

# METODICKÝ LIST RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

26.

## RACIONÁLNA LIEČBA CHRONICKÝCH ZÁPALOV ČREVA

Chronické nešpecifické zápalové ochorenia čreva predstavujú závažný medicínsky a zdravotno - sociálny problém. Výrazný vzostup týchto ochorení vo vyspelých krajinách, vrátane Slovenskej republiky (SR), má negatívny spoločensko - ekonomický dopad, pričom sa významne zvyšujú priame aj nepriame náklady na liečbu. Pokroky vo farmakoterapii ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby, ako najvýznamnejších predstaviteľov týchto ochorení, priniesli podstatné zlepšenie prognózy i kvality života u správne liečených pacientov. Táto skutočnosť má významný dopad aj na farmakoekonomické hodnotenie prospešnosti štandardizovanej liečby.

### A. Ulcerózna kolitída

#### 1. Definícia a klinický obraz

**Ulcerózna kolitída** (colitis ulcerosa - CU) je nešpecifický hemoragicko-katarálny až ulcerózny zápal konečníka a hrubého čreva s nárazovým alebo chronicky exacerbovaným priebehom. Podľa rozsahu postihnutia hrubého čreva rozoznávame: pankolitídu (celé kolon), ďalej subtotálnu (od rekta po hepatálnu flexúru), ľavostrannú (od rekta po lienálnu flexúru) a distálnu formu (rektum resp. rektosigma). Etiológia CU nie je známa (predpokladá sa kombinácia genetických vplyvov, imunologických porúch a vplyvov vonkajšieho prostredia). Medzi príčiny vzplanutia (nie vzniku) alebo zhoršenia CU patria: stres, infekčné choroby, niektoré lieky (napr. nesteroidové antireumatiká), diétna chyba, cesta do cudziny, ai. Výskyt CU má stúpajúcu tendenciu. V krajinách západnej Európy dosahuje incidencia CU 10,4/100.000 obyvateľov. Incidencia CU v SR je pravdepodobne vyššia. Novšie údaje zatiaľ chýbajú; postihuje približne rovnako obe pohlavia. Najčastejšie vzniká medzi 15.-30. rokom života.

V **klinickom obraze** sú prítomné hnačky s prímiesou hlienu a krvi v stolici, časté nutkanie na stolicu s vyprázdnením malého množstva krvi alebo hlienu, bolesti brucha (často pred odchodom stolice), bolesti v konečníku (tezezmy), pocit nedostatočného vyprázdnenia stolice, subfebrilita, nechutenstvo, strata hmotnosti, pocit únavy, zriedkavo zápcha (starší pacienti s bolestivým postihnutím konečníka). **Aktivita** CU môže byť **nízka** (menej ako 4 stolice denne s malým množstvom krvi, bez subfebrilit a tachykardie, anémia ľahkého stupňa, FW < 30/1. hod), **stredná** (4-10 stolíc denne s prímiesou krvi, subfebrilita, bez tachykardie) a **vysoká** (viac ako 10 stolíc denne,

subfebrilita až febrilita, tachykardia, pokles Hb pod 75 mg/dl, FW > 30/1. hod.).

Pri **endoskopickom** vyšetrení charakterizuje **kludové** štádium CU vymiznutie slizničnej vaskulárnej kresby a granularita sliznice; **nízku aktivitu** erytém, krehkosť slizníc a krvácanie na dotyk; **strednú aktivitu** mukopurulentný exudát, ulcerácie o priemere menej než 5 mm, s výskytom v počte maximálne 10 na 10 cm segment čreva; **vysokú aktivitu** CU charakterizujú ulcerácie s priemerom nad 5 mm, s výskytom viac ako 10 ulcerácií na 10 cm segment čreva.

Medzi **komplikácie CU** patria: anorektálne poruchy - fisúry, prolaps ani, periproktálny absces; postihnutie hrubého čreva - krvácanie, toxické megakolon, perforácia kolonu, stenóza (zriedkavo), malignita; komplikácie extraintestinálnych manifestácií UC a sprievodných ochorení.

