se može davati trudnicama uz smanjenje uobičajene doze, s napomenom o još većem smanjenju doze ili čak potpunom prekidu u zadnjem trimestru trudnoće, radi izbjegavanja neonatalnog ikterusa.

Sulfasalazin se izlučuje i majčinim mlijekom u koncentraciji od 30-50% pa se ne preporučuje dojiljama.

Nus pojave pri upotrebi sulfasalazina: Mučnina, povraćanje, anoreksija, malapsorpcija folata, glavobolja i alopecija. Rijetko se javljaju hipersenzitivni osipi po koži, toksična epidermoliza, hemolitička anemija, hematurija, proteinurija, pankreatitis, fibrozirajući alveolitis.

U slučaju intoksikacije sa navedenim lijekom javlja se hiper-ventilacija do progresivne paralize disajne muskulature, respiratorna i metabolna acidoza, znojenje, razdražljivost, hipertermija, poremećaji svijesti. U tom slučaju je nepohodna hospitalizacija pacijenta, uz infuzione rastvora sa natrijum bikarbonatima, te forsirana diureza ili hemodijaliza.

### *Mesalazin*

Mesalazin djeluje inhibicijom sinteze prostaglandina i lipokigenaznog metabolnog puta arahidonske kiseline. Lijek smanjuje pojačano intraluminalno oslobađanje leukotriena B<sub>4</sub> te djeluje kao čistač reaktivnih spojeva kisika.

Nuspojave su mnogo rjeđe nego kod sulfasalazina. Opisani su mučnina, nadutost, prolivi, glavobolja, alergijski osipi i urtikarija, nefrotički sindrom, pankreatitis, bronhospazam, leukopenija, trombocitopenija, fibrozirajući alveolitis, sindrom sličan lupusu. Kod bolesnika kod kojih je prethodno rađena resekcija ileocekalne regije crijeva, može doći do izbacivanja fecesom neprobavljenih tableta zbog prebrzog prolaska kroz crijevo.

Lijek se ne preporučuje dojiljama i djeci mlađoj od 2 godine. U prvom trimestru trudnoće treba ga koristiti samo u izričitim indikacijama, a poželjno je prekinuti terapiju zadnji mjesec trudnoće ako postoje uslovi za to.

5-ASA se brzo resorbuje iz jejunuma tako da ne dolazi do kolona. Zbog toga se radi dobivanja veće koncentracije lijeka u dijelovima crijeva distalno od jejunuma primjenjuju dva sistema: prvi je oblaganje 5-ASA, a drugi je vezanje molekule 5-ASA sa drugom molekulom preko azo-veze.

## **5.2. Kortikosteroidi**

Djelovanje kortikosteroida posredovano je specifičnim citoplazmatskim glukokortikosteroidnim receptorima, pri čemu kompleks lijeka i receptora ulazi u jezgru i veže se za GRE (glucocorticoid respons elements) DNK u regiji specifičnih gena. Vezanje podstiče transkripciju gena i sintezu proteina lipokorti-

na koji uzrokuje smanjenu aktivnost fosfolipaze  $A_2$  te reducira otpuštanje arahidonske kiseline i inhibira sintezu leukotriena, prostaglandina i faktora aktivacije trombocita, pri čemu inhibicija tih medijatora upale rezultira snažnim protuupalnim odgovorom.

Budući da većina ćelija ima glukokortikoidne receptore, oni djeluju na mnoge tipove ćelija, pa i na upalne ćelije važne u patogenezi upalnih bolesti crijeva.

Kortikosteroidi suprimiraju rane faze upale (otpuštanje posrednika upale, vazodilatacija, povećani vaskularni permeabilitet, leukocitna infiltracija) i kasne faze upale (aktivacija fibroblasta s deponovanjem kolagena, vaskularna proliferacija), stabiliziraju membrane leukocitnih lizosoma sprečavanjem otpuštanja hidrolaza iz leukocita, suprimiraju imune reakcije, dovode do neutrofilije uz limfopeniju i eozinopeniju, te povećavaju katabolizam bjelančevina i glukoneogenezu. Važna posljedica njihove primjene je supresija hipotalamo-hipofizno-adrenalnog odgovora.

