

Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний кишечника

Губонина Ирина Владимировна
К.м.н., доцент 2^{ой} 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	Просмотров: 2509
Лечение болезни Крона. 2017 г.	Просмотров: 4707
Лечение больных язвенным колитом. 2017 г.	Просмотров: 4799
Лечение ахалазии кардии и кардиоспазма	Просмотров: 3022
Лечение пищевода Баррета	Просмотров: 3633
Лечение функциональной диспепсии. 2016 г.	Просмотров: 6048
Лечение желчнокаменной болезни	Просмотров: 6395
Лечение взрослых больных гепатитом В	Просмотров: 5763
Лечение дисфагии	Просмотров: 5185
Ведение пациентов с абдоминальной болью. 2015 г.	Просмотров: 8347

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
- Иммуно-супрессоры
- Глюкокортико-стероиды
- 5-амино-салицилаты

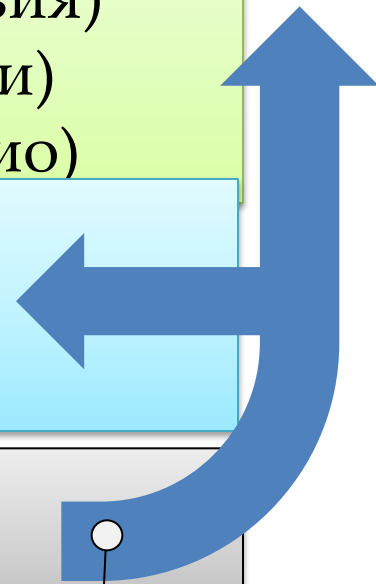
- Инфликсимаб (Ремикейд)
- Адалимумаб (Хумира)
- Цертолизумаб (Симзия)
- Голимумаб (Симпони)
- Ведолизумаб (Энтивио)

- Азатиоприн, 6МП
- Метотрексат
- Циклоспорин А

- Преднизолон
- Будесонид

- Месалазин
- Сульфасалазин

Гормональная зависимость
Гормональная
резистентность



Компоненты консервативного лечения ВЗК

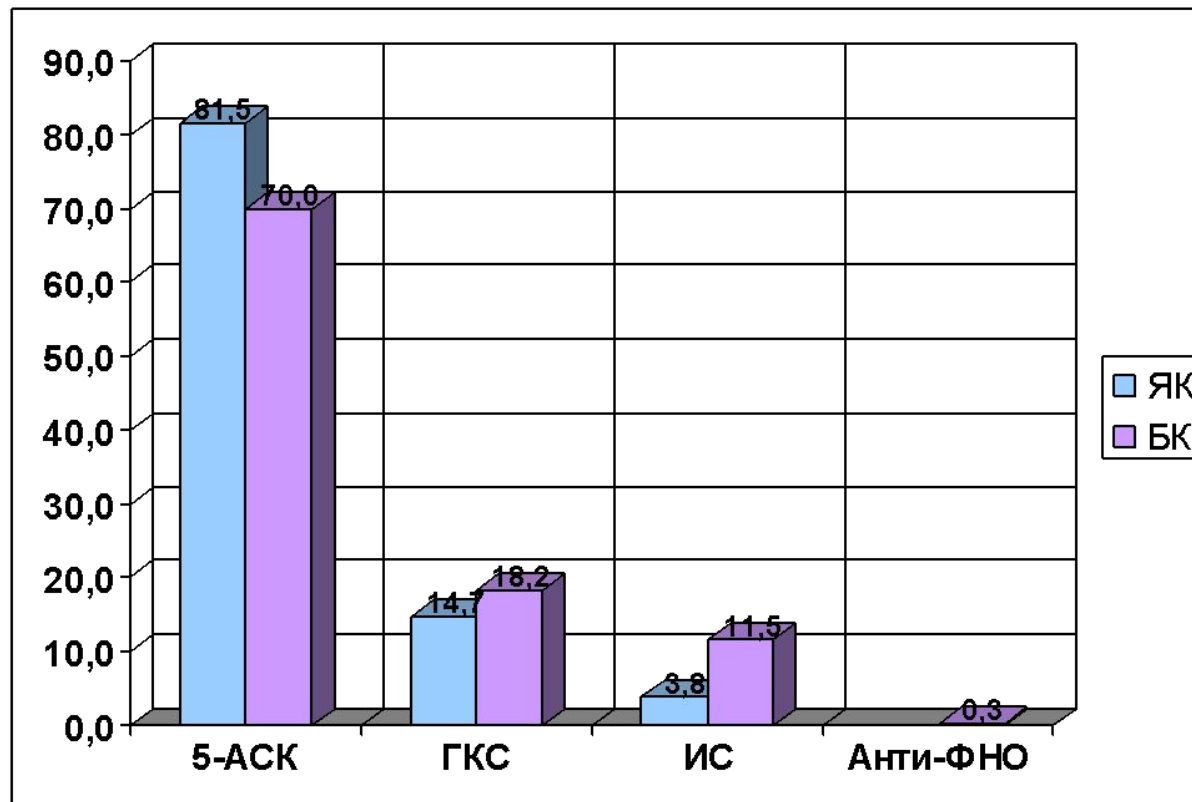
- **Патогенетическая терапия:**
 - ✓ Базовая терапия препаратами 5 АСК
 - ✓ Терапия резистентных и/или тяжелых форм:
 - Кортикостероидная терапия системно или местно,
 - Цитостатическая терапия,
 - Биологическая терапия
 - Антибиотикотерапия (для БК)