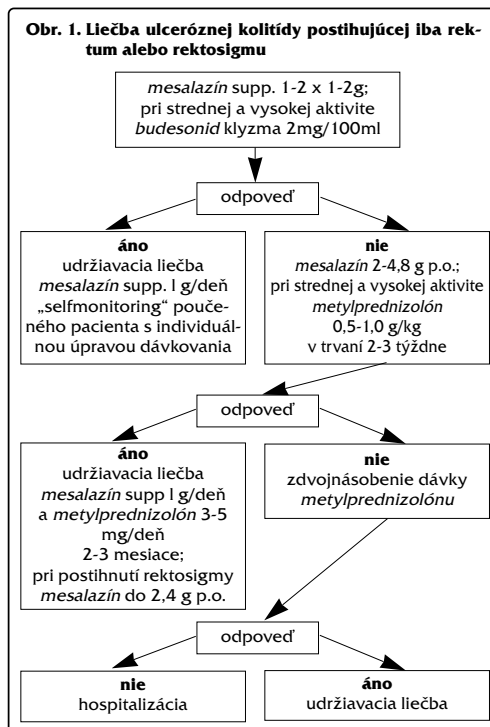
#### 2. Liečba ulceróznej kolitídy

Liečba CU je komplexná (dieta, režimové opatrenia, terapeutické vedenie a emočná podpora pacienta, farmakoterapia, chirurgická liečba v prípade závažných komplikácií ochorenia).

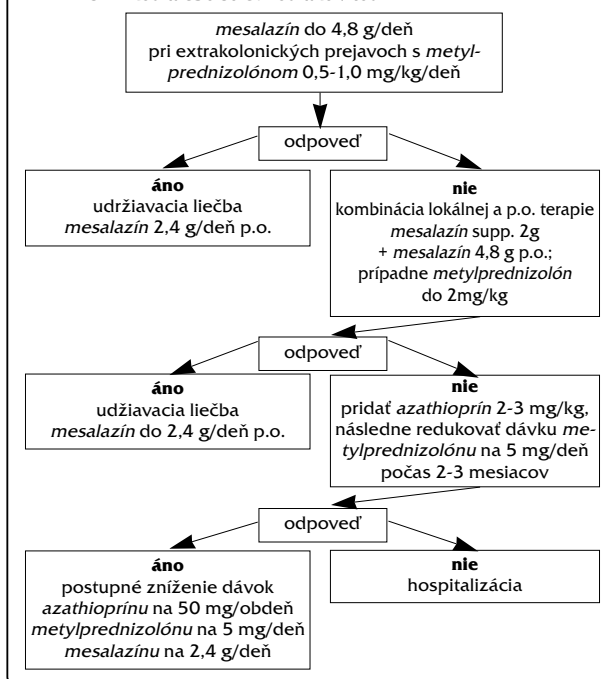
Vo **farmakoterapii** CU sa uplatňujú: *mesalazín* (kyselina 5-aminosalicylová, 5-ASA) v lokálnej (čapíky, klyzmy) i systémovej aplikácii (p.o.), imunosupresíva (*azathioprin*, *cyklosporín A*), glukokortikoidy v systémovej (*metylprednizolón*) a lokálnej (*budesonid*, *prednizolón*) aplikácii. Použitie *sulfasalazínu* sa vzhľadom na výskyt závažných nežiaducich účinkov v súčasnosti už neodporúča.

Výber vhodného liečiva a spôsobu jeho podania (lokálne, systémove) sa riadi klinickým stavom pacienta (pankolitída - subtotálna - ľavostranná - distálna forma CU, nízka - stredná - vysoká aktivita ochorenia), pričom sa berú do úvahy nežiaduce účinky jednotlivých liekov, ktorých výskyt je potrebné v priebehu liečby starostlivo monitorovať (krvný obraz, obličkové a hepatálne funkcie, vnútorné prostredie, apod.).

**2.1 CU postihujúca iba rektum** (obr. 1). Začíname lokálnym podaním *mesalazínu* supp. v dávke 1000-2000 mg 1-2 razy denne. Pri strednej a vysokej aktivite ochorenia podávame *budesonid* v klyzmách v dávke 2000mg/100 ml roztoku. Pri nedostatočnom účinku lokálnej liečby možno pridať *mesalazín* p.o. v dávke 2000-4500 mg denne, alebo sa rozhodnúť pre systémove podanie glukokortikoidov - napr. *metylprednizolón* v dávke 0,5-1,0 mg/kg hmotnosti. Trvanie tejto tzv. útočnej terapie je zvyčajne 2-3 týždne. V následnej



