

Неспецифічний виразковий коліт: що нового в лікуванні?

Частина 2, продовження*

I.V. Чопей, д.м.н., професор, Я.О. Михалко
Ужгородський національний університет, кафедра терапії та сімейної медицини

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 використовувати препарати 5-аміносаліцилової кис-

лотини в добовій дозі 40-60 мг преднізолону (або в еквівалентній дозі). Пацієнти, які часто потребують проведення терапії стероїдними засобами, лікування необхідно розпочинати з азатіоприну у дозі 2,5 мг/кг на добу. Можна розглянути доцільність проведення індукційної терапії інфліксимабом у дозі 5 мг/кг на початку лікування, а також на 2-й і 6-й тиждні лікування з наступним проведенням підтримуючої терапії

При блискавичній формі коліту необхідна тісна взаємодія гастроентерологів, терапевтів і хірургів для гарантії своєчасного направлення пацієнта для проведення невідкладної 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 мегаколопом у випадках, коли неможливо оперативне втручання. Рутинне застосування антибіотиків широкого спектра дії не показано 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

При блискавичній формі коліту необхідна тісна взаємодія гастроентерологів, терапевтів і хірургів для гарантії своєчасного направлення пацієнта для проведення невідкладної колектомії, якщо є відповідні показання

ли 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 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 застосу-

вання в добовій дозі 40-60 мг преднізолону (або в еквівалентній дозі). Пацієнти, які часто потребують проведення терапії стероїдними засобами, лікування необхідно розпочинати з азатіоприну у дозі 2,5 мг/кг на добу. Можна розглянути доцільність проведення індукційної терапії інфліксимабом у дозі 5 мг/кг на початку лікування, а також на 2-й і 6-й тиждні лікування з наступним проведенням підтримуючої терапії

У пацієнтів, у яких розвинувся рецидив на фоні застосування препаратів 5-аміносаліцилової кислоти, необхідно застосовувати стероїдні засоби

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 азатіоприном 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 тиждні з наступною підтримуючою терапією в дозі 400 мг через кожні 4 тижні.

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,

*Частина 1 – див. у випуску Consilium Medicum Ukraina «Гастроентерологія»-приложение» 5- 2008 р. або на сайті <http://www.consilium-medicum.com.ua/issues/1/33/267/>

Таблиця 7. Використання азатіоприну 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 (азатіоприн)	Дія проявляється через 12 тижнів від початку застосування
Підтримка клінічної ремісії – після оперативного лікування ХК	50 мг на добу (азатіоприн)	Частота рецидивів зменшується при тривалості лікування не менш 60 тижнів у 35–55% хворих

Таблиця 8. 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.

необхідно застосовувати стероїдні засоби. Хворим з важким НВК, яким необхідна індукційна терапія циклоспорином або такролімусом, можна призначати азатіоприн або меркаптопурин [5, 6, 9]. Однак дані про ефективність терапії азатіоприном і меркаптопуриним для лікування пацієнтів з НВК нечисленні й суперечливі [9, 19–21]. Азатіоприн призначають у дозі 2–3 мг/кг на добу, меркаптопурин – у дозі 1,0–1,5 мг/кг на добу (табл. 7). Метотрексат виявився неефективний 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, азатіоприном, меркаптопуриним 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 (табл. 6). Частіше застосовують метронідазол та ципрофлоксацин у звичайних дозах в/в протягом 10–14 днів [23–25].

Імуномодулятори та протизапальні засоби у лікуванні НВК

Інфліксимаб-хімерні IgG1антитіла до фактора некрозу пухлини альфа (ФНП) були ліцензовані в Європі і США у 1999 р. як резервні препарати у лікуванні рефрактерної і свищової форми хвороби Крона. З того часу популярність інфліксимабу не тільки не знизилася – вона росте з неймовірною швидкістю. До раніше наявних показань приєдналися нові: рефрактерні форми виразкового коліту, гормональна залежність при тому ж виразковому коліті і хворобі Крона, ряд позакишкових ускладнень. Інфліксимаб зробив переворот у нашому уявленні про цілі і принципи фармакотерапії запальних захво-

рювань кишечника. Якщо відомі і перевірені часом лікарські препарати – 5-аміносаліцилова кислота і глюкокортикоїди – забезпечували контроль перебігу захворювання, впливаючи на багато мішеней імунозапального каскаду, то інфліксимаб уперше забезпечував аналогічний ефект за рахунок селективної дії, спрямованої на пейтралізацію лише одного, хоча й ключового медіатора запалення – ФНП [4]. Крім того, в результаті застосування інфліксимабу можна досягти не тільки клінічної ремісії, але й відновити структуру ушкодженої кишкової стінки, що було неможливо за допомогою інших методів медикаментозного лікування. Ця дивна властивість виявилась характерною (на відміну від інших антиФНП-агентів) головним чином для інфліксимабу. Як відомо, крім інфліксимабу, існують й інші підходи до інгібування ФНП, наприклад, застосування IgG4 людських антитіл, рекомбінантних розчинних рецепторів ФНП, пентоксифіліну, талідоміду. Не всі вони настільки ж ефективні, як інфліксимаб. Так, р75-рецептор-етанерцепт, досить ефективний

