

Минуле та сьогодення: висновки експертів Міланського симпозиуму-2018

Ведення пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника

Щорічний симпозиум із вивчення й удосконалення методів лікування хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту (НВК) «Нові методи терапії запальних захворювань кишечника: погляд у майбутнє» відбувся в м. Мілані 5-6 жовтня 2018 р. У фокусі конгресу були актуальні методи діагностики та лікування пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника, оптимальні підходи до ведення таких пацієнтів, перегляд дозувань і результати застосування нових комбінацій препаратів. Пропонуємо до уваги читачів огляд найбільш цікавих доповідей, які були представлені на симпозиумі.

Препарати 5-АСК: застарілі чи все ще досить актуальні для лікування?

Axel Dignass (м. Франкфурт-на-Майні, Німеччина)

Похідні 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК) з успіхом використовуються для лікування пацієнтів з НВК протягом декількох десятиліть і залишаються стратегією вибору основної та підтримувальної терапії при виразковому коліті легкого та помірного ступенів. Ректальне застосування месалазину у вигляді супозиторіїв, клізм або піни є найбільш ефективним методом терапії дистального виразкового коліту. Доведено, що пероральні препарати месалазину є високоефективними і як основна терапія, і як засіб для підтримання ремісії поширеного, лівобічного НВК легкого та помірного ступеня. Цікавим є те, що комбіноване лікування із застосуванням 5-АСК перорально і ректально покращує лікувальний ефект як при дистальному, так і при поширеному НВК. Результати нещодавніх досліджень продемонстрували, що загоєння слизової оболонки, поліпшення якості життя і продуктивності роботи, які є важливими критеріями оцінки ефективності терапії у ході клінічних випробувань, спостерігалися в групі осіб, які отримували терапію, порівняно з групою плацебо.

На цей час дослідження зосереджуються на оптимізації використання 5-АСК для лікування пацієнтів з НВК: вчені розробляють нові схеми дозування 5-АСК, нові формули з різним часом кінетичного вивільнення, а також комбінації оральних і ректальних препаратів 5-АСК. Новітні схеми дозування 5-АСК, які передбачають прийом препарату пацієнтом один раз на добу, демонструють високу ефективність і як основна, і як підтримувальна терапія пацієнтів з НВК. Крім того, нові підходи щодо дозування препаратів 5-АСК асоційовані з підвищенням ефективності терапії та покращенням якості життя пацієнтів, які дотримуються оновлених рекомендацій. Також препарати 5-АСК продемонстрували хіміопрофілактичні властивості у пацієнтів із довготривалим виразковим колітом.

Сьогодні залишилася ще низка питань, які стосуються оптимізації використання 5-АСК у пацієнтів із неспецифічними захворюваннями кишечника, що являють собою перспективний напрям для майбутніх досліджень.

Стероїди: старі та нові трактування

Simon P.L. Travis (м. Оксфорд, Велика Британія)

У 1950 р. було зареєстровано 129 випадків НВК, смертність становила 22% протягом першого року від

моменту встановлення діагнозу (J.M. Rice-Oxley et al., 1950). У 1955 р. було проведено дослідження з вивчення ефективності стероїдів для лікування пацієнтів із колітом. Виявлено, що у групі, яка отримувала стероїди, смертність становила 7%, у групі плацебо — 24% (S.C. Truelove et al., 1955). У 1962 р. преднізолон, який необхідно було приймати перорально по 20 мг щодня протягом 2 тижнів у комплексі зі стероїдними клізмами, викликав ремісію у 78% пацієнтів з колітом легкого чи помірного ступенів тяжкості (S.C. Truelove et al., 1962). У ході досліджень було встановлено оптимальну дозу преднізолону — 40 мг/добу. Менша доза була визначена як неефективна для лікування захворювання в активній фазі.

