

# Воспалительные заболевания кишечника: лечение

*Профессор, д.м.н. О.В.Головенко*

ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава России  
Кафедра колопроктологии РМАПО

*Москва*



# Классы препаратов для лечения ВЗК

## Биологические препараты

- Инфликсимаб (Ремикейд)
- Адалимумаб (Хумира)
- Цертолизумаб пегол (Симзия)

## Иммуносупрессоры

- Азатиоприн
- 6-меркаптопурин
- Метотрексат

## Глюкокортикостероиды

- Системные: (метил)преднизолон
- Топические: Будесонид (Буденофальк)

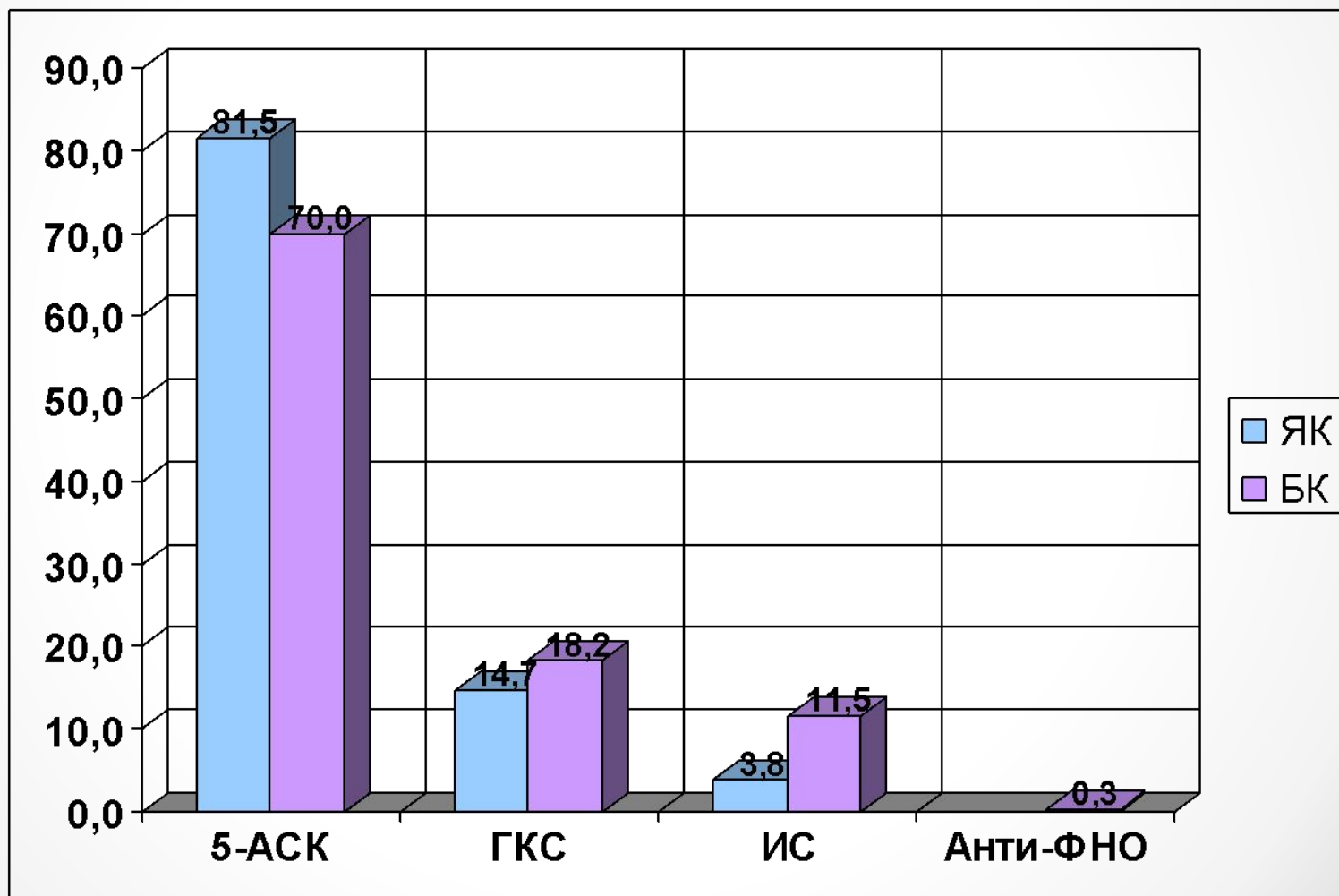
## 5-аминосалицилаты

- Месалазин: Салофальк, Пентаса
- Сульфасалазин

## \* Антибиотики

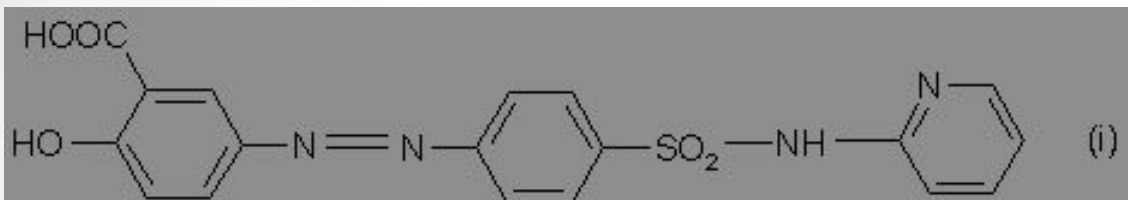
- Метронидазол
- Ципрофлоксацин
- Рифаксимин

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



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

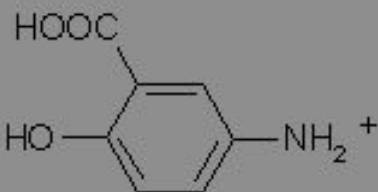
# Сульфасалазин – предшественник препаратов «чистой» 5-аминосалициловой кислоты



**Сульфасалазин**  
(Салицилазосульфапиридин)

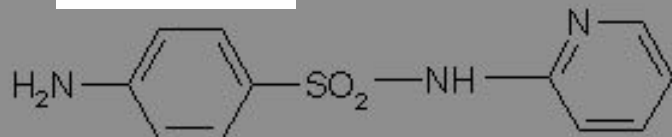


Создан в 1939 г.



**5-Аминосалициловая кислота**

(5-АСК, мезасалазин)



**Сульфапиридин - «молекула-носитель»**



Нана Шварц

**АКТИВНЫЙ**  
**терапевтический**  
**компонент**

# Механизм действия месалазина

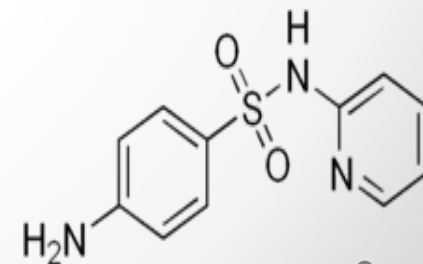
- Торможение синтеза и освобождения медиаторов воспаления (простагландинов и лейкотриенов) за счет ингибирования липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты
- Ингибирование провоспалительных цитокинов
- Антиоксидантное действие
- Восстановление барьерной функции кишечника<sup>2</sup> за счет активации  $\gamma$ -рецепторов, активированных пролифератором пероксисомы (PPAR- $\gamma$ ), играющих ключевую роль в поддержании целостности слизистой оболочки кишечника<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rousseaux et al. (2005), <sup>2</sup>Swidsinski et al. (2007)

# Сульфапиридин

## Побочные эффекты у 60% больных

- Головная боль
- Слабость
- Тошнота
- Сыпь
- Лихорадка
- Лимфаденит
- Лейкопения
- Агранулоцитоз
- Гепатит
- Пневмонит
- Гемолитическая анемия
- Угнетение костномозгового кроветворения,

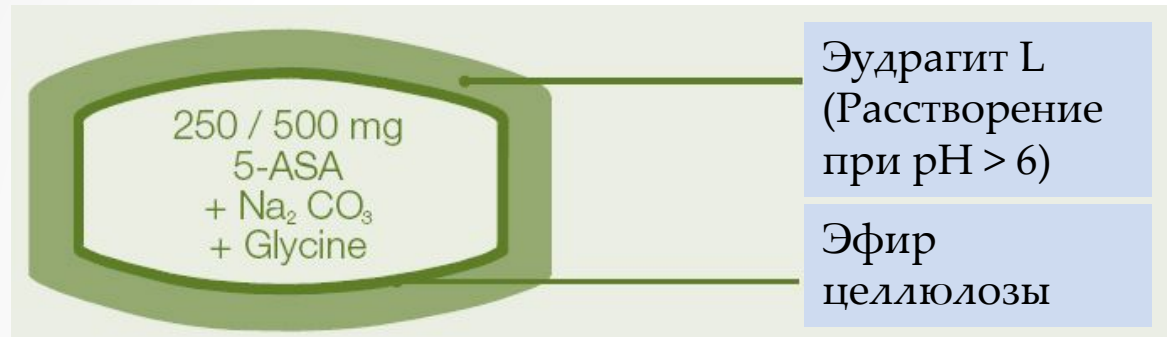


- У 80% мужчин при приеме сульфасалазина развивается

# Препараты месалазина («1-ое поколение»)

| Препарат                         | Покрытие<br>определяющие<br>высвобождение | Факторы, |
|----------------------------------|---|----------|
| Асакол <sup>®</sup> ,<br>Месакол | Эудрагит <sup>®</sup> S                   | pH > 7   |
| Клаверсал <sup>®</sup>           | Эудрагит <sup>®</sup> L/S                 | pH > 6,2 |
| Салофальк <sup>®</sup> Таб.      | Эудрагит <sup>®</sup> L                   | pH > 6   |
| Пентаса <sup>®</sup> Таб.        | Этилцеллюлоза                             | Транзит  |
| Пентаса <sup>®</sup> саше        | Этилцеллюлоза                             | Транзит  |

# Салофальк® Таблетки обеспечивают пик концентрации 5-АСК в терминальном отделе тонкой кишки, в слепой и восходящей ободочных кишках



|                        | Оболочка<br><b>ЭУДРАГИТ L</b>                    | Матрица   | Свойства   |
|------------------------|--|---|--|
| Салофальк®<br>таблетки | pH-зависимое высвобождение начинается при pH 6.0 | <b>НЕТ</b><br>Ядро состоит из 5-АСК и компонентов, защелачивающих среду, для <b>УСКОРЕННОГО</b> высвобождения 5-АСК | Высвобождение начинается в терминальном отделе подвздошной кишки<br>Создается пиковая <b>ВЫСОКАЯ</b> концентрация от подвздошной кишки до поперечной ободочной кишки |



# Свойства микрогранул Пентасы

- Покрытие - этилцеллюзное полупроницаемое.
- Диаметр каждой микрогранулы ~ 1 мм
- Осмотически регулируемый механизм высвобождения месалазина
- Внешняя оболочка дезинтегрируется в желудке и препарат действует на всем протяжении кишечника



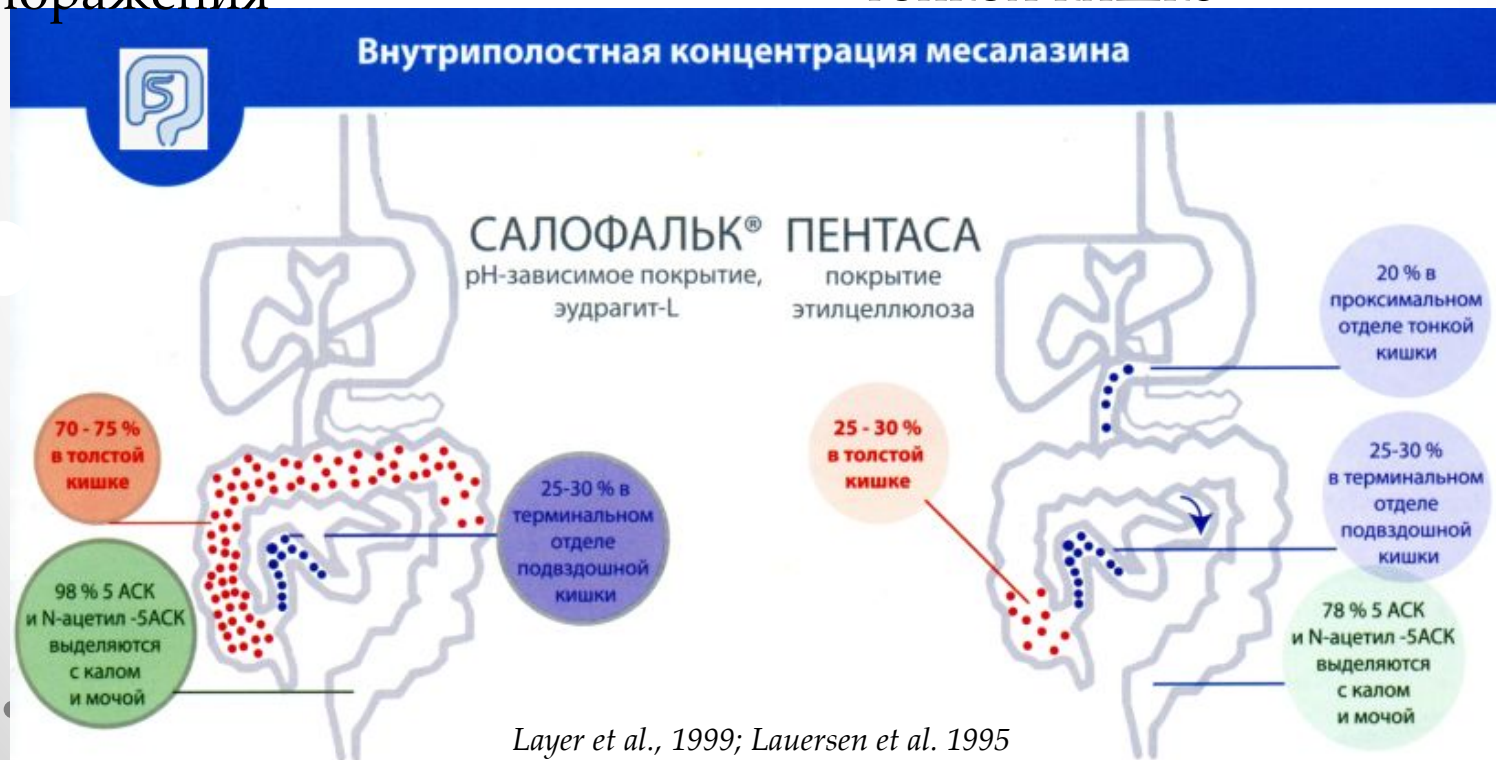
# Высвобождение разных форм месалазина в кишечнике

## Салофальк<sup>®</sup>:

- Месалазин выделяется только при  $\text{pH} > 6$
- Т.е. начиная с терминальных отделов тонкой кишки
- Весь месалазин действует в зоне поражения

## Пентаса<sup>®</sup>:

- Месалазин выделяется уже при  $\text{pH} > 1$
- Т.е. начиная с желудка и 12-перстной кишки
- 20% месалазина инактивируется в тонкой кишке

