

# **Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний кишечника**

Губонина Ирина Владимировна  
К.м.н., доцент 2<sup>ой</sup> кафедры терапии  
усовершенствования врачей  
ВМедА им. С.М. Кирова

# НОВАЯ РЕДАКЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

**КОЛОПРОКТОЛОГИЯ**

**№ 1 (59) 2017**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ  
ОБЩЕРОССИЙСКОЙ  
ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ  
«АССОЦИАЦИЯ  
КОЛОПРОКТОЛОГОВ РОССИИ»



КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОЙ  
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ И АССОЦИАЦИИ  
КОЛОПРОКТОЛОГОВ РОССИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ  
ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

<http://www.gastro.ru/>



Российская гастроэнтерологическая ассоциация

## Клинические рекомендации РГА

15 ▾

| Заголовок   | Просмотры                        |
|---|----------------------------------|
| Анонс. ЛЕЧЕНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ | <a href="#">Просмотров: 2509</a> |
| Лечение болезни Крона. 2017 г.                        | <a href="#">Просмотров: 4707</a> |
| Лечение больных язвенным колитом. 2017 г.             | <a href="#">Просмотров: 4799</a> |
| Лечение ахалазии кардии и кардиоспазма                | <a href="#">Просмотров: 3022</a> |
| Лечение пищевода Баррета                              | <a href="#">Просмотров: 3633</a> |
| Лечение функциональной диспепсии. 2016 г.             | <a href="#">Просмотров: 6048</a> |
| Лечение желчнокаменной болезни                        | <a href="#">Просмотров: 6395</a> |
| Лечение взрослых больных гепатитом В                  | <a href="#">Просмотров: 5763</a> |
| Лечение дисфагии                                      | <a href="#">Просмотров: 5185</a> |
| Ведение пациентов с абдоминальной болью. 2015 г.      | <a href="#">Просмотров: 8347</a> |

### Главное меню

- [Предстоящие конференции](#)
- [Клинические рекомендации РГА](#)
- [О нас](#)

### Объявления

- Анонс. СИМПОЗИУМ по панкреатологии 9.10.2017
- Анонс. СИМПОЗИУМ по гепатологии 11.10.2017
- Алгоритм регистрации кодов НМО

# Новая редакция рекомендаций по ВЗК-2017

## Новое в лечении ВЗК:

- Ректальная пена будесонида
- Будесонид-ММХ
- Месалазин-ММХ
- Дозы месалазина для поддерживающей терапии ЯК
- Включена терапия послеоперационных осложнений (резервуарит, и т.д.)
- Дозы системных стероидов при ВЗК
- Адалимумаб для лечения ЯК
- Ведолизумаб
- Биосимиляры

# Классы препаратов для лечения ВЗК

- Биологические препараты
- Иммуносупрессоры
- Глюкокортикостероиды
- 5-аминосалицилаты

- Инфликсимаб (Ремикейд)
- Адалимумаб (Хумира)
- Цертолизумаб (Симзия)
- Голимумаб (Симпони)
- Ведолизумаб (Энтивио)

- Азатиоприн, 6МП
- Метотрексат
- Циклоспорин А

- Преднизолон
- Будесонид

- Месалазин
- Сульфасалазин

Гормональная зависимость  
Гормональная  
резистентность

## Компоненты консервативного лечения ВЗК

- **Патогенетическая терапия:**
  - ✓ Базовая терапия препаратами 5 АСК
  - ✓ Терапия резистентных и/или тяжелых форм:
    - Кортикостероидная терапия системно или местно,
    - Цитостатическая терапия,
    - Биологическая терапия
    - Антибиотикотерапия (для БК)

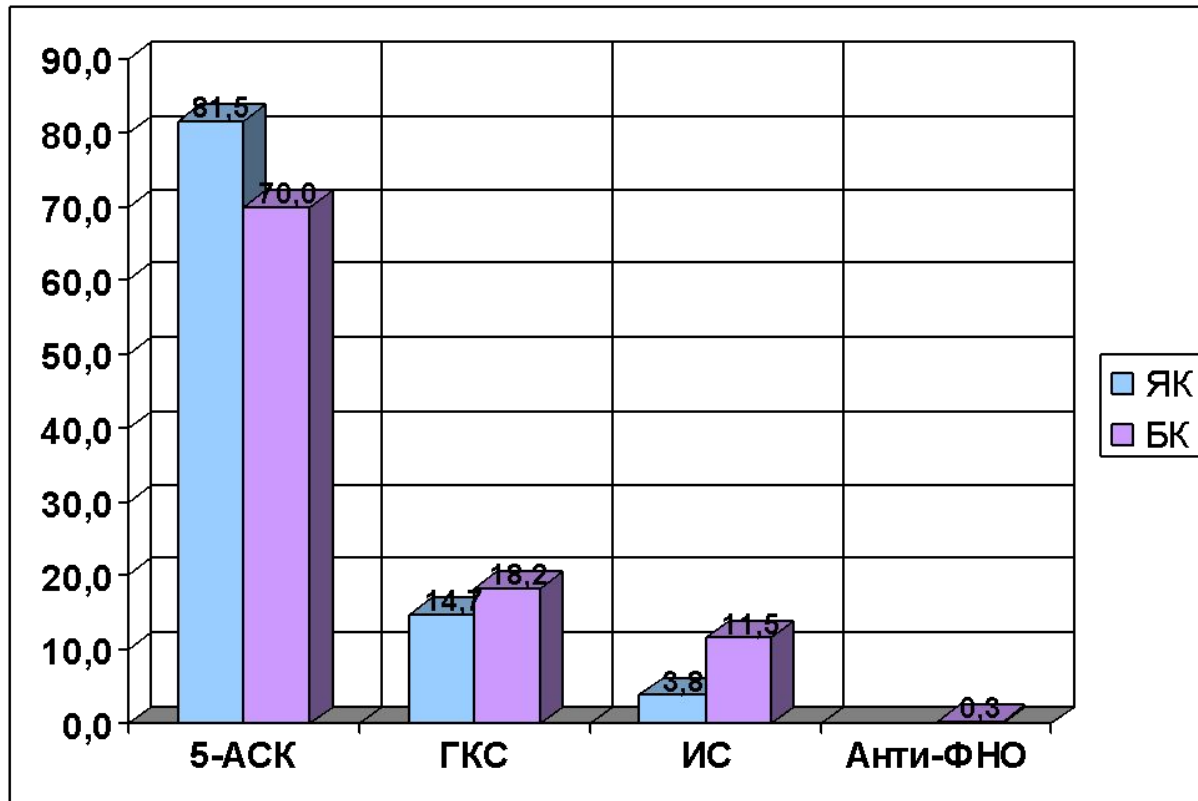
## Компоненты консервативного лечения ВЗК

- **Симптоматическая терапия:**
  - ✓ Инфузионная терапия с целью детоксикации, коррекции белкового и водно-электролитного баланса
  - ✓ Противодиарейная терапия: антихолинэргические препараты, лоперамид
  - ✓ Восполнение дефицита Fe, Ca, фолиевой кислоты, белка
  - ✓ Нутритивная поддержка

**САЛИЦИЛАТЫ  
(СУЛЬФАСАЛАЗИН,  
МЕСАЛАЗИН)**

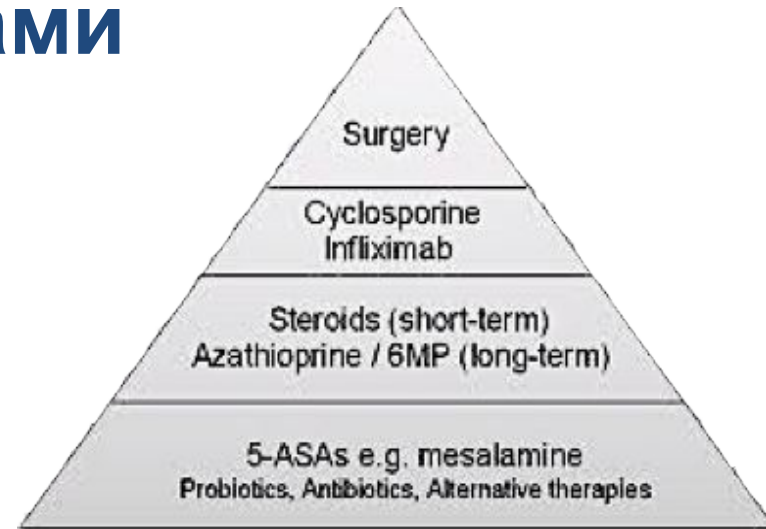


# Частота назначения препаратов различных фармакотерапевтических групп (в %% от общего числа назначений)\*



\*S. Odes et al., 2010: Aliment. Pharmacol. Ther. 31, 735–744

# Эволюция базисной терапии месалазинами



1932.

**сульфасалазин**

1978.

**месалазин** - терапевтически активный компонент

**сульфапиридин** - токсичный компонент, для доставки месалазина в толстую кишку

1985.

pH-зависимая оболочка, растворяющаяся в толстой кишке

2007.

инновационная мультиматриксная система доставки (MMX®).

