

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІВ

## Неспецифічний виразковий коліт

### Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (вибрані положення)

#### СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АСК	аміносаліцилова кислота
АС	анкілозуючий спондиліт
АХЗ	анемія хронічного захворювання
ВК	виразковий коліт
ВЕ	вузликова еритема
ВТЕ	венозна тромбоемболія
ГП	гангренозна піодермія
ЕРХПГ	ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія
ЗДА	залізодефіцитна анемія
ЗЗК	запальні захворювання кишечника
ІАА	ілеоанальний анастомоз
ІАП	індекс активності паучити
ІЕН	інтраепітеліальна неоплазія
КД	клінічне дослідження
КРК	колоректальна карцинома
КТ	комп'ютерна томографія
ЛЕ	легенева емболія
ЛЗ	лікарський засіб
МРХПГ	магніто-резонансна холангіопанкреатографія
НПЗП	нестероїдні протизапальні засоби
ПКП	позакишкові прояви
ПСХ	первинний склерозуючий холангіт
СЕ	стимулятори еритропоезу
СКГЕ	середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах
СО	середній об'єм еритроцитів E
СПР	синдром подразненого резервуара
СРБ	C-реактивний білок
ТГВ	тромбоз глибоких вен
УЗД	ультразвукове дослідження
ЧКТ	червоні кров'яні тільця
ІДНС	інтраепітеліальна дисплазія низького ступеня
ІДВС	інтраепітеліальна дисплазія високого ступеня
(Тсф)	трансферин
(РТсф)	трансферинові рецептори

Розробка Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги за темою «Неспецифічний виразковий коліт» є надзвичайно важливим завданням, яке виконується в рамках мультидисциплінарної програми надання медичної допомоги та здійснюється на основі доказів ефективності втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання, що викладені в даній адаптованій клінічній настанові **Ulcerative colitis (CG166), Management in adults, children and young people. NICE (UK), 2013**

#### Введення

Виразковий коліт є найпоширенішим типом запального захворювання кишечника. Частота захворювання у Великобританії складає близько 10 на 100 000 осіб на рік, і загальна поширеність приблизно 240 на 100 тисяч осіб. У Великобританії це становить близько 146 тисяч осіб з діагнозом виразковий коліт. Причина виразкового коліту невідома. Він може розвинути у будь-якому віці, але пік захворюваності припадає на 15–25 років. Другий пік захворювання, але нижчий за чисельністю, припадає на 55–65 років.

Виразковий коліт зазвичай вражає пряму кишку і в різному ступені – відділи товстої кишки проксимальніше прямої кишки. Запалення прямої кишки має назву проктит, запалення прямої і сигмоподібної кишки – проктосигмоїдит. Запалення товстої кишки дистальніше селезінкового вигину має назву лівобічного коліту. Розповсюдження запалення товстої кишки проксимальніше селезінкового вигину, де бере участь вся товста кишка, має назву панколіт. Симптоми активного захворювання або рецидиву включають кривавий пронос, позиви до дефекації і біль у животі.

Виразковий коліт – захворювання, що триває впродовж життя та пов'язане з ускладненням соціально-психологічного добробуту людини, особливо якщо моніторинг недостатній. Як правило, виразковий коліт – це захворювання з періодами загострення та ремісії.

**Коментар робочої групи:** у 2013 році в Україні зареєстровано 9 421 випадок захворювань на ВК (20,8 на 100 000 населення). Відмічається тенденція до росту числа тяжких, резистентних до лікування форм хронічних запальних захворювань кишечника, ускладнень та оперативних втручань, що призводять до інвалідизації пацієнтів молодого, працездатного віку (Степанов Ю. М., Бойко Т. Й. 2014) (ЕССО). Усе це, в свою чергу, зумовлює значні економічні витрати, пов'язані з доглядом, лікуванням та реабілітацією пацієнтів.

#### Лікування виразкового коліту в стадії активного перебігу

##### 5.2. Методи лікування в залежності від локалізації та активності перебігу захворювання

###### 5.2.1. Проктит

#### ПОЛОЖЕННЯ ЕССО 5А

Перевага надається застосуванню одного 1 г супозиторія месалазину в день при початковому лікуванні проктиту легкої або помірної активності [EL 1b, RGA]. Замість супозиторіїв можна застосовувати клізми із пінною суспензією месалазину

[EL1b, RG B]. Доставка активних речовин у пряму кишку є більш ефективною при застосуванні супозиторіїв, до того ж, лікування із застосуванням супозиторіїв легше переноситься хворими [EL3, RG C]. Комбінація препаратів месалазину для місцевого застосування із пероральним прийомом месалазину або місцевим застосуванням стероїдних препаратів дає кращий ефект, ніж прийом кожного із зазначених препаратів окремо. Така схема розрахована на більш інтенсивне лікування [EL1b, RG B]. Пероральний прийом месалазину у монотерапії є менш ефективним [EL1b, RG B]. Рефрактерний проктит може потребувати лікування із застосуванням імуносупресорних препаратів та/або біологічних препаратів [EL4, RG C].