Компоненты консервативного лечения ВЗК

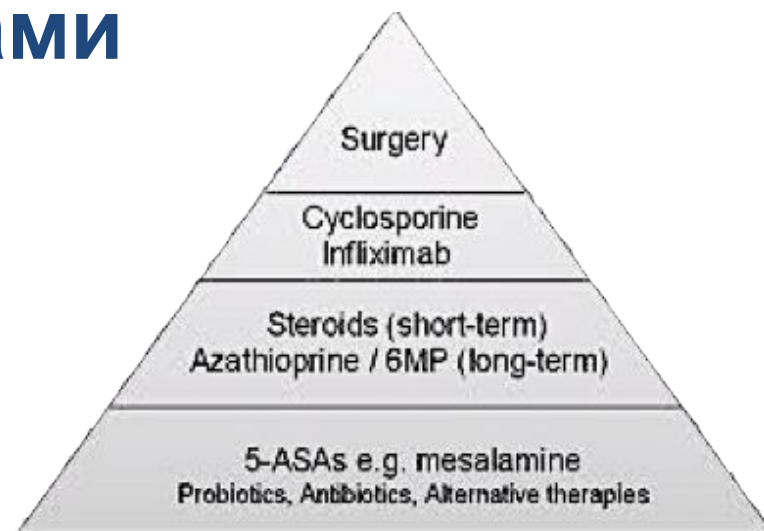
- **Симптоматическая терапия:**
 - ✓ Инфузионная терапия с целью детоксикации, коррекции белкового и водно-электролитного баланса
 - ✓ Противодиарейная терапия: антихолинэргические препараты, лоперамид
 - ✓ Восполнение дефицита Fe, Ca, фолиевой кислоты, белка
 - ✓ Нутритивная поддержка

**САЛИЦИЛАТЫ
(СУЛЬФАСАЛАЗИН,
МЕСАЛАЗИН)**

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



Эволюция базисной терапии месалазинами



1932.

сульфасалазин

1978.

месалазин - терапевтически
активный компонент

сульфапиридин - токсичный компонент, для
доставки месалазина в толстую кишку

1985.

рН-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 фармпрепаратов 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 pH-независимым 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



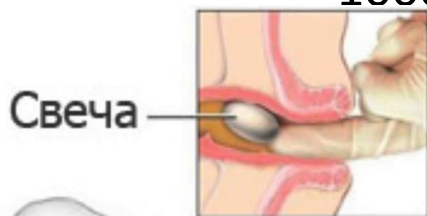
Свечи
Салофальк
(месалазин)

- 500 мг
- 250 мг
- Пентаса
- 1000 мг



Клизмы
Салофальк
(суспензия)

- 4 г (60мл)
- 2 г (30 мл)

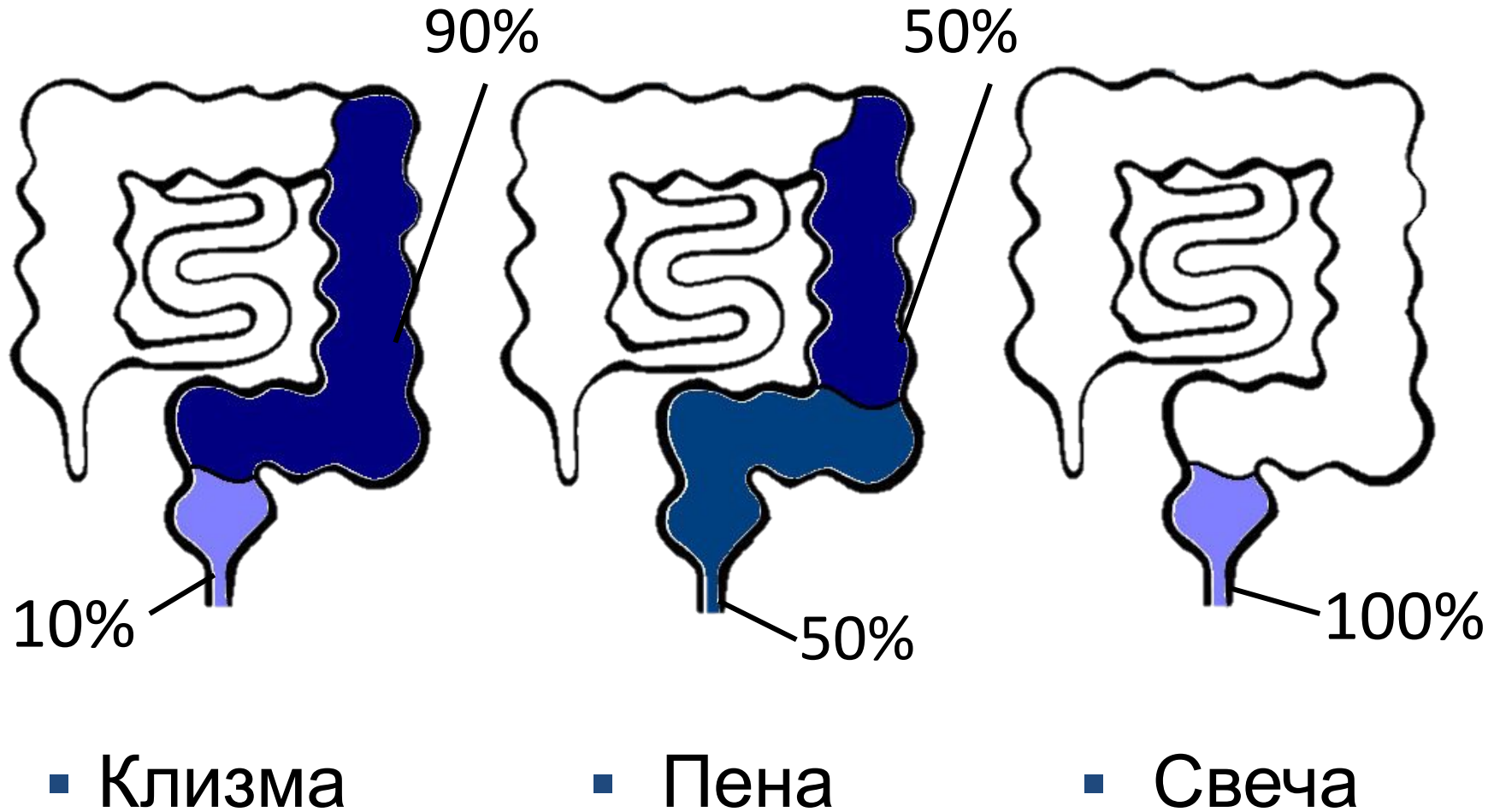


Ректальная пена
Салофальк

- 1 г/дозе



Распределение препарата при использовании ректальных лекарственных форм



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.