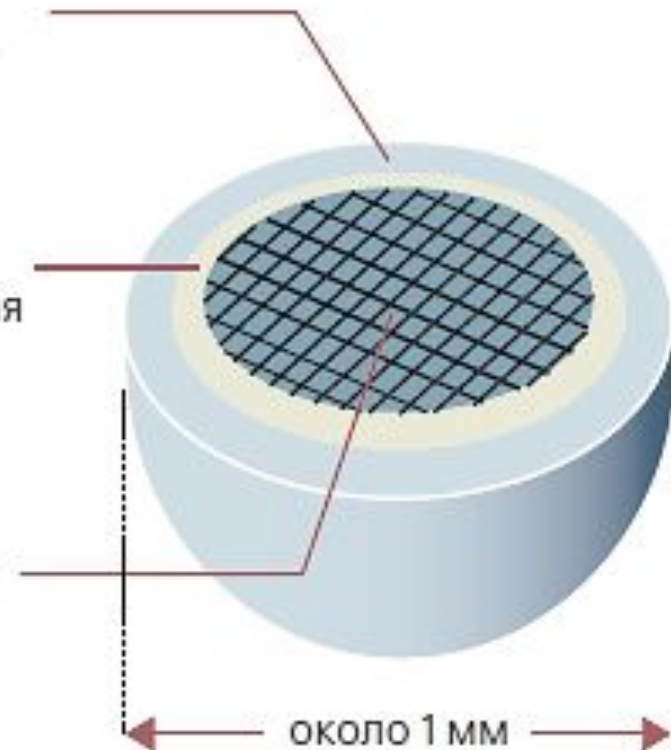


# Особенности лекарственной формы Салофальк® гранулы

Набухающая оболочка, покрытая  
любрикантом (скользящим веществом)  
с приятным вкусом ванили  
для облегчения проглатывания

Кишечнорастворимая пленочная  
оболочка из эудрагита L, нерастворимая  
в кислой среде. Начало растворения  
примерно при  $\text{pH} \geq 6,0$

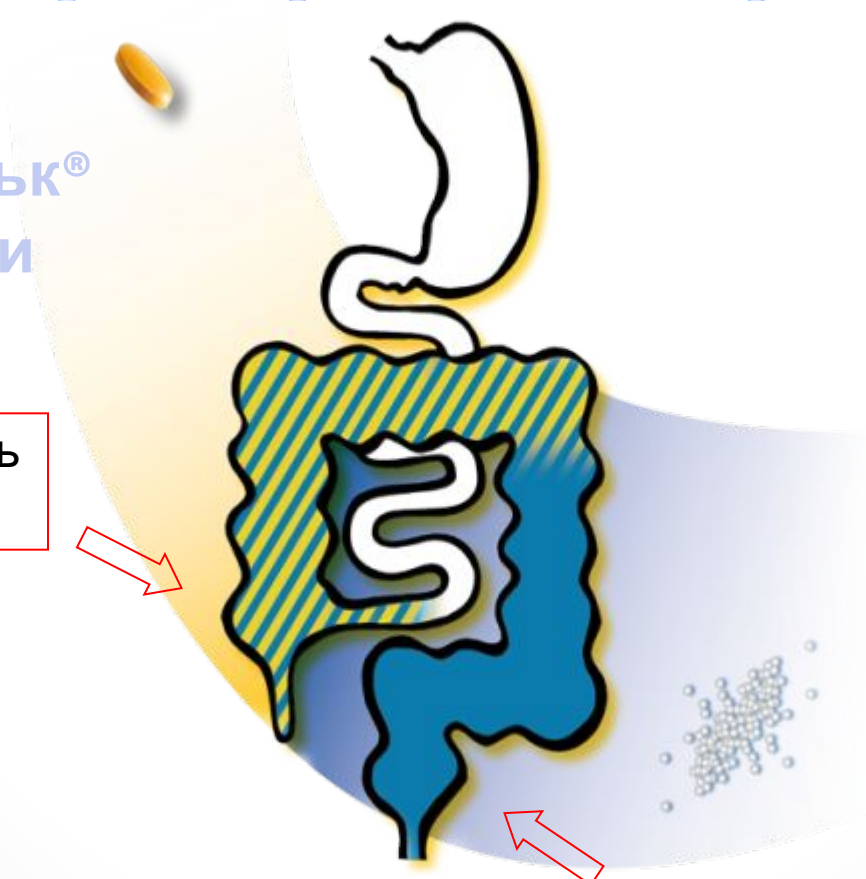
Месалазин (5-АСК)-содержащее  
ядро на основе полимерной матрицы,  
обеспечивающее замедленное  
(пролонгированное) высвобождение  
действующего вещества



# Гранулы и таблетки Салофалька обеспечивают разное высвобождение месалазина и разный профиль применения при ВЗК

Салофальк®  
таблетки

Болезнь  
Крона



Салофальк®  
гранулы

Язвенный  
КОЛИТ

# Лекарственные формы месалазина для терапии дистального язвенного колита



Свечи  
Салофальк  
(месалазин)

- 500 мг
- 250 мг



Клизмы  
Салофальк  
(суспензия)

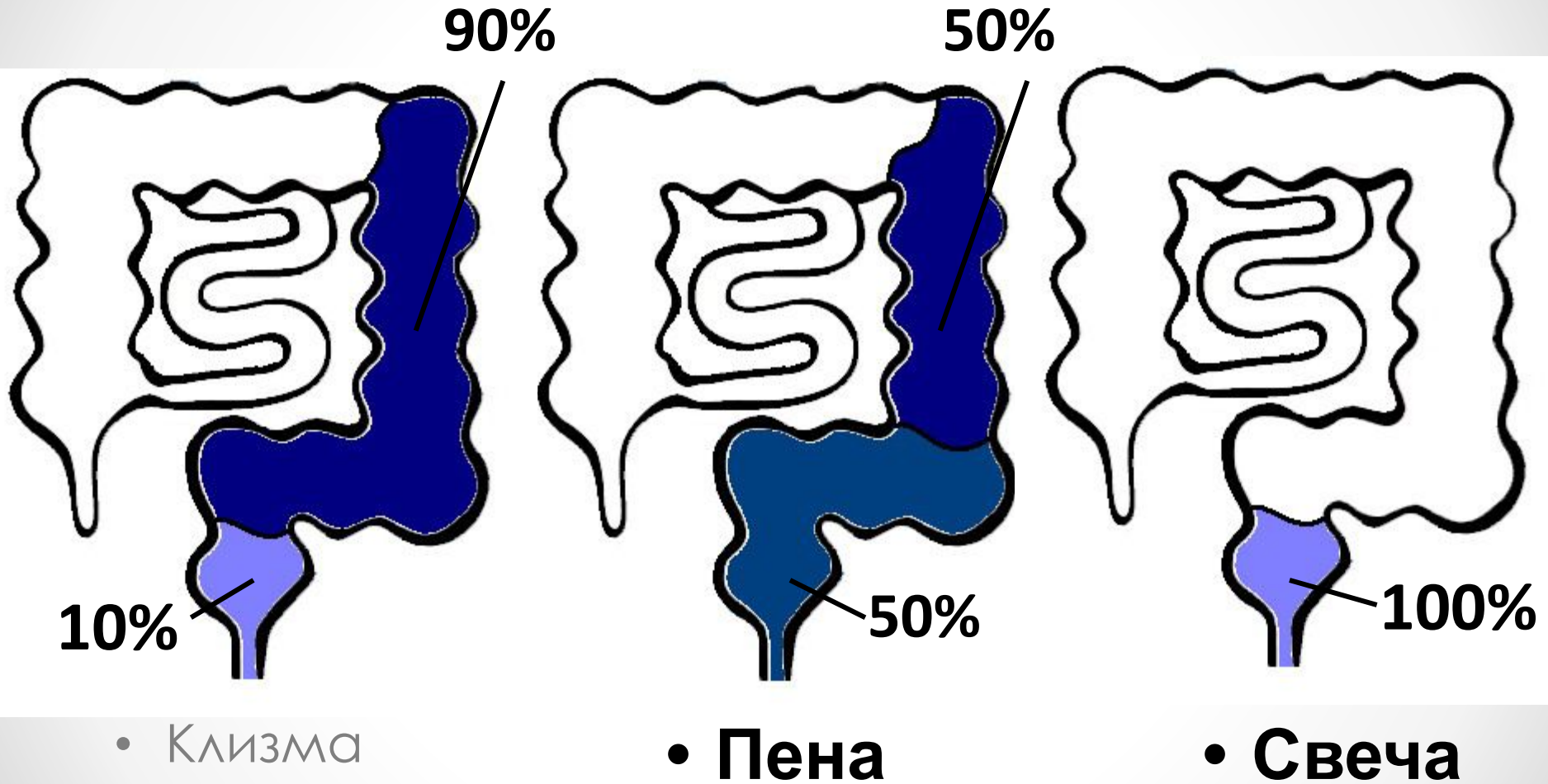
- 4 г
- 2 г

Ректальная пена  
Салофальк

- 1 г/дозе



# Распределение препарата при использовании ректальных лекарственных форм



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.

# Глюкокортикостероиды

- Препараты: преднизолон, метилпреднизолон (метипред), гидрокортизон, будесонид (буденофальк).
- Механизм действия: Подавление активности фосфолипазы А<sub>2</sub> и освобождения арахидоновой кислоты из клеточных мембран; подавление синтеза провоспалительных цитокинов.
- Побочные эффекты: синдром Кушинга, диабет, остеопороз, язвы желудка и др.

# Осложнения гормональной терапии



- Эмоциональные нарушения
- Расширение турецкого седла
- Лунообразное лицо
- Остеопороз
- Артериальная гипертензия
- Гипертрофия миокарда
- Стероидный горбик
- Ожирение
- Гиперплазия надпочечников
- Истончение кожи
- Абдоминальные стрии
- Гиперплазия надпочечников
- Мышечная слабость
- Язвы на коже
- Плохое заживление ран

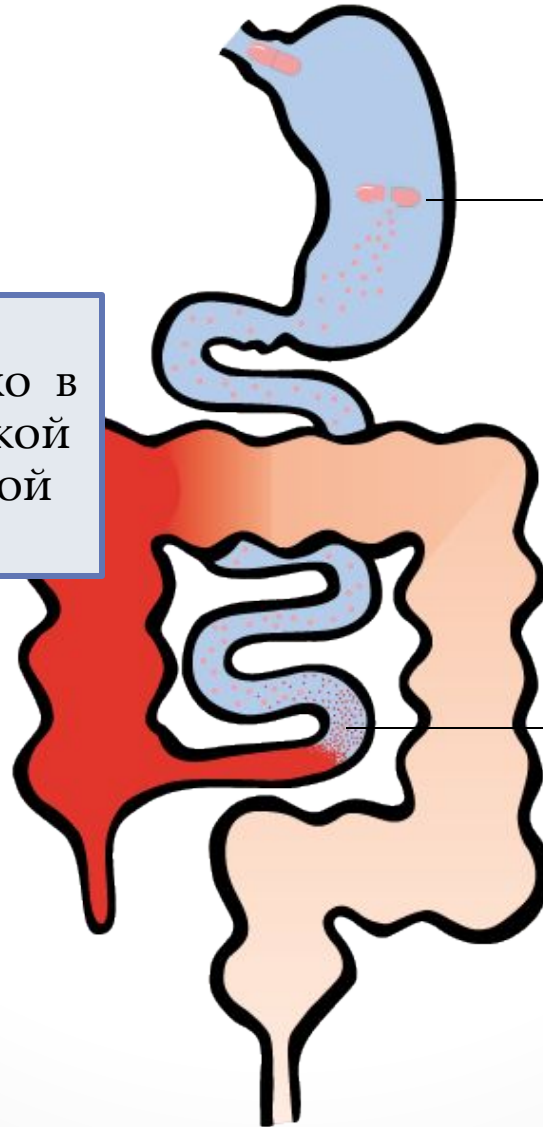


# Сроки развития осложнений

- Нейропсихические нарушения - чаще в первые 2 недели, дозозависимы
- Артериальная гипертензия - чаще с 3-ей недели
- Лунообразное лицо, угреподобная сыпь, гирсутизм
- Подавление функции надпочечников - в первый месяц
- Снижение минеральной плотности костной ткани - риск не повышен при дозах  $<7,5$  мг/день; доза  $>7,5$  мг/день – риск переломов возрастает уже в первые 2 месяца терапии
- Катаракта - Риск повышен при терапии более 12мес

# Буденофальк® капсулы

Высокая концентрация будесонида создается только в терминальных отделах тонкой кишки и восходящей толстой кишке!



Капсулы растворяются в желудке и выделяются кислотоустойчивые микрогранулы

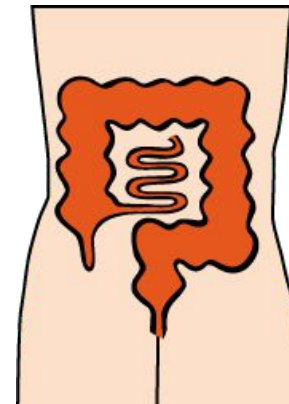
Действующее начало выделяется топически в терминальном отделе тонкой кишки (pH > 6.4)

# Системные глюкокортикоиды и будесонид: различия фармакокинетики

Системные  
глюкокортикоиды  
(преднизолон)

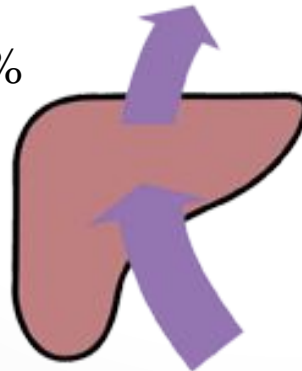
Топический  
глюкокортикоид  
будесонид

Распределение  
действующего  
вещества



Эффект  
«первого  
прохождения»

20%



90%



# Иммуносупрессоры

- Препараты: азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат, циклоспорин А.

## Азатиоприн

- Механизм действия: образует пуриновый антиметаболит - 6-МП, который обладает цитотоксической активностью. Действует на быстро пролиферирующие иммунокомпетентные клетки - лимфоциты и макрофаги, составляющие основную массу воспалительного инфильтрата слизистой оболочки толстой кишки. Подавляет синтез большинства медиаторов воспаления.

# Азатиоприн

- Частота побочных эффектов: 6-20%.
- Контроль безопасности: уровень лейкоцитов и печеночных ферментов ( в начале лечения, каждые 10-14 дней, затем - 1 раз в месяц).
- Определение активности тиюпуринметилтрансферазы до лечения – уменьшение вероятности побочных эффектов

# Метотрексат

- Механизм действия: антиметаболит фолиевой кислоты, обладает цитостатическим, иммуносупрессивным и противовоспалительным действием. Действует в S-фазу клеточного цикла. Ингибирует активность 5-липооксигеназы и синтез лейкотриенов, особенно, ЛТ-В4. Подавляет освобождение большинства провоспалительных цитокинов - ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-а, образование свобод-ных кислородных радикалов, адгезию лейкоцитов на клетках эндотелия.

# Метотрексат

- Режим дозирования: 25-30 мг в/в или в/м 1 раз в неделю в течение 12-16 недель с последующим снижением дозы до 15 мг.
- Терапевтический эффект: не ранее чем через 4 нед., максимальный - через 3 мес. Общая длительность лечения - 10 мес.
- Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, язвенный стоматит, лейкопения, тромбоцитопения, гепатотоксичность.
- Частота побочных эффектов: 10-20%.