те, що інгібуюча або єднальна здатність різних агентів, що діють на ФНП, їхній імуногенний профіль і фармакокінетика істотно різняться. Антитіла до ФНП, особливо химерні, діють інакше, ніж молекули поверхневих клітинних рецепторів. Що ж нам відомо про механізми дії інфліксимабу при запальних захворюваннях кишечника? Інфліксимаб нейтралізує розчинний ФНП у слизовій оболонці кишечника, а також зв'язує його на клітинних мембранах, індукуючи руйнування імунних клітин способом активації комплексу й антитілозалежної цитотоксичності. Однак більш істотним механізмом дії, що пояснює його пролонгований ефект, варто вважати все-таки індукцію апоптозу в активованих Т-клітинах і моноцитах [26]. Відомо, що активовані Т-лімфоцити, наприклад при хворобі Крона, проявляють стійкість до апоптичних сигналів через високе співвідношення в Bal2-білках, що регулюють мітохондріальну проникність. Інфліксимаб підвищує рівень Bal1 і змінює це співвідношення у бік прискореного апоптозу, діючи як «імунотоксин» [27]. У цьому сенсі він

Невідкладне оперативне втручання показане пацієнтам з такими небезпечними для життя ускладненнями, як перфорація, тривала кровотеча із прямої кишки і токсичний мегаколон, що не усувається за допомогою медикаментозної терапії

при ревматоїдному артриті, виявився не кращим за плацебо у хворих з активною формою хвороби Крона. Пентоксифілін, що вірогідно знижував рівень ФНП, не змінював активності процесу у хворих на запальні захворювання кишечника. Хоча отримано перший позитивний досвід застосування р55-рецепторів і талідоміду, ефективність цих препаратів ще вимагає ретельної перевірки. Все це свідчить про

синергіст метотрексату й антагоніст циклоспорину, що проявляє антиапоптичні властивості.

Невідкладне оперативне втручання показане пацієнтам з такими небезпечними для життя ускладненнями, як перфорація, тривала кровотеча із прямої кишки і токсичний мегаколон, що не усувається за допомогою медикаментозної терапії [28]. Планове хірургічне втручання показане пацієнтам з дисплазією

Таблиця 10. Призначення препаратів при НВК, що базується на доказових принципах

Лікарський засіб	Доза	Легка форма НВК		Рефрактерний НВК	Важка форма НВК	Підтримка ремісії	
		Дис-тальний	Розповсюджений			Дис-тальний	Розповсюджений
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	+	+	+	-	+	-
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 (еквівалентна дозі месалазину 2,4 г/добу) Підтримуюча: 4 г/добу (еквівалентна дозі месалазину 1,4 г/добу)	+	+	+	-	+	+
Гідрокортизон, клізми	Початкова: 100 мг/добу	+	-	+	+	-	-
Будесонід, клізми	Початкова: 2-8 мг/добу	+	-	+	+	-	-
Кортикостероїди перорально, кортизон	Початкова: 100 мг/добу	+	+	+	-	-	-
Кортикостероїди перорально, 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	+	+	+	+	+	+

або злоякісним новоутвором, НВК, при якому медикаментозна терапія неефективна, або при непереносимості тривалої імуносупресивної терапії або лікування іншими лікарськими засобами [29, 30] (табл. 8, 9, 10).

Нові засоби для лікування неінфекційних захворювань кишечника

Досягнення у вивченні стану імунної системи при неінфекційних запальних захворюваннях кишечника, а також в області біоінженерії привели до розробки нових концепцій терапії, що використовують засоби, які вибірково впливають практично на кожний патофізіологічний механізм запального процесу [31].

Блокада ФНП

Химерне моноклональне антитіло до ФНП- α , інфліксимаб, введено в клінічну практику для лікування пацієнтів із ХК у 1997 р. Сьогодні його застосовують для індукційної і підтримуючої терапії як при ХК, так і при НВК.

Блокада Т-клітин

У дослідженнях I і II фази, присвячених застосуванню візілізумабу, гуманізованого антитіла до CD3 (Т-клітинного маркера), у пацієнтів

з важкою формою НВК, рефрактерною до введення довенно кортикостероїдів, продемонстрований сприятливий клінічний ефект [32].

