

**БЕЙСПЕЦИФИКАЛЫҚ ЖАРАЛЫ  
КОЛИТТИҢ ЖӘНЕ КРОН  
АУРУЫНЫҢ ЕМІНДЕ ДӘРІЛІК  
ПРЕПАРАТТЫ ТАҒАЙЫНДАУДАУ,  
КЛИНИКАЛЫҚ  
ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ТҰРҒЫДАН  
ТАҢДАП АЛУ**

# Цели лечения

- ▣ - достижение и поддержание без стероидной ремиссии; - достижение и сохранение заживления слизистой оболочки кишечника (в том числе по данным гистологического исследования); - профилактика осложнений, регрессия системных проявлений; - улучшение качества жизни.

# Тактика лечения

- ▣ Лечение воспалительных заболеваний кишечника при обострении процесса должно проводиться только в условиях стационара с последующим этапом восстановительного лечения (реабилитации) в амбулаторных условиях и при диспансерно-динамическом наблюдении терапевта поликлиники или гастроэнтеролога с курсами противорецидивного лечения. Терапевтический подход зависит от локализации заболевания, тяжести его течения, наличия осложнений, а также ответа на предыдущую терапию. Однако следует отметить, что локализация поражения учитывается только при назначении таргетных препаратов, таких, например, как сульфасалазин, месалазин и покрытый кишечнорастворимой оболочкой будесонид. Считается, что все остальные препараты (кортикостероиды, меркаптопурин, азатиоприн, метотрексат, инфликсимаб (используют только оригинальный инфликсимаб, т.к. зарегистрированный биоаналог инфликсимаба не имеет показаний для использования у пациентов с ВЗК), адалимумаб, голимумаб) для лечения ВЗК действуют на протяжении всего ЖКТ

- ▣ Клинический ответ необходимо оценивать в течение нескольких недель, а контроль нежелательных явлений проводить в ходе всего периода терапии. При обострениях заболевания лечение должно продолжаться до достижения клинической ремиссии или установления его неэффективности. В целом улучшение обычно наступает в течение 2–4 нед, в то время как ремиссия через 12–16 нед. После достижения ремиссии пациентам должна быть подобрана поддерживающая терапия. При сохранении симптомов требуется альтернативное лечение.

# Медикаментозное лечение

- 1) 5-Аминосалициловая кислота: месалазин или сульфасалазин. Лечение ЯК легкой и средней степени тяжести следует начинать пероральными 5-АСК в дозе  $>3$  г/день [EL1a], которые должны сочетаться с топическим месалазином [EL1b]. Применение 5-АСК один раз в сутки так же эффективно, как и в виде разделенных доз [EL1b]. Основная роль 5-АСК в лечении ЯК состоит в поддержании ремиссии, минимальная эффективная доза пероральных 5-АСК составляет 1,2 г/день [EL1a]. Для ректального лечения 3 г/в неделю в разделенных дозах является достаточным с целью поддержания ремиссии.

- Доза может быть адаптирована индивидуально в зависимости от эффективности и в некоторых случаях используются более высокие дозы 5-АСК [EL5]. Хотя по эффективности сульфасалазин (обязательно сочетанное назначение с фолиевой кислотой) не уступает месалазину, в связи с его токсичностью, предпочтительными являются другие 5-АСК [EL1a] [1, 10]. Убедительных доказательств применения препаратов 5-АСК при болезни Крона не получено

# Гормональная терапия

- Системные кортикостероиды (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон) используются, если симптомы активного колита не купируются месалазином [EL1b] и являются эффективными в достижении ремиссии как при ЯК [EL2b], так и при БК [EL2ab]. При наличии системных проявлений кортикостероиды также являются препаратами выбора. В клинической практике обычно используются следующие схемы: Начальная доза 40 мг преднизолона в сутки, в дальнейшем сокращается на 5 мг/сут с интервалом в неделю. □ При умеренной выраженности активности 20 мг/сут в течение 4 недель, затем уменьшают до 5 мг/день в неделю. При высокой активности следует начинать терапию с внутривенных стероидов, клинический ответ при этом должен оцениваться на третий день [EL2b].