# Салицилаты при болезни Крона

## Консенсус ЕССО 2010

### Индукция ремиссии

- ✓ Легкая форма, илеоцекальная локализация

*Эффективность месалазина ограничена [EL1a, RG B].*

- ✓ Легкая форма, колит

*Сульфасалазин в высокой дозе [EL1b, RG A]*

**НЕ ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЗАЖИВЛЕНИЯ  
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШЕЧНИКА**

По современным рекомендациям (ЕССО, UGA, Российское общество по изучению ВЗК)

**МЕСАЛАЗИН** является препаратом **первой линии лечения язвенного колита легкой и средней степени тяжести**

## Использование месалазина при язвенном колите:

- ✓ Высокая эффективность при лечении обострения легкой и средней степени тяжести
- ✓ Превентивное противоопухолевое действие
- ✓ Наличие широкой линейки препаратов для обеспечения доставки месалазина в пораженный участок ЖКТ
- ✓ Безопасность длительного приема для поддерживающей терапии в период

# Фармакологическая линейка препаратов месалазина

| Препарат                                 | Салофальк | Пентаса | Мезавант | Асакол |
|--|-----------|---------|----------|--------|
| Кишечнорастворимые таблетки              | +         | -       | +        | +      |
| Кишечнорастворимые гранулы               | +         | -       | -        | -      |
| Препараты с рНнезависимым высвобождением | -         | +       | -        | -      |
| Ректальные суспензии (клизмы)            | +         | -       | -        | -      |
| Ректальные свечи                         | +         | +       | -        | -      |
| Ректальная пена                          | +         | -       | -        | -      |

# Российские клинические рекомендации: Язвенный колит (ЯК) у взрослых (2016)

- **3.1.2. Проктит. Легкая и среднетяжелая атака.**
  - Терапия включает назначение суппозиторий с месалазином (1–2 г/сут) или **ректальной пены месалазина (1–2 г/сутки)** (УДД1b, УУР А).
  - При неэффективности лечения следует рекомендовать ректальные формы ГКС с оценкой ответа через 2 недели (**ректальная пена будесонида 2 мг в сутки**) (УДД5, УУР D).
  - При достижении ремиссии проводится поддерживающая терапия – **ректальное введение месалазина** (свечи или **ректальная пена**) **1–2 г × 3 раза в неделю** в виде монотерапии (регулярное применение, терапия по требованию или терапия «выходного дня») не менее 2 лет (УДД1b, УУР А).

# Лекарственные формы месалазина для ректального применения



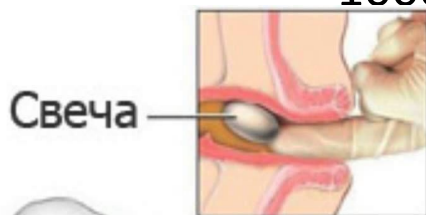
Свечи Салофальк (месалазин)

- 500 мг
  - 250 мг
- Пентаса
- 1000 мг



Клизмы Салофальк (суспензия)

- 4 г (60мл)
- 2 г (30 мл)



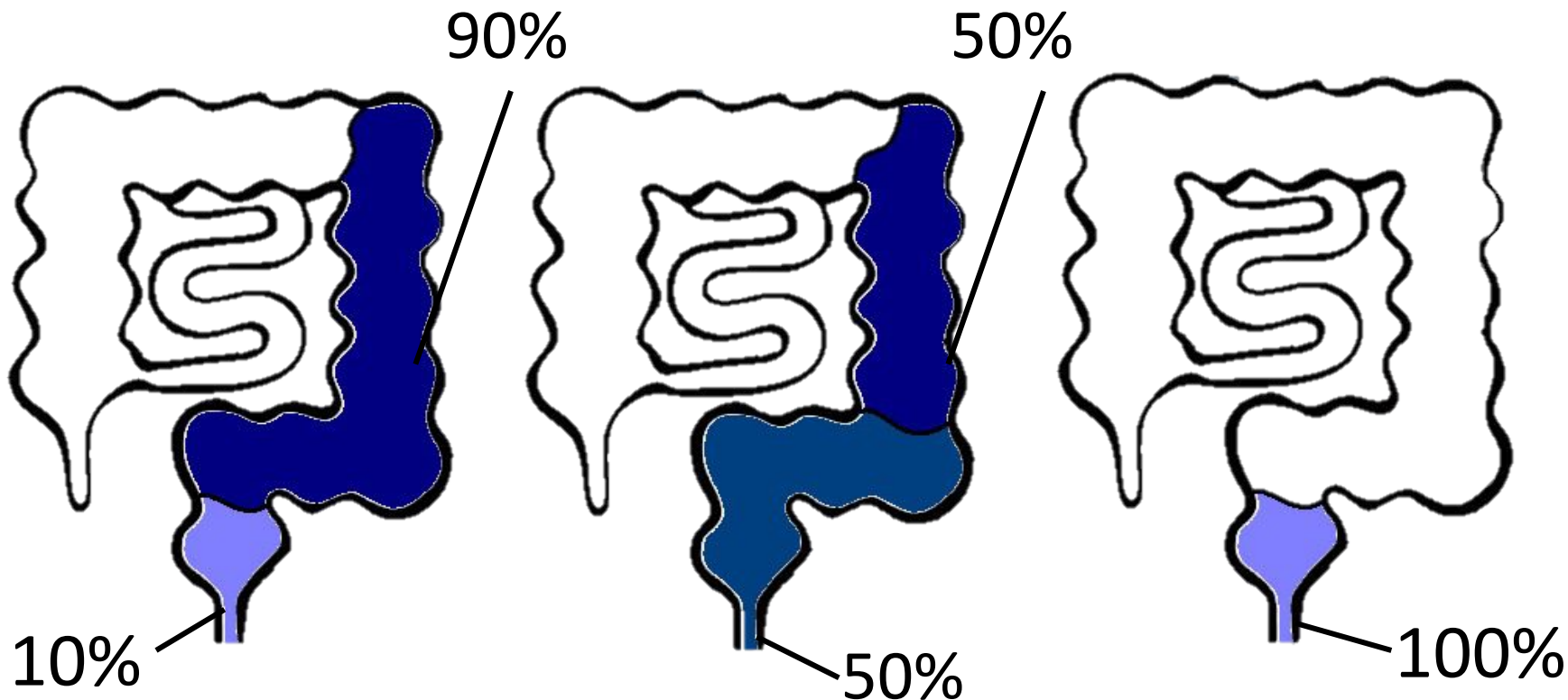
Ректальная пена Салофальк

- 1 г/дозе





# Распределение препарата при использовании ректальных лекарственных форм



■ Клизма

■ Пена

■ Свеча

Brown, J., S. Haines, and I.R. Wilding, *Colonic spread of three rectally administered mesalazine dosage forms in healthy volunteers as assessed by gamma scintigraphy*. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997. 11(4): p. 685-91.

# КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА ПРОКТИТ

## Легкое и среднетяжелое течение



Есть эффект

Нет эффекта

**АЗА** азатиоприн **6-МП** 6-

# Новая лекарственная форма будесонида – ректальная пена

- 1 баллон содержит 14 аппликаций
- В 1 аппликации содержится 2 мг будесонида (20 мл)
- 1 упаковка содержит:
  - 1 баллон с пеной
  - 14 аппликаторов, покрытых смазкой
  - 14 полиэтиленовых пакетов (для утилизации использованных аппликаторов)



# Сравнительная эффективность ректальной пены Буденофальк и пены гидрокортизон\*

248 пациентов с активным язвенным проктосигмоидитом.

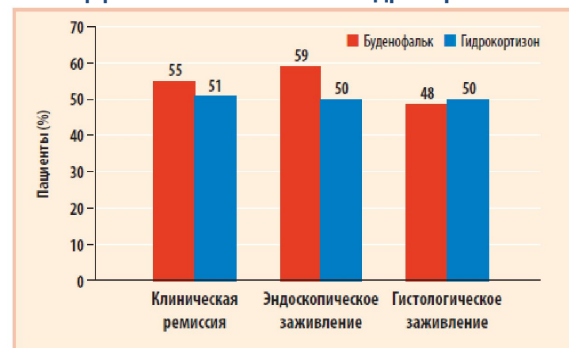
Буденофальк ректальная пена 2 мг/20 мл в сутки или пена с гидрокортизоном 100 мг/15 мл в сутки 8 недель.

## Результаты:

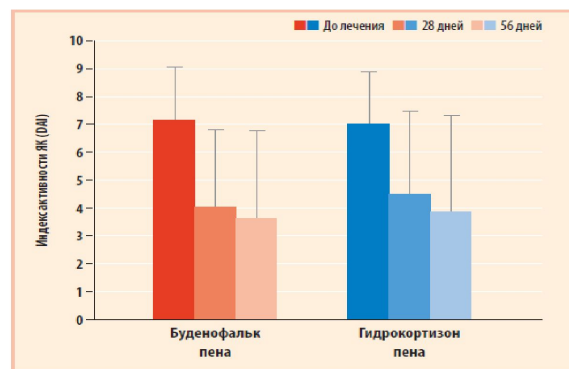
Буденофальк пена демонстрирует равную эффективность с пеной гидрокортизона в отношении **клинической, эндоскопической ремиссии, а также гистологического заживления и снижения индекса ЯК.**

\*Bar-Meir et al. Budesonide foam vs. hydrocortisone acetate foam in the treatment of active ulcerative proctosigmoiditis. Dis Colon Rectum (2003) 46: 929 – 936.