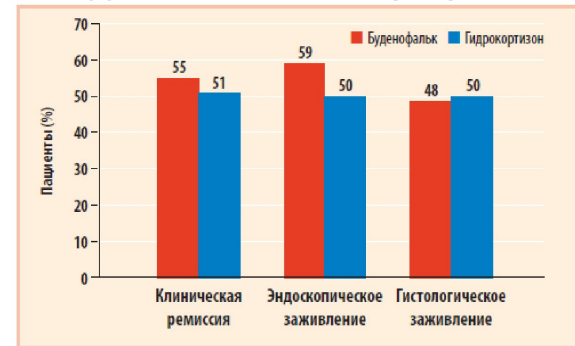
Буденофальк ректальная пена 2
мг/20 мл в сутки или пена с
гидрокортизоном 100 мг/15 мл в
сутки 8 недель.

Результаты:

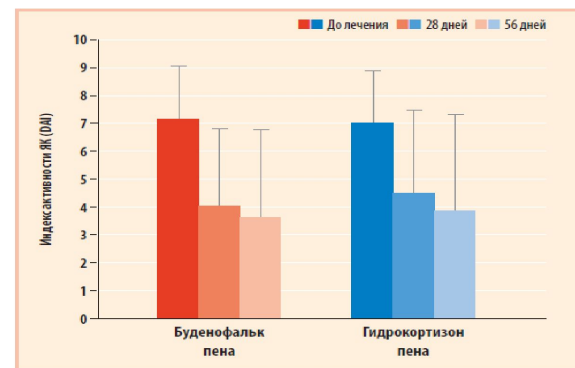
Буденофальк пена демонстрирует
равную эффективность с пеной
гидрокортизона в отношении
**клинической, эндоскопической
ремиссии, а также
гистологического заживления и
снижения индекса ЯК.**

*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

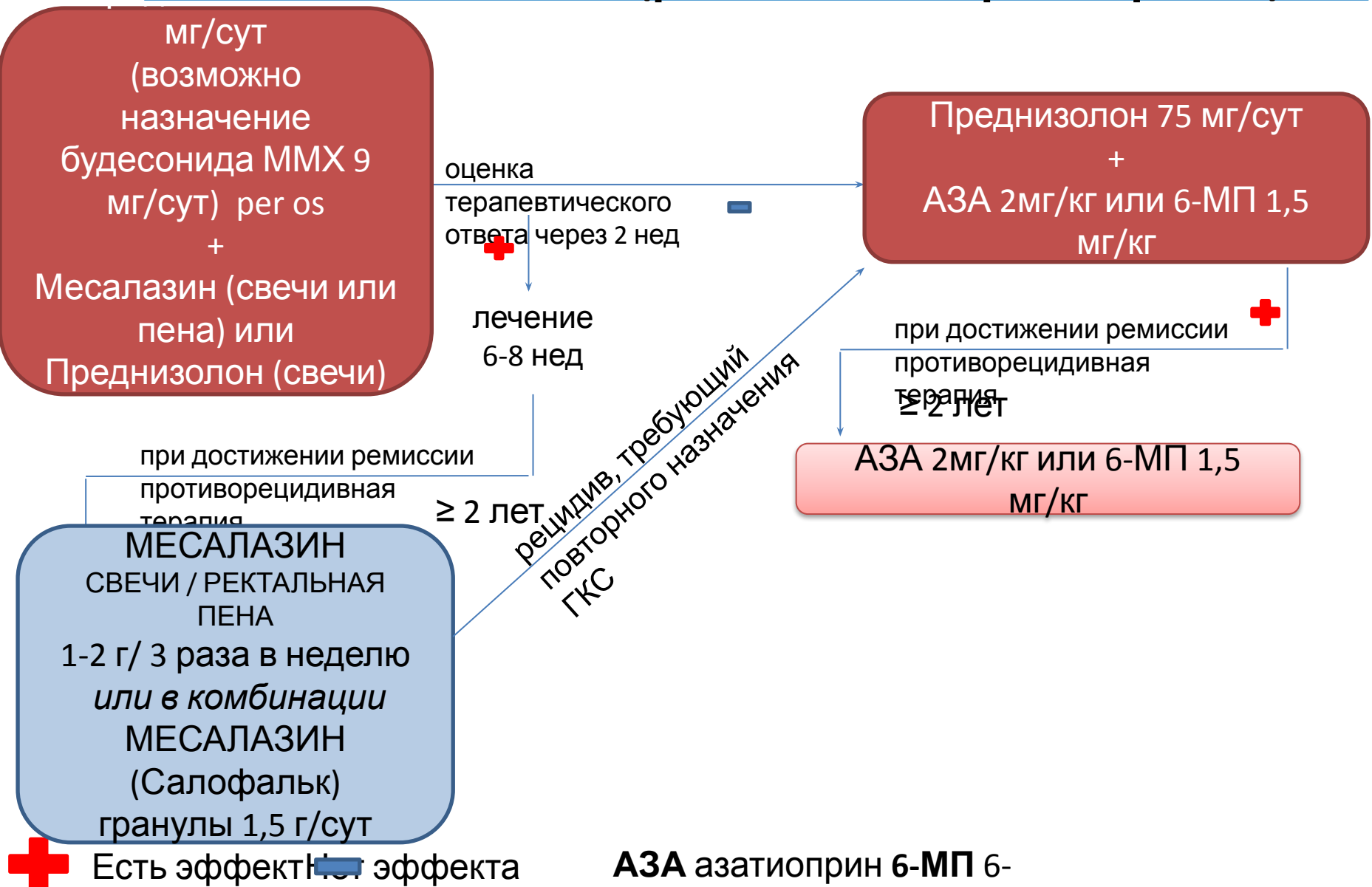


Значительное снижение индекса активности
язвенного колита (DAI) на фоне терапии пеной
Буденофалька и пеной гидрокортизона



КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА ПРОКТИТ

Тяжелое течение (развивается крайне редко)



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 ≥ 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