# Рекомендации ЕССО: тяжелая форма ЯК

## Безопасное применение циклоспорина А

Начать с дозы 2 мг/кг в/в

- Продолжительность около 4 дней
- Проверить концентрацию CsA на 2-ой день (цель >200, <400 нг/мл)
- Затем перейти к пероральному введению CsA в дозе 5 мг/кг курсом 3 месяца
- Мониторинг АД, креатинина, печеночных тестов и концентрации CsA через 2 недели, затем ежемесячно
- Начать курс азатиоприна, когда доза преднизолона будет <20 мг/сут

ECCO guidelines on UC JCC 2008;2:1-92



# Побочные эффекты циклоспорина при

ЯК

|                          |       |
|--------------------------|-------|
| Инфекции                 | 18.6% |
| Тремор и парестезии      | 9.3%  |
| Гипертония               | 7.0%  |
| Почечная недостаточность | 5.8%  |
| Гиперплазия десен        | 5.8%  |
| Гипертрихоз              | 5.8%  |
| Смерть*                  | 3.5%  |
| Анафилаксия              | 1.2%  |
| Судороги                 | 0%    |

\* От оппортунистических инфекций

# Ингибиторы ФНО: Моноклональные антитела, химерный белок и Fab'-фрагмент

Химерные  
моноклональные  
антитела



Инфликсимаб  
(Ремикейд)

Моноклональные  
антитела, полностью  
идентичные человеческим

> Fc  
IgG1 <



Адалимуаб  
(Хумира)

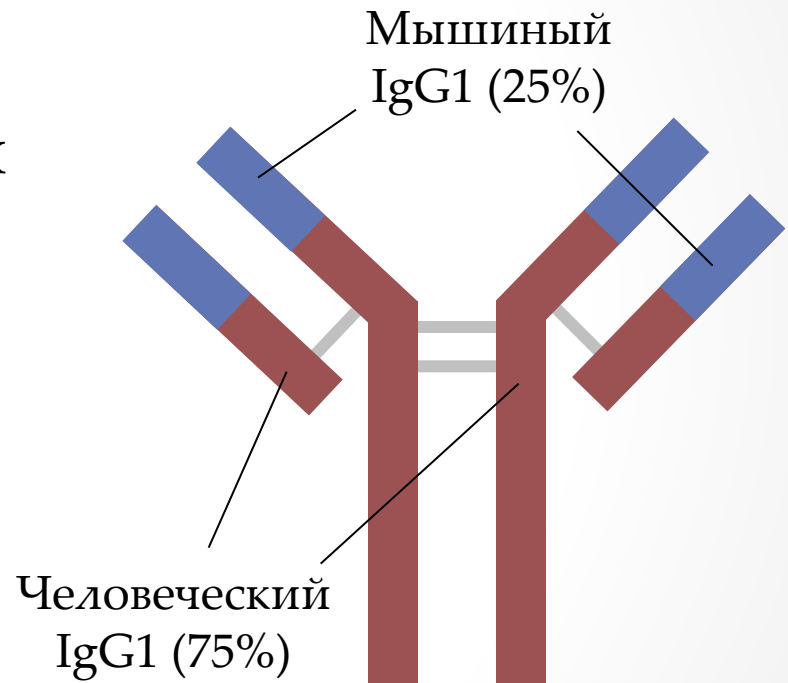
Гуманизированные  
Fab'-фрагменты



Цертолизумаба  
пегол  
(Симзия)

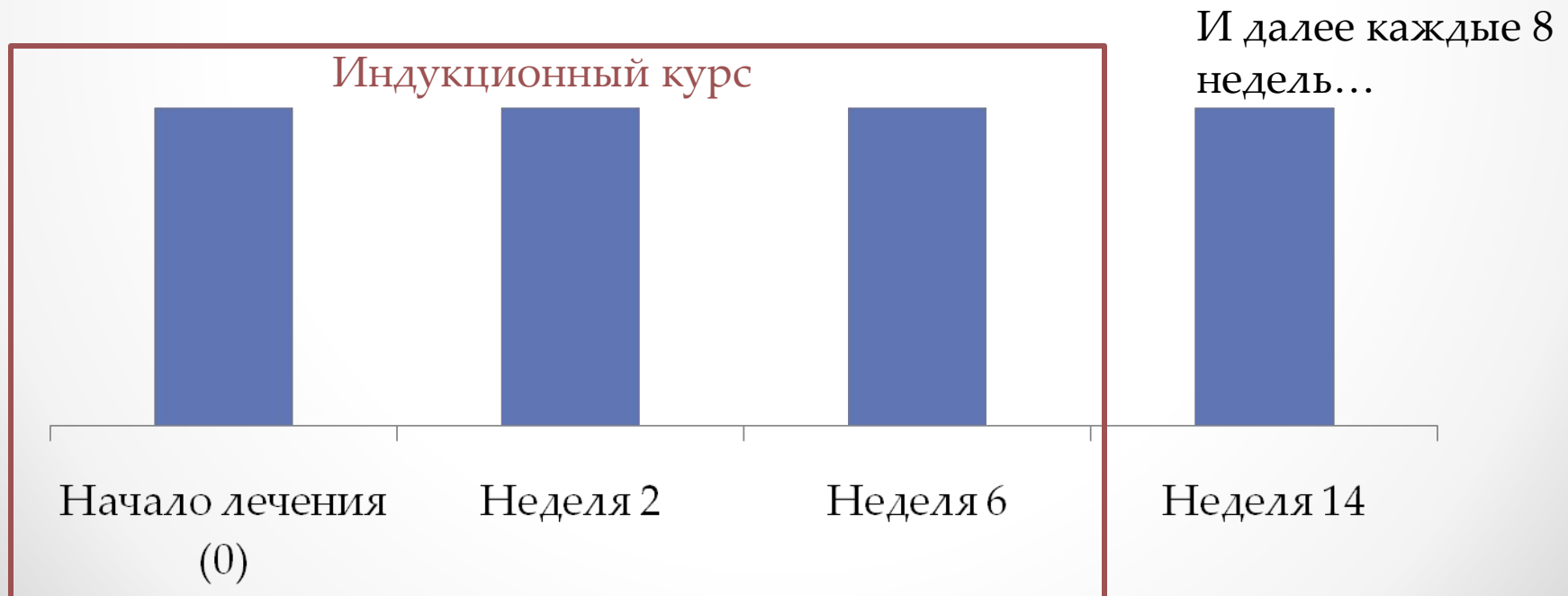
# Инфликсимаб (Ремикейд®)

- Химерное соединение на основе гибридных мышиных и человеческих IgG1 моноклональных антител
- Связывается с фактором некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ), нейтрализуя растворимый и трансмембранный ФНО $\alpha$



# Схема терапии инфликсимабом

- Первоначальная доза составляет 5 мг/кг
- У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг для достижения эффекта от лечения

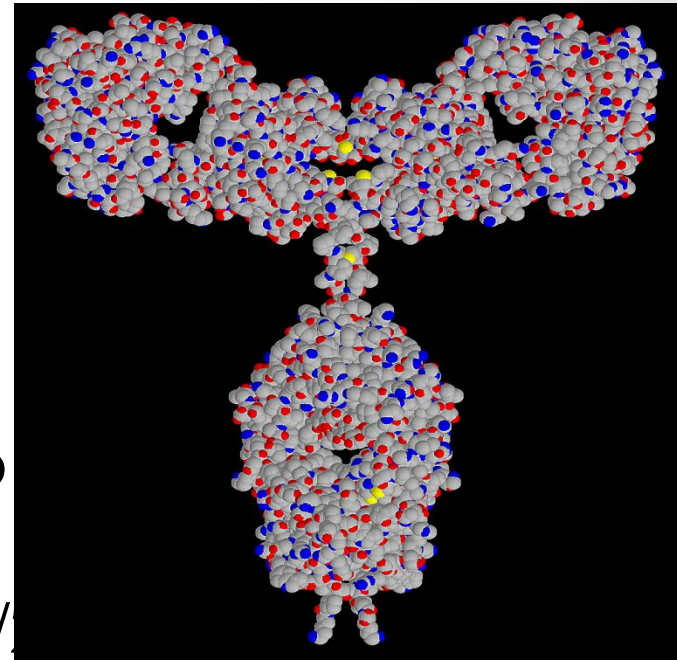


# Нежелательные эффекты терапии инфликсимабом

- Тяжелые инфекционные осложнения (5% больных):
  - Туберкулез
  - Инвазивные грибковые поражения
  - Реактивация гепатита В
  - Оппортунистические инфекции (легионеллез, листериоз)
- Лимфома и другие злокачественные опухоли
- Гепатотоксичность
- Гематологические осложнения
  - Лейко-, тромбоцито-, нейropении
- **Реакции гиперчувствительности**

# Адалимумаб (Хумира<sup>®</sup>)

- Моноклональные антитела (IgG<sub>1</sub>), полностью идентичные человеческим, специфично нейтрализующие ФНО-α
- Время полувыведения 12–14 дней
- Подкожные инъекции
- БК: начальная доза 160/80 мг в 0-ю 2-ю неделю
  - Поддерживающая доза 40 мг р/нед с 4-й недели
- Зарегистрирован для лечения РА, АС, ПсА, псориаза, ЮРА, БК.



# Схемы консервативной терапии язвенного колита

Подготовлено по материалам  
Клинических рекомендаций по  
диагностике и лечению взрослых  
пациентов с язвенным колитом  
Колопроктология, 2013, №3 (45)

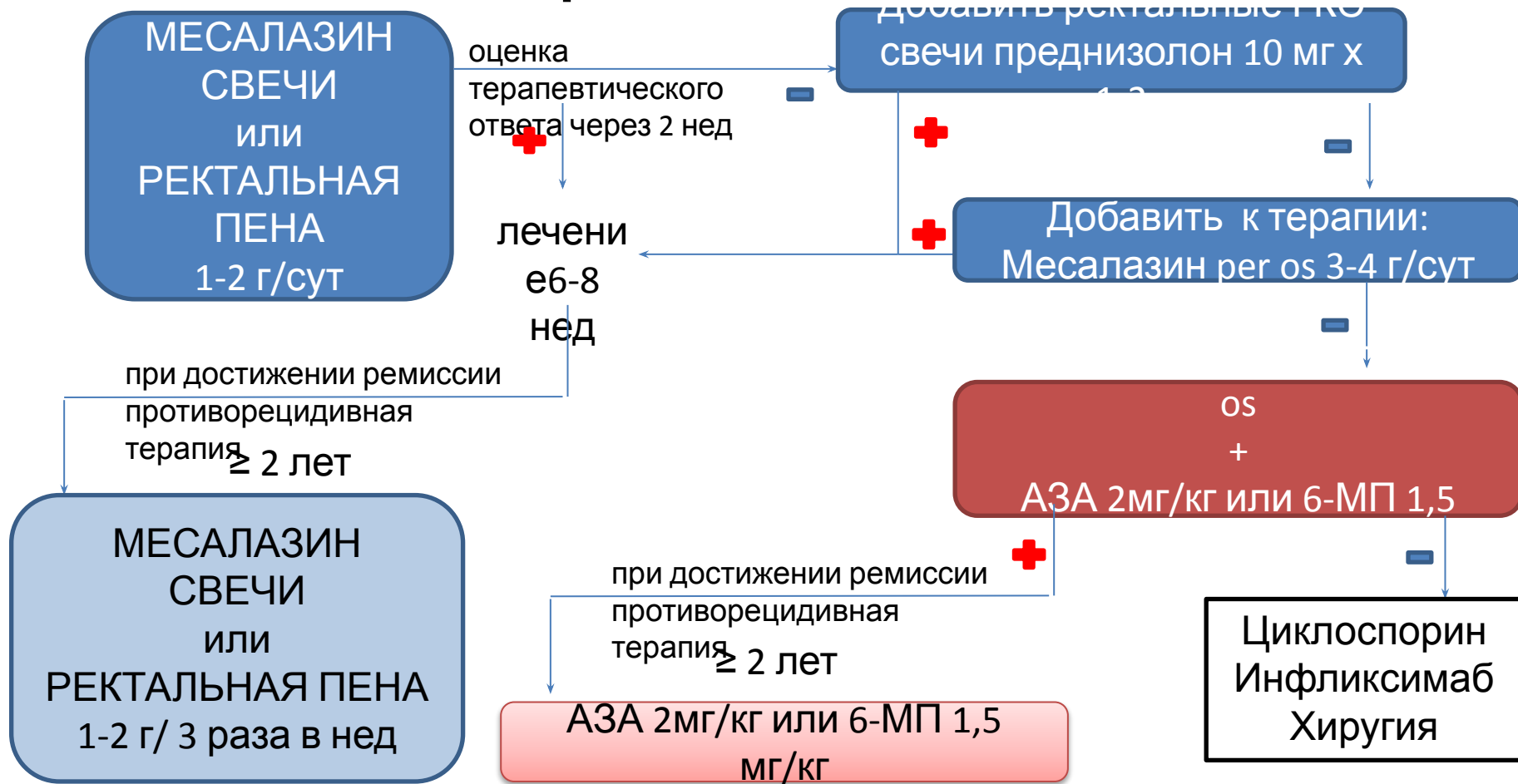
# Цели лечения ВЗК

- Индукция ремиссии
- **Сохранение эндоскопической ремиссии без глюкокортикостероидов**
- Профилактика осложнений (в том числе побочных эффектов медикаментозного лечения)
- Улучшение качества жизни



# КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА ПРОКТИТ

## Легкая и среднетяжелая атака

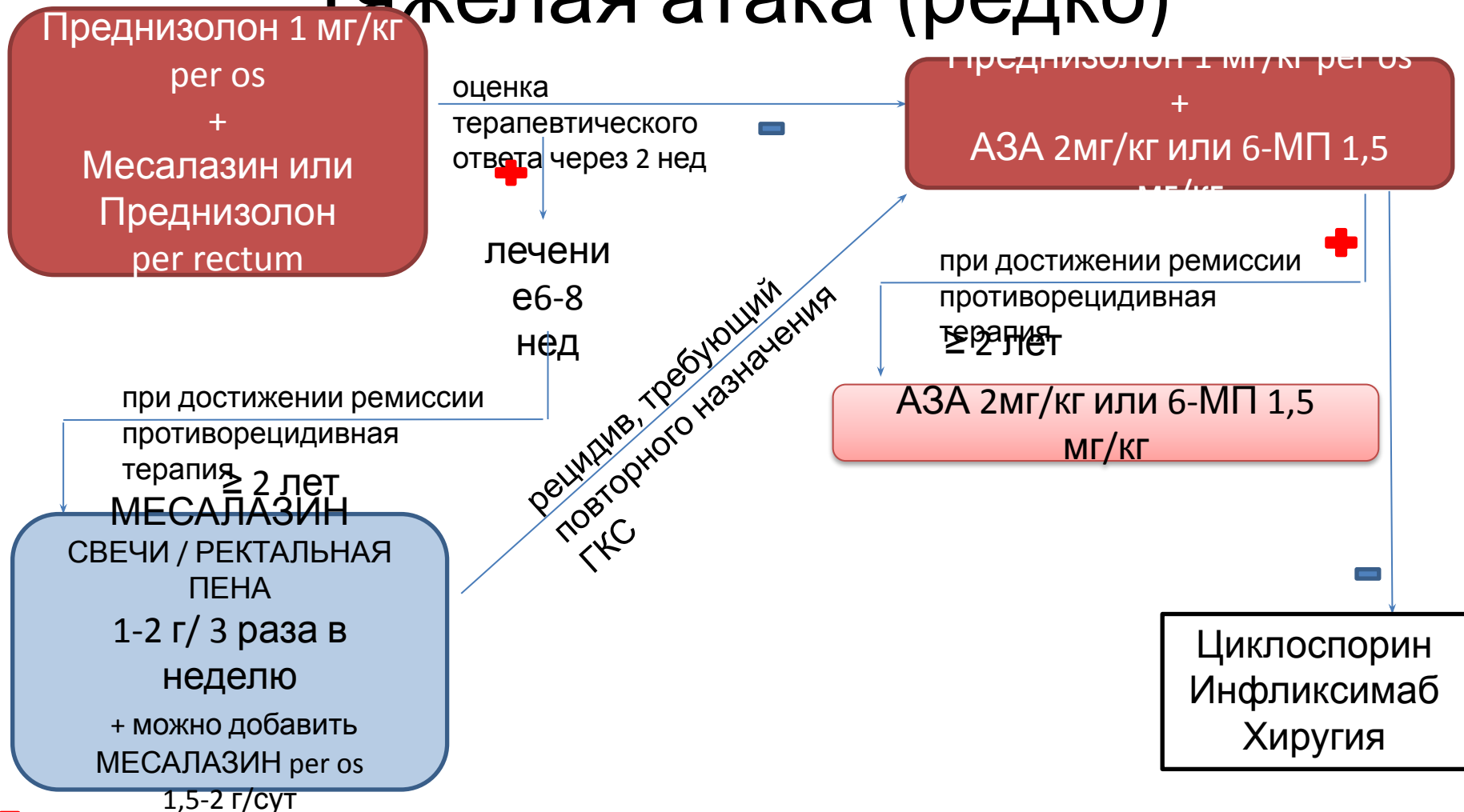


**+** Есть эффект **-** нет эффекта

**АЗА** азатиоприн **6-МП** 6-

# КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА ПРОКТИТ

## Тяжелая атака (редко)



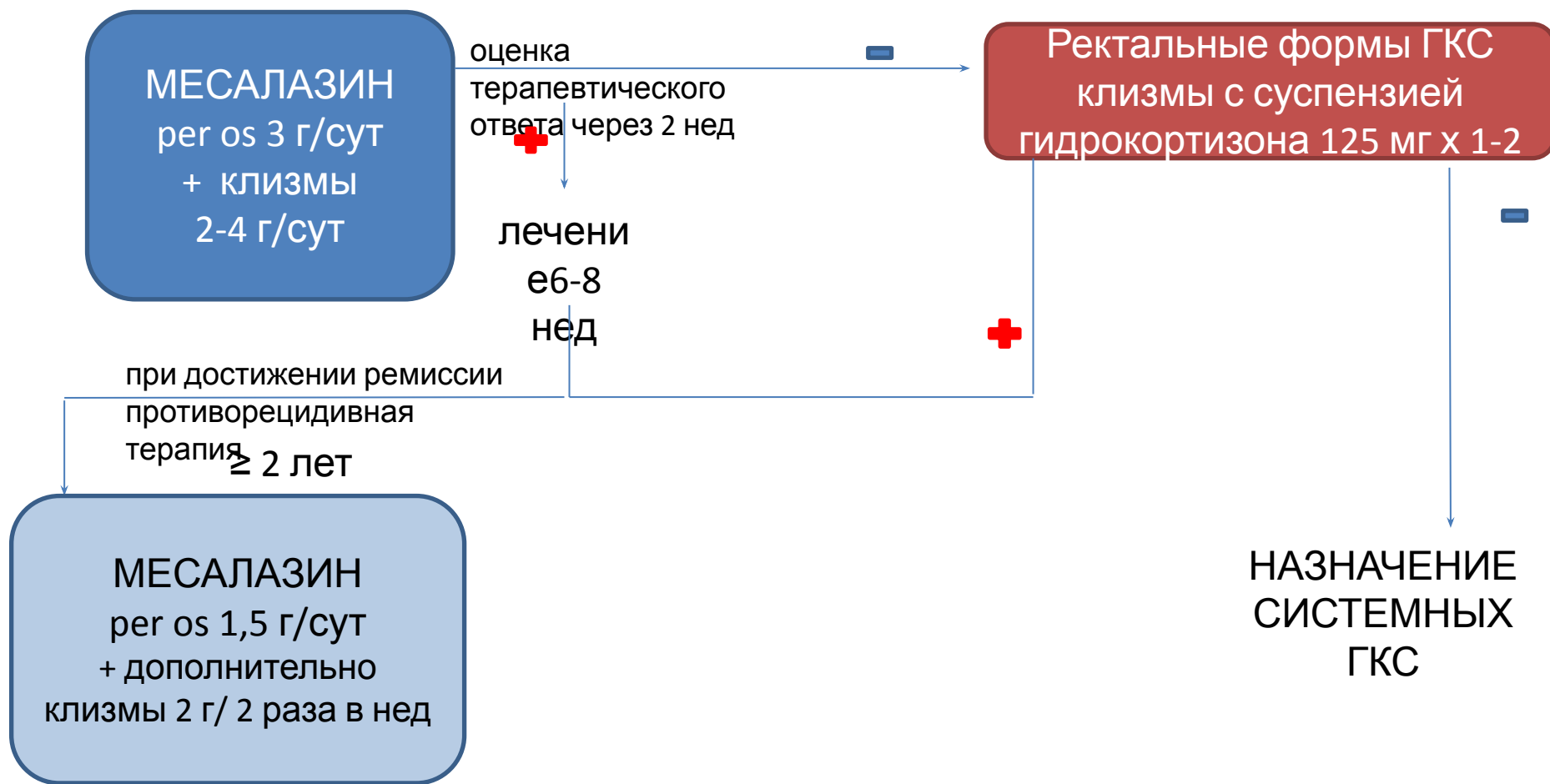
**+** Есть эффект **-** нет эффекта

**АЗА** азатиоприн **6-МП** 6-

# КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

## Левосторонний и тотальный колит

### Легкая атака

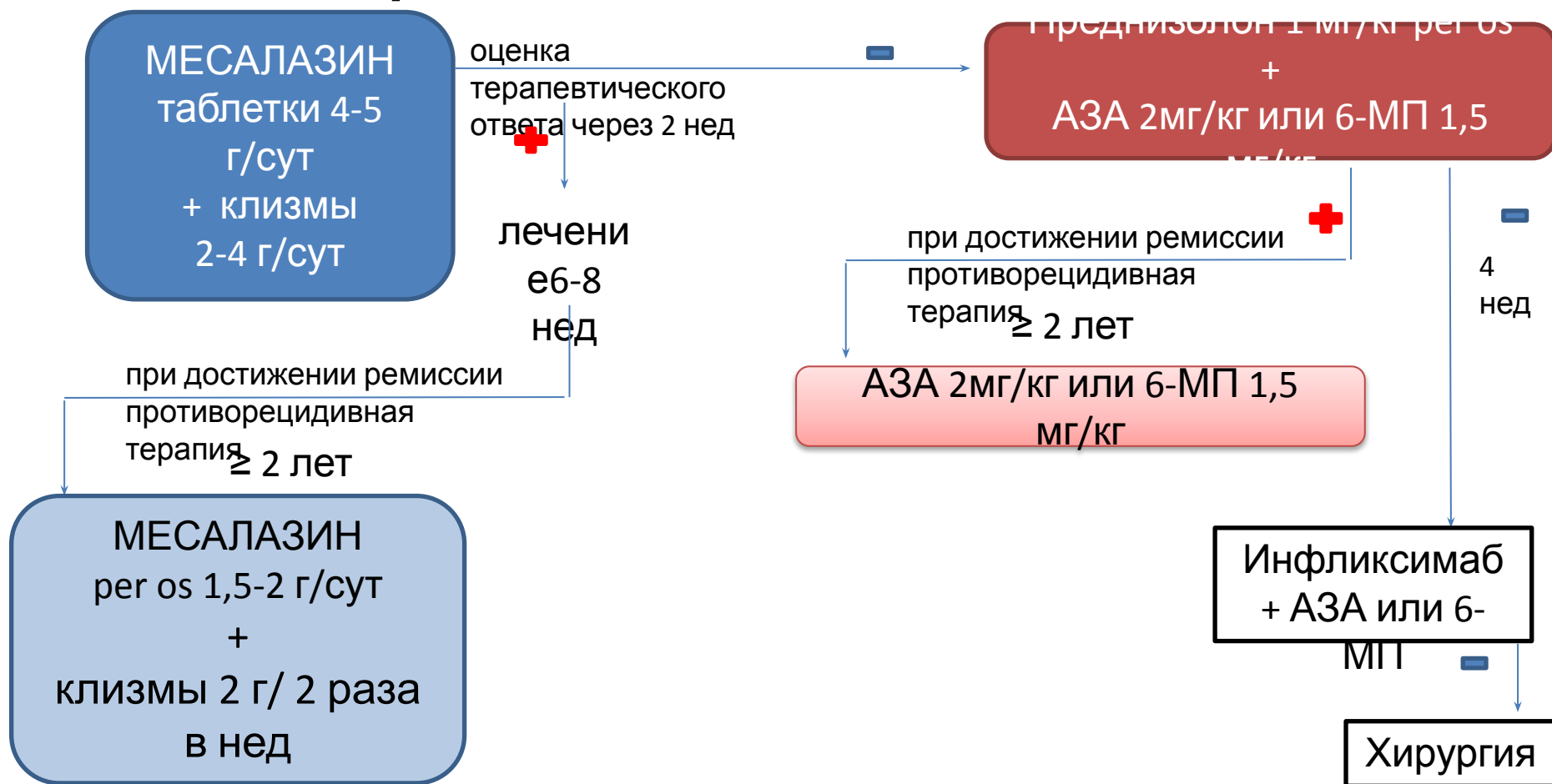


 Есть эффект  Нет эффекта

**АЗА** азатиоприн **6-МП** 6-

# КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

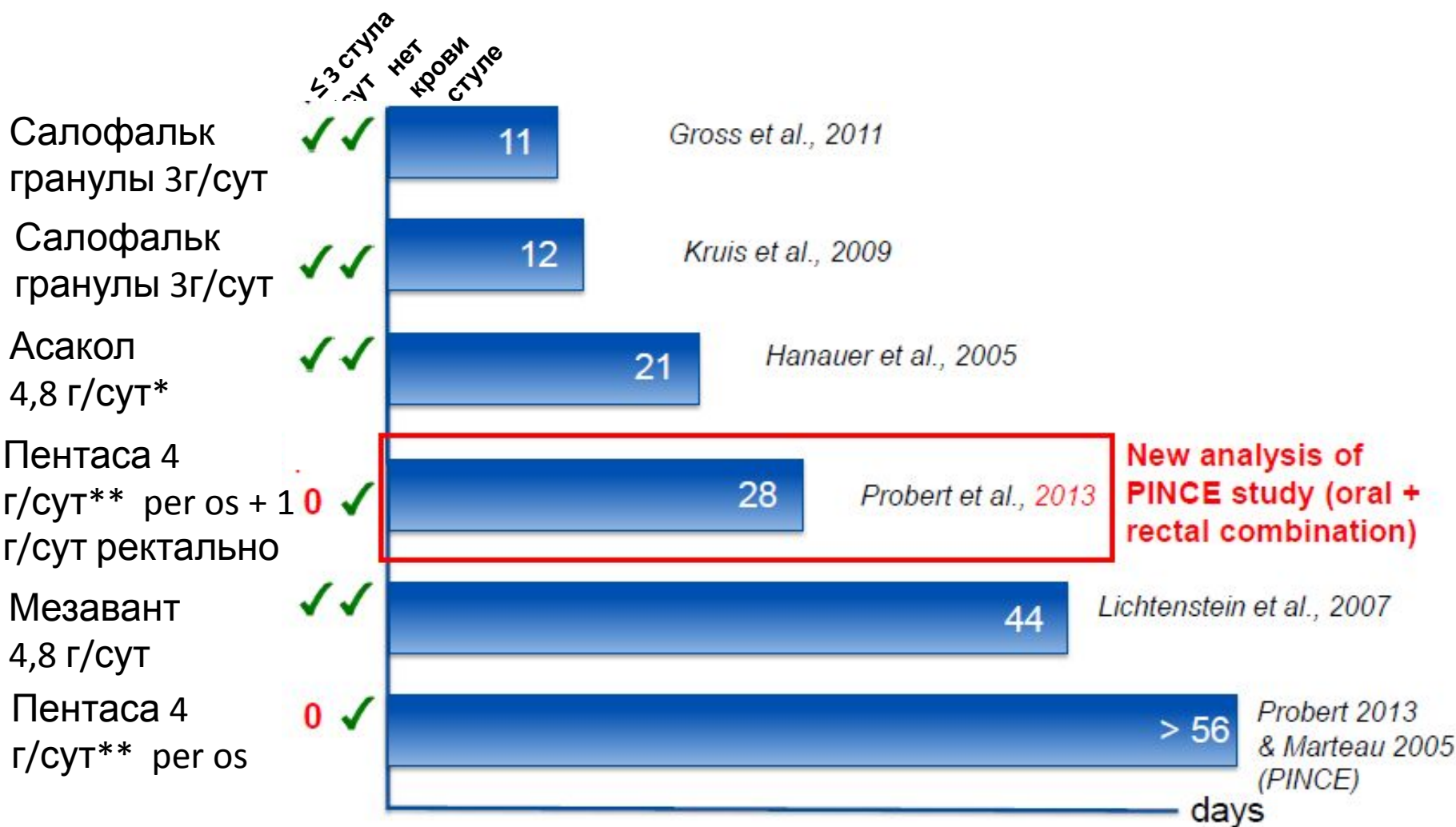
## Левосторонний и тотальный колит Среднетяжелая атака



**+** Есть эффект **-** нет эффекта

**АЗА** азатиоприн **6-МП** 6-mercaptopurine

# Среднее время прекращения ректального кровотечения при использовании различных препаратов месалазина



\* 3 раза в день, \*\* 2 раза в день

# КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

## Левосторонний и тотальный колит

### Тяжелая атака

Преднизолон 2 мг/кг в/в

+

- Клизмы месалазин 2-4 г/сут или гидрокортизон 125 мг/сут
- Инфузионная терапия
- Коррекция анемии
- Энтеральное питание
- Антибиотикотерапия

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  
1 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  
ремиссии  
12 недель  
при достижении  
противорецидивная  
терапия ≥ 2 лет