U smislu upalne bolesti crijeva posebno treba u tom slučaju naglasiti posljedice njihovog djelovanja na rast i razvoj djece i adolescenata, povećanu sklonost ka infekcijama i osteoporozu.

Inače, mogu se dati trudnicama kod kojih kao i kod ostalih pacijenata treba voditi izričito računa o postepenom smanjivanju doza na kraju liječenja.

### **5.3. Kortikosteroidi druge generacije**

S obzirom na česte i velike nuspojave sistemnih kortikosteroida stvoreni su tzv. nesistemni kortikosteroidi s istim efektom kao klasični, sa znatno manjim brojem nuspojava. Tu spadaju budesonid, beklometazon, flutikazon i tiksokortol.

#### *Budesonid*

Budesonid se može aplicirati rektalno i oralno. Sistemska bioraspoloživost je bolja, a apsorpcija brža, kada se daje rektal-

no. Klizmom lijek dostiže lijenalnu fleksuru dok rektalnom pjenom pokriva rektum i sigmoid. Bolesnici subjektivno bolje podnose pjenu.

Kod ulceroznog kolitisa pokazalo se da klizme navedenog lijeka imaju isti efekat kao i klasične kortikosteroidne klizme, uz manje izraženu supresiju nadbubrega. Zbog toga se danas više preporučuju pacijentima koji boluju od ulceroznog kolitisa distalnog dijela crijeva refraktarnim na klizme sulfosalazina.

Oralnom primjenom lijeka postiže se svega 20-30% lijeka u cekumu, a pošto se većim dijelom resorbuje u ascendentnom i kolon transverzumu, slabo djeluje na kolon descendens i rektum.

Kod Kronove bolesti oralni budesonid je manje efikasan u odnosu na klasične kortikosteroide, mada daje manje nuspojava. Efikasna doza lijeka ide do 9 mg na dan kod blage i srednje teške kliničke slike uz dodatak azatioprina ili metotreksata. Lijek nije efikasan u terapiji održavanja.

### *Beklometazon*

Ovaj nesistemni kortikosteroid je oko 500 puta antiupalno efikasniji od deksametazona. Daje se kao klizma za distalni ulcerozni kolitis u dozama od 2-6 mg/100 mL.

## **5.4. Imunomodulatorna terapija**

### *Azatioprin*

Azatioprin je prolijek koji se u eritrocitima i jetri konvertira u 6-merkaptopurin (6-MP), analog purinske baze hipoksantina. 6-MP se u eritrocitima metabolizira u 6-tiogvanin (6-TG) djelovanjem enzima tiopurin metiltransferaze (TPMT). Poluvrijeme 6-TG u eritrocitima dugo je, te su potrebni i mjeseci da se postigne metabola ravnoteža, što je osnovni razlog odgođenog djelovanja lijeka.

Krajnji metabolički produkt 6-MP, tioinozinična kiselina inhibira ćelijsku proliferaciju. Citotoksično se djelovanje lijeka sastoji u razaranju stimuliranih limfoidnih ćelija odgovornih za ćelijsku citotoksičnost i odgođenu hipersenzitivnost.

Terapijski efekat lijeka se tako očekuje tek nakon 4-8 sedmica terapije, mada može biti produženo i do tri mjeseca.

Lijek se ne preporučuje tokom trudnoće mada nema dokaza za teratogeni efekat. Kod djece upotreba azatioprina je ograničena na slučajeve sa trvrokornom bolešću i pored intenzivne terapije te kod ovisnika o kortikosteroidima.