**Obr. 2. Liečba ľavostrannej ulcerózneľ koltítidy alebo pankoltítidy s nízkou alebo strednou aktivítou**



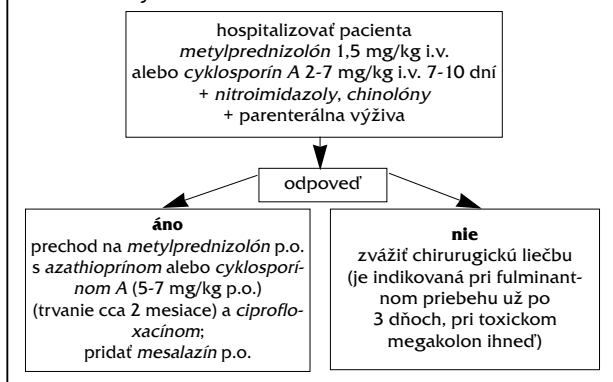
udržiavaceľ liečbe (trvanie 2-3 mesiace) sú liekom voľby prípravky mesalazínu na lokálnu aplikáciu (supp., klyzmy). Glukokortikoidy (ani lokálne) nemajú význam v prevencii relapsu ochorenia.

**2.2 CU postihujúca rektosigmoideum.** V úvode liečby podávame retenčné klyzmy s mesalazínom v dávke 4000mg/60ml roztoku v jednej klyzme podanej večer počas 3 týždňov alebo budesonídom 2 mg/100 ml roztoku alebo magistraliter pripraveneľ klyzmy s prednizolónom. Pri nedostatočnom účinku pridávame metylprednizolón p.o. v dávke 0,5-1,0 mg/kg hmotnosti. Po dosiahnutí remisie prechádzame na udržiavaciu liečbu mesalazínom v dávke do 2400mg denne.

**2.3 CU postihujúca ľavé kolon alebo celé kolon, s nízkou alebo strednou aktivítou** (obr. 2). Liečbu začíname mesalazínom p.o. v dávke do 4500 mg/denno, pri extrakolických prejavoch spolu s metylprednizolónom v dávke 0,5-1,0 mg/kg hmotnosti a deň. Priaznivá terapeutická odpoveď sa dosahuje až u 80 % pacientov. Asi 20 % pacientov je kortikodependentných - v týchto prípadoch kombinujeme nížke dávky metylprednizolónu (3-5 mg/deň p.o.) s azathioprínom (2-3 mg/kg hmotnosti a deň). Nástup účinku azathioprínu trvá asi dva mesiace. Účinko liečby sa dosahuje u 70-90 % pacientov. Metotrexát sa pri liečbe CU neosvedčil.

**2.4 CU s rozsiahlym postihnutím kolonu, s vysokou až fulminantnou aktivítou** (obr. 3). Základom liečby u hospitalizovaného pacienta je úplná parenterálna výživa a parenterálne podávanie glukokortikoidov (metylprednizolón v dávke 1,0-1,5 mg/kg hmotnosti a deň) a antibiotík (nitroimidazoly a chinolóny - ciprofloxacín) v trvaní 7-10 dní. Pri nedostatočnom účinku je potrebné zvážiť prídanie cyklosporínu A v dávke 2-7 mg/kg hmotnosti a deň, pričom je nutné monitorovať hladiny liečiva v sére (odporúčané terapeutické rozmedzie 150-300 ng/ml). Pri

**Obr. 3. Liečba ulcerózneľ koltítidy s extenzívnym postihnutím kolonu s vysokou až fulminantnou aktivítou**



poklese aktivity ochorenia sa zvyčajne pokračuje v podávaní cyklosporínu A v dávke 5-7 mg/kg hmotnosti a deň a ciprofloxacínu počas ďalších 2 mesiacov.

Pozn. Pulzné podanie glukokortikoidov v porovnaní s konvenčnou liečbou UC zvyšuje frekvenciu pooperačných komplikácií, preto sa tento druh liečby v súčasnosti už neodporúča.

**Chirurgická liečba**

Pri nedostatočnej efektívnosti medikamentózneľ liečby je potrebné zvážiť chirurgickú liečbu. U pacientov s fulminantným priebehom sa kolektómia zvažuje už po troch dňoch intenzívnej konzervatívnej liečby (vid' 2.4).V prípade toxického megakolону je chirurgický zákrok urgentný. Operačné riešenie si vyžadujú aj závažné chirurgické komplikácie CU.

