

Неспецифічний виразковий коліт: що нового в лікуванні?

Частина I

І.В. Чопей, д.м.н., професор, Я.О. Михалко

Ужгородський національний університет, кафедра терапії та сімейної медицини

Неспецифічний виразковий коліт (НВК) є рецидивуючим нетрансмуральним запальним захворюванням, що обмежене товстою кишкою. Залежно від анатомічної поширеності патологічного процесу пацієнти поділяються на тих, хто страждає на проктит, лівосторонній коліт (з ураженням сигмовидної кишки і залученням або без залучення низхідної ободової кишки) або панколіт. У рідких випадках у пацієнтів розвивається запалення клубової кишки (ретроградний ілеїт), що іноді утруднює диференціальну діагностику з ілеоколітом при хворобі Крона (ХК). У типових випадках у пацієнтів відзначаються пронос з домішками крові (часто вночі і після їжі), домішки гною й/або слизу в калі, а також абдомінальна колька під час дефекації. Важка симптоматика рідше спостерігається при лівосторонньому коліті та проктіті.

НВК – клінічний діагноз, підтверджений даними об'єктивного обстеження, отриманими в результаті проведення ендоскопічного та гістологічного досліджень [1, 2]. У клінічній практиці ступінь важкості (активності) захворювання звичайно описують як легкий (випорожнення з домішками крові не більше 4 разів на добу і відсутність системних проявів інтоксикації), середньоважкий (випорожнення з домішками крові 4-6 разів на добу і мінімально виражені ознаки інтоксикації) або важкий (випорожнення з домішками крові понад 6 разів на добу і наявність таких ознак інтоксикації, як лихоманка, тахікардія, анемія, підвищення

швидкості осідання еритроцитів [ШОЕ]) [3, 4]. У пацієнтів із блискавичною (фульмінантною) формою перебігу НВК звичайно відзначаються: випорожнення з домішками крові понад 10 разів на добу, безперервна кровотеча, анемія, при якій необхідне переливання крові, болючість в області живота і розширення товстої кишки, яке визначається на оглядових рентгенограмах черевної порожнини. Хоча формальне визначення блискавичного коліту відсутнє, його звичайно застосовують до пацієнтів, хворих на важкий виразковий коліт, ускладнений високою температурою тіла, масивними кровотечами, різким підвищенням рівня біохімічних маркерів запалення, зменшенням маси тіла. У деяких пацієнтів також розвивається токсичний мегаколон.

У когорті пацієнтів з НВК щорічний розподіл випадків захво-

рощення носить, на диво, постійний характер. У будь-який довільно обраний момент часу у половини пацієнтів відзначається клінічна ремісія, хоча в 90% спостерігається інтермітуючий перебіг: у перші 3-7 років після встановлення діагнозу у 25% пацієнтів відзначається ремісія, у 18% – щорічна активація процесу, у 57% – періодичні рецидиви НВК. Єдиним значимим прогностичним

Лікування НВК

Терапія першої лінії у пацієнтів з легкою або середньоважкою формою НВК полягає у застосуванні аміносаліцилової кислоти (месалазину), до якої належать препарати месалазину для перорального і ректального застосування, а також пролікі (сульфасалазин [5-аміносаліцилова кисло-

Глюкокортикоїдні гормони застосовуються при лікуванні НВК уже понад 30 років. Вони є препаратами, з ефективністю яких у терапії важких загострень ВК порівнюють активність інших лікарських засобів.

рощення носить, на диво, постійний характер. У будь-який довільно обраний момент часу у половини пацієнтів відзначається клінічна ремісія, хоча в 90% спостерігається інтермітуючий перебіг: у перші 3-7 років після встановлення діагнозу у 25% пацієнтів відзначається ремісія, у 18% – щорічна активація процесу, у 57% – періодичні рецидиви НВК. Єдиним значимим прогностичним

та, пов'язана із сульфаліпіридином], ольсалазин [димер аміносаліцилової кислоти] і балсалазид [5-аміносаліцилова кислота, пов'язана з р-аланіном]) (табл.1) [5, 6].

Пероральне застосування 5-аміносаліцилової кислоти в дозах 1500-2400 мг/добу є ефективним у більшості пацієнтів, а підвищення дози до 3000-4800 мг/добу викликає покращення ще у 10% хворих.