- Более 50% пациентов [6], которым были назначены кортикостероиды, в последующем становятся или «стероидозависимыми» или «стероидорезистентными», особенно курильщики и пациенты с поражением толстой кишки. В случае развития **стероид-рефрактерного колита**, с пациентом следует обсудить варианты лечения, включая колэктомию. Вторая линия терапии проводится либо циклоспорином [EL1b], либо инфликсимабом [EL1b], применение такролимуса [EL4] также может быть целесообразным. Обычно азатиоприн используется при умеренных обострениях ЯК или БК, анти-ФНО терапия - при БК, и циклоспорин (или инфликсимаб, если циклоспорин противопоказан) в случае обострения тяжелого язвенного колита) [EL4] [1,4,10]. Терапию пересматривают в следующих ситуациях [10]: в случае серьезного рецидива или при часто рецидивирующем течении болезни; при необходимости двух или более курсов кортикостероидов за 12- месячный период; □ в случае рецидивирования ВЗК при попытке уменьшения дозы стероидов < 15 мг; при развитии рецидива в течение 6 недель после прекращения стероидотерапии



# Топические стероиды

- ▣ Будесонид (9 мг/сутки) рекомендован в качестве первой линии терапии у пациентов с легкой или умеренной степенью тяжести БК (низкой активностью процесса), локализация поражения у которых ограничена подвздошной и/или восходящей ободочной кишкой

# Иммуномодуляторы

- Для предупреждения гормональной резистентности или зависимости к лечению добавляются цитостатики (метотрексат, азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин А). У больных с хронически активным течением заболевания дополнительное применение цитостатиков может помочь снизить дозу ГКС в среднем на 60%. Другим показанием к назначению цитостатиков служит наличие свищей, которые на фоне применения этих препаратов могут закрыться в 40% случаев. Эффект лечения обычно проявляется уже в первые 2-4 месяца, однако, в ряде случаев может наступить и через 6 месяцев.

- Главным недостатком этой группы препаратов являются побочные эффекты, которые возникают достаточно часто и включают в себя лихорадку, панкреатит, угнетение кроветворения в костном мозге, желудочно-кишечные расстройства, риск развития инфекций, токсические поражения печени и почек. Тиопурины. Азатиоприн или меркаптопурин назначаются для поддержания ремиссии, достигнутой при применении стероидов.

- Доказанным считается положительный эффект от добавления азатиоприна и 6-меркаптопурина к лечению кортикостероидами [EL2b]. Тиопурины не рекомендуются для индукции ремиссии при активной болезни Крона [EL2b], но эффективны для поддержания ремиссии [EL3a]. Для получения оптимального эффекта лечение тиопуринами может занять более 4 мес (после достижения целевой дозы). Проведение развернутого анализа крови и исследование уровня трансаминаз сначала каждые 1–2 недели, затем как минимум каждые 3 месяца показано для своевременного выявления подавления функции костного мозга и оценки состояния функции печени Метотрексат

- ▣ Парентеральное введение метотрексата 25 мг подкожно или внутримышечно 1 раз в неделю эффективно для достижения ремиссии и снижения дозы стероидов у стероидорезистентных или стероидозависимых пациентов с БК. Меньшие дозы неэффективны [2]. До назначения лечения всем больным целесообразно проводить рентгенографию органов грудной клетки исходно, в дальнейшем регулярно выполнять клинический анализ крови и анализ функции печени [2, 3, 6]. Метотрексат в дозе 15 м / нед не показал высокой эффективности в индукции ремиссии при ЯК [E14] [5,10]. Ингибиторы кальцинейрина. Циклоспорин. Внутривенное введение циклоспорина (2 мг / кг / день) является терапией спасения у пациентов с рефрактерным язвенным колитом с высоким риском колэктомии.