АЗА 2мг/кг

Преднизолон 1 мг/кг  
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



Есть эффект

Нет эффекта

АЗА азатиоприн 6-МП 6-

# Рекомендации ЕССО: тяжелая форма ЯК

## Индексы прогнозирования исхода тяжелой атаки ЯК

### Оксфордский индекс

Если на 3-й день интенсивной терапии частота стула  $>8$  раз в сутки или уровень СРБ  $>45$  мг/л при частоте стула 3-8 раз в сутки колэктомия проводится во время этой госпитализации в 85%

Travis et al, 1998

Turner et al, 2008

### Шведский индекс

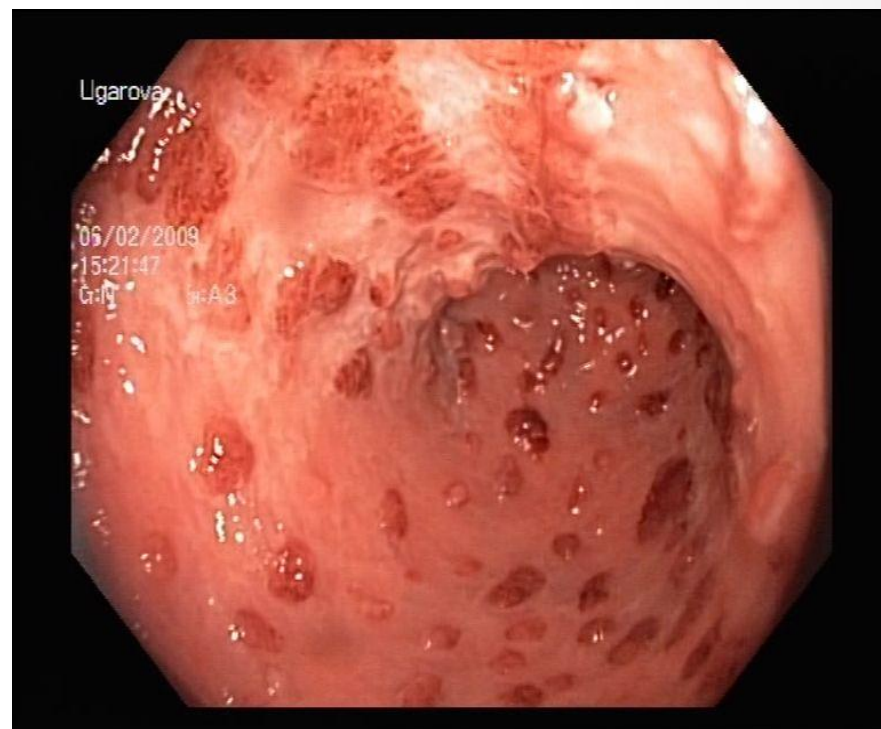
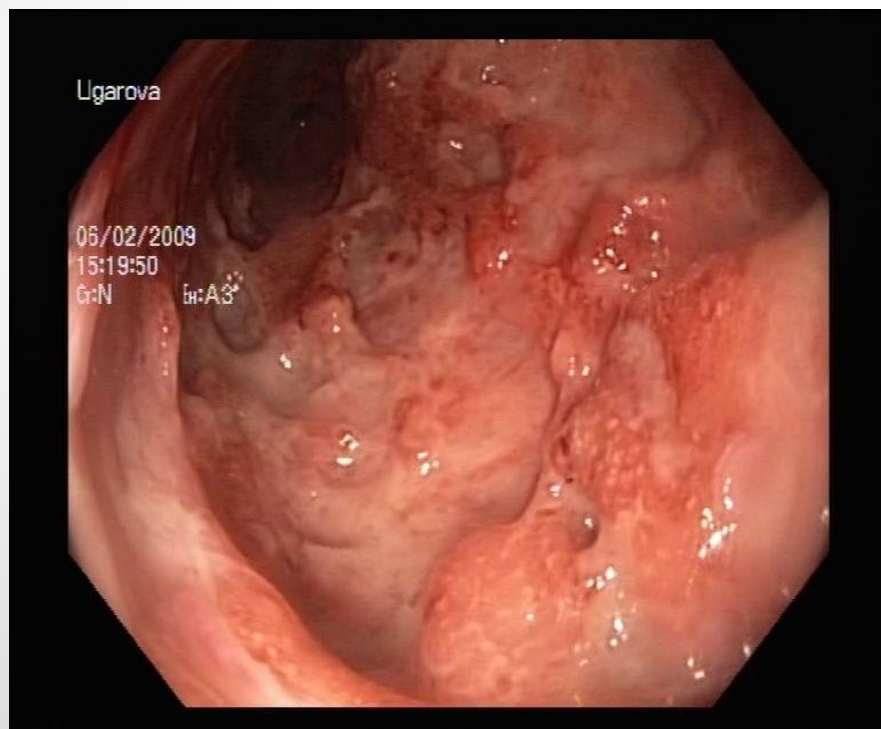
Частота стула в сутки  $+0,14 \times \text{СРБ (мг/л)}$ . Если балл  $\geq 8$  на 3 день – колэктомия у 72% больных

Lindgren et al, 1998

## Язвенный колит - эндоскопическая картина фульминантной формы:

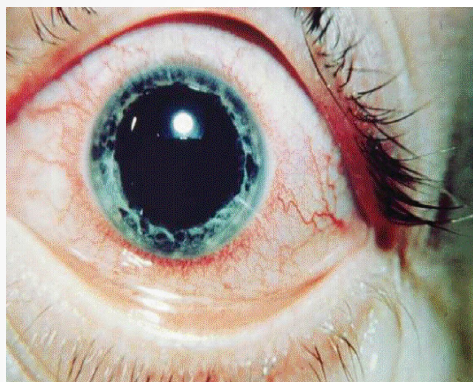
**А** – обширные язвенные дефекты, окруженные инфильтрированной слизистой оболочкой

**Б** - сплошная язвенная поверхность с островками инфильтрированной слизистой оболочки





# Внекишечные проявления ЯК



Холангит



Спондилит  
3%–6%



Пиродермия  
5%



Узловая эритема  
≤9%



# Эффективность инфликсимаба при ЯК

## Инфликсимаб (5 мг/кг) на 4-й – 8-й день против плацебо

Тяжелая форма активного ЯК (шведский индекс  $\geq 8$ ) несмотря на введение бетаметазона в дозе 8 мг/сут в/в курсом 4-8 дней.

Разовая инфузия инфликсимаба (75% б-ных принимали азатиоприн)

### Колэктомия через 90 дней

|                | Инфликсима<br>б | Плацебо     | P     |
|----------------|-----------------|-------------|-------|
| Колэктомия (n) | 7/24 (29%)      | 14/21 (67%) | 0.017 |

# Колэктомия при ЯК

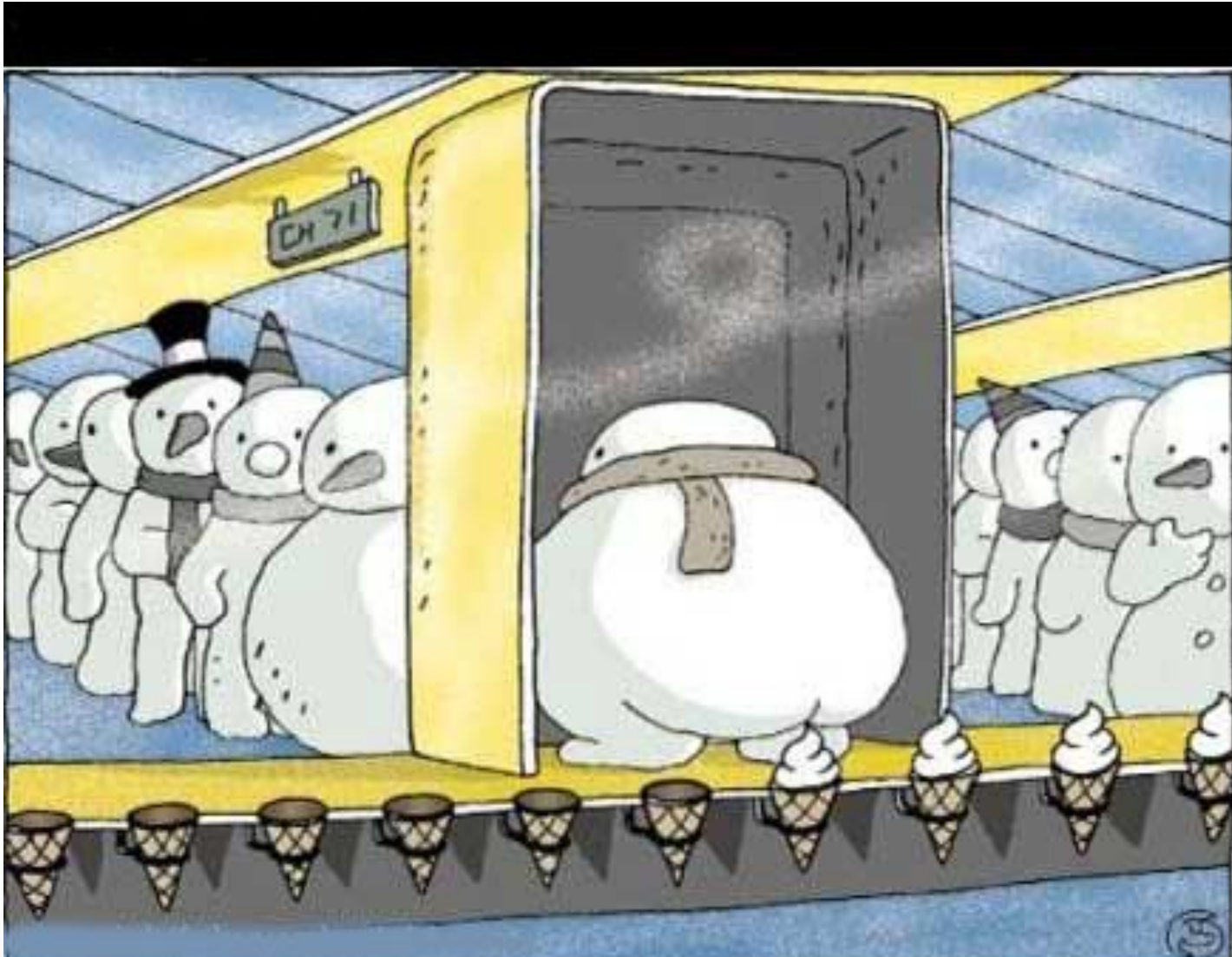
## Своевременная операция (и кортикостероиды)

- Смертность снизилась с 24% (1955) до <1% (2001)
- Излечивает ЯК
- Устраняет непредсказуемость течения ЯК и риск развития рака
- Позволяет отказаться от приема лекарств

Но:

- В 38% случаев возникают кратковременные осложнения
- Удаление резервуара примерно в 1% случаев в год

# Трансплантация стула здоровых доноров



# Трансплантация стула здоровых доноров

- 1958 – первое применение для лечения псевдомембранозного колита (открытие возбудителя – *C.l.difficile* – в 1978)
- Опубликовано более 100 случаев трансплантации стула при псевдомембранозном колите и ЯК
- 2003 – Сообщение о 6 случаях успешного преодоления гормональной зависимости (годовая клинико-эндоскопическая ремиссия) при ЯК при помощи фекальной клизмы\*
- Методы введения: клизма, назогастральный зонд, через колоноскоп



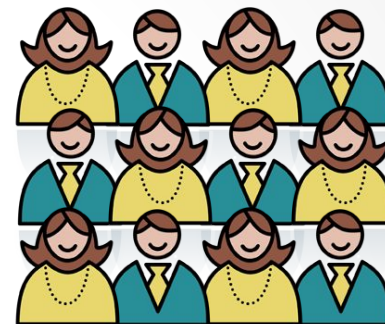
# Трансплантация стула здоровых доноров

- 2012, Пилотное исследование трансплантации стула здоровых доноров при помощи эндоскопа
- 6 пациентов язвенным колитом, резистентным к иммуносупрессорам/инфликсимабу
- Введение 400 мл разведенного свежего стула в подвздошную и толстую кишку через эндоскоп
- У всех пациентов отмечено временное улучшение клинической картины
  - Сокращение частоты стула
  - Улучшение консистенции стула
  - Изменение характера микрофлоры сохраняется в течение 30 дней

# Как поддержать ремиссию?



Все пациенты с  
ЯК



Все пациенты с  
ЯК

29%  
-43%



6 мес.

38%  
-76%



1 год

1 год



23-40  
%

Частота рецидивов без  
терапии

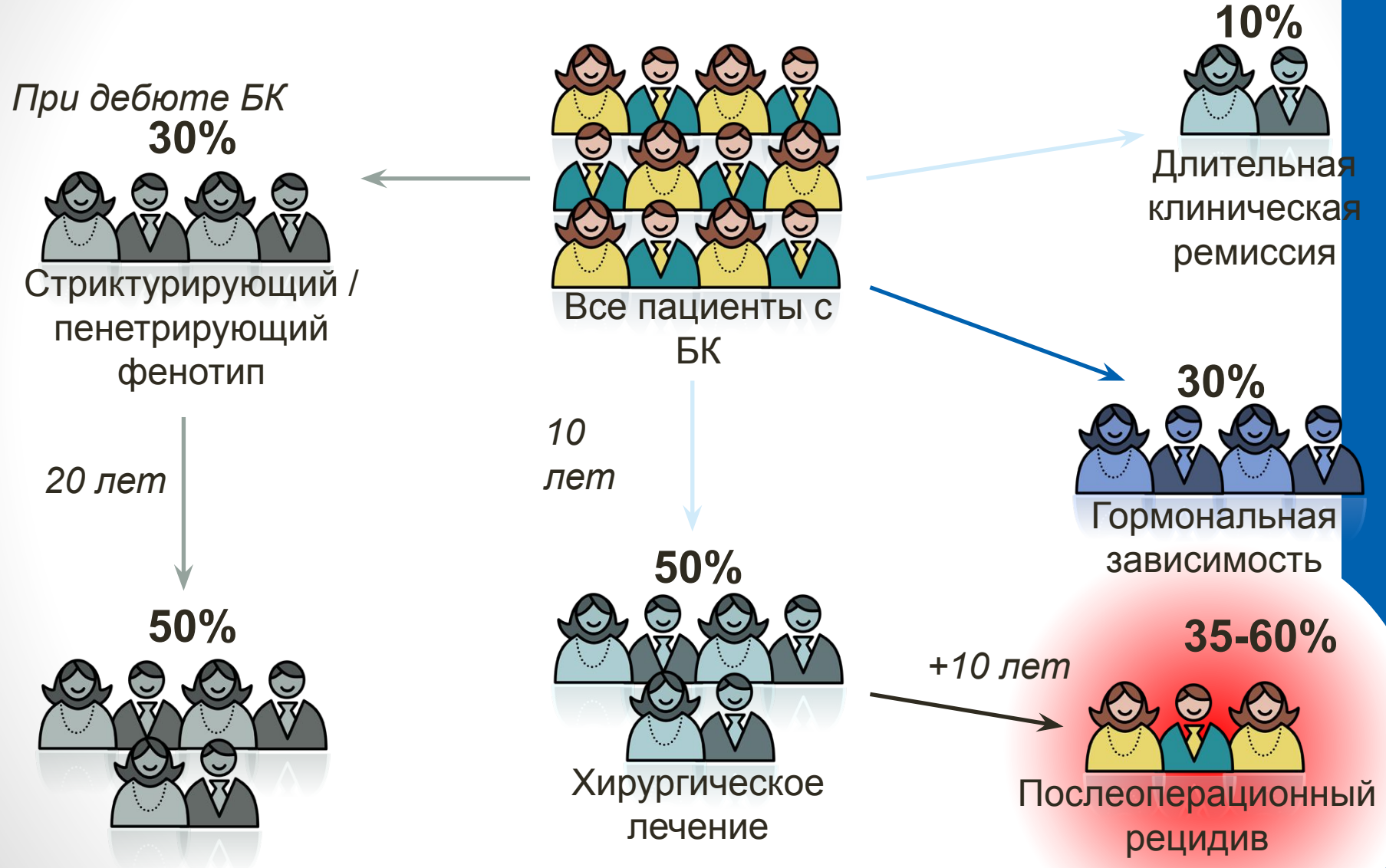
Частота рецидивов при приеме  
месалазина внутрь 2 г и более