Блокада міграції й адгезії клітин запалення

Селективні інгібітори молекул адгезії порушують міграцію лейкоцитів у місця запалення за рахунок вибіркового впливу на молекули адгезії, серед них $\alpha 4$ -інтегрин або $\alpha 4\beta 7$ -інтегрин. У дослідженні II фази [33] з застосування MLN02 (LDP02; компанії Millennium Phar-

Безпека і моніторинг методів медикаментозної терапії при неінфекційних запальних захворюваннях кишечника

Застосування багатьох лікарських засобів, призначених для терапії при неінфекційних запальних захворюваннях кишечника, зокрема імуносупресантів і імунomodляторів, супроводжується побічними явищами. При системному застосуванні кортикостероїдів відзначаються наступні побічні явища: місяцеподібне обличчя, акне, інфекції, синці, артеріальна гі-

Планове хірургічне втручання показане пацієнтам з дисплазією або злоякісним новоутвором, НВК, при якому медикаментозна терапія неефективна, або при непереносимості тривалої імуносупресивної терапії або лікування іншими лікарськими засобами

maceuticals, Cambridge, MA, USA), моноклонального антитіла, що вибірково впливає на $\alpha 4\beta 7$ -інтегрин, була продемонстрована ефективність препарату у пацієнтів з активною формою НВК.

пертензія, гірдобуїзм, петехіальні крововиливи, стрії, цукровий діабет, остеонекроз, остеопороз, міопатія, психоз, катаракта і глаукома [7, 9]. До токсичних побічних ефектів азатиоприну і меркаптопурина відносяться:

Таблиця 7. Імуномодулятори та протизапальні засоби, що застосовуються для лікування НВК

Лікарські препарати	Фармакологічні ефекти
3- ω -жирні кислоти (ейкозопентанові кислоти) у високій концентрації містяться в риб'ячому жирі	Ейкозопентанова кислота риб'ячого жиру метаболізується до лейкотрієну B ₅ , активність якого складає 10% від лейкотрієну B ₄ . Щоденний прийом 3- ω - жирних кислот протягом 6 тижнів у дозі 3–5 г поліпшує клінічний перебіг НВК; дає можливість знизити дозу ГКГ.
Антагоністи рецепторів лейкотрієну B ₂ (зілеутон)	Специфічний інгібітор 5-ліпоксигенази целейтону приводить через 8 год до зменшення вироблення лейкотрієну B ₂ на 90%. Застосування зілеутону в дозі 800 мг 2 рази протягом 4 тижнів у 20% НВК приводило до клінічного поліпшення.
Моноклональні антитіла до Т-хелперних клітин (CD4)	Пригнічення імунної відповіді. У 75% хворих зменшується виразність клінічних проявів, поліпшується ендоскопічна картина. Ускладнення: виникнення опортуністичних інфекцій.
Моноклональні антитіла до ІЛ-2 рецепторів (CD ₂₅)	Зв'язують або пригнічують ІЛ-2, що стимулює проліферацію клітин запалення. Перші клінічні випробування показали ефективність лікування активних форм ВК і ХК.
Моноклональні антитіла до фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП) – інфліксимаб, талідомін, пентоксифілін	Блокада фактора некрозу пухлин, що є прозапальним цитокином. Є дані про ефективність лікування моноклональними антитілами до ФНП при ХК, рефрактерної до лікування глюкокортикоїдами.
Сукральфат	Має цитопротективну дію: підвищення секреції слизу, зміна місцевого кровотоку. Застосовується у хворих на ВК у вигляді клізм, але ефективність менша порівняно з ГКГ.
Інтерферон-альфа	Має імуномодулюючу й антипроліферативну дію. Дослідження показали, що в дозі 3 000 000 ОД тричі на тиждень у 44% пацієнтів з НВК досягається ремісія, тому у 80% хворих зі стійко активним процесом протягом 6 місяців досягнута ремісія.
Бутират, коротколанцюгові жирні кислоти	N-бутират служить джерелом енергії для колоноцитів, сприяє їхній проліферації. Застосовується в клізмах для лікування дистальних форм ВК, резистентних до терапії аміносаліцилатами і глюкокортикоїдами. Ефективна комбінація бутирату і 5-АСК.
Анестетики аміноамідної групи (лідоканін)	Інгібування нервового компонента запальної реакції. Клізми з 800 мг лідокаїну викликають ремісію в 45% з резистентною формою дистального коліту. Тривалість лікування – 6–34 тижні.
Стабілізатори тучних клітин (хромоглікат натрію)	Блокада тучних клітин запобігає поширенню запального процесу. Клізми з 400 мг хромоглікату натрію ефективні при дистальному коліті (у випадку високого вмісту еозинофілів у біоптатах).
Симптоматичні антидіарейні засоби: імодіум, холестирамін	Імодіум поліпшує консистенцію випорожнення при НВК після накладення ілеостоми. Холестирамін застосовується при хологенній діарейі при ХК.