- ▣ Далее при пероральном приеме необходим контроль уровня препарата в крови (целевой уровень 100-200 нг/мл) на 0, 1 и 2 неделе, а затем – ежемесячно. Перед началом терапии определяют уровень холестерина и магния крови. Препарат редко используется более 3-6 месяцев в связи с высокой токсичностью. Циклоспорин не имеет терапевтической ценности при болезни Крона. Такролимус – другой ингибитор кальцинейрина эффективен в терапии стероидрезистентных, тиопуринаивных форм ЯК. Доза препарата составляет 0,025 мг/кг дважды в день, до достижения 10-15 нг/мл.

# Биологическая терапия.

- ▣ Отличительной особенностью биологических препаратов является избирательное (точечное, целевое) влияние на основные причины развития ВЗК — провоспалительные (поддерживающие воспаление) цитокины. Если препараты, традиционно применяемые для лечения ВЗК - 5-АСК и ГКС - обеспечивают контроль течения заболевания, воздействуя на многие мишени иммуновоспалительного процесса, то "биологические препараты" впервые обеспечили высокий эффект, обусловленный избирательным действием на причину заболевания (блокада провоспалительного цитокина ФНО-а).

- Основную группу препаратов биологического действия составляют моноклональные антитела к ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цетролизумаб Regol). Один из первых представителей этой группы – инфликсимаб, является эффективным в индукции ремиссии у пациентов с умеренной и выраженной активностью ЯК [EL1a] и БК [EL1b], а также при фистулизирующей форме БК [1,2,10]. Для лечения тяжелых форм болезни Крона рекомендован также адалимумаб. Факторы, влияющие на решение о применении биологической терапии [11]: • достижение быстрой безстероидной ремиссии;



- Полное заживление слизистой оболочки; • снижение частоты госпитализаций и хирургических вмешательств; • улучшение качества жизни пациентов. Инфликсимаб. В терапии ВЗК используют только оригинальный инфликсимаб, т.к. согласно инструкции, зарегистрированной на территории РК биоаналог (биосимиляр) инфликсимаба не имеет показаний для использования у пациентов с ВЗК из-за отсутствия данных эффективности и безопасности. Режим дозирования инфликсимаба для индукции ремиссии: 5 мг/кг на 0, 2 и 6 неделе.

- ▣ Далее при положительном ответе с целью поддержания ремиссии в той же дозе каждые 8 недель. При утрате ответа возможно увеличение дозы до 10 мг/кг. Инфликсимаб обычно хорошо переносится, однако его введение может сопровождаться инфузионными реакциями немедленного или замедленного типа (сывороточноподобный синдром). Острые инфузионные реакции (головная боль, головокружение, тошнота, покраснение в месте инъекции, озноб, боль в грудной клетке, кашель, одышка, зуд) обычно развиваются в течение 1–2 ч после введения.

- При развитии подобных реакций необходимо замедление или прекращение инфузии и введение ацетаминофена (парацетамола) в дозе 1000 мг внутрь и дифенгидрамина (димедрола) 50 мг внутрь или внутривенно. Иногда практикуется предварительное введение парацетамола, кортикостероидов и/или димедрола, хотя такой подход может быть не оправдан у пациентов, у которых ранее не было инфузионных реакций.

- ▣ Инфузионные реакции замедленного типа развиваются в течение 3–14 дней после введения инфликсимаба, при этом наблюдается появление сывороточноподобного синдрома (миалгия, артралгия, лихорадка, сыпь, дисфагия, крапивница, головная боль). Эти симптомы обычно прекращаются самостоятельно или после краткосрочного введения кортикостероидов. Первичный риск реакций немедленного и замедленного типа при применении инфликсимаба неизвестен. К другим нежелательными реакциям относится появление антител к инфликсимабу – АТІ (ранее назывались антихимерными антителами) и антител к двуспиральной ДНК, однако развитие развернутого заболевания (т. е. лекарственной волчанки) маловероятно; ни у одного пациента не было зарегистрировано поражения почек или центральной нервной системы.