**B. Crohnova choroba**

**1. Definícia a klinický obraz**

**Crohnova choroba** (m. Crohn - MC) je chronický nešpecifický zápal ktorejkoľvek časti tráviaceľ trubice, najčastejšie tenkého čreva, ktorý je segmentálny alebo plurisegmentálny, transmuralný a v typických prípadoch granulomatózny. Podľa lokalizácie patologicko-anatomických zmien čreva rozlišujeme 1. ileitídu (regionálnu a jejunoileitídu), 2. ileokolitídu (ileocekálnu a ileokolickú formu), 3. kolitídu; ďalej 4. anorektálne, 5. apendikálne, 6. orálne, alebo 7. gastroduodenálne postihnutie; 8. miliárnu formu (postihnutie serózy tenkého čreva miliárnymi uzlíkmi). Extraintestinálne manifestácie (kĺbne poruchy, očné poškodenie, poruchy pečeneľových funkcií a kožné manifestácie) sa vyskytujú u 15% pacientov.

V Európe sa uvádza incidencia MC 3-10/100.000 a prevalencia 20-40/100.000 obyvateľov. Odhaduje sa, že v SR trpí na MC asi 2000 - 2500 ľudí (prepočítaná prevalencia 40,6/100.000 a incidencia 7,3/100.000 obyvateľov). Príčina ochorenia nie je známa. Najčastejšie vzniká vo veku 15 - 25 rokov. Ochorenie prebieha vo forme akútnych "vzplanutí", ktoré sa striedajú s obdobiami remisie alebo zníženeľ aktivity. Spontánne vyliečenie je zriedkavé, nezriedka je potrebná chirurgická liečba. **Komplikácie MC** zahŕňajú: intraabdominálne fistuly (asi u tretiny pacientov), perianálne poškodenie pri postihnutí kolonu (fisúry, fistuly, abscesy), akútna dilatácia a perforácia gastrointestinálneho traktu, masívne krvácanie. Mortalita na MC sa v dôsledku zlepšenia liečby znížila. Väčšina pacientov vedie aktívny život, ale 5 rokov po nástupe ochorenia má 15 - 20% pacientov určitý stupeň invalidity. Priemerné trvanie pracovnej neschopnosti pacientov s MC je v SR asi 20 dní, priemerná doba hospitalizácie 9 dní.

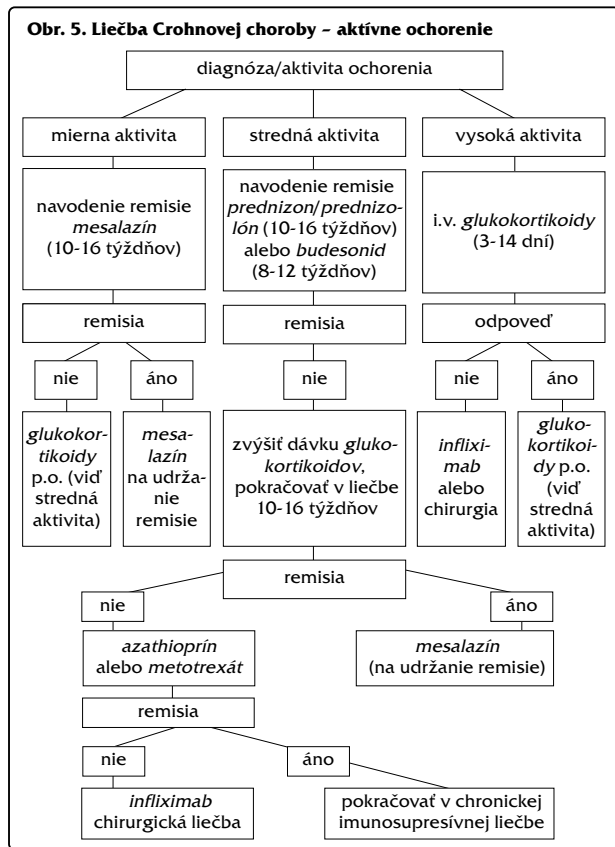
**Obr. 4. Index aktivity Crohnovej choroby (CDAI)**

Meno a priezvisko pacienta: .....