Таблиця 1. Механізми дії 5-аміносаліцилової кислоти

Ефект	Механізми реалізації
Протизапальний	Інгібування лейкотрієнів, цитокінів, простагландинів, тромбоцит-активуючого фактора, що є хемотаксичними агентами, які залучають нейтрофіли в зону запалення. Блокування хемотаксичної активності бактеріальних пептидів. Утилізація вільних радикалів кисню.
Імунокоригуючий	Гальмування проліферації лімфоцитів власної пластинки. Гальмування Т-клітинної цитотоксичності. Зменшення продукції В-лімфоцитами імуноглобулінів.

Таблиця 2. Стисла фармакологічна характеристика глюкокортикоїдів

Препарат	Еквівалентна доза	Гранична доза синдрому Кушинга	Фармакологічна характеристика
Гідрокортизон	20 мг	40 мг	Терапевтична активність невисока. Найбільш близький до природного кортизолу, тому найменш алергичний.
Преднізолон	5 мг	10 мг	Співвідношення глюкокортикоїдної і мінералкортикоїдної активності становить 300:1. Можна застосовувати довгостроково, хоча часто викликає ускладнення – пептичні виразки, затримку рідини в організмі. Препарат недорогий і традиційний.
Метилпреднізолон	4 мг	8- 10 мг	Еталонний препарат для тривалої терапії. На 20% активніший за преднізолон. Особливо показаний особам з нестабільною психікою, надлишковою масою тіла, патологією шлунка.
Бетаметазон	0,5 мг	2 мг	Найактивніший системний кортикостероїд, ефективний у пацієнтів з резистентністю до інших стероїдів. Дає швидкий терапевтичний ефект, добре переноситься. Для тривалої терапії не використовується, тому що пригнічує функцію гіпофіза.
Будесонід	3 мг	Не викликає	Топічний глюкокортикоїд. Біодоступність – 9 - 12%. У дозі 9 мг/добу він рівноцінний системним гормонам у терапевтичних дозах. У дозах 3 і 6 мг будесонід істотно подовжує ремісію.

Таблиця 3. Протизапальні й імуносупресивні ефекти глюкокортикоїдів

Фармакологічні ефекти	Місце дії
Пригнічення синтезу медіаторів запалення	Цитокіни: ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8; ТНФ-альфа, інтерферон-гамма – активатор плазміногену; циклооксигеназа; монооксид азоту
Посилення синтезу прозапальних медіаторів	Ліпокортин, інгібітор активатора плазміногену, нейтральної ендопептидази
Пригнічення у вогнищі запалення	Міграція лейкоцитів і лімфоцитів у вогнище запалення, фагоцитозу, продукції цитокинів, лейкотрієнів, простагландинів, оксиду азоту, реактивності фібробластів та ендотеліальних клітин
Імуносупресія	Зниження кількості лімфоцитів у крові, посилення апоптозу незрілих і активованих Т- і В- лімфоцитів, зниження функції Т-хелперів, Т-супресорів, цитотоксичних Т-лімфоцитів. Пригнічення активності системи комплементу. Гальмування утворення фіксованих імунних комплексів. Зниження рівня імунoglobulinів.

При проктиті та лівосторонньому НВК може бути досягнутий більш виражений лікувальний ефект у відповідь на ректальне застосування месалазину або кортикостероїдів, ніж при застосуванні препаратів 5-аміносаліцилової кислоти або кортикостероїдів для системного застосування.

Глюкокортикоїдні гормони (ГКГ) застосовуються при лікуванні НВК уже понад 30 років. Вони є препаратами, з ефективністю яких у терапії важких загострень ВК порівнюють активність інших лікарських засобів.

Ефекти ГКГ (табл.2) опосередковуються через зв'язування гормонів з їх цитоплазматичним рецептором. При використанні більших доз ГКГ пригнічується функція гіпофізарно-надниркової системи. Тому при раптовому припиненні лікування стероїдними гормонами розвивається гостра надниркова недостатність. Після тривалого лікування ГКГ повне відновлення вироблення кортикотропіну і кортикостероїдів гіпофізом і корою наднирників відбувається повільно – протягом 6-9 місяців. У цей період хворі також перебувають у стані підвищеного ризику розвитку гострої надниркової недостатності. Глибока незворотна атрофія кори наднирників розвивається рідко.

