

6

Konwencjonalne metody leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna

Robert S. Flynn, John F. Kummerle

WSTĘP

W spektrum nieswoistych chorób zapalnych jelit (NZJ) znajduje się zarówno wrzodzące zapalenie jelita grubego (WZJG), jak i choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C). Rozdział ten jest poświęcony podstawowym lekom stosowanym w leczeniu łagodnych i umiarkowanych postaci ChL-C, także innym środkom, które mogą uzupełnić takie leczenie. Omówione zostaną argumenty przemawiające za zastosowaniem aminosalicylanów (ASA), steroidów i antybiotyków w leczeniu aktywnych zmian chorobowych, w utrzymywaniu remisji i prewencji nawrotów pooperacyjnych. Dokonany zostanie także przegląd diet elementarnych i polimerycznych zalecanych w aktywnej ChL-C. Środki stosowane w terapii poważnych stadiów ChL-C lub przypadków odpornych na leczenie, takie jak immunomodulatory czy preparaty biologiczne, zostały przedstawione w innym miejscu w tej książce.

LEKI Z GRUPY 5-AMINOSALICYLANÓW

Informacje ogólne

Kwas 5-aminosalicylowy (ASA) ma szeroko potwierdzone właściwości przeciwzapalne. Sulfasalazyna, najstarszy lek z tej grupy, była stosowana w latach 40. XX wieku w celu ograniczenia zapalenia stawów u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Analiza retrospektywna wykazała, że u chorych z jednoczesną ChL-C wystąpiła poprawa objawów zapalenia odbytnicy [1]. Spostrzeżenie to zainspirowało liczne badania poświęcone skuteczności leków 5-ASA w leczeniu NZJ.

Mechanizm działania

Związki ASA, jak na przykład sulfasalazyna, zawierają grupę funkcyjną 5-ASA, która jest powiązana z cząsteczką nośnikową, sulfapirydyną za pomocą wiązania azowego. Zależność tę badał Khana, który stwierdził, że to grupa funkcyjna 5-ASA wywołuje efekt terapeutyczny zaobserwowany u chorych z NZJ [2]. Obecność cząsteczki nośnikowej zapobiega absorpcji leku w żołądku i jelicie cienkim. W momencie, gdy sulfasalazyna w nienaruszonej postaci dostaje się do jelita grubego, wiązanie azowe zostaje rozszczępione przez reduktazy azowe znajdujące się w jelicie, co powoduje uwolnienie substancji aktywnej 5-ASA z cząsteczki nośnikowej. Mesalazyna nie zawiera sulfapirydyny, tym samym związek ten w postaci aktywnej dociera do jelita cienkiego. Asacol to mesalazyna pokryta powłoką antytrawienną, która rozpuszcza się przy stałym $\text{pH} > 7$, zapobiegając w ten sposób absorpcji substancji czynnej w żołądku i powodując jej większą podaż w końcowym odcinku jelita krętego. Stworzenie pianek i wlewek do użytku miejscowego umożliwiło także bezpośrednią aplikację substancji czynnej do odcinka jelita objętego zapaleniem.

Terapia indukcyjna

Mimo że stosowanie związków 5-ASA w celu indukcji i utrzymania remisji u chorych z łagodnymi i umiarkowanymi postaciami WZJG jest powszechnie uznane, argumenty za ich użyciem w celu indukcji i utrzymania remisji w przypadku łagodnych i umiarkowanie zaawansowanych postaci ChL-C nie są aż tak przekonujące.

Sulfasalazyna była przedmiotem wielu badań jako pierwszy lek z grupy ASA, którego działanie przeciwzapalne zostało dostrzeżone w kontekście zapalenia okrężnicy. W 1979 roku w ramach amerykańskiego projektu naukowego o nazwie National Cooperative Crohn's Disease Study (NCCDS) oceniono skutki stosowania sulfasalazyny, prednizonu i azatiopryny u 569 chorych. Początkowo stwierdzono statystycznie istotną reakcję w przypadkach aktywnej ChL-C w efekcie użycia 6 g sulfasalazyny dziennie w porównaniu z placebo, jednak analiza podgrup wykazała, że pozytywne rezultaty były ograniczone jedynie do chorych ze zmianami w okrężnicy lub jelicie krętym i okrężnicy. U badanych z odizolowanymi zmianami w jelicie cienkim nie odnotowano poprawy [3]. Pięć lat później w ramach europejskiego projektu o nazwie European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS) opublikowano wyniki badania poświęconego zmianom wartości wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna CDAI w grupie 452 chorych, którzy na zasadzie randomizacji stosowali sulfasalazynę w monoterapii lub w połączeniu z 6-metyloprednizolonem. Stwierdzono pozytywne efekty użycia 3 g sulfasalazyny dziennie w połączeniu z 6-metyloprednizolonem, zaś sama sulfasalazyna nie okazała się skuteczna [4].