Буденофальк пена демонстрирует равную эффективность с пеной гидрокортизона

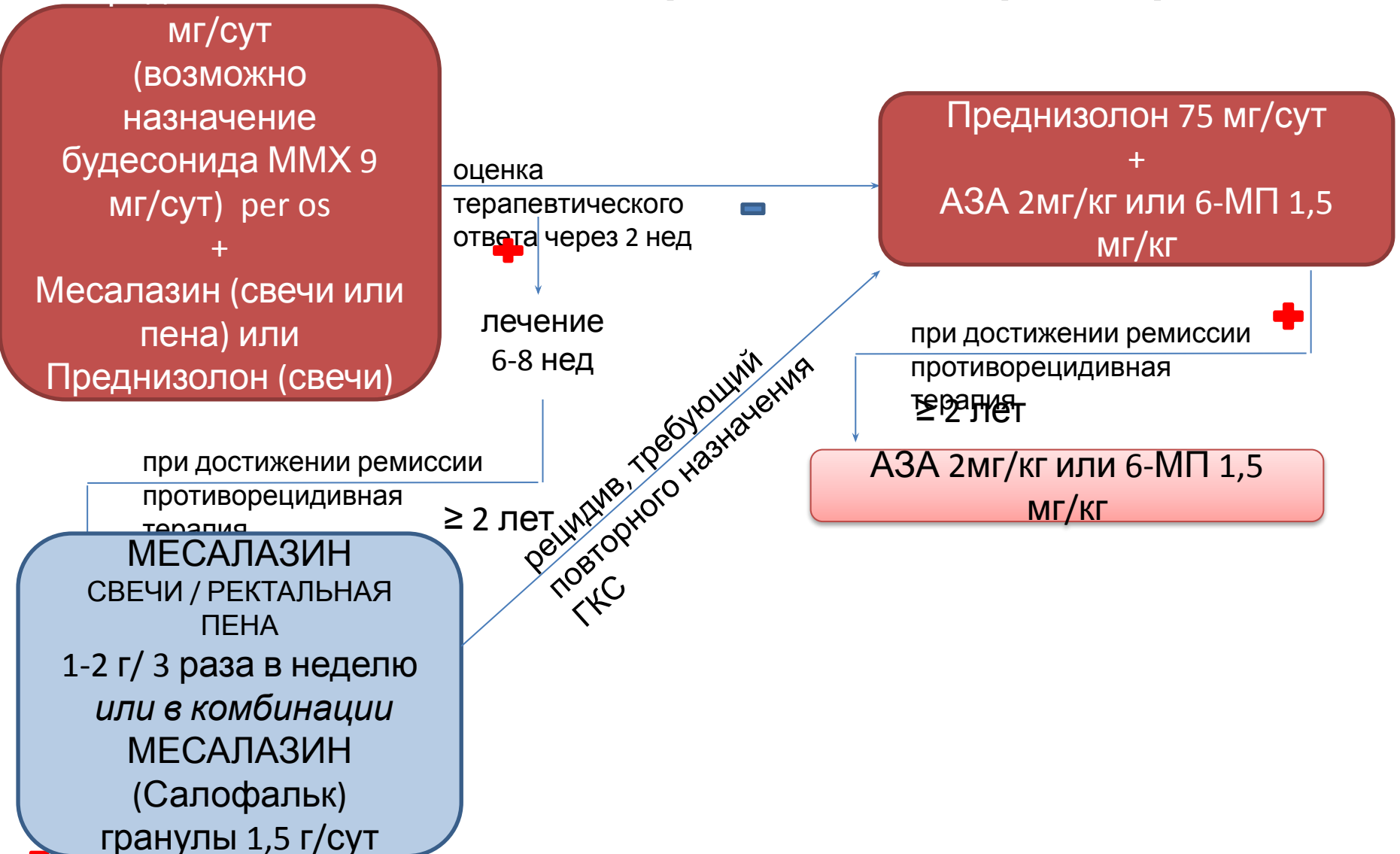


Значительное снижение индекса активности язвенного колита (DAI) на фоне терапии пеной Буденофалька и пеной гидрокортизона



# КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА ПРОКТИТ

## Тяжелое течение (развивается крайне редко)



**+** Есть эффект **-** нет эффекта

**АЗА** азатиоприн **6-МП** 6-

# КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

## Левосторонний и тотальный колит

### Легкая атака

МЕСАЛАЗИН  
(гранулы, таб, таб **ММХ**) 3г/сут или  
СУЛЬФАСАЛАЗИН 4  
г/сут  
+ КЛИЗМЫ  
2-4 г/сут

оценка  
терапевтического  
ответа через 2 нед

лечение  
6-8 нед

Ректальные формы ГКС  
клизмы с суспензией  
гидрокортизона 125-250 мг х  
1-2 р/сут или будесонид  
ректальная пена 2 мг 1 р  
/сут

при достижении ремиссии  
противорецидивная  
терапия  $\geq 2$  лет

МЕСАЛАЗИН  
(гранулы, таб, таб **ММХ**)  
1,2-2,4 г/сут +  
дополнительно  
клизмы 2 г или пена 1 г  
2 раза в нед

НАЗНАЧЕНИЕ  
СИСТЕМНЫХ  
ГКС или  
Будесонида ММХ

 Есть эффект

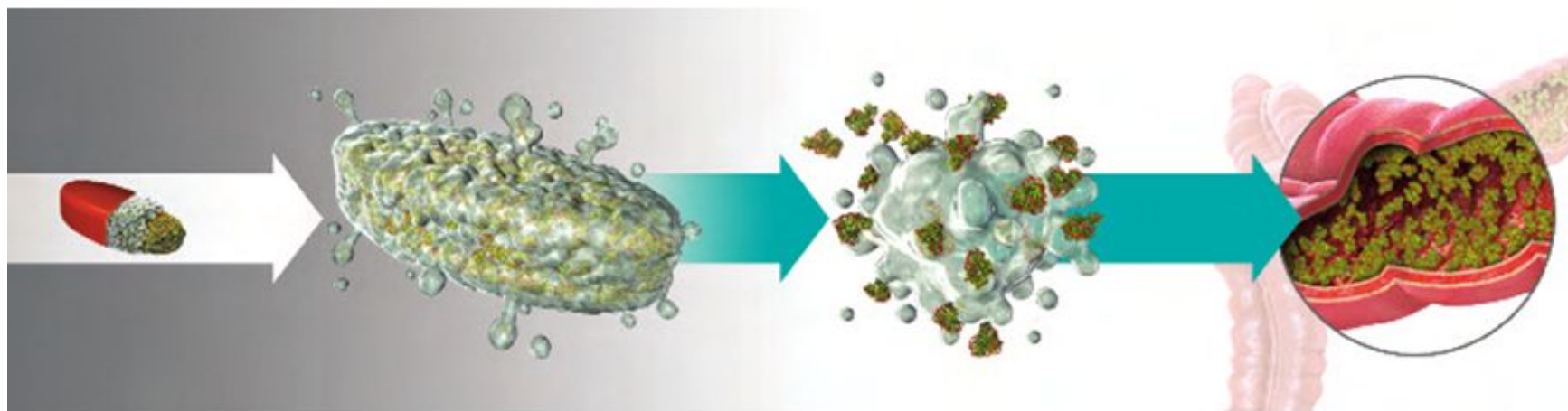
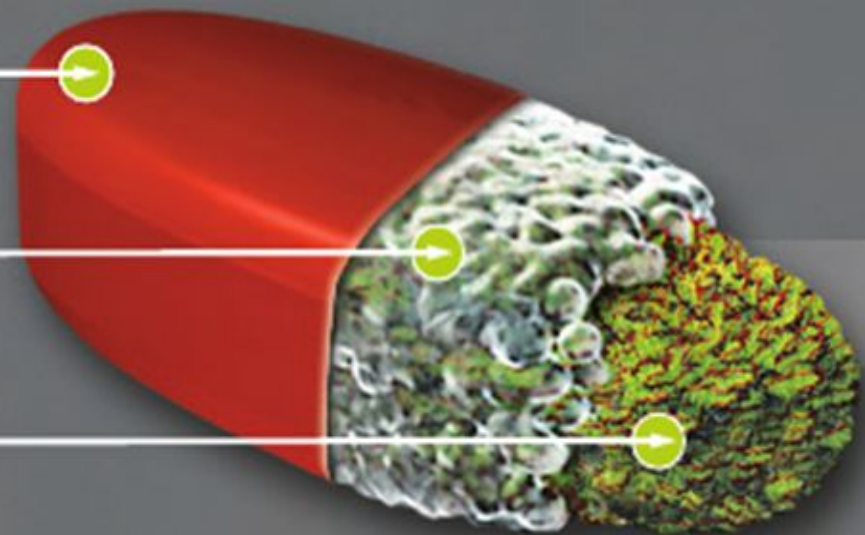
 Нет эффекта

**АЗА** азатиоприн **6-МП** 6-




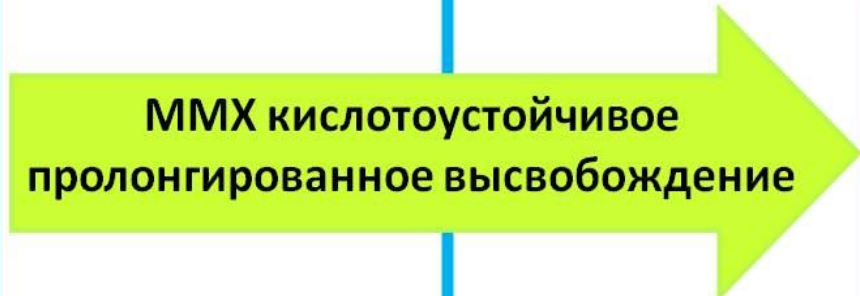
Полимерная оболочка,  
разрушающаяся при  $pH > 7$

Гидрофильная матрица, формирующая  
вязкую гелеобразную массу при  
взаимодействии с кишечным содержимым и  
обеспечивающая медленное высвобождение