Через широкий спектр біологічної активності ГКГ при їхньому призначенні можливий розвиток різноманітних побічних ефектів. Побічні ефекти ГКГ-терапії залежать від дози і тривалості лікування. Якщо через 1-2 місяці прийому ГКГ у хворого з'являються ознаки місяцеподібного обличчя, підвищенні ваги (симптоми гіперкортицизму), це говорить про надлишкову, хоча, можливо, і необхідну дозу кортикостероїдів. У таких випадках потрібно чекати більш серйозних ускладнень терапії.

Варто підкреслити, що найвищі індекси безпеки відзначені у препаратів груп бетаметазону – 2,6%, дексаметазону – 2,3%, у свою чергу індекс препаратів гідрокортизону складав 1,3%, преднізолону – 1,4%. Істотний прогрес глюкокортикоїдної терапії пов'язаний з розробкою ГКГ. Ці синтетичні гормони мають високу рецепторну афінність, низьку всмоктувальну здатність (високий пресистемний метаболізм), у меншій мірі інгібують гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalінову вісь. З них найбільш відомий будесонід. Препарат добре розчиняється у воді і жирах, що забезпечує ефективне проходження та зв'язування його клітинами кишкового епітелію. Висока спорідненість до глюкокортикоїдних

рецепторів забезпечує локальну дію в місці запалення. У процесі всмоктування 90% будесоніду при першому проходженні через печінку перетворюється в біологічно неактивні метаболіти.

До кортикостероїдів, ефективних при ректальному застосуванні, відносяться: гідрокортизон, будесонід і беклометазон [7] (табл. 2, 3).

Препарати будесоніду та преднізолону для ректального застосування порівняно з месалазином менш ефективні [8].

Пацієнтам, у яких пероральне й/або ректальне застосування препаратів 5-аміносаліцилової кислоти є неефективним, слід призначати преднізон у добовій дозі 40 мг/добу, але не перевищуючи дозу з розрахунку 1 мг/кг на добу або еквівалентну їй [5, 6, 9].

У популяційному дослідженні було продемонстровано, що в 34% пацієнтів з НВК для досягнення ремісії необхідне застосування кортикостероїдів. Через 4 тижні повна ремісія була досягнута у 54% пацієнтів, а частковий ефект – ще у 30%; однак через рік у 49% пацієнтів відзначався віддалений ефект, у 22% – для досягнення ефекту знадобилося застосування стероїдів, у 29% – хірургічне втручання [10]. Пацієнтам з легкою/середньоважкою формою НВК, що зберігається,

Таблиця 4. Використання азатиоприну при лікуванні НВК

Показання	Дозування	Ефективність
Важкі форми НВК з високою активністю	Протягом 1 -го тижня 50 мг на добу, потім 100 мг на добу (азатиоприн)	Дія проявляється через 12 тижнів від початку застосування
Підтримка клінічної ремісії – після оперативного лікування ХК	50 мг на добу (азатиоприн)	Частота рецидивів зменшується при тривалості лікування не менше 60 тижнів у 35 - 55% хворих

Таблиця 5. Принципи використання циклоспорину при НВК

Показання	Добова доза	Ефективність
Важкі форми ВК, резистентні до 7-10-денного курсу в/в ГКГ	1 -7 мг/кг в/в – середня 4 мг/кг 5-6 мг/кг <i>per os</i> – середня 10 мг/кг	Внутрішньовенне введення високих доз (4 мг/кг) дозволяє досягти ремісії в 80%. Підтримуюча терапія (по 8 мг/кг внутрішньо) забезпечує підтримку ремісії в 46%. Вживаність без колектомії становить 3 роки.
Підтримка ремісії при ХК	5 мг/кг <i>per os</i>	Підтримка ремісії в 35 - 45% при тривалому прийомі.

незважаючи на терапію 5-аміносаліциловою кислотою, кортикостероїдами, азатиоприном (табл.4), можна призначати інфліксимаб, препарати химерних моноклональних антитіл до фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) [11]. Інфліксимаб вводять у дозі 5 мг/кг у 1-шу добу, на 2-й і 6-й тиждень.