Звичайні пероральні кортикостероїди є ефективними, але наявність системних побічних ефектів обмежує їх використання. Будесонід досить ефективний у лікуванні хвороби Крона, яка уражає висхідну клубову кишку, але на 13% менш ефективний, ніж преднізолон (J.N. Baron et al., 1962). Будесонід має меншу кількість побічних ефектів порівняно з іншими стероїдами (33 і 55% відповідно). У дослідженні A. Tromm і співавт. (2011) повідомлялося, що будесонід у дозі 9 мг є не менш ефективним, ніж месалазин у дозі 4,5 г при прийомі щодня для лікування хвороби Крона легкого та середнього ступеня тяжкості. Розробляються також інші препарати: у найбільшому дослідженні беклометазону дипропіонату для лікування активного лівостороннього або поширеного коліту у 177 хворих ефект від прийому препарату в дозі 5 мг/добу був подібний до ефекту від месалазину (W.J. Sandborn et al., 2015).

Азатиоприн: застарілий чи все ще дієвий варіант лікування неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона?

Filip Baert (м. Руселаре, Бельгія)

Тривалий час лікування імуномодуляторами, такими як азатиоприн і 6-меркаптопурин, вважалося основною лінією підтримувальної терапії при НВК помірного та важкого ступеня та хвороби Крона. Вони успішно використовувалися і, як правило, не потребували додаткового застосування стероїдів. У зв'язку з тим, що це давно відомий препарат, його використання не завжди було підтверджено вагомими доказами. Більше того, його потенціал у загоєнні слизової оболонки при хворобі Крона є досить низьким. Водночас широке використання у потрібній дозі

та повільне подальше вивільнення значно зменшило необхідність використання стероїдів, які мають низку побічних ефектів, але не потребу в хірургічному втручанні при хворобі Крона. Вивчення метаболітів і особливостей основного метаболізуючого ферменту (тіопурину метилтрансферази) дозволило частково спрогнозувати його токсичність та оптимізувати ефективність. Наявність низки побічних ефектів, хоч вони добре відомі та контролювані, є несприятливим фактором використання азатиоприну в порівнянні з біологічними агентами. Після багаторічних дебатів Sesame (французький реєстр безпеки ліків) визначив довготривалий ризик, який проявляється у вигляді розвитку лімфоми та раку.

Останніми роками з'являється все більше засобів, у тому числі кілька нових класів біопрепаратів, які стають доступнішими, потужнішими і часто вважаються більш безпечними і простішими в застосуванні при запальних захворюваннях кишечника. У кількох дослідженнях підтверджено додаткову користь комбінованої терапії імуномодуляторами, зокрема інгібіторами фактора некрозу пухлини (ФНП). Комбінована терапія не тільки є більш ефективною, але й призводить до підвищення концентрації анти-ФНП-агентів, запобігаючи таким чином втраті терапевтичної дії. Така стратегія також є економічно вигідною для пацієнта, оскільки нові біопрепарати є дуже дорогими.

На тлі застосування більшості біологічних препаратів досягається швидке загоєння слизової оболонки, проте висока ціна засобів істотно обмежує їх широке використання.

Застосування імуномодуляторів залишається одним із дієвих напрямів лікування як перша лінія підтримувальної терапії у пацієнтів з НВК чи хворобою Крона середнього ступеня тяжкості без несприятливих прогностичних маркерів, яким не допомагає терапія препаратами 5-АСК (за винятком пацієнтів старшого віку та осіб із наявними супутніми захворюваннями). Абсолютними показаннями до призначення імуномодуючої терапії є запобігання (або подолання) імунодефіциту на початку прийому інфліксимабу або в ситуаціях підвищеного ризику імуногенності, таких як відновлення прийому інфліксимабу після тривалої перерви.

Тим часом обмежений бюджет у багатьох країнах і для багатьох страхових компаній все ще буде передбачати використання імуномодуючої терапії перед початком лікування біопрепаратами. З метою раціоналізації стратегії ведення пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника необхідно продовжувати вивчення не лише оптимальних схем та дозування лікарських засобів, але й економічного боку питання.