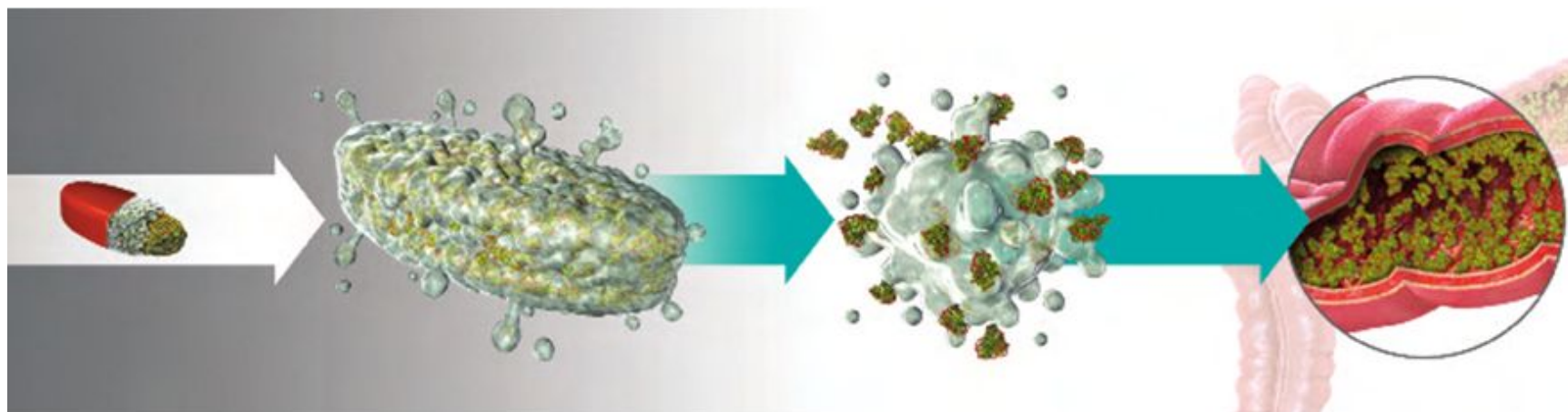
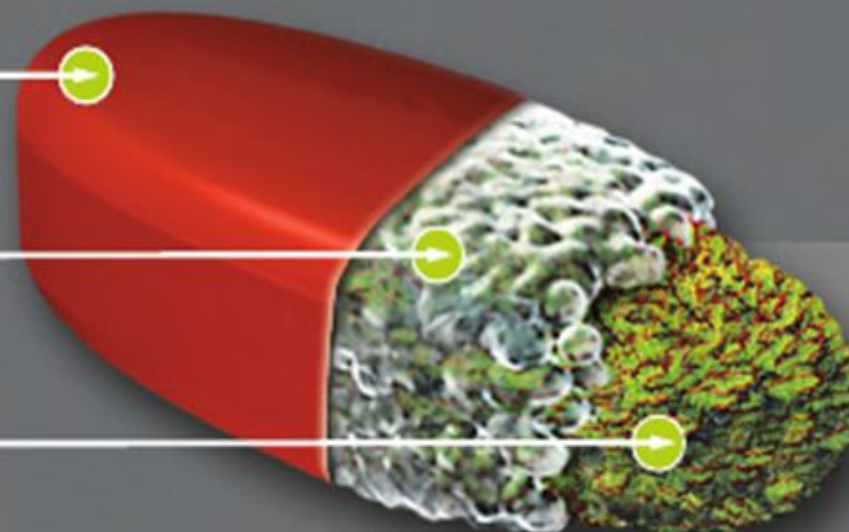
Есть эффект

АЗА азатиоприн **6-МП** 6-

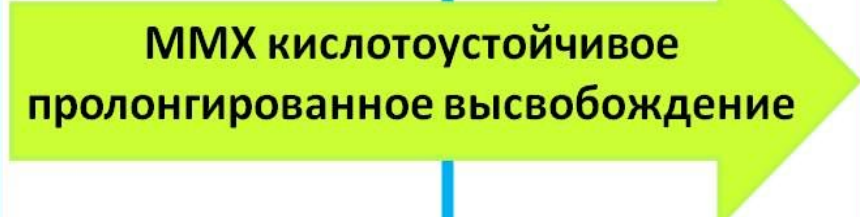
Полимерная оболочка,
разрушающаяся при $\text{pH} > 7$

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

Липофильная матрица, обеспечивающая
гидрофобную среду



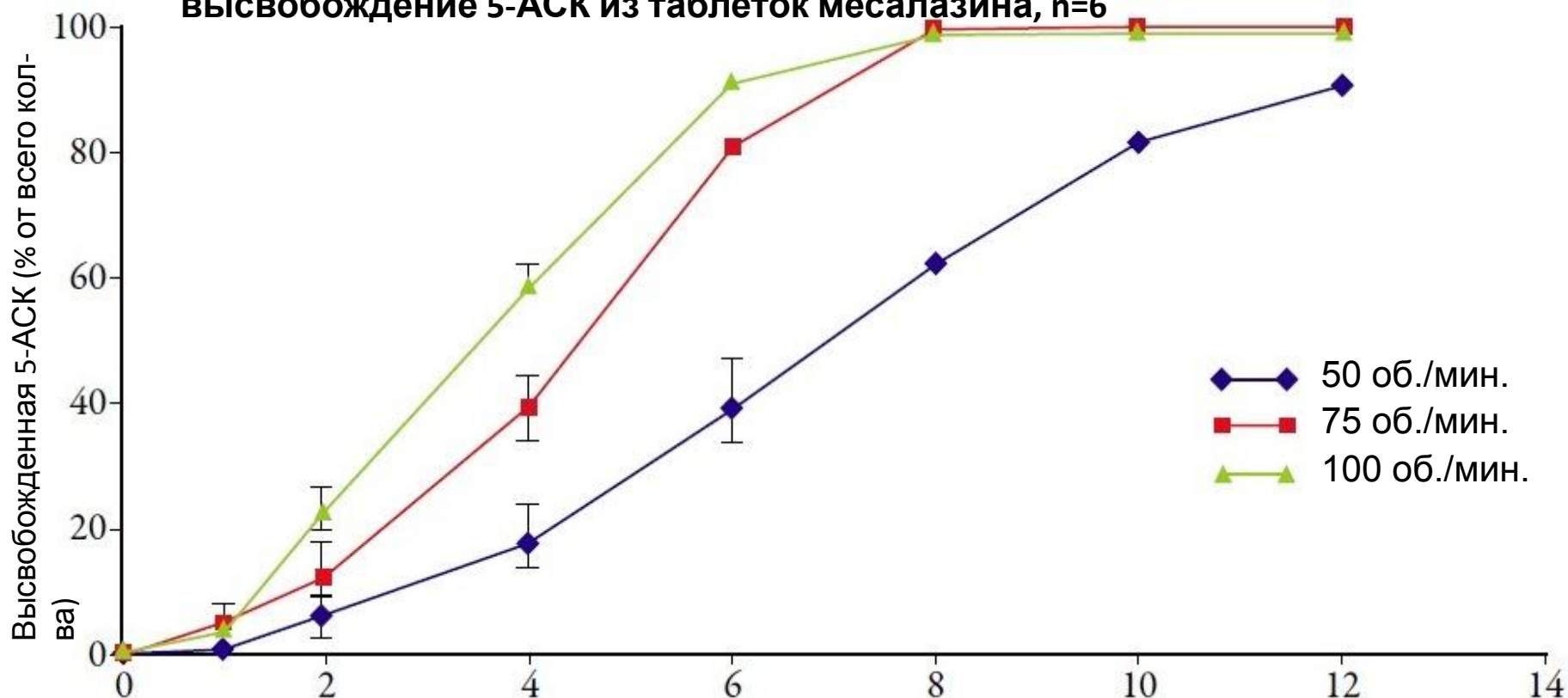
Максимальное содержание месалазина в таблетке (1,2 г) – минимальное количество таблеток однократно в сутки