Alergijske reakcije se javljaju unutar prvih sedmica terapije, što se manifestuje kao povišenje temperature, osipa, artralgija, mialgija, rijetko kao pankreatitis. Ukoliko se javi alergijski pankreatitis mora se prekinuti takav način liječenja niti se smije ikada ponoviti terapija sa navedenim lijekom. Rijetko se javljaju alergijski hepatitis. Supresija koštane srži odnosno leukopenija ovisi o dozi i ima reverzibilni karakter, a leukopenija ispod 4000/mm<sup>3</sup> zahtijeva korekciju doze.

Preporučena doza azatioprina je 2-3 mg/kg/24h. Preporučuje se uvijek započeti terapiju sa maksimalnom dozom uz stalne kontrole laboratorijskih nalaza pogotovo diferencijalne krvne slike.

## **5.5. Antibiotici**

### *Metronidazol*

Metronidazol je nitroimidazolski antibiotik koji djeluje protiv crijevnih anaeroba i protozoa. Ima i imunomodulatorne efekte, pa u dozama od 10-20 mg/kg/24h dovodi do znatnog smanjenja aktivnosti bolesti, posebno kolitisa i perianalne bolesti. Dobro penetrira u gnoj i upalno tkivo. Metabolizira se u jetri, a metaboliti se izlučuju bubrezima.

Nuspojave: metalni ukus u ustima, mučnina, promjena kolorita jezika, dispepsija, urtikarije, vaginalno i uretralno pečenje. Rijetko se javljaju ataksija, encefalopatija, epilepsija i reverzibilna neutropenija. Najvažnija nuspojava, često ireverzibilna, periferne neutropatija javlja se uz dugotrajnu terapiju kod maksimalnih doza.

## *Ciprofloksacin*

U liječenju Kronove bolesti može se davati sam ili u kombinaciji sa metronidazolom. Izlučuje se u majčino mlijeko pa ga treba izbjegavati u doba laktacije, a poželjno i tokom trudnoće.

### **5.6. Modulatori aktivnosti citokina**

Prepoznavanje promjena u ekspresiji citokina u upalnim bolestima crijeva dovelo je do pokušaja primjene niza imunomodulatora. Ispituju se anti-TNF antitijela, rekombinantni humani IL-10 i IL-11 s ciljem down-regulacije Th1 imunog odgovora, anti-CD4 antitijela i transplantacija koštane srži radi redukcije broja leukocita te antisense oligonukleotidi protiv ICAM-1 radi redukcije migracije leukocita. Za sada se klinički koristi samo anti-TNF, dok se u budućnosti može očekivati da se tehnikama transfera gena inducira intestinalna sluznična produkcija antiupalnih citokina poput IL-4 i IL-10.

#### *Anti-TNF- $\alpha$ (Tumor necrosis faktor $\alpha$ )*

Do sada su u terapiji upalnih bolesti crijeva klinički ispitivana dva preparata anti-TNF- $\alpha$  antitijela. To su kimerična (25% mišija i 75% humana) IgG1 antitijela i humanizirana (95% humanih i 5% murinih sekvencija) IgG4 antitijela. Za sada je registrovan samo Infliximab. Ostali anti-TNF terapijski pristupi su rekombinirani topivi TNF receptori, vakcinacija protiv TNF- $\alpha$ , te inhibicija TNF-produkcija talidomidom ili pentoksifilinom.

TNF- $\alpha$  je ključni medijator upale. Stvaraju ga aktivirani monociti, makrofagi, ćelije T i B te fibroblasti. Ćelijski odgovor na TNF- $\alpha$  su povećana produkcija antiupalnih citokina IL-1 i IL-12, povećana migracija leukocita zbog povećane permeabilnosti endotela i ekspresije adhezijskih molekula na endotelu i leukocitima, stvaranje hemokina poput Il-8, funkcionalna aktivacija neutrofila i eozinofila, proliferacija i povećana sinteza IL-6i metaloproteinaza od fibroblasta te indukcija sinteze proteina akutne faze u jetri. Redukcija TNF- $\alpha$  rezultira smanjenjem regrutacije upalnih ćelija i prevencijom stvaranja granuloma. Analiza

mononukleara u lamini propriji pokazuje smanjenje broja ćelija sposobnih za ekspresiju TNF- $\alpha$  i interferona. Smanjena je infiltracija zahvaćenih dijelova crijeva upalnim ćelijama uz smanjenje upalnih markera na tim lokacijama.