Dátum: .....

Ukazovateľ	počet	x faktor	súčet
Počet neformovaných stolíc v priebehu posledného týždňa	_____	x 2	_____
Intenzita bolesti brucha - súčet za posledný týždeň (0=žiadna, 1=ľahká, 2=výrazná, 3=silná)	_____	x 5	_____
Celkový pocit - súčet za posledný týždeň (0=dobry, 1=takmer dobrý, 2=zlý, 3=veľmi zlý, 4=hrozny)	_____	x 7	_____
Príznačky spojené s Crohnovou chorobou, výskyt príznaku má hodnotu 1 - súčet za posledný týždeň	_____	x 20	_____
_____ očné prejavy	_____ bolesti kĺbov		
_____ kožné prejavy	_____ fisura, fistula, absces		
_____ prejavy v ústnej dutine	_____ teploty nad 37,8°C		
Potreba podávania liekov proti hnačke (0=žiadny, 1=podaný liek)	_____	x 30	_____
Prítomnosť rezistencie v dutine brušnej (0=nie, 2=asi áno, 5=určite áno)	_____	x 10	_____
Hematokrit (Hkt)	_____	x 6	_____
Ženy: 42 - Hkt= počet			
Muži: 47 - Hkt= počet			
Aktuálna hmotnosť (AH)	_____	x 1	_____
$\left[ \frac{\text{štandardná hmotnosť} - \text{AH}}{\text{štandardná hmotnosť}} \times 100\% = \text{počet} \right]$			
<b>Index aktivity Crohnovej choroby - CDAI celkový súčet:</b> _____			

(Podľa Best, W.B.: Gastroenterology 70, 1976, s. 439 - 444.)



**Hodnotenie aktivity ochorenia.** Na základe hodnotenia celkového zdravotného stavu, počtu tekutých neformovaných stolíc, abdominálnych bolestí, vybraných laboratórnych parametrov (krvný obraz, sedimentácia, C-reaktívny proteín (CRP), albumín, transaminázy, kreatinín, urea) a prítomnosti extraintestinálnych komplikácií rozdeľujeme aktivitu MC na nízku, strednú a vysokú. Na presnejšie hodnotenie boli vypracované rôzne indexy aktivity ochorenia. Majú význam pri rozhodovaní o správnej stratégii liečby a využívajú sa aj pri porovnávaní výsledkov liečby v rámci kontrolovaných klinických štúdií.

**Index aktivity Crohnovej choroby (CDAI - Crohn's Disease Activity Index)** sa v bežnej klinickej praxi používa najčastejšie. Hodnota CDAI nad 150 bodov svedčí o vysokej aktivite ochorenia (obr. 4).

## 2. Liečba Crohnovej choroby

Liečba MC musí byť komplexná (dieta, režimové opatrenia, informovanie a terapeutické vedenie pacienta, psychologická podpora, atď.). Algoritmus liečby MC v prípade aktívneho ochorenia je uvedený na obr. 5, v prípade fistulujúceho ochorenia na obr. 6.

**Farmakoterapia** sa zameriava na zníženie aktivity a redukciu symptómov ochorenia, ako aj na udržanie a zlepšenie kvality života. Účinná medikamentózna liečba MC znižuje aj výskyt a závažnosť komplikácií. Základom medikamentózne liečby aktívnej MC sú protizápalové látky (*mesalazín*), glukokortikoidy (*prednizon*, *budesonid*) a imunosupresíva (*azathioprin*, *metotrexát*, *cyklosporin*).

**Mesalazín** (*kyselina 5-aminosalicylová*, *5-ASA*). Podávanie *mesalazínu* má význam najmä v štádiu aktivity ochorenia (dávkovanie 3 x 500 - 1.000 mg/deň p.o.). Udržiavacia liečba (v dávke 1500 - 4500mg/deň p.o.) znižuje výskyt recidív o 50% v priebehu 1-2 rokov. Efektívnosť liečby je najvyššia pri ileálnej a ileokolickej forme choroby. Najlepšie výsledky sú pri liečbe pacientov s ileálnym postihnutím po chirurgickej intervencii. Účinnosť *mesalazínu* pri kolickej forme MC je nižšia. Nežiaduce účinky liečby zahŕňajú bolesti hlavy, obštipáciu, poškodenie obličkových funkcií. Kontroly sú potrebné v trojmesačných intervaloch (klinický stav, krvný obraz, kreatinín, urea). Výber prípravku a liekovú formu *mesalazínu* volíme podľa lokalizácie ochorenia. Čapíky a klyzmy sú vhodnejšie pri rekto-perineálnej forme MC; pri jejunoileálnej a ileo-kolickej forme je vhodnejšie perorálne podanie.