Липофильная матрица, обеспечивающая  
гидрофобную среду



# Максимальное содержание месалазина в таблетке (1,2 г) – минимальное количество таблеток однократно в сутки

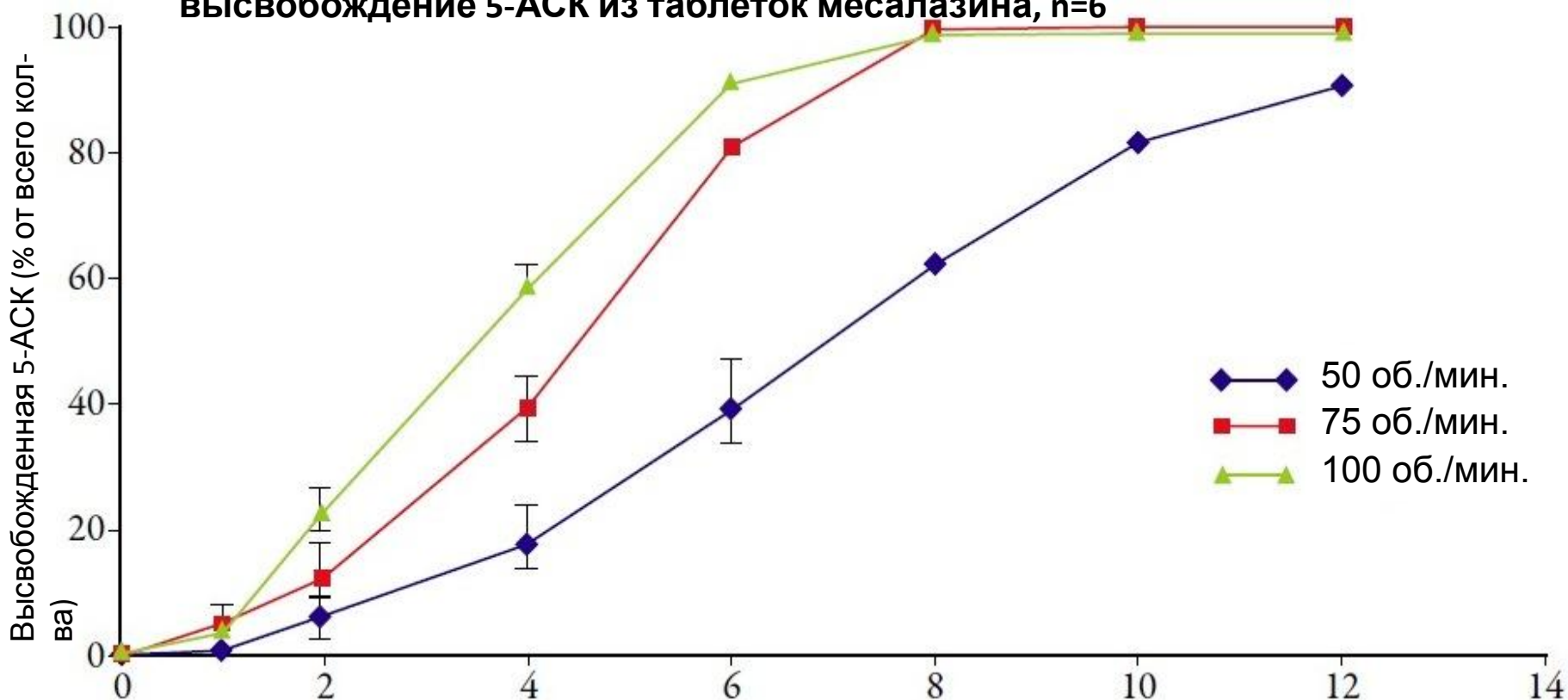
|  | Утро  | День   | Вечер |
|--|---|--|-------|
| <b>Мезавант<br/>2,4 г/сут<br/>однократно</b> | <br>Обострение и<br>поддержание ремиссии | <br>ММХ кислотоустойчивое<br>пролонгированное высвобождение  |       |
| <b>Мезавант<br/>4,8 г/сут<br/>однократно</b> | <br>Обострение                          | <br>ММХ кислотоустойчивое<br>пролонгированное высвобождение |       |

•Инструкция по применению лекарственного препарата Мезавант РУ ЛП-001297



# Мезавант работает независимо от скорости транзита по толстой кишке

Влияние скорости вращения лопастей в лопастной мешалке на высвобождение 5-АСК из таблеток месалазина, n=6



50 оборотов в минуту симулируют нормальную моторику толстой кишки.

При усилении моторики толстой кишки высвобождение 5-АСК из таблеток Мезаванта ускорилось, но оставалось пролонгированным

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота

# КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА ЛЕВОСТОРОННИЙ И ТОТАЛЬНЫЙ КОЛИТ

## Среднетяжелая атака

Месалазин  
(гранулы, таблетки,  
таблетки ММХ)  
3-4,8 г/сут в  
комбинации с  
месалазином в  
клизмах 2-4 г/сут

оценка  
терапевтического  
ответа через 2 нед

Преднизолон 60 мг/сут per  
os или Будесонид ММХ 9 мг  
+  
АЗА 2-2,5 мг/кг или 6-МП 1,5  
мг/кг

лечение  
6-8 нед

Снижение ГКС проводить  
на фоне МЕСАЛАЗИНА  
3-4 г/сут, начиная с дозы  
ГКС, эквивалентной 30-40  
мг преднизолона

2 недели

Инфликсимаб  
+ АЗА или 6-  
МП  
Адалимумаб  
Голимумаб  
Ведолизумаб

при достижении ремиссии  
противорецидивная  
терапия  $\geq 2$  лет

Месалазин (гранулы,  
таблетки, таблетки  
ММХ) 1,2-2,4 г/сут  
внутри + месалазин  
в клизмах по 2 г  
x 2 раза в неделю

при достижении ремиссии  
противорецидивная терапия  $\geq 2$  лет

АЗА 2 мг/кг/сут. или 6-МП 1,5  
мг/кг не менее 2 лет

при достижении ремиссии  
противорецидивная терапия  
 $\geq 2$  лет

Биологическая  
терапия



Есть эффект — Нет эффекта АЗА азатиоприн 6-МП 6-

## Стратегия поддерживающей терапии месалазином во время ремиссии ВЗК

- **Как долго лечить ремиссию?**
  - Не менее 2 лет (при ЯК), 2-4 года (при БК)
  - Длительно, пожизненно с целью онкопревенции\*
- Какими препаратами?
- Каковы побочные эффекты длительной поддерживающей терапии?

## Химиопрофилактика колоректального рака при ЯК

- Месалазин >1.2 г/день уменьшает риск развития КРР в 81%

p = 0.006

Eaden et al APT 2000 .14: 145

- Тиопурины уменьшают риск развития КРР

p = 0.006

Beaugenie et al Gastroenterology 2013.145: 166

- ? Эффекты биологической терапии

**При язвенном колите наблюдается  
существенное повышение риска развития  
колоректального рака**

**Совокупный риск развития КРР через 25 лет составляет  
до 34%**

**Факторы высокого риска развития КРР:**

- Распространенные формы колита
- Длительность течения ВЗК
- Сочетание с первичным склерозирующим холангитом
- Наличие родственников 1 линии со спорадическим раком толстой кишки

*Данные категории больных должны быть под более интенсивным наблюдением и получать длительно препараты 5АСК*

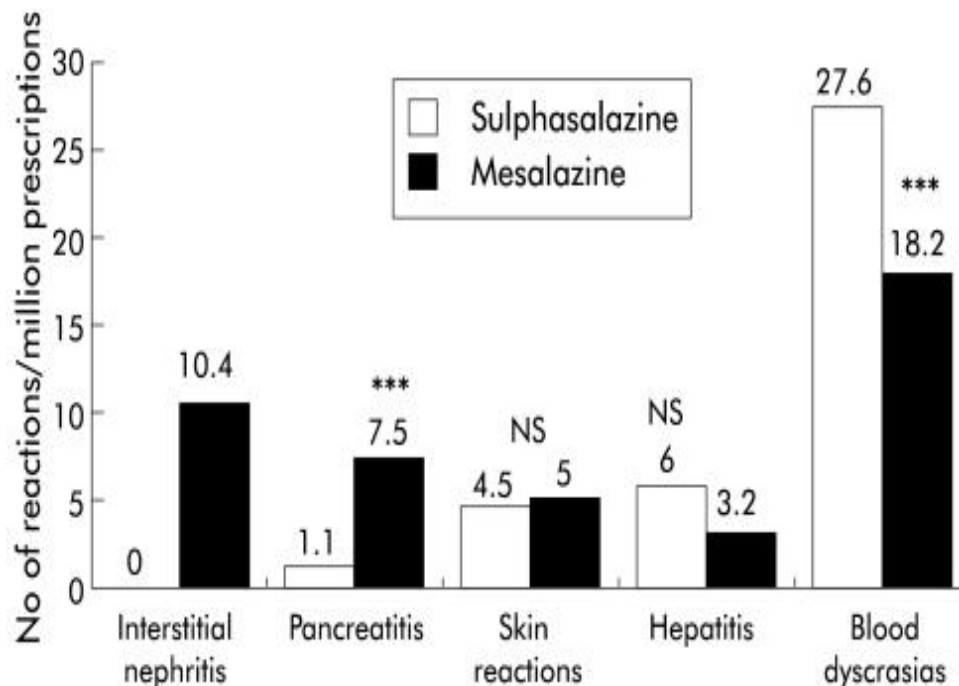
## Рекомендованные дозы месалазина для поддерживающей терапии ЯК

Месалазин (гранулы, таблетки, таблетки ММХ)  
1,2-2,4 г/сут внутрь + **месалазин ректально** по 2 гх 2 раза в неделю

Длительно, не менее 2 лет. Пожизненно с целью онкопревенции

# Серьезные нежелательные реакции при использовании сульфасалазина и месалазина

- Анализ комитета по безопасности медикаментов в Великобритании 1991-1998 гг
- В анализ вошли **4,7 миллионов** случаев приема сульфасалазина
- **2,8 миллиона** случаев приема месалазина
- Пациенты с ВЗК и ревматоидным артритом
- Частота оценивалась как **Серьезные нежелательные явления на 1 миллион случаев приема препарата**



Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines.

Gut. 2002 Oct;51(4):536-9.