Пацієнтів з важкою формою НВК, а також тих, у кого пероральне застосування кортикостероїдів виявилось неефективним, необхідно госпіталізувати для внутрішньовенного введення кортикостероїдів [5, 6, 9]. Циклоспорин, такролімус та інфліксимаб ефективні у пацієнтів з важким НВК, у яких вну-

користувати препарати 5-аміносаліцилової кислоти тільки місцево ректально або в сполученні з її пероральним застосуванням. При проведенні місцевої терапії найбільш адекватною лікарською формою у випадку проктиту є супозиторії, тоді як при більш розповсюджених формах захворювання, при яких уражена сигмовидна кишка або більш протяжні ділянки товстої кишки, необхідно використовувати препарати у формі клізм або піни. Препаратів 5-аміносаліцилової кислоти перорального або місцевого застосування в дозах понад 1500 мг/добу достатньо для досягнення

кож на 2-й і 6-й тиждень лікування з наступним проведенням підтримуючої терапії через кожні 8 тижнів у пацієнтів із захворюванням, при якому необхідне застосування стероїдів. Індукційну терапію інфліксимабом (5 мг/кг) також проводять при захворюванні, яке виявило стійкість до медикаментозної терапії. Лікування інфліксимабом (5 мг/кг) також необхідне пацієнтам, у яких монотерапія азатиоприном або 6-меркаптопурином виявилася неефективною.

Як альтернатива застосуванню інфліксимабу можна використовувати підшкірне введення адалімумабу в початковій дозі 160 мг і в дозі 80 мг на 2-й тиждень з наступною підтримуючою терапією в дозі 40 мг щотижня або підшкірне введення цертолізумаб пеголу у початковій дозі 400 мг у 1-й день лікування, на 2-й і 4-й тиждень з наступною підтримуючою терапією в дозі 400 мг через кожні 4 тижні.

При блискавичній формі коліту необхідна тісна взаємодія гастроентерологів, терапевтів і хірургів для гарантії своєчасного направлення пацієнта для проведення певідкладної колектомії, якщо є відповідні показання. Медикаментозна терапія показана пацієнтам з важкою формою НВК, у яких відсутні ознаки інтоксикації (наявність локальної хворобливості в області живота, передбачуваний або діагностований сепсис). Терапією першої лінії є внутрішньовенне введення кортикостероїдів у дозі 60 мг однократно, але не перевищуючи дозу з розрахунку 1 мг/кг, а потім проведення підтримуючої терапії із внутрішньовенним введенням рідини. Парентеральне харчування не показано пацієнтам з важким НВК, але його варто призначити пацієнтам з токсичним мегаколоном у випадках, коли неминує оперативне

У пацієнтів з лівосторонньою формою захворювання як альтернативний підхід можна використовувати препарати 5-аміносаліцилової кислоти тільки місцево ректально або в сполученні з її пероральним застосуванням

трішньовенне введення кортикостероїдів є неефективним [12-17]. Циклоспорин вводять довенно у вигляді безперервної інфузії протягом 24 год у дозах 2-4 мг/кг на добу (табл. 5), а такролімус застосовують перорально, дозуючи препарат до досягнення концентрації в сироватці крові 5-15 нг/мл. На сьогодні недостатньо даних, що дозволяють встановити, лікування яким із трьох вищевказаних лікарських засобів є найбільш ефективним у пацієнтів даної групи.

Підтримка ремісії

Терапією першої лінії для підтримки ремісії є пероральне застосування препаратів месалазину і проліків [5, 6, 18]. Початкова терапія при легкій/середньоважкій формі НВК полягає у застосуванні препаратів 5-аміносаліцилової кислоти. У пацієнтів з лівосторонньою формою захворювання як альтернативний підхід можна ви-

ремісії. Пероральне або місцеве застосування 5-аміносаліцилової кислоти необхідно продовжувати як підтримуючу терапію у пацієнтів, в яких при індукційній терапії даним лікарським засобом досягнутий лікувальний ефект. Якщо при середньоважкій формі НВК не досягнутий лікувальний ефект у відповідь на застосування препаратів 5-аміносаліцилової кислоти, а також у випадку важкої (але не блискавичної) форми захворювання, необхідне лікування кортикостероїдними засобами для перорального застосування в добовій дозі 40-60 мг преднізолону (або в еквівалентній дозі). Пацієнти, які часто потребують проведення терапії стероїдними засобами, лікування необхідно розпочинати з азатиоприну у дозі 2,5 мг/кг на добу. Можна розглянути доцільність проведення індукційної терапії інфліксимабом у дозі 5 мг/кг на початку лікування, а та-