**Sulfasalazín.** Nie je dostatočne účinný pri aktívnom ochorení ani pri udržaní remisie. Nevýhodou je aj vyšší výskyt nežiaducich účinkov v porovnaní s *mesalazínom*. Z uvedených dôvodov sa jeho použitie pri liečbe MC neodporúča.

**Glukokortikoidy.** Sú efektívne na dosiahnutie remisie ochorenia v 70-90% prípadoch. Kontinuálna liečba nízkymi dávkami glukokortikoidov v monoterapii nedokáže udržať remisiu ochorenia. Podávajú sa systémovo (*prednizon* v dávke 0,25-0,80 mg/kg hmotnosti a deň, *methylprednizolón* v dávke 50mg/deň; odporúčaná udržiavacia dávka *prednizonu* je 0,20mg/kg/deň a *methylprednizolónu* 10 mg/deň) alebo lokálne (*budesonid* v dávke 2-4 mg/deň). Lokálne podanie *budesonidu* je indikované pri intolerancii alebo vysokom riziku nežiaducich účinkov systémovej liečby (peptické ulcerácie, osteoporóza). Trvanie úvodnej liečby glukokortikoidmi v plnom dávkovaní je minimálne 6 týždňov, s následným postupným znižovaním dávky podľa klinického stavu pacienta.

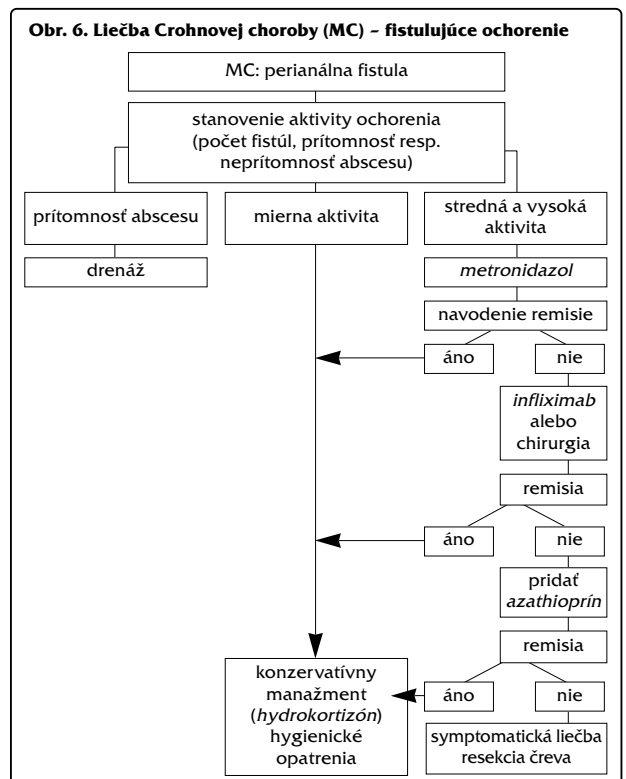
**Imunosupresíva. Azathioprin** - je efektívny pri navodení remisie u pacientov, ktorí dostatočne neodpovedali na podanie glukokortikoidov. Na udržanie remisie sa podáva v dávke 2 mg/kg hmotnosti a deň. Vzhľadom na pomerne vysoký výskyt nežiaducich účinkov (8 - 15% liečených pacientov; pankreatitída, leukopénia, hnačky, bolesti brucha, oportúnne infekcie) sú potrebné pravidelné kontroly najmenej v 3-mesačných intervaloch (klinický stav, krvný obraz, CRP, FW, transaminázy).

**Metotrexát** - je indikovaný v prípadoch intolerancie *azathioprinu*. Odporúčané dávkovanie je 25 mg i.m. alebo 15 mg p.o. týždenne. Približne 50% pacientov má aj pri tejto liečbe do 2 rokov recidívu choroby. Nežiaduce účinky (závraty, cefalea, kožné eflorescencie) sú prítomné takmer u 25% liečených pacientov. Dispenzárne kontroly (klinický stav, krvný obraz, transaminázy, kreatinín, urea) sú potrebné v 2-mesačných intervaloch.