Przeprowadzono także serię randomizowanych badań klinicznych z placebo, poświęconych skuteczności mesalazyny w leczeniu ChL-C. W randomizowanym badaniu Singletona i in. 310 chorych z aktywną postacią ChL-C otrzymywało placebo bądź różne dawki Pentasy (1, 2 lub 4 g dziennie), po czym wyliczono zmiany w wartości wskaźników CDAI. Odnotowano statystycznie istotne różnice w zakresie remisji u chorych otrzymujących 4 g Pentasy dziennie w porównaniu z grupą z placebo, zaś u chorych z odizolowanymi zmianami zapanymi jelita cienkiego stwierdzono 93-punktową poprawę w zakresie wskaźnika CDAI w porównaniu z nieistotną zmianą w grupie placebo [5]. Inne, podobnie zaprojektowane badania, nie wykazały jednak korzyści terapeutycznych stwierdzonych przez Singletona i in. Colombel i in. dowiedli, że skuteczność mesalazyny (4 g dziennie) jest wyższa niż budesonidu (9 mg dziennie) i porównywalna do ciprofloksacyny (1 g dziennie) w indukowaniu remisji u chorych z aktywną ChL-C zarówno po 6, jak i 8 tygodniach leczenia [6].

Utrzymywanie remisji

Mimo że udowodniono skuteczność sulfasalazyny w indukowaniu remisji u chorych z izolowanymi zmianami zapalnymi w okrężnicy w przebiegu ChL-C, nie odnotowano przydatności tego leku w utrzymywaniu remisji u innych pacjentów z ChL-C. Wnioski te zostały potwierdzone przez badanie ECCDS [4], w ramach którego przez 2 lata monitorowano stan 192 chorych, a także badanie NCCDS [3]. W zakrojonym na mniejszą skalę badaniu Lennard-Jones i in. oceniali przez okres roku grupę 43 chorych, nie stwierdzając znaczących różnic we wskaźnikach remisji między osobami otrzymującymi sulfasalazynę a grupą z placebo [7].

Stosowanie mesalazyny w celu utrzymania remisji w ChL-C zostało gruntownie przebadane, jednak wnioski były zróżnicowane. Gisbert i in. przeprowadzili przegląd systematyczny obejmujący dziewięć niezależnych badań klinicznych poświęconych leczeniu mesalazyną, które różniły się jednak dawkowaniem i długością trwania leczenia. W su-

mie w czterech z dziewięciu badań stwierdzono znamienne korzyści terapeutyczne [8]. Przeprowadzone we współpracy z innymi ośrodkami badanie kontrolowane z placebo autorstwa Gendre'a i in. trwało 2 lata i objęło 161 chorych z ChL-C. W jego efekcie stwierdzono znaczącą poprawę u chorych otrzymujących dawkę 2 g Pentasy dziennie, pod warunkiem rozpoczęcia terapii w ciągu trzech miesięcy od początku remisji [9]. Z kolei w ramach przeglądu Cochrane przeanalizowano siedem badań kontrolowanych z placebo, nie odnotowując wyższości preparatów 5-ASA nad placebo w utrzymywaniu remisji u chorych z ChL-C [10].

Zapobieganie wznowom pooperacyjnym

W ostatnim czasie poświęca się dużo uwagi farmakologicznym sposobom zapobiegania wznowom pooperacyjnym w ChL-C ze względu na wysoki odsetek takich nawrotów. Wyniki badań poświęconych ryzyku wystąpienia wznowy pooperacyjnej są różne, można jednak wnioskować, że u ok. 30% chorych, którzy poddani zostali zabiegowi operacyjnemu, zajdzie potrzeba przeprowadzenia kolejnej operacji w ciągu 10 kolejnych lat [11].