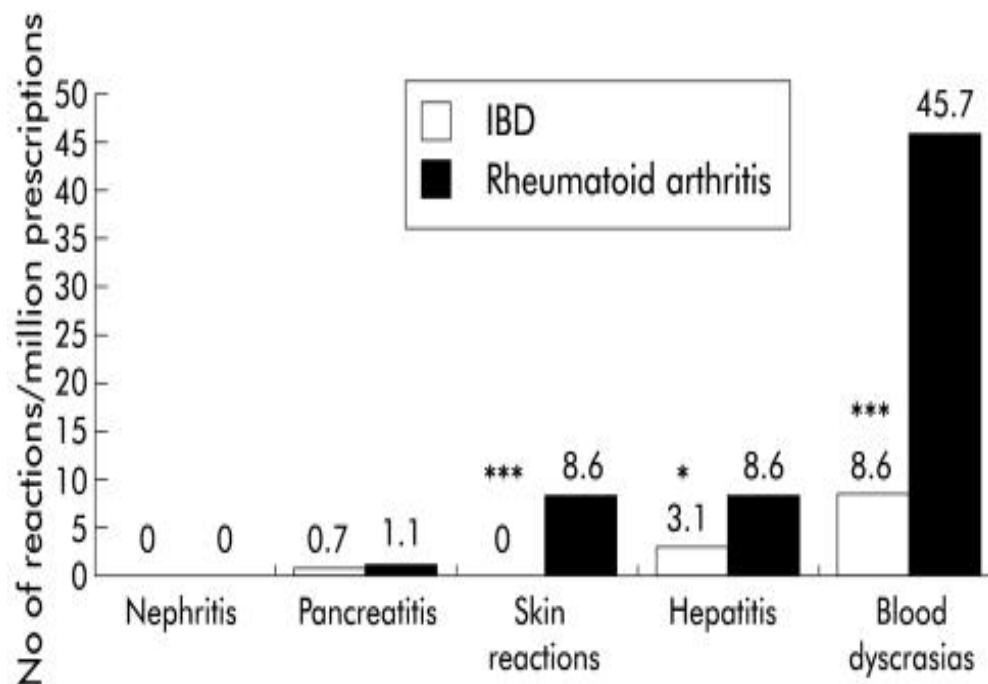
# Серьезные нежелательные реакции при использовании сульфасалазина и месалазина

• В анализ вошли **4,7 миллионов** случаев приема сульфасалазина

**2,8 миллиона** случаев приема месалазина

• У пациенты с ревматоидным артритом по сравнению с пациентами с ВЗК достоверно чаще отмечены:

- Изменение кроветворения
- Лекарственные гепатиты
- Кожные аллергические реакции

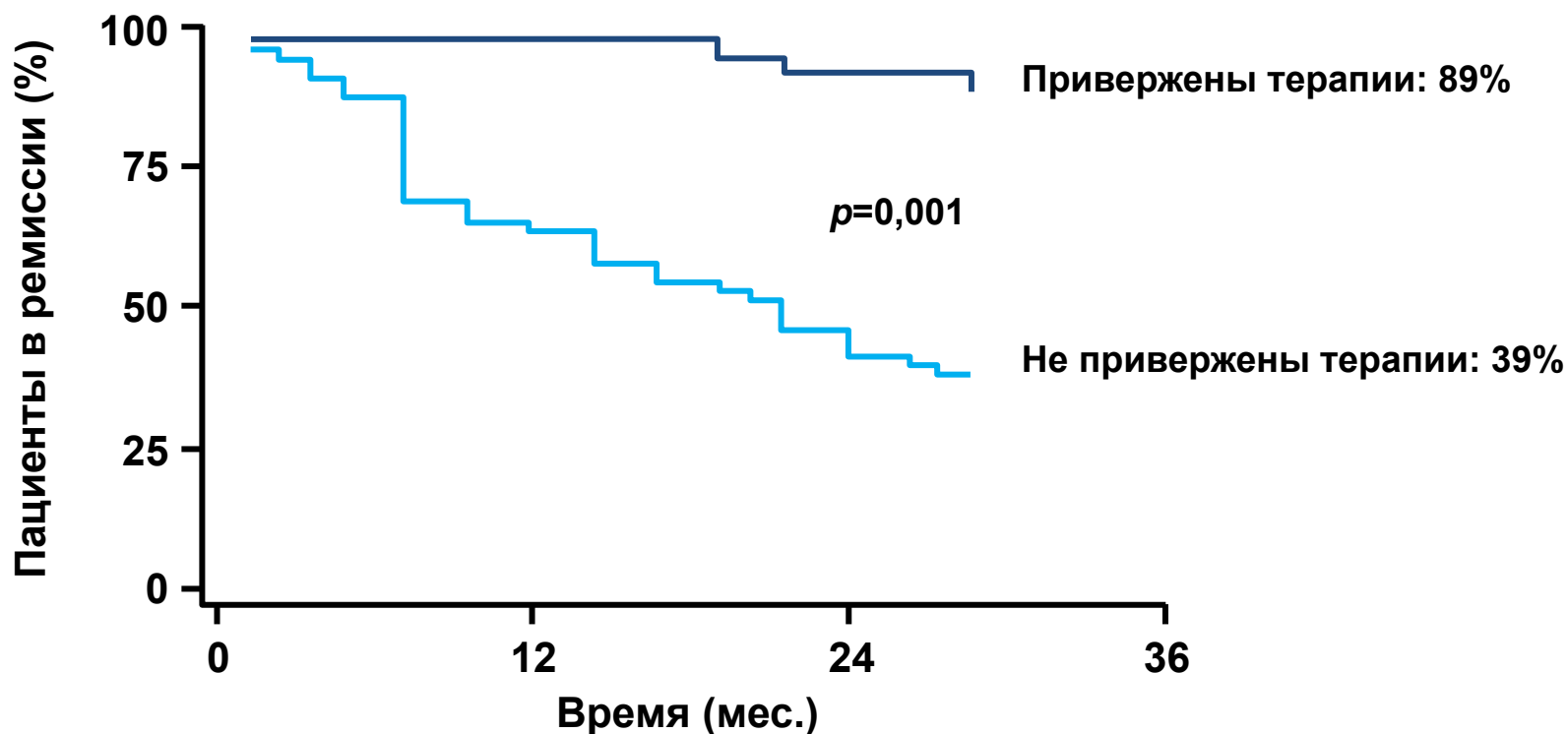


Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines.

Gut. 2002 Oct;51(4):536-9.



# Пациенты, неприверженные терапии 5-АСК, имеют в 5 раз более высокий риск рецидива



|                   |    |    |    |
|-------------------|----|----|----|
| Комплаентны (n)   | 40 | 36 | 32 |
| Некомплаентны (n) | 59 | 32 | 28 |

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота

## Вывод

- ✓ МЕСАЛАЗИН высоко эффективен при лечении обострения ЯК легкой и средней степени тяжести, эффективен при легких формах БК тонкокишечной локализации, а также для поддерживающей терапии ВЗК
- ✓ Длительный прием месалазина имеет превентивное противоопухолевое действие при ЯК

# КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА ЛЕВОСТОРОННИЙ И ТОТАЛЬНЫЙ КОЛИТ

## Среднетяжелая атака

Месалазин  
(гранулы, таблетки,  
таблетки ММХ)  
3-4,8 г/сут в  
комбинации с  
месалазином в  
клизмах 2-4 г/сут

оценка  
терапевтического  
ответа через 2 нед

Преднизолон 60 мг/сут per  
os или Будесонид ММХ 9 мг  
+  
АЗА 2-2,5 мг/кг или 6-МП 1,5  
мг/кг

лечение  
6-8 нед

Снижение ГКС проводить  
на фоне МЕСАЛАЗИНА  
3-4 г/сут, начиная с дозы  
ГКС, эквивалентной 30-40  
мг преднизолона

2 недели

Инфликсимаб  
+ АЗА или 6-  
МП  
Адалимумаб  
Голимумаб  
Ведолизумаб

при достижении ремиссии  
противорецидивная  
терапия  $\geq 2$  лет

при достижении ремиссии  
противорецидивная терапия  $\geq 2$  лет

АЗА 2 мг/кг/сут. или 6-МП 1,5  
мг/кг **не менее 2 лет**

при достижении ремиссии  
противорецидивная терапия  
 $\geq 2$  лет

Биологическая  
терапия

Месалазин (гранулы,  
таблетки, таблетки  
ММХ) 1,2-2,4 г/сут  
внутри + месалазин  
в клизмах по 2 г  
x 2 раза в неделю



Есть эффект Нет эффекта АЗА азатиоприн 6-МП 6-

# **НАЗНАЧЕНИЕ КОРТИКОСТЕРОИДОВ**

## ГЛК для лечения ВЗК

- **Системного действия** (преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон)
- **Топикальный действия** (будесонид)

## Топикальный глюкокортикоид - Будесонид

- Эффективность 51-69% при назначении на 8-12 недель при среднетяжелых ВЗК
- Фармакокинетические ограничения **Буденофалька** – действие только в илеоцекальном сегменте – используется при **БК илеоцекальной локализации**
- **Кортимент** – новый топикальный ГЛК – используется при **язвенном колите**

## Отличия Буденофалька от Будесонида ММХ

### БУДЕНОФАЛЬК



### БУДЕСОНИД ММХ



| Характеристика                       | Буденофальк   | Кортимент ММХ  |
|--------------------------------------|---|--|
| Лекарственная форма                  | Капсулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 3 мг                                   | Таблетки кишечнорастворимые с пролонгированным освобождением 9 мг              |
| Оболочка                             | Эудрагит L  | Эудрагит S   |
| Высвобождение                        | pH > 6,4  | pH > 7   |
| Область терапевтического воздействия | Подвздошная и слепая кишка  | Толстая кишка  |
| Показания                            | Болезнь Крона обострение легкой и умеренной активности илеоцекальной локализации; АИГ | Индукция ремиссии у пациентов с легким или умеренным активным язвенным колитом |
| Возможность ступенчатой отмены       | Да, по 3 мг в неделю  | Нет  |

## Системные глюкокортикостероиды

- Эффективность подтверждена Кохрановским систематическим обзором\* и составляет от **60% до 97%**
- Средняя рекомендуемая доза перорального ГЛК – 1 мг/кг в сут в пересчете на преднизолон



# Могут ли стероиды применяться для поддержания ремиссии?

- Систематический обзор 2002 г\*: «**Системные кортикостероиды** не превосходят плацебо по эффективности поддержания ремиссии болезни Крона»
- Кокрановский обзор 2009 г#: «Эффективность **будесонида** для поддержания ремиссии болезни Крона не превышает таковую для плацебо или приема системных стероидов по схеме снижения»
- Будесонид не эффективен для поддержания ремиссии при болезни Крона, начиная с 3 мес после индукции ремиссии
- **Длительное применение будесонида ассоциируется с побочными эффектами, характерными для стероидной терапии**



\*Bendtsen F. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease.

Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD002913

#Yang YX. Corticosteroids in Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 2002 Apr;97(4):803-23.

## Схемы снижения ГЛК (преднизолон)

- Полная доза орально 2 недели (режим однократно после завтрака),
- Снижение по 5 мг/неделю *до полной отмены*
- Снижение по 5 мг/неделю до суточной дозы 20 мг (4 таб), далее по 2,5 мг/неделю *до полной отмены*

## Схемы снижения ГЛК (буденофальк)

- Полная доза – 3 мг 3 раза в день орально  
2 месяца
- 3 мг 2 раза в день орально 2 недели
- 3 мг 1 раз в день орально 2 недели

## Схемы снижения ГЛК (кортимент – будесонид ММХ)

- Полная доза – 9 мг 1 раз в день орально  
2 месяца
- 9 мг через день - 1 месяц

## Основные изменения в стероидной терапии ВЗК – 2017 г

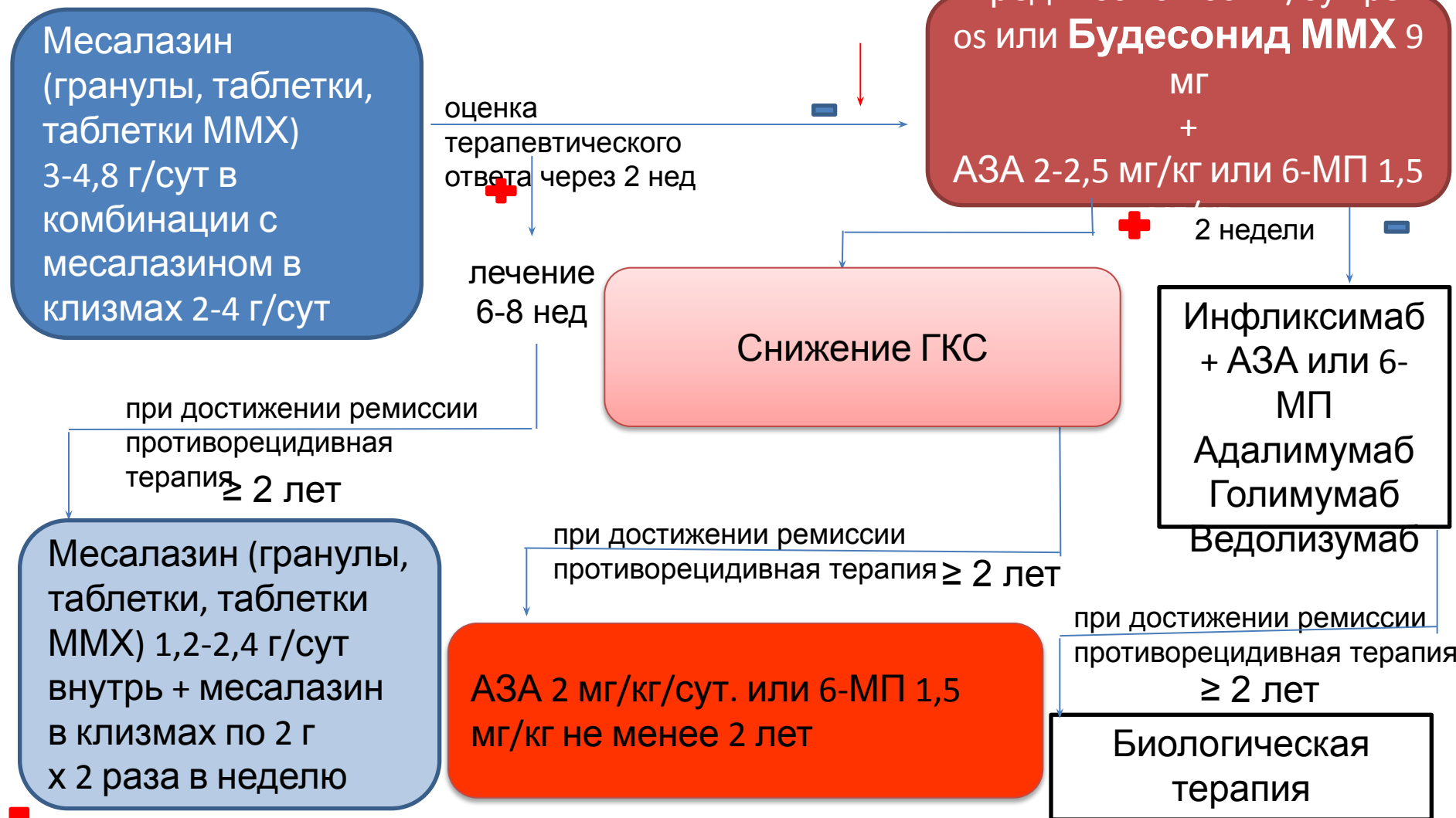
Суммарная продолжительность курса ГКС не должна превышать 12 недель.

Дозы пероральных и внутривенных ГКС практически эквивалентны.

Выбор внутривенного пути введения ГКС при острой тяжелой атаке обусловлен возможным влиянием обезвоживания, гипопроотеинемии и ускоренного пассажа по ЖКТ на абсорпцию и дальнейшую фармакокинетику пероральных ГКС.

# КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА ЛЕВОСТОРОННИЙ И ТОТАЛЬНЫЙ КОЛИТ

## Среднетяжелая атака



**+** Есть эффект **-** Нет эффекта **AZA** азатиоприн **6-МП** 6-mercaptopurine

## Основные изменения в стероидной терапии ВЗК – 2017 г

Выбор дозы ГКС должен определяться активностью заболевания, но не массой тела пациента.

Определены максимальные дозы ГКС - 60 мг в пересчете на метилпреднизолон (т.е. 75 мг преднизолона).

Исключение составляет только сверхтяжелый язвенный колит.

# КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

## СВЕРХТЯЖЕЛЫЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

### ЛЮБОЙ протяженности

## Терапия спасения

Преднизолон 125 мг/сут

в/в

+

- Клизмы гидрокортизон с лидокаином 125-250 мг/сут или пена будесонида 2 мг/сут
- Инфузионная терапия
- Коррекция анемии
- Энтеральное питание
- Антибиотикотерапия

Преднизолон 100-75 мг/сут 1-2 день в/в затем per os с постепенным ↓ дозы (- 5-10 мг/нед)

При дозе 30-40 мг – добавить Месалазин 3г/сут per os при достижении

**МЕСАЛАЗИН**  
per os 1,5-2 г/сут

оценка терапевтического ответа через **7 дней**

**Инфликсимаб**

5 мг/кг

на **0, 2** и 6 нед

**Циклоспорин А**

2-4 мг/кг в/в

7 дней

при достижении ремиссии  
противорецидивная терапия  
↑ год

Инфликсимаб инфузии  
каждые 8 нед +  
АЗА 2мг/кг или 6-МП 1,5  
мг/кг

**Хирургия**

Циклоспорин А  
внутри + АЗА  
2мг/кг  
на фоне  
стероидов с  
постепенной

отменой  
при достижении ремиссии  
противорецидивная терапия  
12 недель  
≥ 2 лет

АЗА 2мг/кг

**+** Есть эффект **-** Нет эффекта **АЗА** азатиоприн **6-МП** 6-



# КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

## Левосторонний и тотальный колит

### Тяжелая атака

- При наличии лихорадки или подозрении на кишечную инфекцию – назначение антибиотиков:

1 линия - метронидазол 1,5 г/сутки + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) в/в 10-14 дней;

2 линия - цефалоспорины в/в 7-10 дней

3 линия- возможно назначение рифаксимина в дозе 800-1200 мг в сутки при стабилизации состояния пациента 5-7 дней

# Классификация тяжести ЯК

## Легкий

Стул <4 /сут ± кровь, нормальные значения ЧСС, t, Hb, СОЭ

## Среднетяжелый

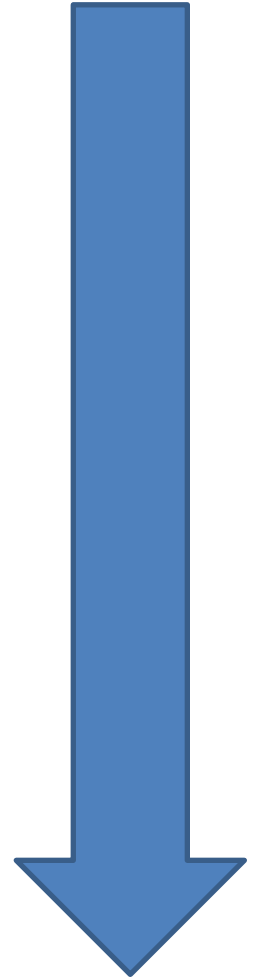
стул  $\geq 4$  /сут + минимальные признаки интоксикации (ЧСС  $\leq 90$  уд/мин,  $t \leq 37,5^\circ\text{C}$ , Hb  $\geq 105$  г/л, СОЭ  $\leq 30$  мм/ч)

## Тяжелый

стул >6/сут + ЧСС >90 уд/мин,  $t > 37,5^\circ\text{C}$ , Hb <105 г/л, СОЭ > 30 мм/ч)

## Сверхтяжелый

стул >10/сут, нарастающее падение гемоглобина, лихорадка выше  $38^\circ\text{C}$ , тяжелая гипопропротеинемия и электролитные сдвиги, высокий СРБ



# Колэктомия коррелирует с количеством критериев степени тяжести по Truelove-Witts при госпитализации

| <b>Критерии Truelove-Witts</b>   | <b>Частота колэктомии</b><br>(N = 294 ) |
|--|---|
| Диарея с кровью >6 раз/сутки + <ul style="list-style-type: none"><li>• ЧСС &gt; 90 уд./мин или</li><li>• Температура &gt;37,8 С или</li><li>• Гемоглобин &lt;10,5 г/дл или</li><li>• СОЭ &gt;30 мм/ч</li></ul> |   |
| <b>+ 1</b>   | <b>9%</b><br>(11/129)                   |
| <b>+ 2</b>   | <b>31%</b><br>(29/94)                   |
| <b>+ 3</b>   | <b>48%</b><br>(29/60)                   |
| <b>+ 4</b>   | <b>45%</b><br>( 5/11)                   |