панкреатит, лихоманка, артралгія, загальне нездужання, нудота, діарія, тромбоцитопенія, гепатит, вузлова регенеративна гіперплазія печінки, венооклюзійна хвороба печінки, лейкопенія, інфекції (включаючи нейтропенічний сепсис та опортуністичні інфекції) і лімфома [9, 34–36]. До проявів токсичної дії метотрексату відносяться: шкірна висипка, нудота, діарея, мукозит, гіперчутливий пневмоніт, пригнічення кістково-мозкового кровотоку, інфекції, підвищення рівня трансаміназ, а також фіброз або цироз печінки [9]. До проявів токсичної дії циклоспорину і такролімусу відносяться: артеріальна гіпертензія, головний біль, парестезії, судоми (тільки при застосуванні циклоспорину), гіперплазія ясен (тільки при застосуванні циклоспорину), гіпертрихоз (тільки при застосуванні циклоспорину), цукровий діабет (тільки при застосуванні такролімусу), анафілаксія (тільки при застосуванні циклоспорину), інфекції (сепсис і опортуністичні інфекції), ниркова недостатність [9]. До побічних явищ, відмічених при застосуванні антитіл до ФНП- α (інфліксимаб, адаліумаб, цертолізумаб пегол), відносяться: інфузійні реакції (тільки при застосуванні інфліксимабу), реакції гіперчутливості вповільненого типу (тільки при застосуванні інфліксимабу), реакції в місці ін'єкції (тільки при застосуванні адаліумабу і цертолізумаб пеголу), утворення аутоантитіл (переважно при застосуванні інфліксимабу), демієлінізація

Таблиця 8. Основні показання до хірургічного лікування у пацієнтів з НВК

Виразковий коліт
Неефективність консервативної терапії
Ускладнення:
<ul style="list-style-type: none"> • токсичний мегаколон, • перфорація, • масивна кишкова кровотеча, • рак

(дем'єлінізація зорового нерва, розсіяний склероз), медикаментозний вочакоподібний синдром, погіршення перебігу застійної серцевої недостатності, реактивація туберкульозу при його латентному перебігу, важкі інфекції (як сепсис, так і опортуністичні інфекції), неходжкінська лімфома і, можливо, солідні злоякісні пухлини [9, 37, 38].

Новоутвори, що ускладнюють перебіг неінфекційних запальних захворювань кишечника

У пацієнтів з НВК підвищений ризик розвитку злоякісних новоутворів, у тому числі раку товстої кишки. У пацієнтів з НВК необхідно проводити скринінгову колоноскопію з узяттям не менше 30 біоптатів слизової оболонки кишечника для виключення наявності новоутворів у товстій кишці, дисплазії або злоякісних пухлин через 8–10 років після початку появи симптомів НВК. Пацієнтам з розповсюдженим або лівостороннім колітом при негативних результатах колоноскопії, що виконується з метою скринінгу, варто призначити проведення колоноскопії в рамках наступного спостереження (також з відбором не менше 30 біоптатів слизової оболонки) і виконувати її 1 раз в 1–2 роки. Через 20 років після початку розвитку захворювання варто розглянути питання про проведення щорічного контрольного обстеження у зв'язку з підвищенням ризику розвитку колоректального раку в міру збільшення тривалості існування коліту [30]. У пацієнтів з первинним склерозуючим холангітом спостерігається підвищений ризик розвитку колоректального раку, тому варто щорічно проводити контрольне обстеження таких хворих [30, 39]. Застосування аміносаліцилової кислоти й сульфасалазину асоційовано з більш низьким ризиком розвитку колоректального раку у пацієнтів з НВК [40]. Однак немає єдиної точки зору щодо того, чи є даний ефект специфічним для цих лікарських препаратів або ж він зв'язаний, як правило, із кращим контролем запального процесу у пацієнтів, що дотримуються схеми лікування 5-аміносаліциловою кислотою або сульфасалазином [28].

реження (також з відбором не менше 30 біоптатів слизової оболонки) і виконувати її 1 раз в 1–2 роки. Через 20 років після початку розвитку захворювання варто розглянути питання про проведення щорічного контрольного обстеження у зв'язку з підвищенням ризику розвитку колоректального раку в міру збільшення тривалості існування коліту [30]. У пацієнтів з первинним склерозуючим холангітом спостерігається підвищений ризик розвитку колоректального раку, тому варто щорічно проводити контрольне обстеження таких хворих [30, 39]. Застосування аміносаліцилової кислоти й сульфасалазину асоційовано з більш низьким ризиком розвитку колоректального раку у пацієнтів з НВК [40]. Однак немає єдиної точки зору щодо того, чи є даний ефект специфічним для цих лікарських препаратів або ж він зв'язаний, як правило, із кращим контролем запального процесу у пацієнтів, що дотримуються схеми лікування 5-аміносаліциловою кислотою або сульфасалазином [28].

Список літератури знаходиться в редакції