Stosowanie sulfasalazyny w prewencji wznów pooperacyjnych nie jest bardziej efektywne niż placebo [11]. Rezultaty badań nad efektywnością mesalazyny w prewencji wznów pooperacyjnych są zróżnicowane. Przykładowo w wyniku metaanalizy, obejmującej 15 randomizowanych badań klinicznych, wykazano trzynastoprocentowy spadek liczby nawrotów pooperacyjnych po zastosowaniu mesalazyny w porównaniu z placebo [12]. Lochs i in. przeprowadzili badanie randomizowane na grupie 318 chorych po resekcji chirurgicznej, z których część przyjmowała mesalazynę (4 g dziennie), a część placebo, nie stwierdzając statystycznie istotnego efektu prewencyjnego mesalazyny u chorych pooperacyjnych [13].

Podsumowanie

Podsumowując, można stwierdzić, że stosowanie preparatów 5-ASA u chorych z łagodną i umiarkowaną ChL-C można uznać za rozwiązanie bezpieczne i skuteczne. Podczas gdy sulfasalazyna powinna być stosowana wyłącznie u chorych z odizolowanymi zmianami zapalnymi okrężnicy, mesalazyna i jej różne związki mogą być wykorzystywane w leczeniu osób ze zmianami jelita cienkiego lub/i grubego. Na podstawie dostępnych obecnie wyników nie można uzyskać potwierdzenia roli sulfasalazyny lub mesalazyny w utrzymywaniu remisji lub prewencji wznów pooperacyjnych.

STEROIDY

Informacje ogólne

Leki steroidowe są używane w terapii chorób zapalnych i immunologicznych od wielu lat. Ich zastosowanie w leczeniu ChL-C sięga lat 70. XX wieku, kiedy to stwierdzono poprawę (częściową lub całkowitą remisję) u 84% chorych z NZJ po miesiącu terapii steroidowej w ramach badania przeprowadzonego w Olmstead County w stanie Minnesota w USA [14].

Mechanizm działania

Steroidy mają szerokie spektrum działania, opierające się na aktywacji elementu odpowiadającego na glikokortykoidy (*glucocorticoid response element*, GRE). Aktywacja GRE prowadzi do zmniejszenia produkcji cytokin prozapalnych oraz zahamowania rozprzestrzeniania się i migracji leukocytów [15].

Wywoływanie remisji

Przeprowadzono badania nad skutecznością steroidów w ChL-C, zarówno działających ogólnoustrojowo (systemowo), jak i bez ogólnosystemowego działania. Budezonid nie jest zaliczany do steroidów ogólnoustrojowych ze względu na wysoki stopień metabolizmu podczas pierwszego przejścia przez wątrobę (80–90%) [16], co prowadzi do mniejszych efektów ubocznych niż w przypadku steroidów ogólnoustrojowych. W rezultacie przeprowadzonej w 2008 roku przeglądu Cochrane porównano 12 niezależnych badań nad skutecznością budezonidu w zestawieniu z mesalazyną lub placebo. Stwierdzono, że budezonid jest skuteczniejszy w indukcji i utrzymywaniu remisji u chorych z ChL-C niż mesalazyna i placebo [17]. Przeprowadzono także liczne badania nad dawkowaniem budezonidu, stwierdzając, że 9 mg budezonidu dziennie jest bardziej skuteczne niż mesalazyna w indukcji remisji u chorych z łagodnymi i umiarkowanymi zmianami jelita cienkiego lub prawostronnym zapaleniem okrężnicy [18]. Jednakże u osób z bardziej zaawansowaną chorobą (wskaźnik CDAI > 300) lub zmianami w jelicie krętym, uzyskano lepsze skutki terapeutyczne (66%) po 6 tygodniach stosowania większej dawki budezonidu (18 mg) niż przy dawce wynoszącej 9 mg dziennie (55%) lub 6 mg dziennie (36%) [19].