	Утро	День	Вечер
Мезавант 2,4 г/сут однократно	 Обострение и поддержание ремиссии		
Мезавант 4,8 г/сут однократно	 Обострение		

•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

лечение
6-8 нед

при достижении ремиссии
противорецидивная
терапия ≥ 2 лет

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

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

при достижении ремиссии
противорецидивная терапия ≥ 2 лет

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

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

2 недели

Инфликсимаб
+ АЗА или 6-
МП
Адалимумаб
Голимумаб
Ведолизумаб

при достижении ремиссии
противорецидивная терапия
 ≥ 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

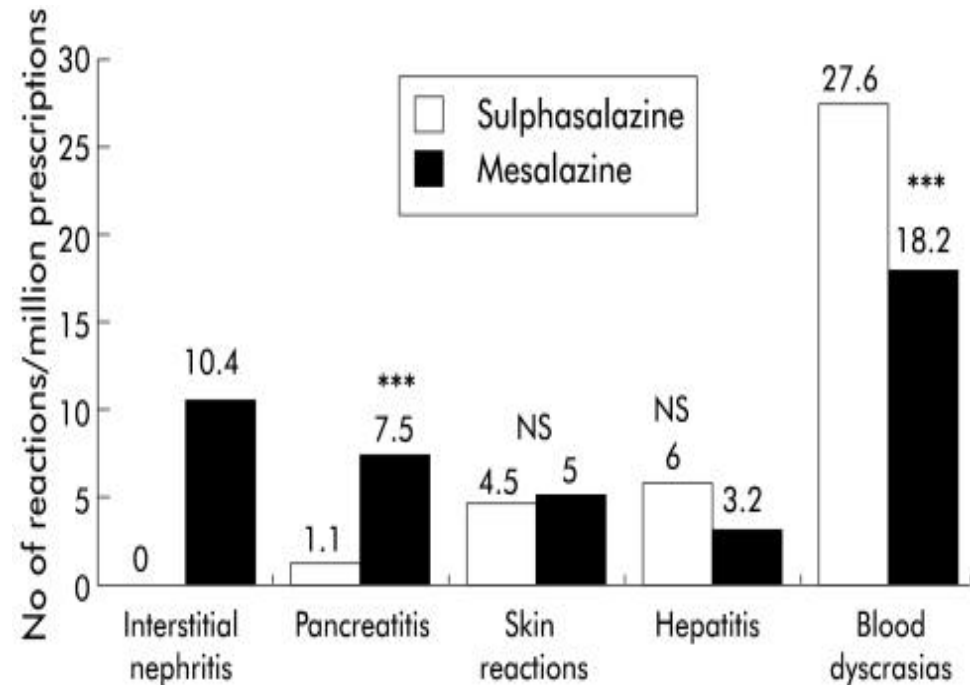
Рекомендованные дозы месалазина для поддерживающей терапии ЯК

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

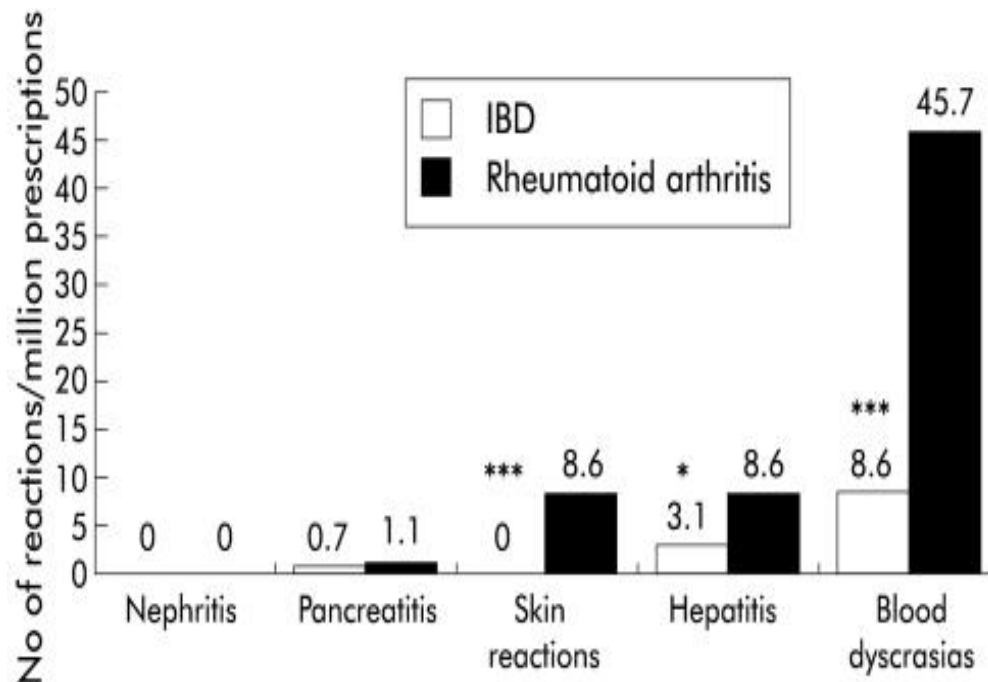
- Анализ комитета по безопасности медикаментов в Великобритании 1991-1998 гг
- В анализ вошли **4,7 миллионов** случаев приема **сульфасалазина**
2,8 миллиона случаев приема **месалазина**
- Пациенты с ВЗК и ревматоидным артритом
- Частота оценивалась как
Серьезные нежелательные явления на 1 миллион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