При коліті активного перебігу із ураженням переважно прямої кишки препаратом першої лінії є месалазин для місцевого застосування (5ASA). Систематичний огляд результатів клінічних досліджень методів лікування проктиту та лівостороннього коліту, наявних у Кокранівській базі, підтверджує більшу, порівняно із плацебо, ефективність цього виду лікування, яке приводить до поліпшення симптомів, а також кращих результатів ендоскопічного та гістопатологічного дослідження, і дозволяє досягти ремісії [10]. Узагальнене співвідношення шансів для симптоматичної ремісії дорівнювало 8,3 (8 досліджень, 95 % КІ 4,28 до 16,12;  $p < 0,00001$ ), для ендоскопічно підтвердженої ремісії – 5,3 (7 досліджень, 95 % RS 3,15 до 8,92;  $p < 0,00001$ ), та для гістопатологічно підтвердженої ремісії – 6,3 (5 досліджень, 95 % ДІ 2,74 до 14,40;  $p < 0,00001$ ). У хворих на проктит застосування клізм є більш доречним, оскільки вони діють безпосередньо на місце локалізації запалення (після 4 годин у прямій кишці виявляються лише 40 % залишків пінної суспензії та 10 % залишків рідкої суспензії) [11]. При перевищенні денної дози месалазину для місцевого застосування (1 г) дозозалежного ефекту не спостерігається. Ефективне як одноразове застосування супозиторію, так і розділена на декілька прийомів загальна денна доза [12, 13].

Місцеве застосування месалазину більш ефективне, ніж стероїдних препаратів, як при оцінці симптоматичної ремісії (відношення шансів 2,42, 95 % КІ 1,72–3,41), так і при ендоскопічно підтвердженій (відношення шансів 1,89, 95 % КІ 1,29–2,76) та гістологічно підтвердженій ремісії (відношення шансів 2,03, 95 % КІ 1,28–3,20) [14]. Результати цього мета-аналізу були підтверджені при систематичному огляді Кокранівської бази [8]. Отже, стероїдні препарати місцевого застосування призначені для терапії другої лінії у хворих з непереносимістю месалазину [15].

Застосування месалазину для місцевого лікування є більш ефективним при проктиті, ніж пероральна монотерапія месалазином [16]. Втім, під час пероральної монотерапії месалазином, доза у 3,6 г препарату із рН-залежною кривою вивільнення мала більший ефект, ніж менші дози препарату або прийом плацебо [17]. У пацієнтів з локалізацією ураження менше 50 см від анального кільця поєднання перорального прийому та місцевого застосування месалазину здається більш ефективним, ніж монотерапія кожним з цих препаратів [18]. КД щодо вивчення комбінованого режиму терапії при проктиті не проводилося. Також ефективне поєднання месалазину для місцевого застосування та стероїдних препаратів для місцевого застосування:

комбіновані клізми із вмістом бекламетазону дипропіонату (3 мг) та месалазину (2 г) дають більш клінічно, ендоскопічно та гістологічно виражений ефект, ніж при місцевій монотерапії [19]. При відсутності ефекту терапії із застосуванням месалазину для перорального прийому або місцевого застосування та кортикостероїдних препаратів місцевого застосування, до схеми лікування слід включити пероральний прийом преднізолону. Лікування рефрактерного проктиту розглядається у Розділі 1.2.2.

### 5.2.2. Лівобічний коліт

#### ПОЛОЖЕННЯ ЕССО 5В

На початку лівобічного виразкового коліту активного легкого або помірного перебігу призначають клізми із вмістом месалазину (5-аміносаліцилова кислота) 1 г/день (EL1b, RG B) у комбінації з месалазином для перорального прийому (>2 г/день) (EL1a, RG A). Місцева монотерапія лише кортикостероїдними препаратами або месалазином (EL1b, RG B), так само як і монотерапія із застосуванням месалазину для перорального прийому (EL1a, RG A) є менш ефективною, ніж комбінована терапія препаратами месалазину для перорального прийому та для місцевого застосування. Серед препаратів місцевого застосування більш ефективним є месалазин, ніж кортикостероїдні препарати (EL1a, RG A). Ефективним є як одноразовий прийом месалазину, так і розділена на декілька прийомів загальна денна доза (EL1b, RG A). Якщо при лікуванні месалазином відсутня позитивна динаміка, слід призначити прийом кортикостероїдних препаратів системної дії (EL1b, RG C). Лівобічний коліт тяжкого перебігу, зазвичай є показанням для госпіталізації та проведення системної інтенсивної терапії (EL1b, RG B).