Przedmiotem szerokiego badań w kontekście indukcji remisji u chorych z ChL-C były steroidy ogólnoustrojowe, takie jak prednizon. W rezultacie potwierdzono, że są skutecznym sposobem w indukcji remisji u chorych z łagodną i umiarkowaną postacią ChL-C. Najwcześniejsze dane pochodzą z badania NCCDS, w którym po 17 tygodniach stosowania steroidów ogólnoustrojowych odsetek remisji wyniósł 60% w porównaniu z 30% w grupie placebo [3]. Następnie opublikowano wyniki badania ECCDS, w których odsetek remisji po 18 tygodniach wynosił 80% w porównaniu z niecałymi 40% w grupie placebo [4]. W latach 1970–1993 badano skuteczność steroidów ogólnoustrojowych w wywoływaniu remisji u chorych z ChL-C z Olmstead County w stanie Minnesota w USA. W ramach tej populacji po miesiącu badania stwierdzono całkowitą remisję u 58% pacjentów, remisję częściową u 26%, podczas gdy jedynie u 16% chorych nie odnotowano żadnej reakcji na leczenie [14].

W badaniach porównujących skuteczność steroidów ogólnoustrojowych i budezonidu w indukowaniu remisji u chorych z ChL-C nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic [20–23]. Jednakże w efekcie przeprowadzenia najnowszego przeglądu Cochrane autorstwa Seowa i in. ustalono, że budezonid jest w krótkim okresie mniej efektywny niż konwencjonalne steroidy, szczególnie u chorych z poważną postacią choroby lub bardziej rozległymi zmianami jelitowymi [17].

Utrzymanie remisji i zapobieganie wznowom pooperacyjnym

Przeprowadzono badania nad skutecznością zarówno steroidów ogólnosystemowych, jak i steroidów bez działania ogólnoustrojowego w utrzymywaniu remisji i zapobieganiu wznowom pooperacyjnym u chorych z ChL-C. Na podstawie przeglądu Cochrane oraz metaanalizy stwierdzono, że budezonid nie jest bardziej skuteczny niż placebo w utrzymywaniu remisji w przebiegu ChL-C [24,25]. Natomiast Ewe i in. dowiedli, że budezonid jest równie nieskuteczny w zapobieganiu wznowom pooperacyjnym, jak placebo [26].

Podobne wyniki uzyskano w badaniach NCCDS [3] i ECCDS [4], w których wykazano brak efektu terapeutycznego po zastosowaniu kortykosteroidów w porównaniu z placebo w utrzymywaniu remisji u chorych z ChL-C, podczas gdy Bergman i in. dowiedli, że steroidy nie są efektywne w profilaktyce wznów pooperacyjnych w ChL-C [27].

Podsumowanie

Budezonid ma podobną skuteczność jak steroidy ogólnosystemowe jeżeli chodzi o indukcję remisji w łagodnych i umiarkowanych przypadkach ChL-C, jednakże skuteczność ta jest mniejsza u chorych z bardziej zaawansowanymi lub rozległymi zmianami chorobowymi. Ze względu na wysoki poziom metabolizmu podczas pierwszego przejścia przez wątrobę, budezonidowi przypisuje się mniej skutków ubocznych niż steroidom ogólnoustrojowym. W wielu badaniach udowodniono zasadność stosowania steroidów ogólnoustrojowych i budezonidu w celu wywołania remisji w łagodnych i umiarkowanych przypadkach ChL-C, jednak brak dowodów na ich skuteczność w utrzymywaniu remisji i prewencji wznów pooperacyjnych w ChL-C.

ANTYBIOTYKI

Informacje ogólne

Antybiotyki są często wykorzystywane w leczeniu chorych z ChL-C, u których występują przetoki lub zmiany okołoodbytowe. Najczęściej stosowanymi i najlepiej zbadanymi pod tym względem antybiotykami są ciprofloksacyna oraz metronidazol, jednak prowadzone są także badania nad skutecznością nowszych środków, jak rifaksymina i omidazol.