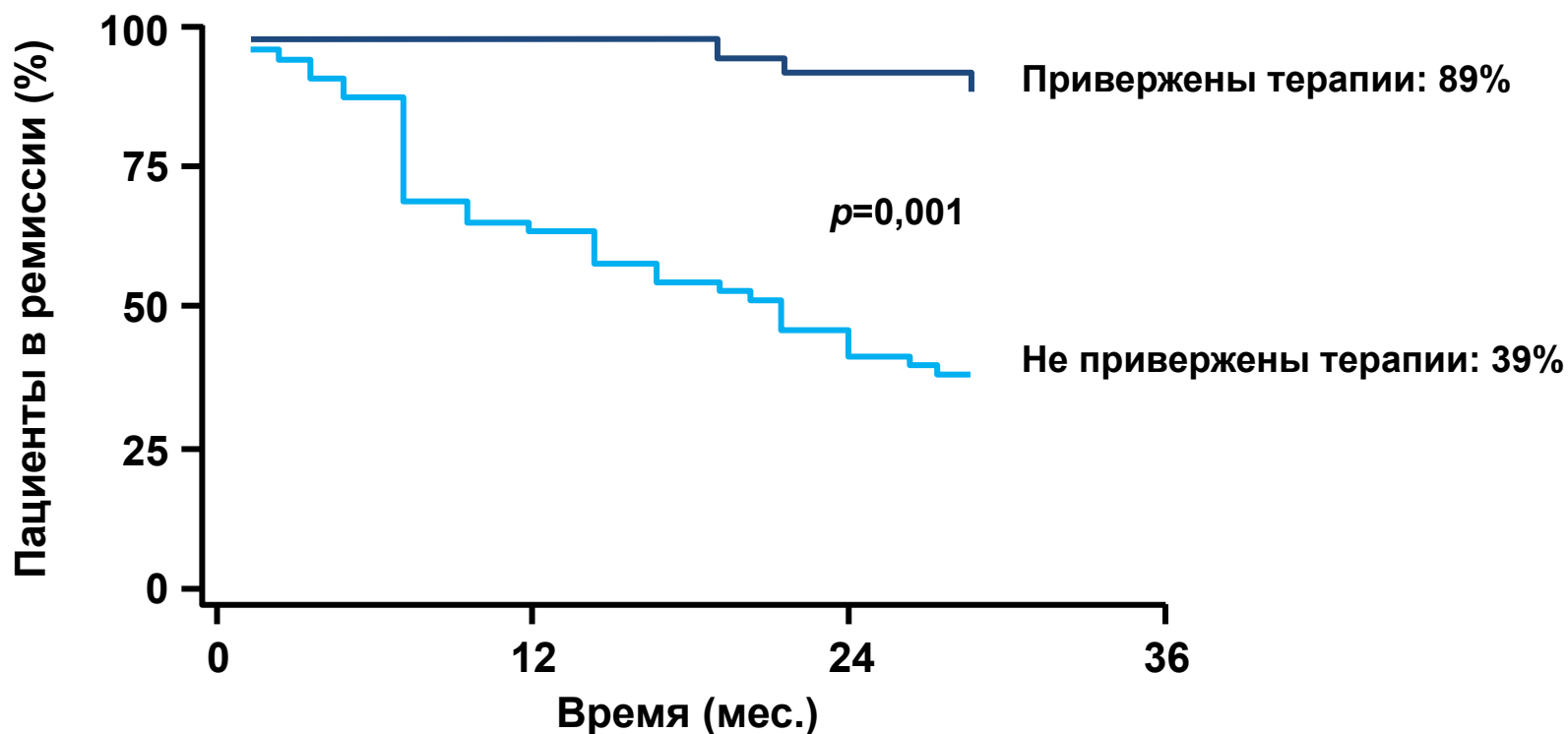
Серьезные нежелательные реакции при использовании сульфасалазина и месалазина

- 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

лечение
6-8 нед

при достижении ремиссии
противорецидивная
терапия ≥ 2 лет

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

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

при достижении ремиссии
противорецидивная терапия ≥ 2 лет

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

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

2 недели

Инфликсимаб
+ АЗА или 6-
МП
Адалимумаб
Голимумаб
Ведолизумаб

при достижении ремиссии
противорецидивная терапия
 ≥ 2 лет

Биологическая
терапия



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 Кокрановским 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 абсорцию и дальнейшую фармакокинетику пероральных ГКС.

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

лечение
6-8 нед

при достижении ремиссии
противорецидивная
терапия ≥ 2 лет

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

Преднизолон 60 мг/сут р/с
или Будесонид ММХ 9
МГ
+
АЗА 2-2,5 мг/кг или 6-МП 1,5

2 недели

Снижение ГКС

Инфликсимаб
+ АЗА или 6-
МП
Адалимумаб
Голимумаб
Ведолизумаб

при достижении ремиссии
противорецидивная терапия ≥ 2 лет

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

при достижении ремиссии
противорецидивная терапия
 ≥ 2 лет

Биологическая
терапия



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

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

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 **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