**Cyklosporin A** - pre hodnotenie úspešnosti liečby MC *cyklosporinom A* nie sú zatiaľ k dispozícii dostatočné údaje. Doterajšie výsledky nepotvrdili schopnosť *cyklosporínu A* udržať navodenú remisiu MC. Podanie *cyklosporínu A* zvažujeme pri neznašanlivosti alebo precitlivenosti (alergii) voči *azathioprinu* alebo *metotrexátu*. Podmienkou je pravidelná kontrola hladiny *cyklosporínu A* v sére a monitorovanie možných nežiaducich účinkov liečby (klinický stav, obličkové funkcie, krvný obraz).

**Antibiotiká. Metronidazol** podávame v dávke 750 mg/deň pri medzikľučkových abscesoch a pri perianálnych fistulách. Spontánne uzatvorenie fistúl pri liečbe *metronidazolom* je zriedkavé, ale zmierni sa secernácia a drenáž z perianálnych aj enterokutánných fistúl. *Ciprofloxacín* - nie je dokázaný vplyv *ciprofloxacínu* na navodenie a udržanie remisie ochorenia. Indikuje sa v kombinácii s *metronidazolom* pri febrilných komplikáciách a fistulujúcej forme ochorenia v dávke 500-1000 mg/deň.

**Infliximab - protilátka proti tumor nekrotizujúcemu faktoru alfa.** Ide o chimérickú humánno-myšiu monoklonálnu protilátku, ktorá sa s vysokou afinitou viaže na tumor nekrotizujúci fak-



tor alfa a inhibuje jeho aktivitu. Ide o inovatívny liek, ktorého použitie je rezervované pre liečbu ťažkej aktívnej MC u dospelých pacientov, ktorí neodpovedali na liečbu glukokortikoidmi a imunosupresívami alebo sa u nich zistila intolerancia alebo závažné kontraindikácie tejto liečby. Je indikovaný aj pri ťažkej fistulujúcej forme MC u dospelých pacientov, ktorí neodpovedali na štandardnú liečbu (antibiotiká, drenáž, imunosupresíva). Do úvahy prichádzajú aj pacienti, pre ktorých nie je vhodná chirurgická liečba (napr. pre difúziu formu ochorenia alebo pre riziko syndrómu krátko čreva). Liečbu indikuje príslušný gastroenterológ, ak je pre pacienta s ťažkou formou MC prospešná (napr. významné oddialenie alebo nahradenie chirurgickej liečby). Odporúčané dávkovanie *influximabu* v prípade aktívnej MC je 5mg/kg hmotnosti/deň v jednej infúzii. U fistulujúcej formy MC

sa podáva úvodná infúzia v dávke 5 mg/kg/deň, nasledovaná ďalšou infúziou v rovnakom dávkovaní o 2 a o 6 týždňov. Je kontraindikovaný u pacientov so závažnými infekciami, so stredne ťažkým až ťažkým zlyhaním srdca (NYHA trieda III/IV) a u pacientov s anamnézou hypersenzitIVITY na *influximab*, iné myšie proteíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Neodporúča sa liečba *influximabom* počas tehotnosti a dojčenia.

#### Chirurgická liečba

Chirurgická liečba je indikovaná u 50-80% pacientov. Jej indikáciou sú striktúry spôsobujúce obštrukciu čreva, zlyhanie medikamentózneho liečby a liečba komplikácií ochorenia (fistulotómia, drenáž abscesu, striktúroplastika). Menej časté sú indikácie urgentnej chirurgickej intervencie: akútne ileus, perforácia čreva a toxické megakolon.