Переклала з англ. **Ольга Мигалатюк**

3

КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА



Тетяна Георгіївна Кравченко, кандидат медичних наук, доцент, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Поширеність запальних захворювань кишечника (ЗЗК) становить приблизно 0,5-1%. У практиці сімейного лікаря та абдоминального хірурга частота їх мала, а гастроентеролога та колопроктолога – досить висока. Непередбачуваний прогноз ЗЗК вимагає гнучкого індивідуального мультидисциплінарного підходу до їх діагностики та лікування. XXI століття ознаменувалося досягненнями у вивченні патогенезу ЗЗК, новими методами їх діагностики і терапії, що докорінно змінили ведення пацієнтів з ЗЗК. Завдання лікарів – використовувати ці зміни для поліпшення результатів лікування, уникаючи багатьох потенційних пасток.

Найтипівшими помилками у веденні пацієнтів із ЗЗК є вибір тактики лікування без урахування прогностичних факторів, покрокова ескалаційна терапія, субоптимальне лікування та його невинуватна ескалація.

Основними складовими сучасної стратегії ведення пацієнтів із ЗЗК є вибір тактики з урахуванням активності хвороби (клінічних симптомів) та її тяжкості (факторів ризику); лікування до досягнення глибокої ремісії (клінічної, ендоскопічної) та нормалізації основних біомаркерів запалення (фекальний кальпротектин, С-реактивний білок); ретельний моніторинг в ремісії та своєчасна корекція терапії за її неефективності або виникнення побічних ефектів.

5-АСК вже майже 40 років успішно використовується в лікуванні загострень і з метою підтримки ремісії НВК легкого

та середнього ступеня тяжкості, а це відзначається у близько 60% пацієнтів. 5-АСК має високий профіль безпеки і може застосовуватися у дітей, вагітних і під час грудного вигодовування. Недостатня ефективність 5-АСК, як правило, пов'язана з використанням субоптимальних доз, відмовою від застосування ректальних форм, недостатньою тривалістю прийому під час загострення (тільки до поліпшення симптомів, але не до ендоскопічної ремісії) та нерегулярним прийомом.

Основні положення щодо оптимізації лікування пацієнтів із легким і середньотяжким НВК дуже чітко викладені в рекомендаціях Американської гастроентерологічної асоціації (2019). Так, необхідно використовувати оптимальні пероральні дози (високі дози 5-АСК більш ефективні, ніж низькі); при дистальних колітах ректальні форми ефективніші за пероральні; при поширених колітах ефективність лікування вища при поєднанні ректальних і пероральних форм (ректальні форми необхідно застосовувати і в період ремісії); за неефективності або непереносимості 5-АСК призначають будесонід.

Недотримання цих загальних правил може призводити до невинуватної ескалації лікування. Тому перед ескалацією лікування важливо переконаватися в тому, що проведена терапія була оптимальною (доза, тривалість, шлях введення), а поточні симптоми є симптомами активного ЗЗК, і розглянути всі альтернативні діагнози як маску ЗЗК (функціональні симптоми, інфекції, в тому числі *Clostridium difficile* і цитомегаловірусна, прийом нестероїдних протизапальних препаратів, синдром надмірного бактеріального росту, мальабсорбція жовчних солей тощо).

Буденофальк®
Ректальна піна

Потужна протизапальна дія**
Швидке купірування симптомів**

Салофальк® гранули

Єдині гранули месалазину з інноваційною технологією подвійного вивільнення на основі оригінальної полімерної матриці

- Висока ефективність в індукції та підтримці ремісії у переважній більшості пацієнтів**
- Гарантована протизапальна дія протягом всього товстого кишечника та прямої кишки**
- Висока ефективність при проктосигмоїдиті: ремісія у 86% пацієнтів**

Виробник:
Dr. Falk Pharma GmbH (Німеччина)
www.dralfkpharma.de

Постачальник:
Альпен Фарма АГ (Швейцарія)
www.alpenpharma.com

Складові частини: Буденофальк® (месалазин) та Салофальк® (месалазин) є лікарськими засобами, які застосовують за призначенням лікаря. Буденофальк® (месалазин) та Салофальк® (месалазин) є лікарськими засобами, які застосовують за призначенням лікаря. Буденофальк® (месалазин) та Салофальк® (месалазин) є лікарськими засобами, які застосовують за призначенням лікаря.