при достижении ремиссии
противорецидивная
терапия **≥ 2 лет**

отменой
12 недель

АЗА 2мг/кг

Терапия спасения



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

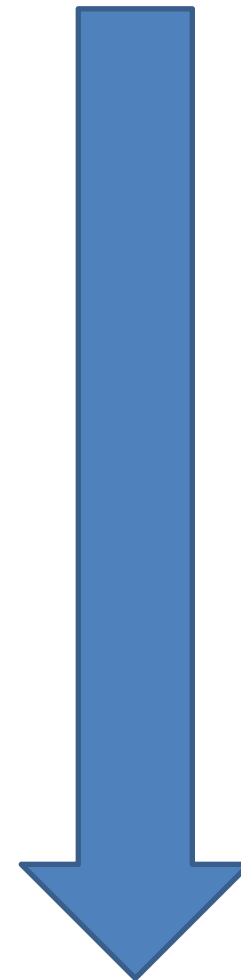
стул ≥4 /сут + минимальные признаки интоксикации (ЧСС ≤90 уд/мин, t≤37,5°C, Hb ≥105 г/л, СОЭ ≤30 мм/ч)

Тяжелый

стул >6/сут + ЧСС >90 уд/мин, t>37,5°C, Hb <105 г/л, СОЭ > 30 мм/ч)

Сверхтяжелый

стул >10/сут, нарастающее падение гемоглобина, лихорадка выше 38°C, тяжелая гипопроотеинемия и электролитные сдвиги, высокий СРБ



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

Критерии Truelove-Witts	Частота колэктомии (N = 294)
Диарея с кровью >6 раз/сутки + • ЧСС > 90 уд./мин или • Температура >37,8 С или • Гемоглобин <10,5 г/дл или • СОЭ >30 мм/ч	
+ 1	9% (11/129)
+ 2	31% (29/94)
+ 3	48% (29/60)
+ 4	45% (5/11)

Адаптировано из Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, Travis SP, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. J Crohns Colitis 2010;4(4):431-437;

Sobrado CW, Sobrado LF. ABCD Arq Bras Cir Dig 2016;29(3):201-205.

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 дозы (**гормонорезистентность**)
- **Обострение в течение 3 месяцев** после отмены/ снижения дозы стероидов (**гормонозависимость**)
- и/или **Неэффективность иммуносупрессоров**

Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных болезнью Крона, 2017

Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом, 2017

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 Язвенный колит у взрослых и детей
Голimumаб	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 Язвенный колит у взрослых
Цертолизумаба 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

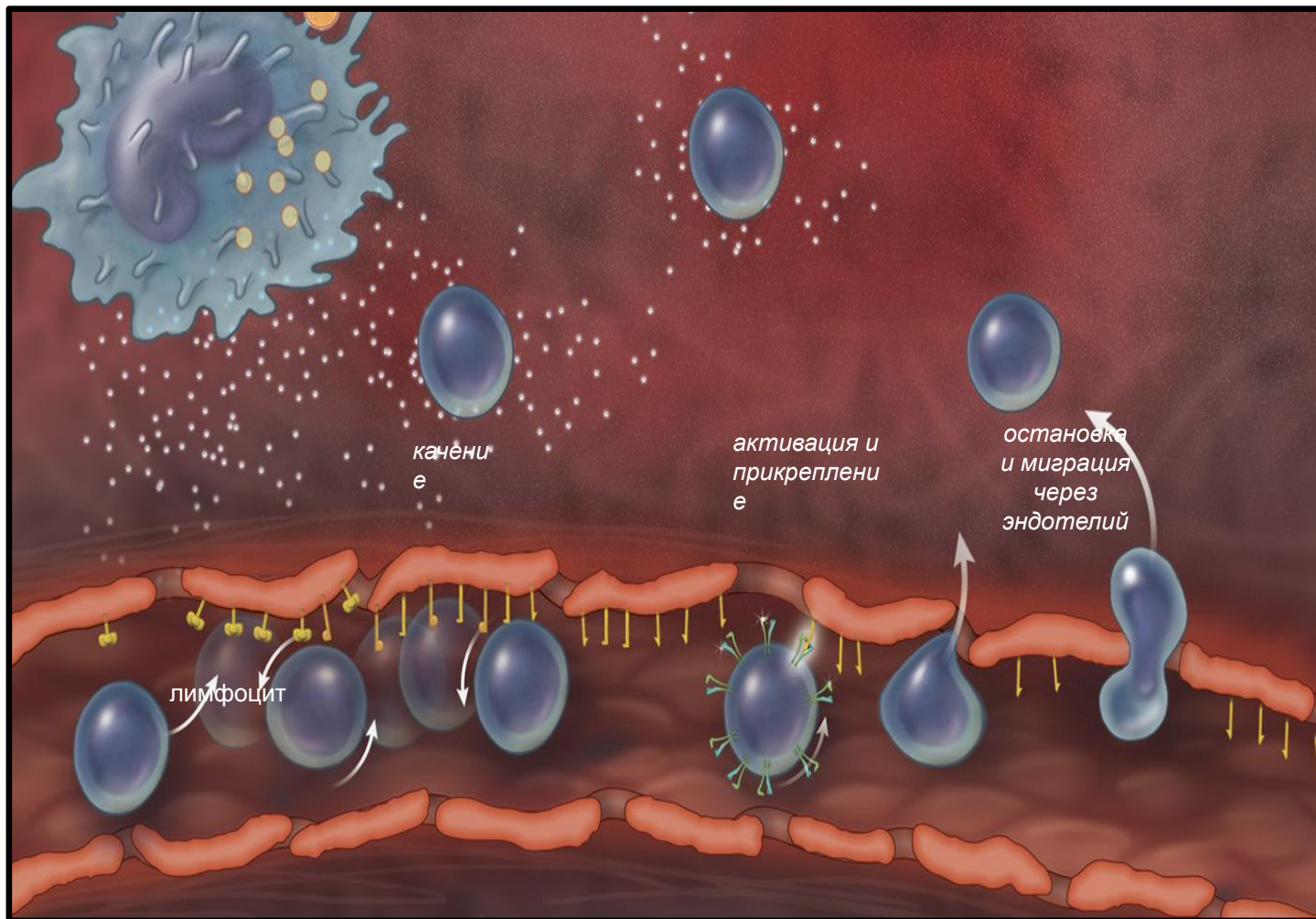
- С июня 2016 в РФ зарегистрирован новый препарат для лечения ВЗК у взрослых –