# Схемы консервативной терапии болезни Крона

Подготовлено по материалам  
Клинических рекомендаций по  
диагностике и лечению взрослых  
пациентов с болезнью Крона  
Колопроктология, 2013, №3 (45)

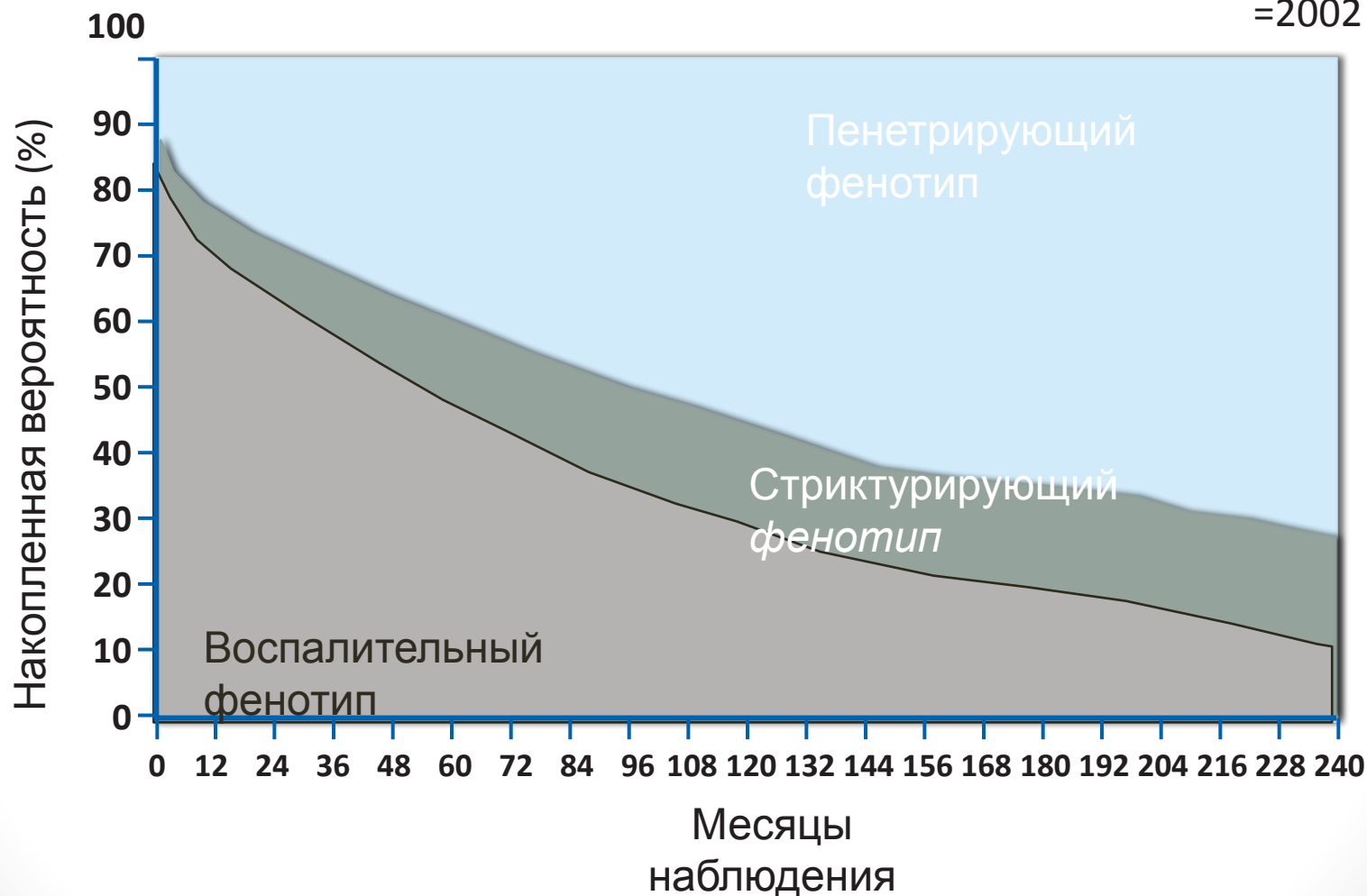


# Естественное течение болезни Крона



# Естественное течение болезни Крона

n (исх.)  
=2002



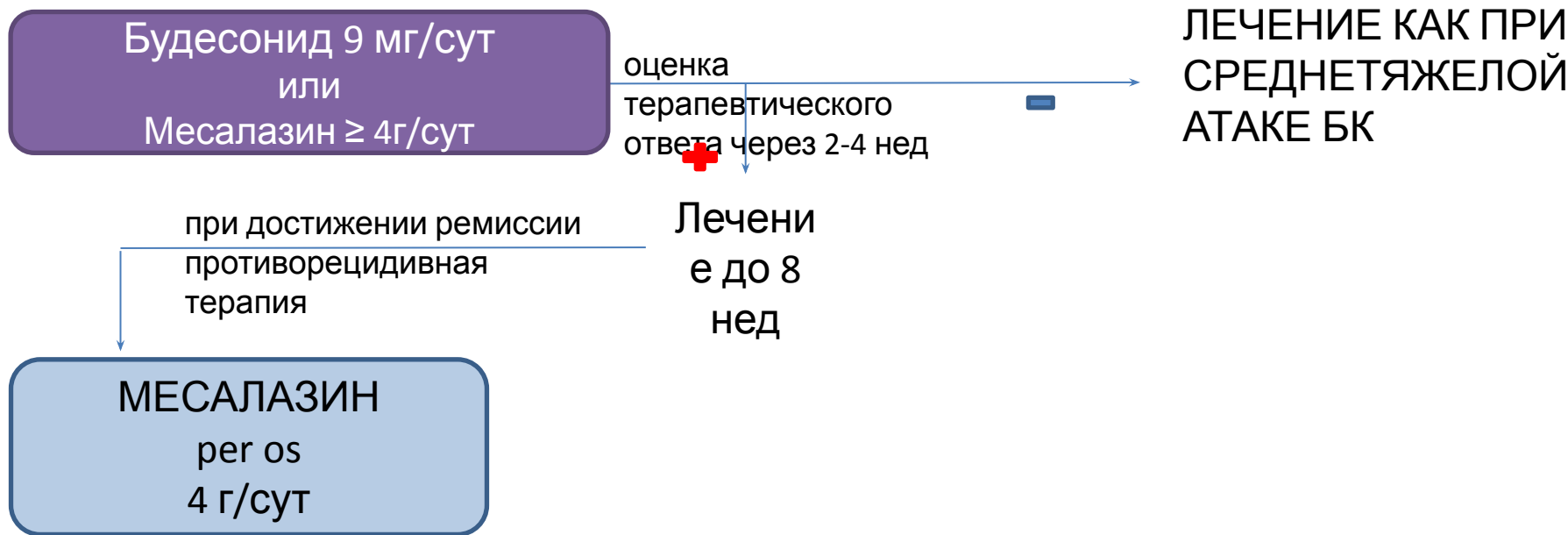
Cosnes, J. Inflamm Bowel Dis 2002;8

(Service d'Hépatogastroentérologie et Nutrition, Hôpital Rothschild, Paris, France)

# КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА

## Илеоцекальная локализация

### Легкая атака



 Есть эффект  нет эффекта

# Рекомендации ЕССО по месалазину

«Легкая атака болезни Крона толстой кишки может лечиться сульфасалазином .

Месалазин более эффективен по сравнению с плацебо в лечении активной болезни Крона с поражением подвздошной кишки или толстой кишки.»



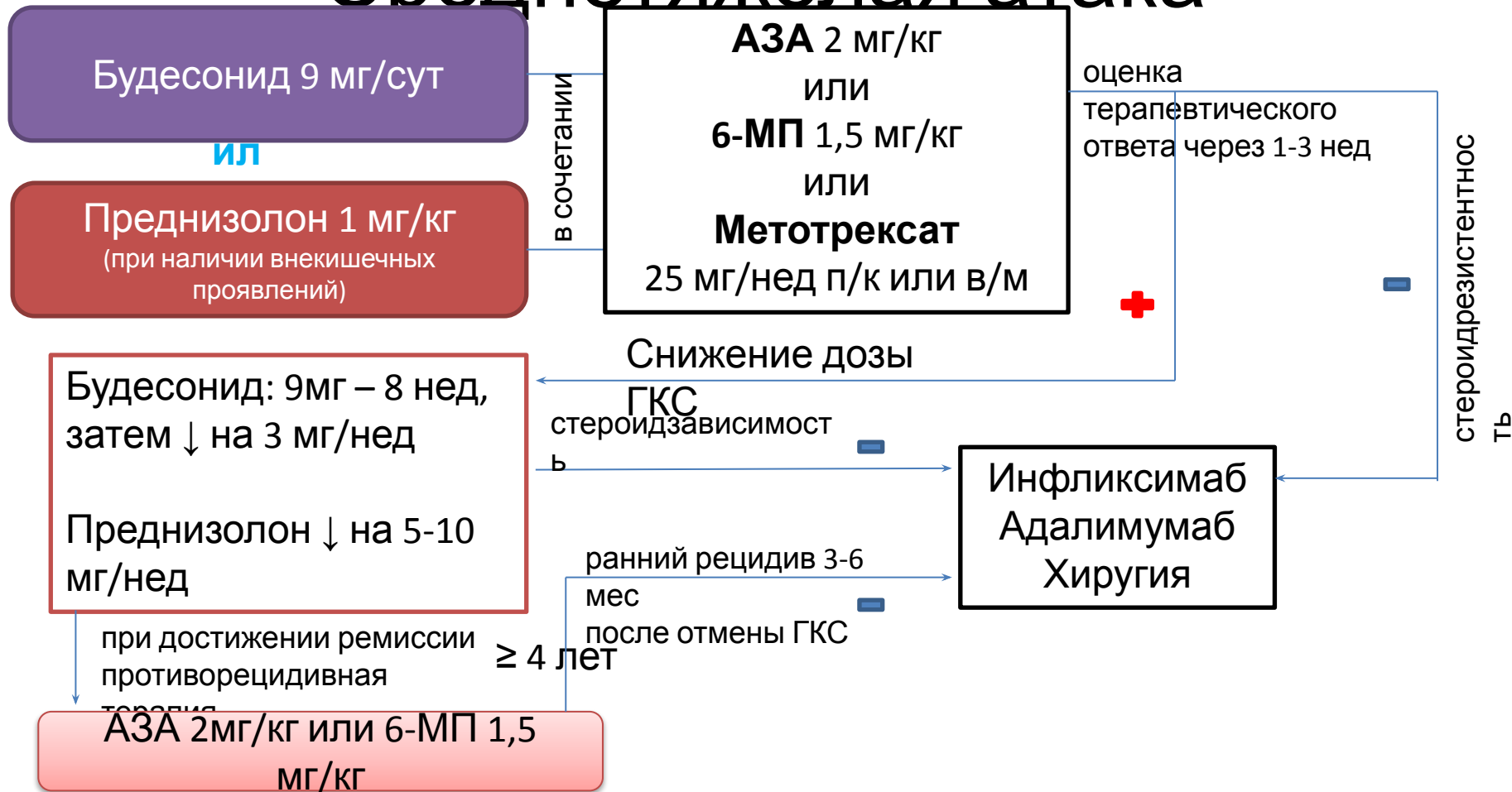
European  
Crohn's and Colitis  
Organisation

*Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J Crohns Colitis 2010; 4: 28-62*

# КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА

## Илеоцекальная локализация

### Среднетяжелая атака



**+** Есть эффект **-** нет эффекта


**АЗА** азатиоприн **6-МП** 6-

# КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА

## Толстокишечная локализация

### Легкая атака

МЕСАЛАЗИН  
или  
СУЛЬФАСАЛАЗИН  
per os 4 г/сут

оценка  
терапевтического  
ответа  через 2-4 нед

ЛЕЧЕНИЕ КАК ПРИ  
СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ  
АТАКЕ БК

при достижении ремиссии  
противорецидивная  
терапия

Лечение  
до 8  
нед

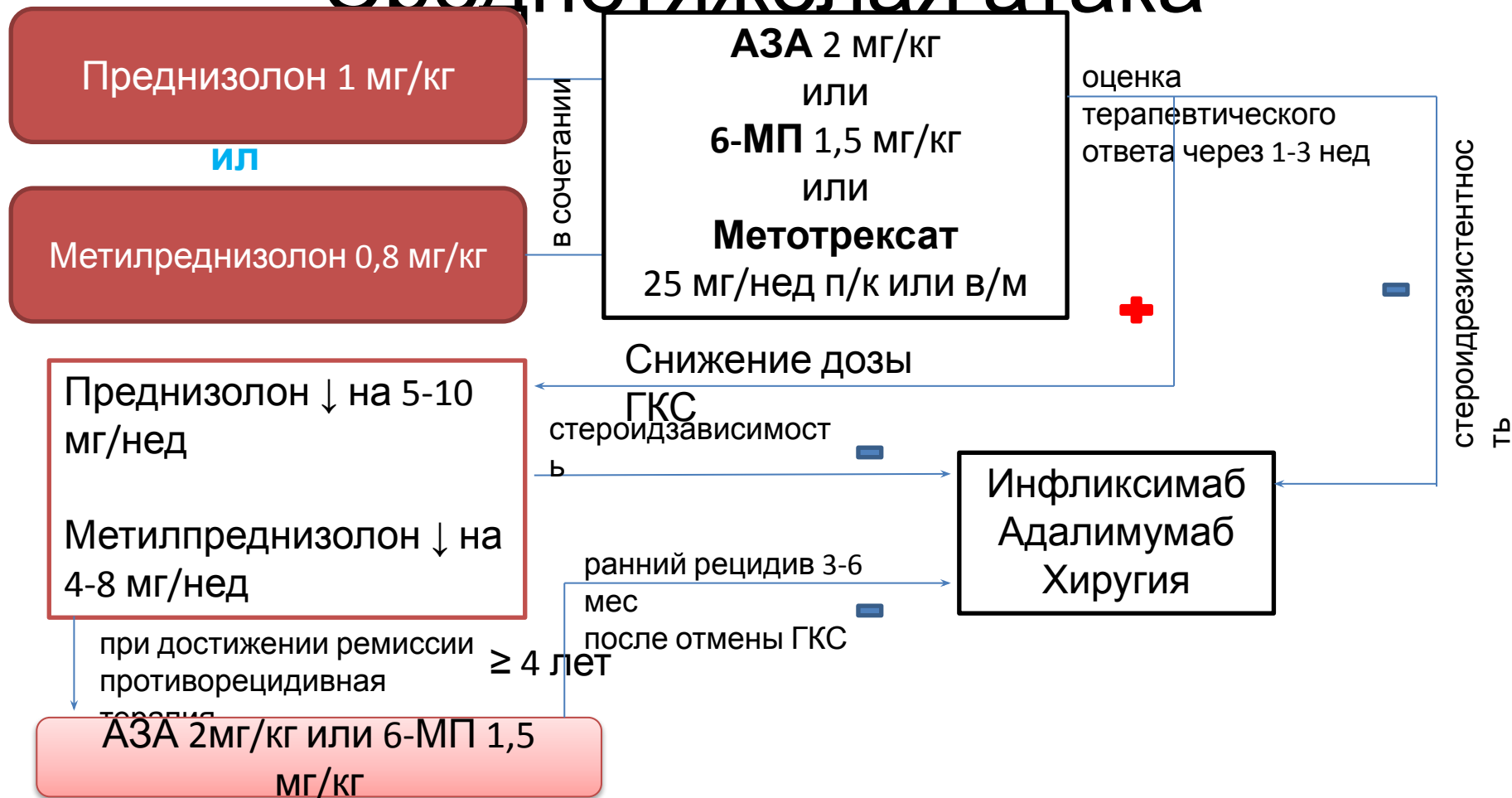
МЕСАЛАЗИН  
или  
СУЛЬФАСАЛАЗИН  
per os 4 г/сут