Wywoływanie remisji

Ogólnie rzecz biorąc, wyniki badań nie potwierdzają skuteczności terapii antybiotykowej w leczeniu aktywnej postaci ChL-C, jednak w kilku mniejszych próbach uzyskano potwierdzenie skuteczności antybiotyków. Arnold i in. przeprowadzili randomizowane badania na grupie 47 chorych, z których część przyjmowała 1 g dziennie ciprofloksacyny, a część placebo przez 6 miesięcy. Po tym okresie wskaźniki CDAI w grupie z ciprofloksacyną były lepsze niż w grupie z placebo [28]. Potencjalne korzyści ze stosowania terapii antybiotykowej w aktywnej ChL-C stwierdzili szwedzcy naukowcy Ursing i in. w trwającym 8 miesięcy randomizowanym badaniu w układzie naprzemiennym. Przez pierwsze 4 miesiące jedna grupa badana otrzymywała metronidazol (800 g dziennie), zaś druga – sulfasalazynę (3 g dziennie), po czym dokonano zamiany stosowanego leku. U 15 pacjentów z grupy, która najpierw przyjmowała sulfasalazynę, a potem metronidazol, stwierdzono znaczący spadek wartości wskaźnika CDAI, podczas gdy w drugiej grupie nie zanotowano żadnego przypadku tego rodzaju [29].

W większości przeprowadzonych badań uzyskano jednak wyniki negatywne lub niejednoznaczne. Colombel i in. przeprowadzili randomizowane badanie na grupie 40 chorych, z których część stosowała 1 g dziennie ciprofloksacyny, a część 4 g dziennie mesalazyny. Po 16 tygodniach leczenia nie zaobserwowano różnic między grupami [6]. Znaczących różnic we wskaźnikach remisji nie odnotowali też Prenter i in. w badaniu z randomizacją na grupie 41 chorych, którzy leczeni byli metylprednizolonem lub kombinacją metronidazolu i ciprofloksacyny [30]. Nie stwierdzono także dodatkowych korzyści w zakresie wywoływania remisji w ChL-C po zastosowaniu tej samej kombinacji antybiotyków razem z budezonidem w porównaniu z leczeniem samym steroidem [31]. W najnowszym dostępnym badaniu porównano leczenie rifaksyminą w dawce 800 mg dwa razy dziennie, nie stwierdzając statystycznie istotnej poprawy w grupie z antybiotykiem w porównaniu z placebo [32].

Utrzymywanie remisji i zmiany okołoodbytnicze

Mimo że antybiotyki są najczęściej stosowanym środkiem w leczeniu zmian okołoodbytniczych w ChL-C, nie ma badań randomizowanych potwierdzających zasadność takiego

postępowania. Stwierdzono jednakże zmniejszenie intensywności wczesnych zmian pooperacyjnych w jelicie krętym oraz opóźnienie nawrotu objawów u chorych po zabiegu operacyjnym, którzy przez trzy miesiące przyjmowali metronidazol (20 mg dziennie) [33]. W nowszym badaniu po rocznej terapii ornidazolem (1 g dziennie) zaobserwowano mniejszą liczbę przypadków nawrotów klinicznych (7,9%) i endoskopowych (53,6%) objawów choroby w porównaniu z placebo (odpowiednio 37,5% i 79%) [34].

Podsumowanie

W badaniach poświęconych efektywności terapii antybiotykowej w indukowaniu remisji u chorych z ChL-C otrzymano wyniki negatywne bądź niejednoznaczne. Brak badań kontrolowanych z randomizacją, w których potwierdzono by zasadność stosowania antybiotyków w leczeniu przypadków ChL-C ze zmianami okołodobytniczymi. Mimo że istnieją pierwsze dowody na potencjalną skuteczność ornidazolu w prewencji wznów pooperacyjnych, istnieje potrzeba dalszych badań w tym zakresie.

ŻYWIENIE

Informacje wstępne

Niedożywienie w ChL-C jest skutkiem zmniejszenia wchłaniania pokarmu z jelita na skutek zmian zapalnych i pogrubienia ściany jelita. Braki pokarmowe mogą prowadzić do gorszego gojenia się ran i dysfunkcji układu odpornościowego. Celem leczenia żywieniowego w aktywnej ChL-C jest wyrównanie deficytów pokarmowych za pomocą specjalistycznych preparatów odżywczych.