- **Ведолизумаб**

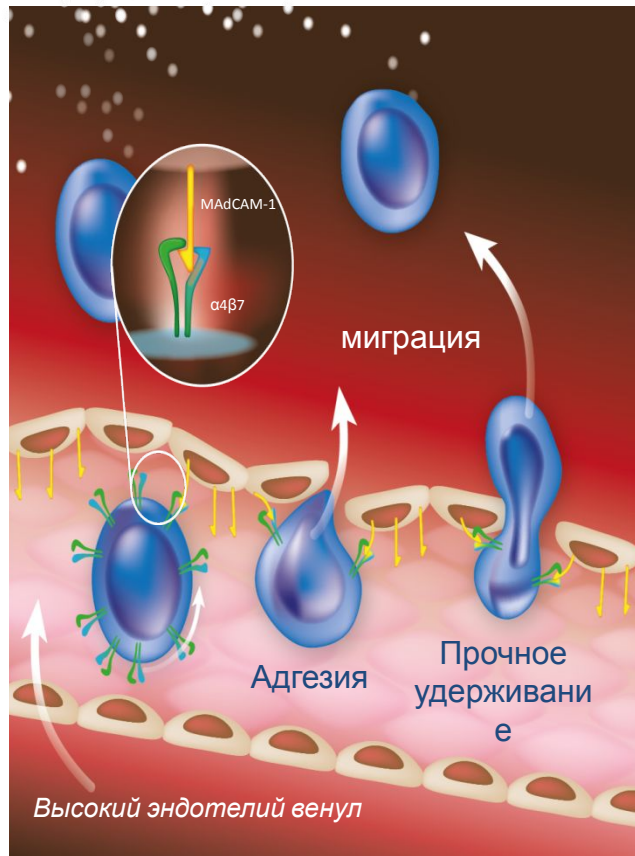
представляет собой гуманизированный иммуноглобулин (Ig) G1, мАТ против человеческого лимфоцитарного интегрин $\alpha_4\beta_7$

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 кишечника¹⁻².

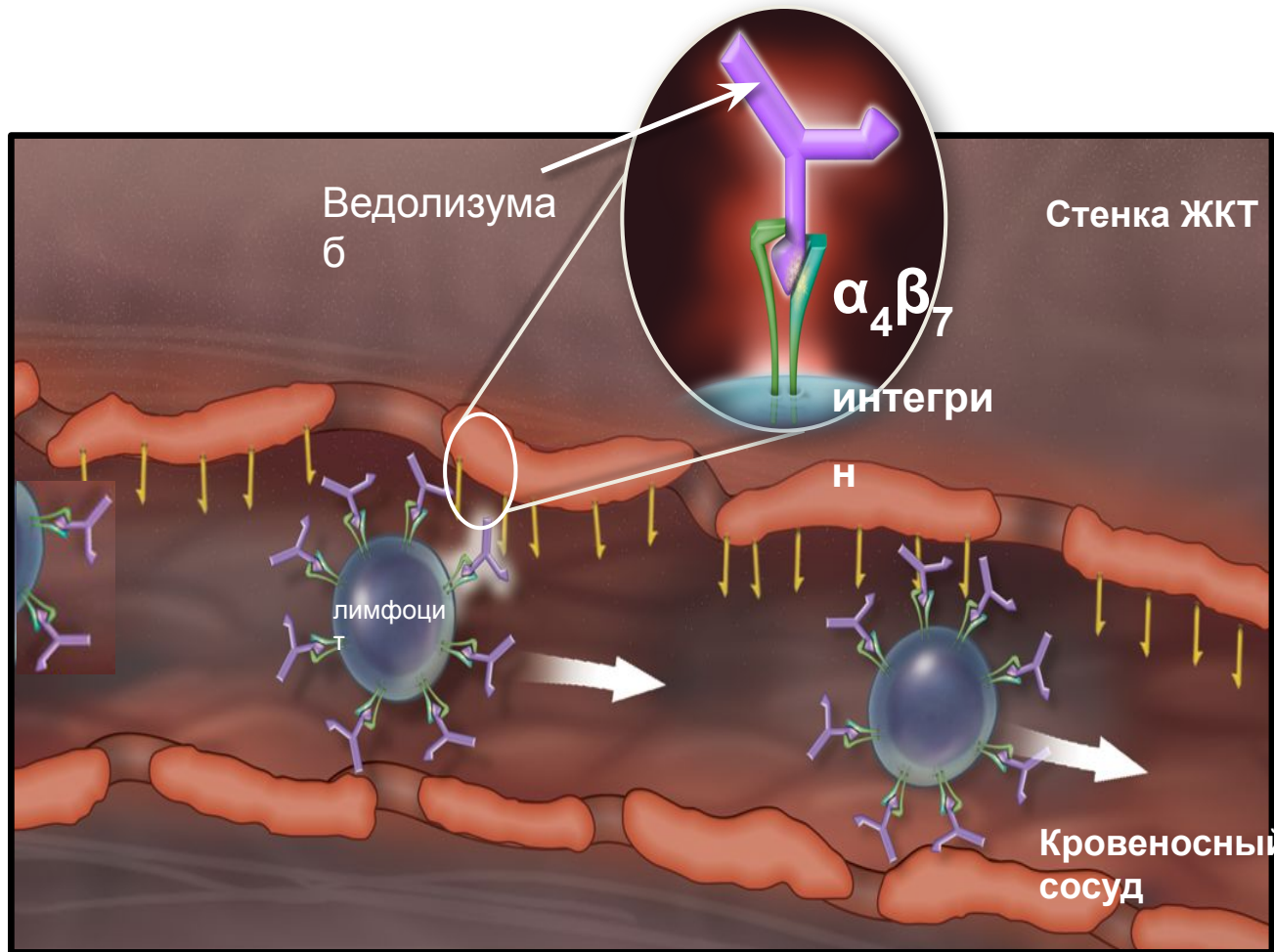


Сокращения: MAdCAM-1 — молекула клеточной адгезии слизистой оболочки адрессин-1, ВЗК- воспалительные заболевания кишечника, ЖКТ- желудочно- кишечный тракт

- **$\alpha 4\beta 7$ 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 ^{1,2}
- Консистенция стула - полуоформленная или жидкая
- Объем каловых масс 700 мл в сутки²
– 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

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!