## Сверхтяжелый (ранее фульминантный) язвенный колит любой протяженности

- Может протекать как первая атака ЯК, так любое из последующих обострений
- Больной должен быть госпитализирован в многопрофильный (специализированный) стационар с последующим обязательным наблюдением специалистом-гастроэнтерологом и специалистом-колопроктологом (хирургом)

# Сверхтяжелый язвенный колит любой протяженности

Необходимо проведение следующих диагностических мероприятий:

- Обзорная рентгенография брюшной полости для исключения токсической дилатации или перфорации толстой кишки.
- Эндоскопическое исследование толстой кишки с целью оценки возможного консервативного лечения при поступлении больного следует выполнять **без подготовки**, поскольку она повышает риск развития токсической дилатации

- Наличие глубоких изъязвлений толстой кишки (на фоне которых остаточная слизистая оболочка определяется только в виде «островков») повышает риск колэктомии до 86-93%



## Сверхтяжелый язвенный колит любой протяженности

- Сверхтяжелая атака ЯК требует назначения в/в ГКС в дозе, эквивалентной **125 мг преднизолона**.
- Эффект оценивается не позднее 7 суток после начала терапии.
- Переход с в/в на пероральный прием ГКС осуществляется так же, как при тяжелой атаке, кроме первых двух суток, в которые преднизолон вводится **последовательно в дозе 100 мг и 75 мг** с последующим переходом на таблетированный препарат.

# КОМУ И КАК ПРОВОДИТЬ БИОЛОГИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ?





# Показания для проведения биологической терапии при среднетяжелом течении ВЗК

- **Отсутствие эффекта** от системных кортикостероидов в течение 2 недель при адекватной тяжести дозе (**гормонорезистентность**)
- **Обострение в течение 3 месяцев** после отмены/ снижения дозы стероидов (**гормонозависимость**)
- и/или **Неэффективность иммуносупрессоров**

# Показания для проведения биологической терапии при тяжелой атаке ВЗК

**При отсутствии эффекта** от стероидной терапии **через 7 дней** показана терапия «второй линии», которая включает следующие варианты лечения:

- Биологическая терапия *или*
- Введение циклоспорина А (*для язвенного колита*) в/в или внутрь 2-4 мг/кг в течение 7 дней с мониторингом показателей функции почек и определением концентрации препарата в крови (*УД1а, СР А*).

**При отсутствии ответа на 2-ю инфузию инфликсимаба или 7-дневной терапии циклоспорином А необходимо рассмотреть варианты хирургического лечения.**

# Препараты антиФНО терапии ВЗК в России

| Препарат               | Химическая составляющая  | Показания   |
|------------------------|--|---|
| Инфликсимаб            | Антитела к ФНО (химерные) для в/в введения                     | Болезнь Крона у взрослых и детей<br>Язвенный колит у взрослых и детей |
| Голимумаб              | Антитела к ФНО (человеческие) для подкожного введения          | Язвенный колит у взрослых   |
| Адалимумаб             | Антитела к ФНО (человеческие) для подкожного введения          | Болезнь Крона у взрослых и детей<br>Язвенный колит у взрослых         |
| Цертолизумаба<br>Пэгол | Пегилированный фрагмент антитела к ФНО для подкожного введения | Болезнь Крона у взрослых  |

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ремикейд®; 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Хумира®; 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Симзия®; 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Симпони®

# Новый препарат биологической терапии ВЗК в России

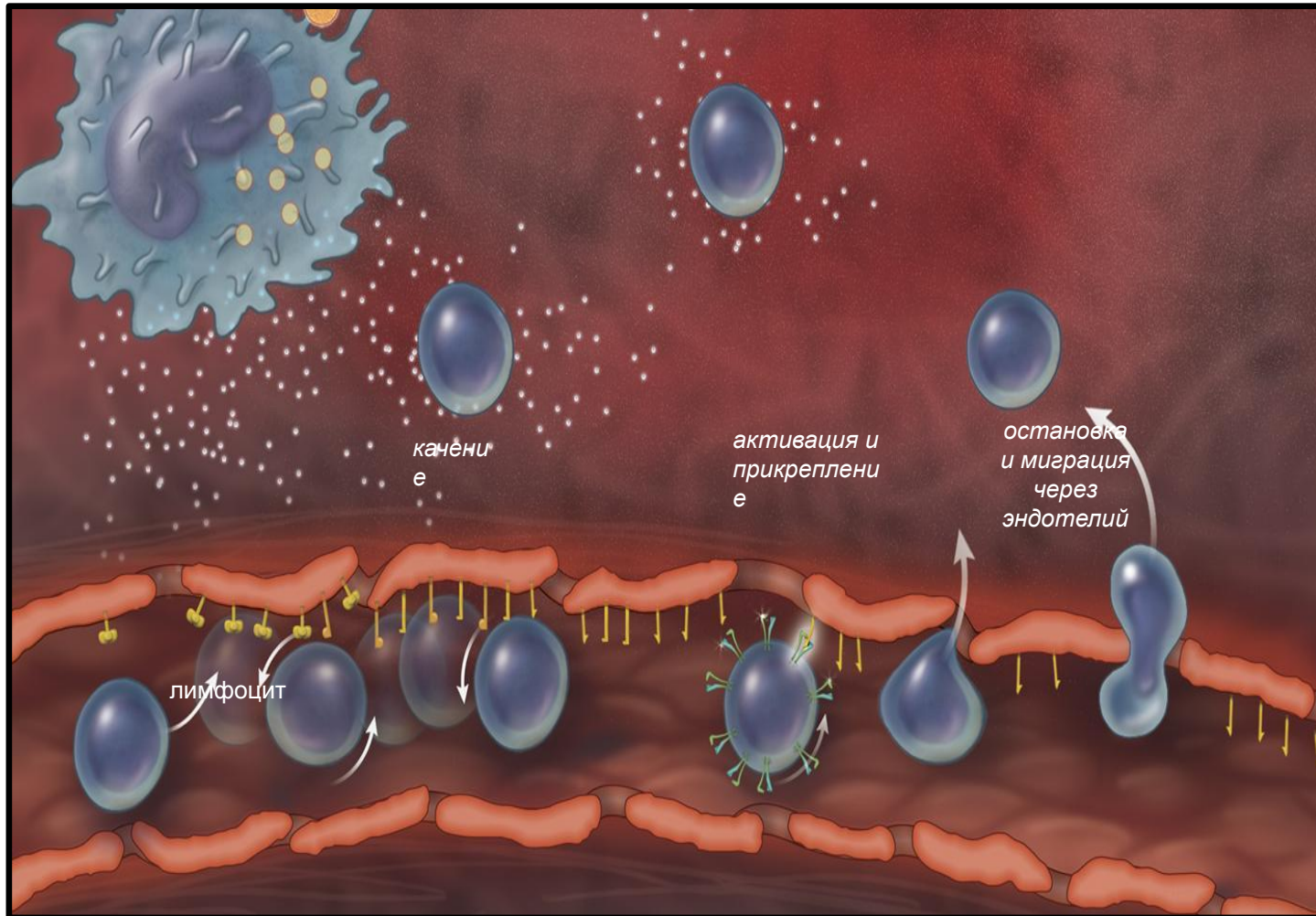
- С июня 2016 в РФ зарегистрирован новый препарат для лечения ВЗК у взрослых –

- **Ведолизумаб**

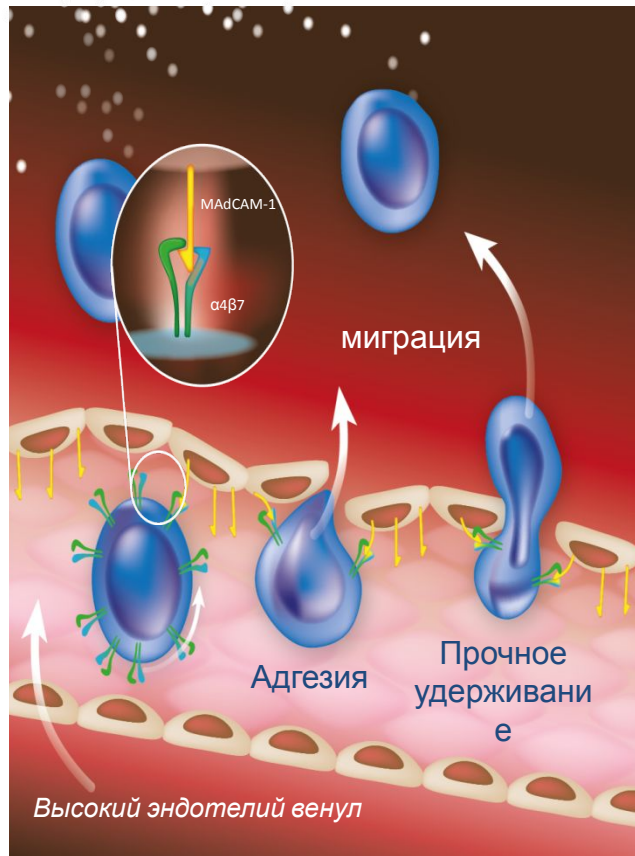
представляет собой гуманизированный иммуноглобулин (Ig) G1, мАТ против человеческого лимфоцитарного интегрин  $\alpha_4\beta_7$