**Infliximab** je kimerično mišje/humano monoklonsko antitijelo dobiveno genetičkim inženjeringom koje se visokim afinitetom veže na topljive i transmembranske oblike TNF- $\alpha$  uz inhibiciju vezanja TNF- $\alpha$  na receptore. Infliximab inhibira niz bioloških aktivnosti TNF- $\alpha$  blokirajući interakciju TNF- $\alpha$  s njegovim receptorima ili pak lizom ćelija koje stvaraju TNF- $\alpha$ .

Najčešće su nuspojave infekcije gornjih disajnih puteva, glavobolja, sinusitis, kašalj, mučnina, abdominalna bol i proliv.

Doziranje: uobičajena preporuka je da se kod teškog oblika Kronove bolesti daje jednokratna doza od 5 mg/kg u infuziji tokom 2 sata. Dok se kod fistulizirajuće Kronove bolesti daje ista doza na 0.2 i 6 sedmica. Lijek se po potrebi može ponovo primjeniti unutar 14 sedmica od posljednje doze dok kod većeg raspona raste mogućnost nastajanja alergijskih reakcija. Ako se doza ponovi nakon više od 2 godine raste pojava reakcija kasne preosjetljivosti.

## 5.7. Probiotici

Probiotici su živi mikroorganizmi koji uzeti u adekvatnim količinama imaju značajne zdravstvene učinke. Najčešće korištene bakterije s probiotičkom aktivnošću su laktobacili, bifidobakterije i streptokoki, no korišteni su i neki sojevi E. Coli i gljivice *Saccharomyces boulardii*.

Mehanizmi probiotičkog djelovanja mikroorganizama su antagonističko dejstvo protiv patogenih bakterija (inhibicija adhezije i translokacije ili produkcija antibakterijskih supstanci poput antimikrobnih peptida bakteriocina ili vodikovog peroksida), stimulacija sluznične odbrane na nivou imunološke i epitelne funkcije (povećanje sekretornog IgA, blokada antiupalnih citokina, povećanje aktivnosti antiuplanih citokina, stimulacija ekspresije intestinalnih mucina, smanjenje permeabiliteta sluznice) i stvaranje hranjivih tvari važnih za integritet i funkciju crijeva.



Razlog za korištenje probiotika u terapiji upalnih bolesti crijeva je uloga intestinalnih bakterija u patogenezi upalnog procesa. Mada, probiotici tek trebaju naći svoje pravo mjesto u terapiji upalnih bolesti crijeva potrebno je prije svega stvoriti dobar probiotički preparat s poznatom vijabilnošću apliciranih mikroorganizama te poboljšati naše razumjevanje sastava crijeвне flore te njezinog odnosa sa luminalnim ekosistemom.

## **5.8. Nutricijska terapija**

Smanjen unos hrane, malapsorpcija, gubitak proteina putem stolice te interakcija sa lijekovima četo su uzrok malnutricije te specifičnog deficita prehrambenih tvari kod bolesnika sa upalnim bolestima crijeva. Zato je nutritivna terapija integralni važni dio terapije bolesnika sa upalnim bolestima crijeva, mada najčešće kao suportivna.

## **6. TERAPIJA ULCEROZNOG KOLITISA**

### **6.1. Ulcerozni proktitis**

Za distalni ulcerozni kolitis najbolja terapija su topički aminosalicilati (mesalazin supozitoriji te klizme i pjene). Supozitoriji djeluju na upalne promjene do 15-20 cm od anusa, a ostali rektalni oblici lijeka i do lijenalne fleksure pa čak i do kolon transversuma. Inicijalno se daje klizma mesalazina od 4 g/60mL uveče ili čepići od 500 mg u ukupnoj dozi za 24h do 4 grama. Uz sve to se daju i preparati kortikosteroida.