## LITERATÚRA

### K časti A. Ulcerózna kolitída

1. Russel, M.G.V.M.: Changes in the incidence of inflammatory bowel disease: what does it mean? *Eur. J. Int. Med.*, 2000, 11: 191 – 6.
2. Sutherland, L.R.: Maintenance therapy for inflammatory bowel disease. What really works? *Can. J. Gastroenterol.*, 1997, 11: 261 – 4.
3. Robinson, A.: Patients reported compliance with 5-ASA drugs in inflammatory bowel disease: A European study. *Gut*, 2002, 51 (Suppl III), A307.
4. Present, D.H.: How to do without steroids in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2000, 6: 48 – 59.
5. Lukáš, M.: Idiopatické střeoní záněty – terapie. *Čes. Slov. Gastroent.*, 2000, 54: 41 – 6.
6. Moun, B.: Medical treatment: does it influence the natural course of inflammatory bowel disease? *Eur. J. Int. Med.*, 2000, 11: 197 – 203.
7. Arts, J., Zeegers, M., D'Haens, G. et al.: Long term outcome of treatment with cyclosporine IV for patients with intractable ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2001, 120 (Suppl 1): 3169.
8. Gordon, F.H., Hamilton, M., Donoghue, S. et al.: Treatment of active ulcerative colitis with recombinant humanised antibody to alpha-4-integrin (*Antegren*). *Gastroenterology*, 1999, 116: G 3151.

### K časti B. Crohnova choroba

1. Feagan, B.G., Wong, J.B.: Crohn's disease: clinical course, current treatment, and pharmacoeconomics. *Value Monograph*, December 1999, New England Medical Center, 1 – 52.
2. National Institute for Clinical Excellence: Guidance on the use of *influximab* for Crohn's disease, April 2002.
3. Steinhart, A.H., Hemphill, D., Greenberg, G.R.: Sulphasalazine and mesalazine for the maintenance therapy of Crohn's disease: A meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.*, 1994, 69, 2116 – 2124.
4. Greenberg, G.R., Feagan, B., Martin, F. et al.: Oral budesonide as maintenance for Crohn's disease. A placebo controlled, dose-ranging trial. *Gastroenterology*, 1996, 110, 45 – 51.
5. Kužela, L., Oltman, M.: Laboratórna a endoskopická diagnostika nešpecifických črevných zápalov. *Interná medicína*, 2, 2002, 5, 86 – 87.
6. Pearson, D.C., May, G.R., Fick, G.H., Sutherland, L.R.: Azathioprin and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A Meta-analysis. *Ann. Int. Med.*, 1995, 123, 132 – 134.
7. Arora, S., Katkov, W.N., Cooley, J. et al.: Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepato-gastroenterology*, 1999, 46, 1724 – 1729.
8. Čiernok, S., Bielik, J., Hlísta, M., Šorf, M.: Klinický a liekový profil m. Crohn. *Česká a slov. gastroent. a hepatológia*, 55, Suppl.1, 45 – 46.
9. Pechan J.: Chirurgická liečba pre Crohnovu chorobu. *Slovak academic press, Bratislava*, 1997.

**A u t o r i :** Doc. MUDr. M. Bátovský, CSc. (časť A. Ulcerózna kolitída)  
3. interná klinika LF UK a FDNsP Bratislava  
Doc. MUDr. L. Jurgoš, PhD. (časť B. Crohnova choroba)  
Gastroenterologická ambulancia, FDNsP, Bratislava  
Doc. MUDr. J. Bielik, CSc. (časť B. Crohnova choroba)  
Interné oddelenie NsP, Nové Mesto nad Váhom

**O p o n e n t i :** Doc. MUDr. M. Huorka, CSc., 1. interná klinika LF UK, Bratislava  
MUDr. L. Skladaný, PhD., Interné oddelenie NsP FDR, Banská Bystrica  
Prim. MUDr. M. Kaščák, CSc., Interné oddelenie NsP, Trenčín  
Prof. MUDr. J. Holomáň, CSc., Subkatedra klinickej farmakológie SZU, Bratislava  
Doc. MUDr. J. Glasa, CSc., Subkatedra klinickej farmakológie SZU, Bratislava  
PharmDr. L. Magulová, PhD., Oddelenie klinickej farmakológie, FNsP Nitra

### Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

**Redakčná rada ML:** Rastislav Dzúrik, Jozef Halko, Jozef Holomáň – **vedúci redaktor**, Ján Gajdošík, Jozef Glasa, Milan Kriška – **predseda**, Milan Pavlovič, Lívia Magulová, Ján Šipeky  
**SPAM**, Limbová 12, 833 03 Bratislava, **Tel: 02/5936 9557, 5936 9505, Fax: 02/5477 3739**  
**e-mail: subkatedra@upkm.sk**  
**Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA s.r.o., Tel./Fax: 02/5477 6683**