Таблиця 6. Призначення препаратів при НВК, що базується на доказових принципах

Лікарський засіб	Доза	Легка форма НВК		Рефрак- терний НВК	Важка форма НВК	Підтримка ремісії	
		Дисталь- ний	Розпов- сюдже- ний			Диста- льний	Розпов- сюдже- ний
Сульфасалазин	Початкова: 2-6 г/добу Підтримуюча: 2-4 г/добу	+	+	+	-	+	+
Месалазин, супозиторії	Початкова: 0,5-1,5 г/добу Підтримуюча: 0,5-1 г/добу	+	-	+	-	+	-
Месалазин, клізми	Початкова: 1-4 г/добу Підтримуюча: 1-4 г/добу	+	(допо- міжна терапія)	+	-	+	-
Месалазин, перорально	Початкова: 1,6-4,8 г/добу Підтримуюча: 0,75-4 г/добу	+	+	+	-	+	+
Ольсалазин	Підтримуюча: 1-2 г/добу	-	-	-	-	+	+
Балсалазид	Початкова: 6,75 г/добу (еквівалент- на дозі месалазину 2,4 г/добу) Підтримуюча: 4 г/добу (еквівалент- на дозі месалазину 1,4 г/добу)	+	+	+	-	+	+
Гідрокортизон, клізми	Початкова: 100 мг/добу	+	-	+	+	-	-
Будесонід, клізми	Початкова: 2-8 мг/добу	+	-	+	+	-	-
Кортикостероїди перо- рально, кортизон	Початкова: 100 мг/добу	+	+	+	-	-	-
Кортикостероїди перо- рально, преднізон	Початкова: 40-60 мг/добу	+	+	+	-	-	-
Кортикостероїди довенно, преднізолон	Початкова: 60 мг/добу	-	-	+	+	-	-
Азатиоприн перорально	Підтримуюча: 2-2,5 мг/добу	-	-	+	-	+	+
Циклоспорин довенно	Початкова: 2-4 мг/кг на добу	-	-	-	+	-	-
Такролімус перорально	Початкова: до цільового рівня в крові 5-15 нг/мл	-	-	-	+	-	-
Інфліксимаб довенно	Початкова: 5 або 10 мг/кг у 1-й день, на 2-й і 6-й тиждень Підтримуюча: 5 або 10 мг/кг через кожні 8 тижнів	+	+	+	+	+	+

втручання. Рутинне застосування антибіотиків широкого спектра дії не показане у випадку відсутності абдомінальної інфекції. Що стосується пацієнтів, у яких не був досягнутий лікувальний ефект при внутрішньовенному введенні кортикостероїдів протягом 5 днів, то є кілька альтернативних методів медикаментозної терапії на додаток до колектомії: це циклоспорин, такролімус та інфліксимаб. Циклоспорин вводять довенно у вигляді безперервної інфузії протягом 24 год у дозі 2-4 мг/кг на добу (табл. 5).

Такролімус застосовують перорально, підбираючи дозу для досягнення мінімальної концентрації до кінця міждозового інтервалу порядку 5-15 нг/мл.

У пацієнтів, у яких розвинувся рецидив на фоні застосування препаратів 5-аміносаліцилової кислоти, необхідно застосовувати стероїдні засоби (табл. 2). Хворим з важким НВК, яким необхідна індукційна терапія циклоспорином або такролімусом, можна призначати азатиоприн або меркаптопурин [5, 6, 9]. Однак дані про ефективність терапії азатиоприном і меркаптопурином для лікування пацієнтів з НВК нечисленні й суперечливі [9, 19-21]. Азатиоприн призначають у дозі 2-3 мг/кг на добу, меркаптопурин – у дозі 1,0-1,5 мг/кг на добу. Метотрексат виявився неефективним при НВК [22]. Інфліксимаб ефективний для підтримки ремісії та для обмеження застосування стероїдних засобів у пацієнтів, у яких не вдалося

зберегти стан ремісії або які мають потребу в застосуванні стероїдів, незважаючи на лікування 5-аміносаліциловою кислотою, азатиоприном, меркаптопурином або сполученням усіх зазначених препаратів [11].

Антибіотики призначаються при НВК для лікування вторинної інфекції на тлі терапії аміносаліцилатами і глюкокортикоїдами або при розвитку гнійних ускладнень. Частіше застосовують метронідазол та ципрофлоксацин у звичайних дозах в/в протягом 10-14 днів [23-25].

Продовження в наступному випуску Consilium Medicum Ukraina - додаток "Гастроентерологія/Хірургія"

Список літератури знаходиться в редакції.