Oralni aminosalicilati imaju slabiji efekat od topičkih. Sulfasalazin se daje u dozi 2-6 g/24h, mesalazin 1-5-4.5 g/24h u podijeljenim dozama. Oralni kortikosteroidi se rijetko daju u terapiji distalnog ulceroznog kolitisa.

Navedena terapija se koristi do gubitka osnovnih simptoma od strane gastrointestinalnog sistema. Terapija obično traje od 4-12 sedmica, nakon čega se preporučuje nastavak indukcijske doze bez steroida radi prevencije relapsa oboljenja. Preporučuje se davanje supozitorija svake, a zatim postupno svake druge ili treće večeri.

## 6.2. Ljevostrani kolitis

Predstavlja oblik ulceroznog kolitisa kod kojeg je upalni proces proširen do lijenalne fleksure.

Indukcija: kod blagog i srednje teškog oblika bolesti lijek izbora su aminosalicilati u obliku klizmi i pjena te oralni aminosalicilati kod kojih je efikasnosti oko 40-70%.

Kod teškog oblika uključuju se kortikosteroidi uz obaveznu hospitalizaciju bolesnika.

U terapiji održavanja nisu obično potrebni kortikosteroidi, tako da se pacijentima preporučuje postepeni prelazak sa topičkih na oralne aminosalicilate. U slučaju relapsa odmah treba ponovno preći na topičke aminosalicilate u maksimalnoj dozi uz kortikosterodne preparate.

## 6.3. Pankolitis

Kod blagog i srednje teškog oblika bolesti u inicijalnoj fazi preporučuju se oralni aminosalicilati u dozi od 4-6 g/24h sulfasalazina ili 2-0-4.5 gr/24h mesalazina. Spazmolitici i antidijaroi se dodaju kao simptomatska terapija. U oko 50% bolesnika se vrlo brzo sa navedenim dozama postiže oporavak, dok kod preostalih terapija zahtijeva i uvođenje kortikosteroida. Ako se uz optimalnu terapiju aminosalicilatima i kortikosteroidima ne postiže potpuni efekat uvodi se azatioprin. S obzirom na prolongirano dejstvo azatioprina i do 2-3 mjeseca preporučuje se korištenje minimalne efektivne doze kortikosteroida u navedenom periodu, a zatim i postupno isključenje. Kod prolongirane upotrebe kortikosteroida obavezana je kontrola i korekcija mineralnog statusa.

## 6.4. Teški oblici pankolitisa

Na prvom mjestu zahtijevaju hospitalizaciju bolesnika zbog teškog opšteg stanja koje zahtijeva kako terapiju za liječenje osnovne bolesti tako i terapiju za korekciju svih komplikacija. Terapija i bolesti i komplikacija je uglavnom intravenozna kako u

smislu davanja kortikosteroida (prednisolon 40-60 mg/24, metilprednisolon 30-50 mg/24h, ili hidrokortison 300-400 mg/24h), tako i korekcije hemograma krvlju i krvnim derivatima, te korekcija mineralnog i proteinskog disbalansa. Uz to se mogu aplicirati oralni aminosalicilati mada njihov efekat u samom početku liječenja nema željeni puni efekat, koji se sa smirenjem povećava. Uz navedenu terapiju pacijenti moraju biti na posebno modificiranim dijetama sa dovoljno proteina i kalorija. Spazmolitike i antidijaroičke je najbolje izbjeći u početku liječenja zbog opasnosti od prevelike dilatacije kolona i maksiranja znakova eventualne perforacije.

Ovakva intenzivna terapija obično poluča efekat u prvih desetak dana nakon čega se može preći i na ordiniranje aminosalicilata u punoj dozi oralnim putem.