- Появление АТІ коррелирует с повышенным риском инфузионных реакций и укорочением периода терапевтического ответа [11]. Применение инфликсимаба по указанной выше схеме (0, 2, 6-я недели) с последующей поддерживающей терапией, как и сопутствующая иммуносупрессивная терапия или премедикация кортикостероидами, снижают риск формирования АТІ и инфузионных реакций. Адалimumаб. Препарат адалimumаб, в котором антитела к ФНО-альфа на 100% представлены человеческим иммуноглобулином, одобрен для подкожного введения при умеренно выраженном и тяжелом обострении заболевания. Препарат эффективен как у пациентов, которые ранее не получали биологические препараты, так и у тех, у кого клинический ответ к инфликсимабу был утерян либо к нему выявлена непереносимость [1,2]. По данным клинических исследований, применение адалimumаба более эффективно у больных без предшествующего опыта лечения инфликсимабом.

- Оптимальная начальная доза составляет 160 мг с последующим введением 80 мг через 2 нед. Поддерживающие инфузии подкожно (40 мг каждые 2 недели) у пациентов, у которых первое введение препарата было эффективным, увеличивают длительность ремиссии, у некоторых больных для поддержания ремиссии возможно повышение дозы до 40 мг 1 раз в неделю. Голимумаб, раствор для инъекций 50 мг/0.5 мл применяется в терапии язвенного колита средней и тяжелой степени у пациентов, не отвечающих на терапию оральными аминосалицилатами, оральными кортикостероидами, азатиоприном, 6-меркаптопурином (для индукции и поддержания клинического ответа и улучшения эндоскопических признаков), а также при переключении на другой биологический препарат.

- ▣ Голимумаб в начальной дозировке 200 мг вводится подкожно, после чего через 2 недели следуют 100 мг, затем необходимо получать по 50 мг каждую 4-ю неделю [12]. Кроме того, при лечении ВЗК реально или потенциально возможно использование моноклональных антител к другим цитокинам и некоторым сигнальным молекулам (интегринам, адгезинам, NFκ-B, активированным субпопуляциям лимфоцитов), растворимых рецепторов фактора некроза опухоли (этанерсепт), человеческих моноклональных антител класса IgG1κ (устекинумаб). Пересмотр тактики при проведении биологической терапии. У пациентов, получающих антицитокиновые препараты, пересмотр дальнейшей тактики производится каждые 12 месяцев. При утрате ответа на анти-ФНО терапию необходимо пересмотреть активность заболевания, исключить осложнения и обсудить хирургические варианты с пациентом [EL5, RG D].

- Для активной болезни предпринимаются меры по сокращению интервала между инфузиями, увеличению дозы или стратегия переключения на другой агент [EL5 RG D]. Переключение является эффективной стратегией [EL1b], ограничивающей, однако, будущие терапевтические возможности. При отсутствии ответа, особенно при тяжелом течении, переключение на альтернативный анти-ФНО агент является целесообразным. У некоторых пациентов возможен ответ только на третий анти-ФНО агент [EL3 RG C], при этом, также должны быть рассмотрены и обсуждены хирургические варианты. Первичное отсутствие ответа на терапию может быть определено в течение 12 недель, с последующим подбором альтернативного биологического препарата [



# Антибактериальные препараты

- ▣ Рекомендуются только при угрозе развития или наличии септических осложнений. Существенной эффективности в индукции ремиссии при ЯК и БК антибактериальная терапия не показала [6, 10]. Метронидазол при БК в дозе 10–20 мг/кг/сут может применяться в случае неэффективности сульфасалазина (уровень доказательности С). Однако в литературе не приводятся данные относительно эффективности препарата при длительном применении, в то время как при его назначении более чем на 6 мес увеличивается риск развития периферической нейропатии.

- Ципрофлоксацин. Предположительно ципрофлоксацин в лечении незначительно выраженных обострений заболевания по эффективности сравним с месалазином и стероидами, но результаты плацебо-контролируемых исследований не приводятся. Рифаксимин. В открытом неконтролируемом исследовании показано, что прием рифаксимины в дозе 200 мг 3 раза в сутки на протяжении 16 нед уменьшает выраженность симптомов БК у пациентов с низкой активностью заболевания

- Утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК № 23 от «12» декабря 2013 года