# Миграция лимфоцитов в стенку кишки

Этапы проникновения активированных лимфоцитов из сосудистого русла в стенку ЖКТ



# Роль взаимодействия $\alpha 4\beta 7$ интегрина с MAdCAM-1 при воспалительных заболеваниях кишечника<sup>1-2</sup>.

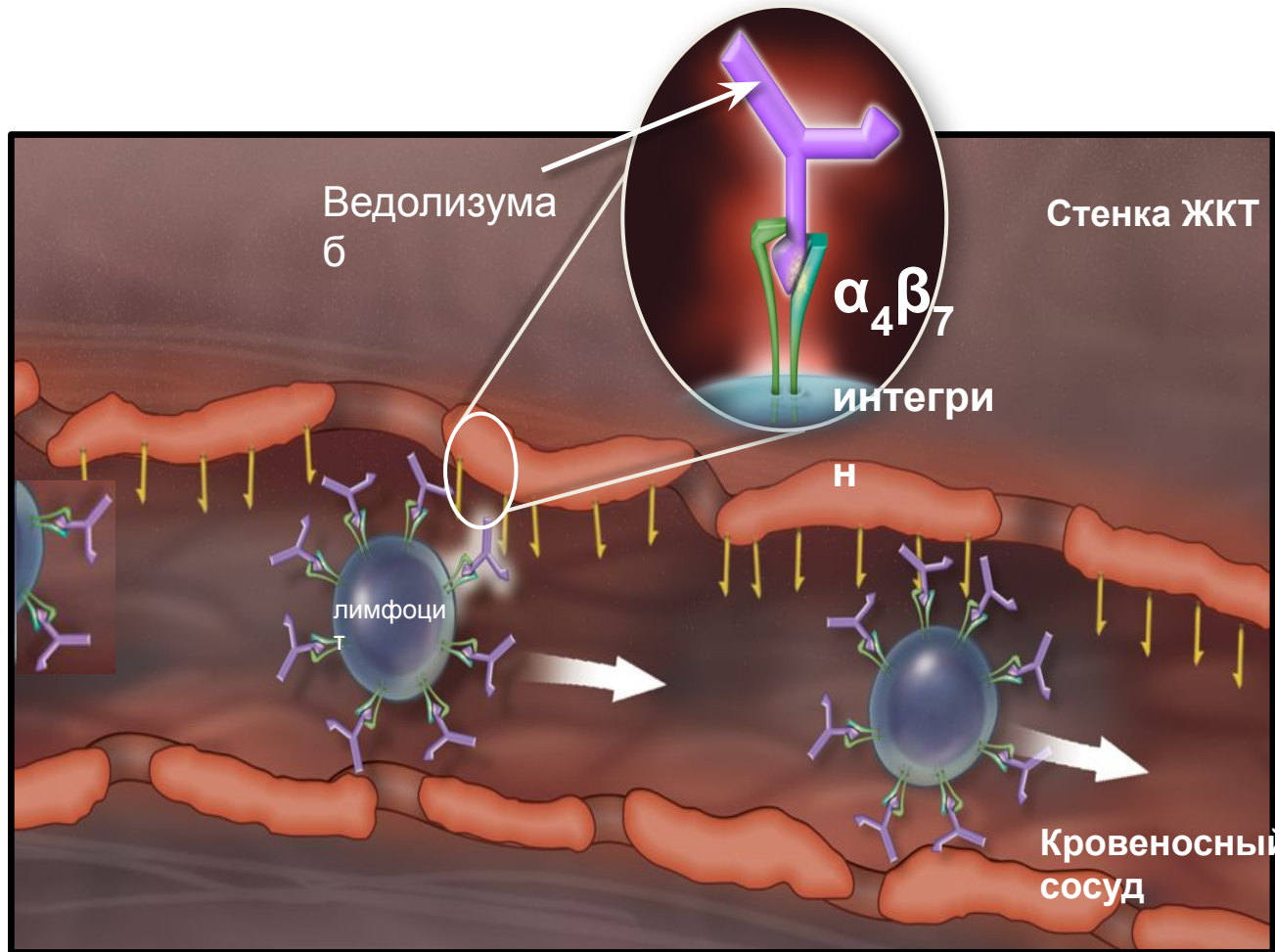


Сокращения: MAdCAM-1 — молекула клеточной адгезии слизистой оболочки адрессин-1, ВЗК- воспалительные заболевания кишечника, ЖКТ- желудочно- кишечный тракт

- **$\alpha 4\beta 7$  интегрин** экспрессирован на поверхности подгруппы Т-клеток, которые мигрируют преимущественно в ЖКТ при ВЗК
- **MAdCAM-1** экспрессируется главным образом на клетках эндотелия сосудов в кишечнике
- **Взаимодействие  $\alpha 4\beta 7$  интегрина с MAdCAM-1** играет ведущую роль в миграции Т- лимфоцитов, вызывающих хронический воспалительный процесс при ВЗК

# Механизм действия ведолизумаба

Ведолизумаб связывается с  $\alpha_4\beta_7$  интегрином, тем самым препятствует миграции лимфоцитов в ЖКТ



Сокращения: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

# Показания к оперативному лечению при ВЗК

## Язвенный колит

## Болезнь Крона

### Абсолютные

- токсический мегаколон при неэффективности консервативной терапии в течение 12–24 часов;
- массивное кровотечение из толстой кишки;
- перфорация кишки;
- карцинома кишки

- перфорации кишки;
- абсцессы кишки;
- токсический мегаколон при неэффективности консервативного лечения;
- стенозы кишки

### Относительные

- отсутствие эффекта от консервативной терапии;
- гормонозависимость

- свищи;
- отсутствие эффекта от консервативной терапии;
- гормонозависимость



# ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

## Колпроктэктомия с илеоанальным резервуарным анастомозом (ИАРА) – золотой стандарт восстановительно-пластических операций при ЯК



# Функциональные результаты операций с формированием ИАРА

- Средняя частота стула после колпроктэктомии с формированием ИАРА - 4 до 8 раз в сутки<sup>1,2</sup>
- Консистенция стула - полуоформленная или жидкая
- Объем каловых масс 700 мл в сутки<sup>2</sup>  
– 200 мл у здоровых людей

1: Sagar PM. Ileo-anal pouch function and dysfunction. Dig Dis 1997;15:172–88.

2. Marcello PW. Long-term results of the ileoanal pouch procedure. Arch Surg 1993;128:500–3

# Клинические предикторы агрессивного течения БК:

↑ Смертности

Поражение >100 см,  
поражение верхних отделов ЖКТ

↑ Риска  
гормональной  
зависимости

Курение, поражение толстой кишки,  
молодой возраст при дебюте БК

↑ Риска образования  
стриктур

Тяжелая атака, поражение подвздошной кишки,  
применение системных стероидов при первой атаке

↑ Операции в течение  
5 лет

Потребность в системных стероидах при первой  
атаке, перианальные поражения, возраст <40 лет при  
дебюте

↑ Риска агрессивного  
течения  
(>2 резекций кишки, наложения  
стомы и тяжелых перианальных  
поражений в ближайшие 5 лет)

Возраст <40 лет при дебюте БК, стриктура или  
межкишечные свищи, перианальные поражения,  
лихорадка, потеря массы тела >5 кг за время  
обострения

Munkholm PL. Gastroenterology 1993; Franchimont D. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998

Lichenstein G. Am J Gastroenterol 2006; Beaugerie L. Gastroenterology 2006

Loly C. Scand J Gastroenterol 2008

# Хирургическое лечение как альтернатива биологической терапии

- При БК:  
гемиколэктомия,  
резекция тонкой  
кишки
- Иссечения свищей
- Лечение  
парапроктитов



# РЕКОМЕНДАЦИИ 2017: РЕАБИЛИТАЦИЯ И ПЛАНИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

## Планирование беременности:

- в период ремиссии ВЗК, что позволяет улучшать исходы беременности;
- **Нельзя** - метотрексат, талидомид и Асакол;
- Отмена анти-ФНО или переход на монотерапию возможны лишь у ограниченного числа пациенток с низким риском реактивации ВЗК;
- **Лечение ГИБП, не противопоказанными при беременности (см. инструкцию по применению) может быть продолжено,** если польза для матери превышает потенциальные риски для плода.

# ЯК: ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ



- Целью диспансерного наблюдения является, в **первую очередь, профилактика колоректального рака**

• Диспансерное наблюдение при ЯК проводится пожизненно и может быть прервано только при удалении толстой кишки.

• У большинства пациентов в стадии клинической ремиссии колоноскопия должна выполняться **не реже, чем каждые 3 года.**

• Каждые 6 месяцев выполнять исследование кала на уровень фекального кальпротектина и/или ректороманоскопию.

# БОЛЕЗНЬ КРОНА (2017): ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ



## 1 раз в 3 месяца

- исследование уровня С-реактивного белка
- исследование уровня фекального кальпротектина;
- общий анализ крови (а у пациентов, получающих иммуносупрессоры – ежемесячно);

## 1 раз в 6 месяцев

- УЗИ кишечника;

## 1 раз в год

- Рентгенологическое или МР-исследование кишечника
- местный осмотр перианальной области и пальцевое исследование прямой кишки
- УЗИ ректальным датчиком.

# БОЛЕЗНЬ КРОНА (2017): ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ. ЭНДОСКОПИЯ



- Ежегодное эндоскопическое исследование при отсутствии клинических показаний **в большинстве случаев не требуется.**
- Эндоскопия показана при динамическом нарастании уровня маркеров воспаления (С-реактивного белка, фекального кальпротектина).
- Обязательное проведение контрольного эндоскопического исследования через 6 месяцев после операции.



## Контрольная работа 😊

# Что из перечисленного правда?

- Язвенный колит не бывает в виде проктита
- Болезнь Крона легче диагностировать
- Дистальная форма язвенного колита долго может протекать под «маской» геморроя, пациенты чувствуют себя хорошо, трудоспособность не страдает

## Контрольная работа 😊

# Что из перечисленного правда?

- Не леченные ВЗК как правило ведут к осложнениям, непрерывному течению, нарушению трофологического статуса
- Пациенты с ВЗК в основном страдают от симптомов со стороны кишечника, никогда не бывает поражения других органов, таких, как суставы, кожа, печень и т.д.

*Спасибо за внимание!*