Ukoliko za ovaj period uz intenzivni tretman ne dođe do poboljšanja (oko 40% pacijenata), pacijent postaje kandidat za hitni hirurški tretman ili terapiju ciklosporinom.

Intravenozno aplicirani ciklosporin daje zadovoljavajući efekat u oko 80% pacijenata. Kontraindikovano ga je davati kod pacijenata sa izuzetno niskim holesterolom zbog mogućnosti epileptičnih napada. Prilikom liječenja ciklosporinom treba stalni nadzor nad pacijentom zbog mogućnosti razvoja hipertenzije i renalne insuficijencije. To se postiže stalnom provjerom koncentracije ciklosporina u krvi koja treba da se kreće od 200-400 ng/mL. Pozitivan odgovor na terapiju se postiže u toku 7 dana, nakon čega se prelazi na oralni oblik aplikacije ciklosporina u identičnoj dozi samo podjeljeno u na više pojedinačnih u toku dana.

Terapija održavanja određuje se dozom i količinom lijekova kojima se postigla remisija bolesti. Preporučuje se nastavak korištenja aminosalicilata u identičnoj dozi koja je bila neophodna za nastanak remisije, dok se steroidi mogu postepeno smanjivati. Smatra se da tek nakon godinu dana provedenih bez terapije sa kortikosteroidima treba pokušati prekinuti terapiju i sa aminosalicilatima.

## **6.5. Fulminantni kolitis i toksični megakolon**

Predstavljaju oblik komplikacije skoro uvijek zbog nepotrebnog prolongiranja terapije koja ne daje adekvatan rezultat i odlaganja operativnog liječenja. Danas je mnogo rjeđa kao komplikacija pogotovu sa smrtnim ishodom zahvaljujući napretku i razvoju kako medikamentoznog tako i hirurškog pristupa liječenju.

Konzervativni tretman fulminantnog kolitisa i toksičnog kolona je identičan liječenju teškog pankolitisa uz intenzivni monitoring vitalnih parametara, agresivne nadoknade infuzionim ras-tvorima, krvi, krvnih derivata, korekcije mineralnog disbalansa, acidobaznog statusa, hipoproteinemije. Pacijentima u takvom stanju se obavezno plasira nazogastrična sonda kao i rektalni tubus radi dekompresije crijeva, uz postavljanje pacijenta u položaj koljeno-lakat. Uz intravenozne kortikosteroide daju se antibiotici širokog spektra zbog transmuralne ekstenzije bolesti, rizika od mikroperforacija, bakterijemije te preoperativne profilakse. Intenzivna intravenozna terapija daje zadovoljavajući efekat kod oko 45% pacijenata. Ako se na intenzivni tretman ne poluči adekvatan efekat unutar 24-72 sata indiciran je hitni operativni zahvat u smislu proktokolektomije.

## **6.6. Nutritivna terapija**

Za sada nema dovoljno rezultata u smislu davanja prednosti čistoj enetralnoj ili totalnoj parenteralnoj ishrani. Preporučuje se totalna parenteralna ishrana kod pacijenata kod kojih se očekuje duže vrijeme gladovanja pogotovu u slučaju preoperativne pripreme i postoperativnog toka. Kao i prelazak na enetralnu ishranu čim se steknu uslovi za to.

## **6.7. Hirurška terapija**

Indikacije za hitni operativni zahvat:

- masivno nekontrolisano krvarenje,
- perforacija kolona,
- fulminantni kolitis i toksični megakolon koji unutar 24-72h ne reaguju na terapiju!

Indikacije za elektivni operativni zahvat:

- Teški kolitisi koji ne reaguju na datu terapiju,
- Karcinom, teške gangrenozne piodermije i
- Teške hemolitičke anemije

## 7. TERAPIJA KRONOVE BOLESTI

Osnovni cilj terapije kod Kronove bolesti je uspostavljanje remisije bolesti kao i održavanje remisije. Konzervativna terapija koja se u tom cilju koristi je individualna s obzirom da raznolikost lokalizacije bolesti, aktivnosti bolesti te prisustva lokalnih i ekstraintestinalnih komplikacija.