 Есть эффект  нет эффекта

# КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА

## Толстокишечная локализация

### Среднетяжелая атака



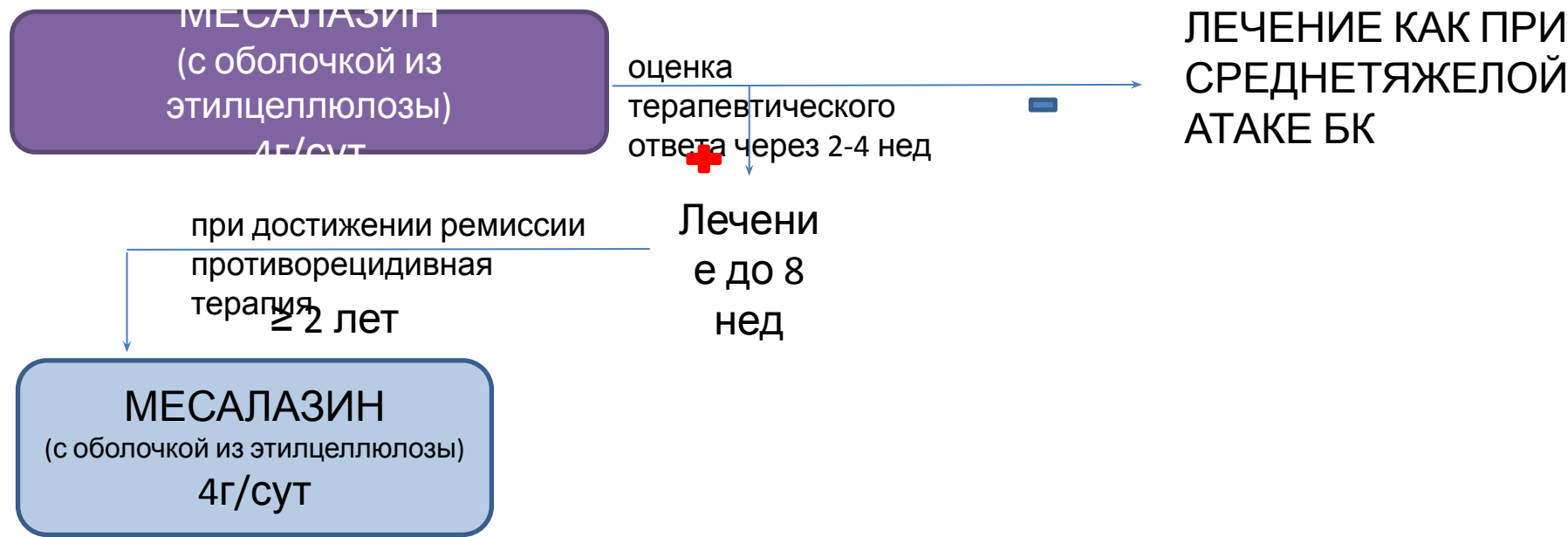
**+** Есть эффект **-** нет эффекта

**АЗА** азатиоприн **6-МП** 6-

# КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА

## Тонкокишечная локализация

### Легкая атака



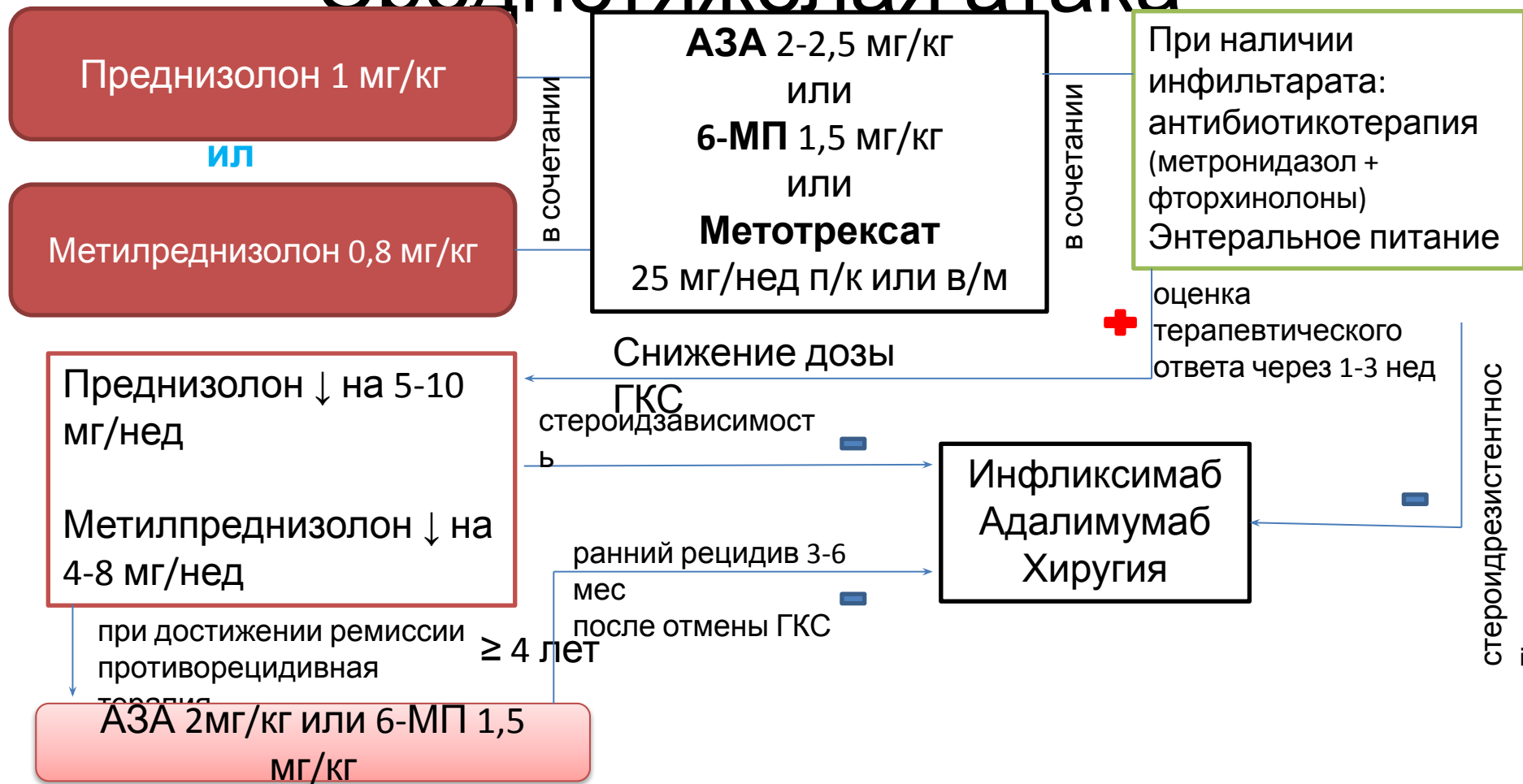
 Есть эффект  нет эффекта



# КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА

## Тонкокишечная локализация

### Среднетяжелая атака



**+** Есть эффект  Нет эффекта

**АЗА** азатиоприн **6-МП** 6-

# КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА

## Любая локализация

### Тяжелая атака



 Есть эффект  Нет эффекта

**АЗА** азатиоприн **6-МП** 6-

# Гормональная терапия при болезни Крона

- Стартовая доза пероральных стероидов:
  - 1 мг/кг преднизолона (внутрь) *или*
  - 0,8 мг/кг метилпреднизолона
- Профилактика осложнений:
  - Кальций и витамин D
  - Ингибиторы протонной помпы
  - Контроль уровня сахара крови
- «Нет убедительных данных, что продолжение терапии стероидами в полной дозе (40-60 мг в пересчете на преднизолон) более 1-3 недель влияет на частоту ремиссии»
- «При отсутствии ответа на 2-4 неделе пациента следует дообследовать и рассмотреть другие варианты лечения»

IBD Ahead 2010

Ежегодный обмен достижениями в области воспалительных заболеваний  
кишечника

# Гормональная терапия при болезни Крона

- «Снижение дозы стероидов обычно начинается после недели терапии и не позднее 3-4 недель. Наиболее обоснованной является схема снижения по 5 мг/неделю».
- «Продолжать лечение больше 12 недель следует только в исключительных случаях. Следует рассматривать вопрос о раннем назначении иммуносупрессоров или биологической терапии».
- «Системные кортикостероиды и будесонид неэффективны в качестве противорецидивной терапии. Уменьшение дозы любых стероидов до нуля является **строго обязательным**. При наличии показаний необходимо назначить иммуносупрессоры или анти-ФНО-препараты.»

IBD Ahead 2010

# Перианальные поражения при болезни Крона



# Болезнь Крона с перианальными поражениями

- Метронидазол 0,75 г/сут
  - Ципрофлоксацин 1 г/сут
  - Назначаются до появления побочных эффектов (длительно)
- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Азатиоприн 2 мг/кг<br/>внутри/ метотрексат 25 мг в/м</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Хирургическое дренирование гнойных очагов</li><li>• *Илеостомия?</li></ul> |
|--|--|



«Вторая линия»

Биологическая терапия

# Осложнения болезни Крона: стриктура

«Болезнь Крона илеоцекальной локализации с обструктивными симптомами, но без значимых признаков активного воспаления следует лечить хирургическими методами»

(Европейский консенсус по лечению болезни Крона, 2010)

# Риск послеоперационных рецидивов болезни Крона

- Частота клинически манифестирующих рецидивов БК после резекции илеоцекального отдела
  - В течение 5 лет - 28-45%\*,§,†
  - В течение 10 лет – до 75%\*
  - В течение 15 лет – до 90%\*
- Эндоскопические изменения:
  - В течение года – у 75% пациентов†,\*
  - В течение 3 лет – у 85-100%\*
- В течение 20 лет ~50% больных после резекции илеоцекального отдела оперируются повторно‡,#