Diety polimeryczne

W odróżnieniu od diet elementarnych za pomocą diet polimerycznych dostarcza się do organizmu substancje odżywcze w postaci całych białek, tłuszcz w formie średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz węglowodany w postaci produktów hydrolizy skrobi. Preparaty polimeryczne mogą być podawane doustnie lub przez zgłębnik założony przez noc do żołądka i są generalnie lepiej tolerowane niż preparaty elementarne [35]. Ogromna większość badań poświęconych skuteczności diet polimerycznych w indukcji remisji u chorych z ChL-C została przeprowadzona w grupach dzieci, głównie dlatego, że potencjalne skutki uboczne leczenia steroidowego mogą mieć bardzo niekorzystny wpływ na wzrost i rozwój dziecka. Według Seidmana i in., od 20% do 30% dzieci, u których zastosowano terapię steroidową, będzie w wieku dorosłym miało zbyt niski wzrost, bez względu na długość trwania leczenia steroidowego [36]. Jednym z niewielu badań, przeprowadzonych na grupie dorosłych chorych, była randomizowana próba, w ramach której porównano skuteczność prednizolonu i diet polimerycznych u pacjentów z aktywną ChL-C. Średnio po upłygnięciu 2 tygodni 15 z 17 chorych otrzymujących steroidy weszło w stan remisji, podczas gdy 12 z 15 osób leczonych dietą polimeryczną osiągnęło stan remisji średnio po 2,4 tygodnia. Następnie ustalono, że skumulowane prawdopodobieństwo ponownego wystąpienia objawów w okresie obserwacji po zakończeniu terapii jest wyższe w grupie leczonej steroidami niż dietą polimeryczną [37]. W efekcie przeprowadzonego w 2007 roku przeglądu Cochrane dowiedziano jednak, że terapia steroidowa jest bardziej skuteczna w wywoływaniu remisji u chorych z aktywną ChL-C niż żywienie dojelitowe. Po przeprowadzeniu dalszych analiz nie stwierdzono znaczących różnic między poszczególnymi preparatami polimerycznymi, zwłaszcza między krótko- i długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi ani między preparatami o wysokiej i niskiej zawartości tłuszczu [38].

Diety elementarne

W odróżnieniu od diet polimerycznych w dietach elementarnych zawarte są substancje odżywcze w najprostszej postaci, wymagające w minimalnym stopniu procesu trawienia przed wchłonięciem lub niewymagające go wcale. Chorzy oceniają jednak preparaty elementarne gorzej pod względem smaku, dlatego są mniej skłonni stosować się do zaleceń w zakresie ich stosowania. Riordan i in. przeprowadzili badanie w grupie 136 chorych z aktywną ChL-C, u których zastosowano dietę elementarną, po czym podzielono losowo badanych na dwie grupy i w jednej z nich podawano steroidy, a w drugiej placebo. Niestety 31% pacjentów wycofało się z badania na skutek nietolerancji diety elementarnej. Wśród pozostałych 78 osób 84% osiągnęło remisję po zakończeniu dwutygodniowego leczenia dietą elementarną. Po randomizacji średni czas remisji był dłuższy w przypadku grupy z placebo (7,5 miesiąca) niż w grupie leczonej steroidami (3,8 miesiąca) [39]. Z kolei Gorard i in. przeprowadzili badanie w grupie 42 chorych, u których stosowano leczenie steroidowe lub wyłącznie dietę elementarną. W obu grupach odnotowano podobny spadek wartości wskaźnika CDAI, jednakże 9 z 22 (41%) pacjentów z grupy z dietą elementarną wycofało się z badania na skutek nietolerancji diety [40].

Podsumowanie

W rezultacie przeprowadzonego w 2007 roku przeglądu Cochrane potwierdzono wnioski z wcześniejszych metaanaliz o wyższej skuteczności steroidów niż żywienia dojelitowego w zakresie wywoływania remisji w przypadkach aktywnej ChL-C. Ponadto nie stwierdzono znaczących różnic między dietami polimerycznymi a elementarnymi [38]. Po przeprowadzeniu analizy podgrup nie znaleziono różnic w skuteczności między preparatami zawierającymi krótko- i długołańcuchowe kwasy tłuszczowe ani między preparatami o wysokiej i niskiej zawartości tłuszczu. Wiadomo, że właściwe żywienie jest czynnikiem wspomagającym proces gojenia się uszkodzeń tkanek (np. ran) oraz prawidłowe funkcjonowanie układu odpornościowego, jednak istnieją wątpliwości co do roli leczenia żywieniowego w terapii chorych z aktywną ChL-C.