### 7.1. Jejunoileitis

Ovaj oblik oboljenja proksimalnog dijela crijeva je dosta rijedak. Klinički se manifestuje bolom u abdomenu, distenzijama i prolivima zbog intestinalnih striktura, bakterijske kolonizacije uz razvoj sindroma slijepe vijuge.

U terapiji se preporučuje upotreba kortikosteroida sa ili bez imunomodulatora. Opstrukcija koja ne reaguje na kortikosteroidnu terapiju zahtijeva hirurški tretman. Uz sve to je neophodan tretman poremećaj balansa vode, krvi, minerala, proteina itd.

### 7.2. Ileitis, ileokolitis, kolitis

Ovo su najčešći tipovi upale sa izrazitom raznolikošću kliničke slike. Dije se na tri osnovna oblika:

**Blagi do umjereno teški oblik** klinički se manifestuje sa bolom u abdomenu, prolivima, febrilnošću i gubitkom na tjelesnoj težini. Uglavnom zahtijevaju ambulantno liječenje.

Preporučena terapija:

Aminosalicilati (sulfasalazin u dozi od 3-6g/24h, ako je riječ o ileokolitisu i kolitisu, te mesalazin kod upale na svim lokalizacijama)

Antibiotici: metronidazol i ciprofloksacin kao početna alternativna aminosalicilatima

Dijetalni režim prehrane u smislu prevencije ili korekcije balansa minerala, proteina i vitamina.

**Umjereni do teški oblik bolesti** klinički se manifestuje izrazitijim simptomima gastrointestinalnog sistema ali bez opstrukcije i još uvijek prisutnu mogućnost oralnog hranjenja, izrazitiju pothranjenost i febrilnost.

U terapiji se u tom slučaju uvode kortikosteroidi naravno u što manjoj mogućoj dozi i to oralno (prednison 0.5-1.5mg/kg), radi prevencije dugogodišnje ovisnosti o steroidima. Obavezna je kao i kod blažih oblika stalna kontrola i korekcija proteinskog, mineralnog statusa, korekcija avitaminoze i prevencija osteoporoze.

**Teški oblik bolesti** se definiše kao perzistiranje svih navedenih simptoma (u puno težem obliku uz prisustvo peritonitisa, abscesa...) uprkos ordiniranoj kortikosteroidnoj terapiji. Takvi pacijenti obavezno zahtijevaju hospitalizaciju uz ordiniranje agresivne intravenozne terapije koja se modificira prema dotadašnjem liječenju ili ne liječenju.

To podrazumijeva intravenoznu aplikaciju antibiotika širokog spektra, intravenozne kortikosteroide uz eventualnu hiruršku intervenciju u smislu evakuacije apscesa, te intenzivnu korekciju balansa vode, krvi, minerala, proteina i vitamina. Ako pacijenti ne reaguju na datu terapiju uvodi se ciklosporin ili infliximab. Na osnovu iskustava remisija oboljenja započinje nakon 7-8 sedmica od početka liječenja u oko 50% pacijenata, nakon čega se nastavlja terapija održavanja. Ostalih 50% pacijenta uglavnom zahtijeva hirurški tretman.

### 7.3. Terapija održavanja

Terapija održavanja, pravilno sprovedena, smanjuje broj relapsa. Predlaže se što prije smanjenje i potpuno isključenje kortikosteroida. Aminosalicilati mogu biti korisni nakon indukcijske terapije, ali je njihova efikasnost smanjena uz indukcijsku terapiju kortikosteroidima. Međutim, lijekovi čija se djelotvornost ispoljava nakon steroidne terapije jesu imunomodulatori.

Azatioprin se uključuje već tokom steroidne terapije jer je potrebno 3-6 mjeseci da bi se počela ispoljavat efikasnost. Daje se u dozi od 2-2.5mg/kg, a koriguje se prema broju leukocita. Dokazano je povoljno djelovanje tokom najmanje 4 godine nakon indukcijske terapije. Nema pouzdanih rezultata o nastavku terapije i antibioticima, mada se smatra da bolesnici dobro reaguju na lijek kojim je inducirana remisija.