# Препараты, применяемые для профилактики послеоперационных рецидивов болезни Крона



Биологические препараты

- Инфликсимаб
- Адалимумаб

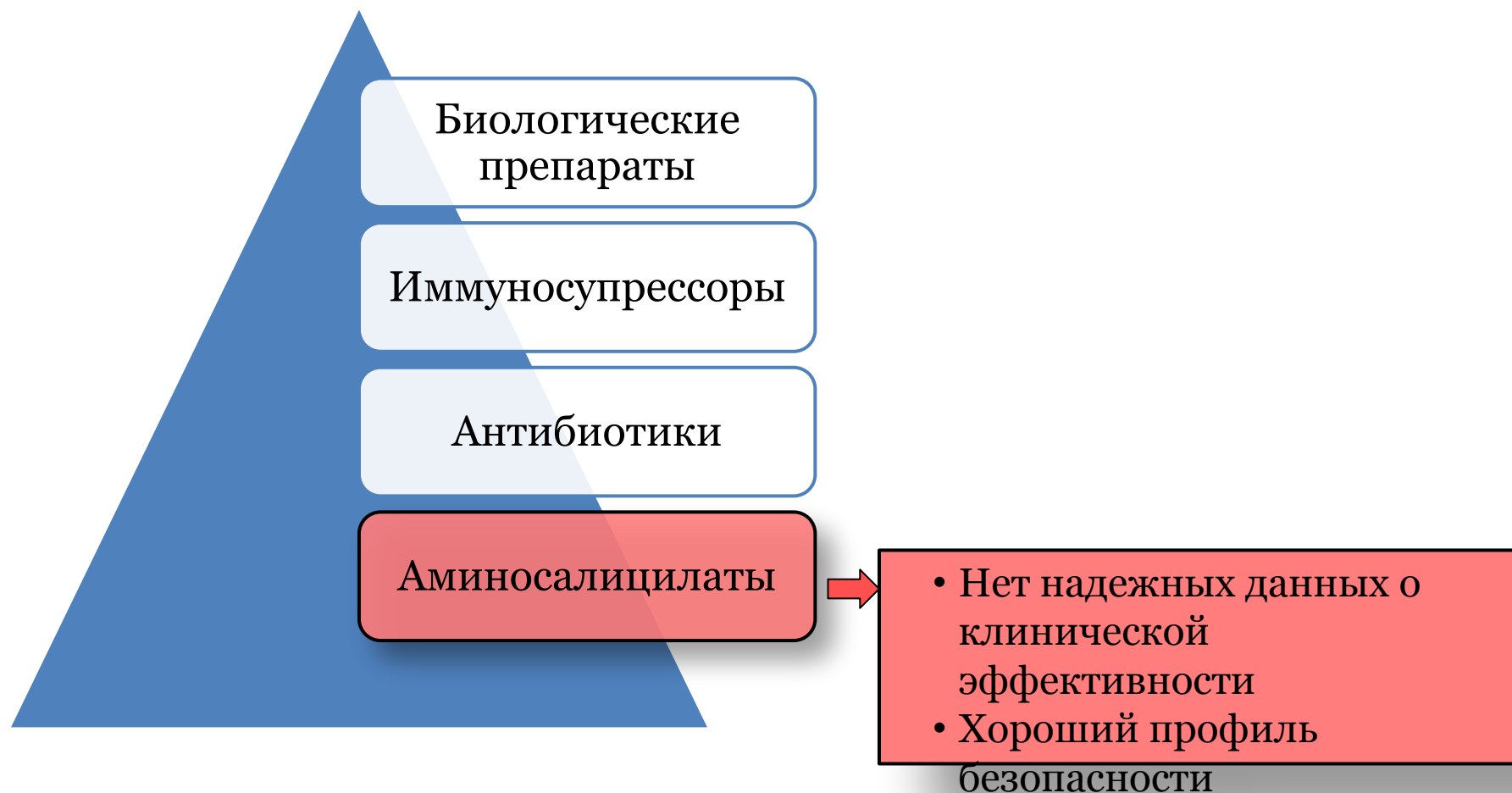
Иммуносупрессоры

- Азатиоприн
- Метотрексат

Антибиотики

Аминосалицилаты

# Препараты, применяемые для профилактики послеоперационных рецидивов болезни Крона



# Препараты, применяемые для профилактики послеоперационных рецидивов болезни Крона

Биологические препараты

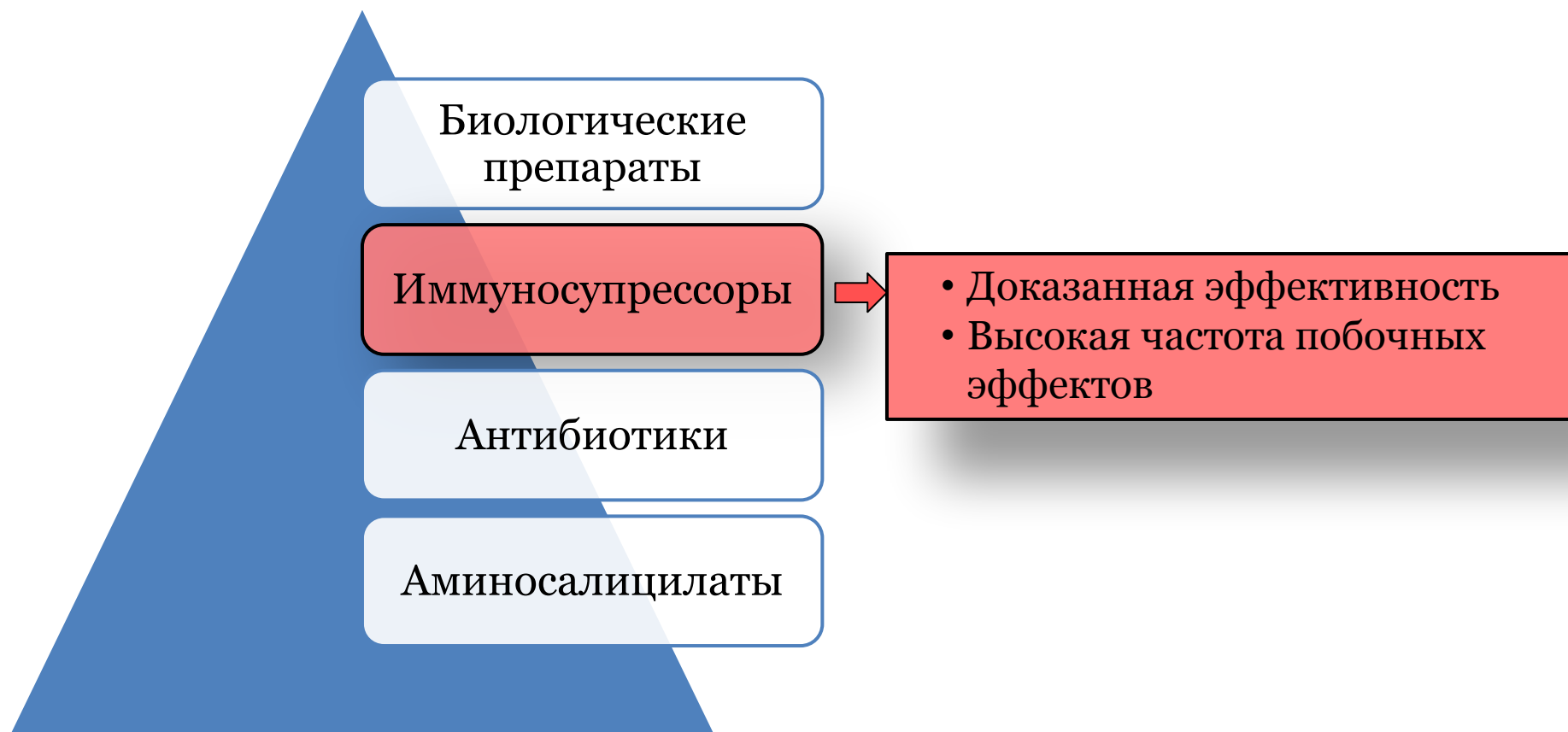
Иммуносупрессоры

Антибиотики

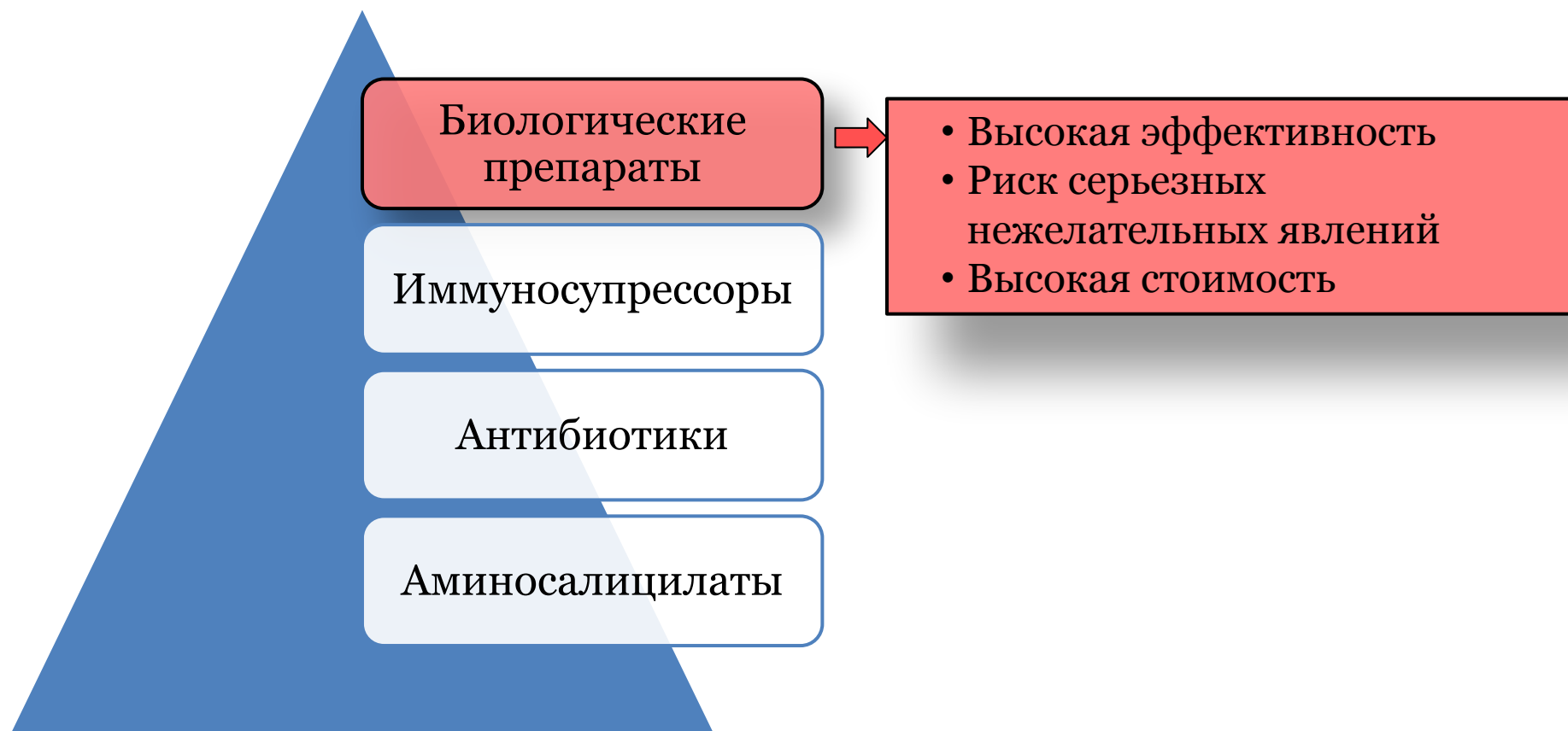
Аминосалицилаты

- Доказанная эффективность
- Высокая частота побочных эффектов
- Невозможность длительного применения

# Препараты, применяемые для профилактики послеоперационных рецидивов болезни Крона



# Препараты, применяемые для профилактики послеоперационных рецидивов болезни Крона



# Лекарственная профилактика послеоперационного рецидива - *Рекомендации*

Положение ЕССО:

- После резекции тонкой кишки рекомендуется профилактическое лечение
- Тиопурины обладают большей эффективностью, чем монотерапия месалазином или имидазолом для профилактики как клинического, так и эндоскопического рецидива
- Лучше всего начинать профилактическое лечение **в течение 2 недель после операции**
- Минимальная продолжительность профилактического лечения должна составлять **2 года**

## В реальной клинической практике 30% пациентов терапия после операции не назначается

- Почти 30% после операции не назначалось никакого профилактического лечения, а последующий эндоскопический контроль проводился только у 1/3 пациентов

|                   |                                 |
|-------------------|---------------------------------|
| 6/21 (29%)        | Пациенты без профилактики       |
| <b>9/21 (43%)</b> | <b>Тиопурины</b>                |
| <b>3/21 (14%)</b> | <b>Месалазин</b>                |
| <b>1/21 (5%)</b>  | <b>Метотрексат</b>              |
| <b>1/21 (5%)</b>  | <b>Инфликсимаб</b>              |
| <b>1/21 (5%)</b>  | <b>Месалазин и метронидазол</b> |

# Факторы риска послеоперационных рецидивов

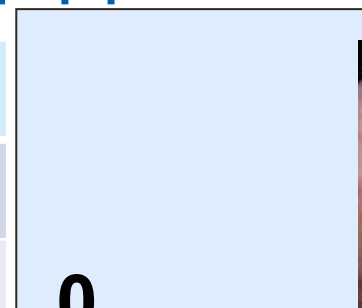
## Степень доказательности

| Высокая  | Низкая  | Влияние не показано   |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>•Курение (!)</li><li>•Две и более резекции кишки в анамнезе</li><li>•Протяженные резекции тонкой кишки в анамнезе (&gt;50 см)</li><li>•Перианальные поражения</li><li>•Пенетрирующий фенотип</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>•Возраст на момент дебюта заболевания или операции</li><li>•Тип анастомоза? (риск ниже для «бок-в-бок», чем для «конец-в-бок»)</li><li>•Наличие гранулемы, воспаление межмышечного сплетения в границе резекции</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>•Пол</li><li>•Длительность заболевания</li><li>•Локализация поражения</li></ul> |



# Индекс Rutgeerts и прогноз послеоперационного рецидива БК

| Оценка | Признаки  |
|--------|---|
| 0      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Нет признаков воспаления</li> </ul>  |
| 1      | <ul style="list-style-type: none"> <li>≤5 афтозных язв</li> </ul>   |
| 2      | <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;5 афтозных язв с нормальной слизистой оболочкой между ними <i>или</i></li> <li>протяженные участки здоровой слизистой оболочки между более выраженными изъязвлениями <i>или</i></li> <li>поражения, ограниченные подвздошно-толстокишечным анастомозом.</li> </ul> |
| 3      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Диффузный афтозный илеит с диффузно воспаленной слизистой оболочкой</li> </ul>   |
| 4      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Диффузное воспаление с крупными язвами, «булыжной мостовой» и/или сужением просвета.</li> </ul>  |



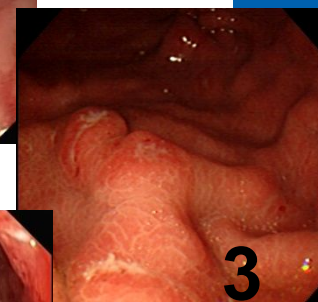
0



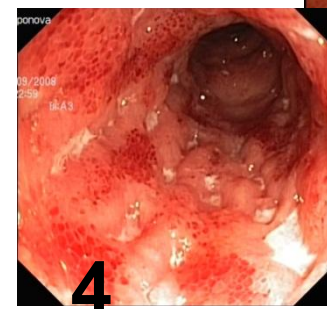
1



2



3



4

# Индекс Rutgeerts и прогноз послеоперационного рецидива БК в течение 1 года

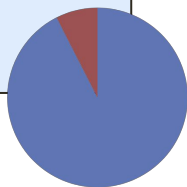
Эндоскопическая картина через 6 месяцев после операции

Рецидив

Ремиссия



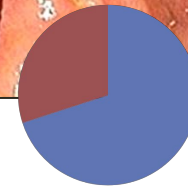
0-1



5-10 %



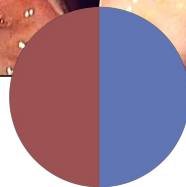
2



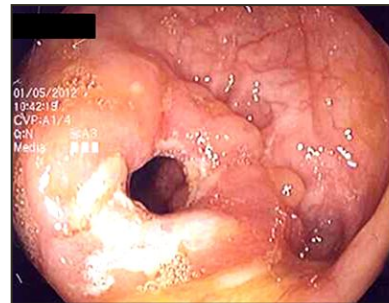
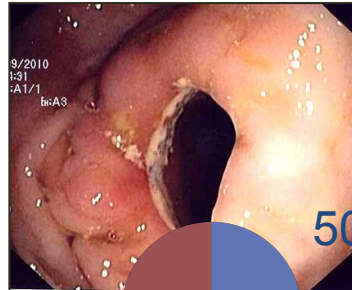
20-40%



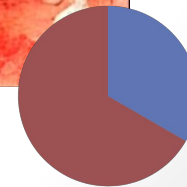
3



50-70%



4



90-100%



# Алгоритм профилактики послеоперационных рецидивов БК

Оценка риска послеоперационного рецидива болезни Крона:

- Курение
- Пенетрирующий фенотип
- Периаанальные поражения
- Две и более резекции кишки в анамнезе
- Резекция протяженного сегмента тонкой кишки в анамнезе (>50 см)

Низкий риск ?

- Месалазин
- Воздержаться от терапии?

Средний риск

- Азатиоприн / Меркаптопурин
- +/- метронидазол?

Высокий риск

- Адалимумаб / Инфликсимаб

Контрольное эндоскопическое исследование через 6 месяцев

# Алгоритм профилактики послеоперационных рецидивов БК

Контрольное эндоскопическое исследование через 6 месяцев

Нет рецидива

Контрольная  
эндоскопия каждые  
1-3 года

Продолжение  
терапии в прежнем  
объеме

Рецидив

Низкий  
риск

Добавить  
иммуносупрессоры

Средний  
риск

Добавить адалимумаб /  
инфликсимаб

Высокий  
риск

Сменить анти-ФНО  
препарат / увеличить  
дозу

# Нерешенные вопросы

- Как долго следует проводить противорецидивную терапию после операции?
- Следует ли усилить / ослабить противорецидивную терапию иммуносупрессорами или биологическими препаратами после операции?

**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**