Piśmiennictwo

1. Truelove SC. Evolution of olsalazine. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1988;148:3–6.
2. Khan MA. Ankylosing spondylitis and HLA-B27 in Punjabis. *Lancet.* 1977;2:504.
3. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1979;77:847–869.
4. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1984;86:249–266.
5. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. Pentasa Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology.* 1993;104:1293–1301.
6. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Am J Gastroenterol.* 1999;94:674–678.
7. Lennard-Jones JE. Sulphasalazine in asymptomatic Crohn's disease. A multicentre trial. *Gut.* 1977;18:69–72.
8. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, et al. Role of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig Dis Sci.* 2002;47:471–488.
9. Gendre JP, Mary JY, Florent C, et al. Maintenance treatment of Crohn's disease using orally administered mesalazine (Pentasa). A controlled multicenter study. The Study Groups on the Treatment of Inflammatory Digestive Disorders. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris).* 1993;29:251–256.

10. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD003715. DOI: 10.1002/14651858.CD003715.pub2.
11. Achkar JP, Hanauer SB. Medical therapy to reduce postoperative Crohn's disease recurrence. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1139–1146.
12. Camma C, Giunta M, Rosselli M, et al. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology.* 1997;113:1465–1473.
13. Lochs H, Mayer M, Fleig WE, et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology.* 2000;118:264–273.
14. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology.* 2001;121:255–260.
15. Katz JA. Treatment of inflammatory bowel disease with corticosteroids. *Gastroenterol Clin North Am.* 2004;33:171–189.
16. Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, et al. The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1509–1517.
17. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD000296. DOI: 10.1002/14651858.CD000296.pub3
18. Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339:370–374.
19. Herfarth H, Gross V, Andus T, et al. Analysis of the therapeutic efficacy of different doses of budesonide in patients with active Crohn's ileocolitis depending on disease activity and localization. *Int J Colorectal Dis.* 2004;19:147–152.
20. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1994;331:842–845.
21. Gross V, Andus T, Caesar I, et al. Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. German/Austrian Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8:905–909.
22. Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology.* 1998;115:835–840.
23. Campieri M, Ferguson A, Doe W, et al. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut.* 1997;41:209–214.
24. Papi C, Luchetti R, Gili L, et al. Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:1419–1428.
25. Simms L, Steinhart AH. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 1. Art. No.: CD002913. DOI: 10.1002/14651858.CD002913
26. Ewe K, Bottger T, Buhr HJ, et al. Low-dose budesonide treatment for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a multicentre randomized placebo-controlled trial. German Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:277–282.
27. Bergman L, Krause U. Postoperative treatment with corticosteroids and salazosulphapyridine (Salazopyrin) after radical resection for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 1976;11:651–656.
28. Arnold GL, Beaves MR, Prydjun VO, et al. Preliminary study of ciprofloxacin in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2002;8:10–15.
29. Ursing B. Treatment of Crohn disease with metronidazole. A Swedish multicentre study. *Lakartidningen.* 1982;79:543–545.
30. Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:328–332.
31. Steinhart AH, Feagan BG, Wong CJ, et al. Combined budesonide and antibiotic therapy for active Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2002;123:33–40.
32. Prantera C, Lochs H, Campieri M, et al. Antibiotic treatment of Crohn's disease: results of a multicentre, double blind, randomized, placebo-controlled trial with rifaximin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1117–1125.
33. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology.* 1995;108:1617–1621.

34. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2005;128:856–861.
35. Silk DB. Formulation of enteral diets. *Nutrition*. 1999;15:626–632.
36. Seidman E. Nutritional therapy for Crohn's disease: lessons from the Ste.-Justine hospital experience. *Inflamm Bowel Dis*. 1997;3:49–53
37. González-Huix F, de León R, Fernández-Bañares F, et al. Polymeric enteral diets as primary treatment of active Crohn's disease: a prospective steroid controlled trial. *Gut*. 1993;34:778–782.
38. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD000542. DOI: 10.1002/14651858.CD000542.pub2
39. Riordan AM, Hunter JO, Cowan RE, et al. Treatment of active Crohn's disease by exclusion diet: East Anglian multicentre controlled trial. *Lancet*. 1993;342:1131–1134.
40. Gorard DA, Hunt JB, Payne-James JJ, et al. Initial response and subsequent course of Crohn's disease treated with elemental diet or prednisolone. *Gut*. 1993;34:1198–1202.