#### **7.4. Nutritivna terapija**

Ovaj oblik terapije je neophodan u svakom obliku oboljenja iz više razloga:

- U sklopu primarne terapije bolesti
- Terapija za indukciju rasta
- Održavanje adekvatne nutricije pacijenta i korekcije nastalih poremećaja
- Koristi se kao terapija održavanja u liječenju sindroma kratkog crijeva te zatajenja kratkog crijeva.

## 8. LITERATURA

1. Ardizzone S, Bianchi PG. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *J Intern Med* 2002; 252: 475-96.
2. Forrest K, Symmons D, Foster P. Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20: 1035-43.
3. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53(suppl 5): V1-16.
4. Nayar M, Rhodes JM. Management of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2004;80: 206-13.
5. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;
6. 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.
7. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353: 2462-76.
8. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128: 1805-11.
9. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Forti G, Modeo ME, Gigliobianco A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit* 2004;10: 1126-31.



10. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):
11. Rubin GP, Hungin AP, Kelly PJ, Ling J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1553-9.
12. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP; IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53(suppl 5): v1-16.
13. Armitage E, Drummond H, Ghosh S, Ferguson A. Incidence of juvenile-onset Crohn's disease in Scotland. *Lancet* 1999;353:1496-7.
14. Molinie F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, et al. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut* 2004;53:843-8.
15. Seagroatt V, Goldacre MJ. Crohn's disease, ulcerative colitis, and measles vaccine in an English population, 1979-1998. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:883-7.
16. Hahnloser D et al. Results at up to 20 years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Br J Surg* 2007; 94: 333-40.
17. Larson DW et al. Safety, feasibility, and short-term outcomes of laparoscopic ileal-pouch-anal anastomosis: a single institutional case- matched experience. *Ann Surg* 2006; 243: 667-70.
18. Selvasekar CR et al. Effect of infliximab on short-term complications in patients undergoing operation for chronic ulcerative colitis. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 956-62.

DIJAGNOSTIČKO TERAPIJSKI VODIČ  
**UPALNE BOLESTI CRIJEVA**  
**(ULCEROZNI KOLITIS I KRONOVA BOLEST)**

**Autori:**

Prof. dr sc. Mehmed Gribajčević  
Dr sc. dr Nenad Vanis  
Doc. dr sc. Rusmir Mesihović

**Recenzenti:**

Prim. dr Hajro Bašić  
Doc. dr Zora Vukobrat-Bijedić

**Lektor:**

Biljana Jandrić

**Izdavač:**

Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo  
Institut za naučnoistraživački rad i razvoj  
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

**Za izdavača:**

Prim. dr Mustafa Cuplov

**Štampa:**



**Za štampariju:**

Graf. ing. Muhamed Hrović

**Tiraž:** 1 000 primjeraka

-----  
CIP - Katalogizacija u publikaciji  
Nacionalna i univerzitetska biblioteka  
Bosne i Hercegovine, Sarajevo

616.34-002-071-085(036)

**GRIBAJČEVIĆ, Mehmed**

Vodič za bolesti crijeva : (ulcerozni kolitis i Kronova bolest) / Mehmed Gribajčević, Nenad Vanis, Rusmir Mesihović. - Sarajevo :Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo : Institut za naučnoistraživački rad i razvoj Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu, 2007. - 31 str. ; 19 cm  
(Dijagnostičko terapijski vodič)

Bibliografija: str. 30-31

ISBN 978-9958-695-14-8 (Ministarstvo zdravstva KS)

1. Vanis, Nenad 2. Mesihović, Rusmir

COBISS.BH-ID 16143878  
-----

[www.ks.gov.ba](http://www.ks.gov.ba)



**UPALNE BOLESTI CRIJEVA**