Незважаючи на те, що у терапевтичних дослідженнях коліту легкого або помірного перебігу брали участь пацієнти з ураженням різних ділянок кишечника (окрім проктиту), існують переконливі докази щодо ефективності як перорального, так і місцевого застосування месалазину при лівобічному коліті у порівнянні із плацебо [10, 20]. Комбінація препаратів месалазину для перорального прийому та місцевого застосування є лікуванням першої лінії при лівобічному коліті помірно активного перебігу [15]. Подібна стратегія лікування була об'єктом вивчення клінічного дослідження за участю 60 пацієнтів із дистальним колітом; результати дослідження показали більш швидку дію та більшу ефективність комбінованої терапії, у порівнянні із монотерапією препаратами для перорального прийому або місцевого застосування [18]. На користь застосування комбінованої пероральної та місцевої терапії месалазином при лівобічному коліті також свідчать результати, отримані під час дослідження ефективності комбінованої терапії при поширеному коліті [21]. До того ж, існують докази більш високого накопичення 5-аміносаліцилової кислоти у слизовій оболонці прямої кишки внаслідок місцевої терапії, порівняно із пероральною [22], що пов'язано з кращими клінічними наслідками [22, 23].

Ефективність клізм із пінною суспензією месалазину не нижча за ефективність клізм із рідкою суспензією [24], тож оби-

два види клізм можуть у рівній мірі застосовуватись для прискорення ремісії при лівобічному коліті. Ефективність клізм малого об'єму також не нижча за ефективність клізм великого об'єму при лівобічному коліті, до того ж, клізми малого об'єму можуть краще переноситися пацієнтами [25]. Хоча результати декількох мета-аналізів підтвердили більшу ефективність 5-аміносаліцилової кислоти при місцевому (ректальному) застосуванні, порівняно з кортикостероїдними препаратами [10, 14], нещодавно проведений мета-аналіз трьох клінічних досліджень свідчить щодо однакової ефективності беклометазону дипропіонату та 5-аміносаліцилової кислоти при ректальному застосуванні [26].

Більша ефективність перорального прийому месалазину у порівнянні з пероральним прийомом сульфосалазину (співвідношення шансів 0,83, 95 % довірчий інтервал 0,60 – 1,13 на позначення клінічного вираженого покращення або ремісії) не доведена, втім, месалазин краще переноситься хворими [27]. Під час попереднього систематичного огляду 9 плацебо-контрольованих досліджень ефективності перорального прийому препаратів аміносаліцилової кислоти при виразковому коліті активного перебігу було встановлено, що сукупна частота ремісії становить лише 20 % [28].

Втім, відтоді було опубліковано результати та факторний аналіз [31] ще декількох додаткових плацебо-контрольованих досліджень багатоматричної форми месалазину для лікування виразкового коліту легкого та помірного перебігу [29, 30]. Серед 626 учасників цих досліджень після 8 тижнів лікування спостерігався 40 % рівень ремісії, причому у 32 % учасників спостерігалось загоєння слизової оболонки. Важливо зазначити, що саме під час цих досліджень вперше було доведено, що дозування один раз на день має ту ж саму ефективність для прискорення ремісії при виразковому коліті легкого або помірного перебігу, що й еквівалентна загальна доза, розділена на два прийоми [30].

Це було також доведено під час проведення подвійного сліпого рандомізованого дослідження із подвійним плацебо контролем з метою вивчення ефективності одноразового прийому 3 г месалазину (у гранулах) в день, порівняно із розділенням цієї дози на три прийоми в день (по 1 г) [32]. Насправді, на 8 тижні дослідження у групі із 197 учасників, хворих на лівобічний коліт, клінічна ремісія спостерігалась у більшій кількості пацієнтів, ніж в групі розділеної загальної дози (86 % порівняно із 73 %;  $p=0,0298$ ). Отже, пацієнтам із лівобічним колітом показаний однократний денний прийом месалазину. Потенційний додатковий ефект від поєднання однократного перорального прийому месалазину та клізми із месалазином під час клінічних досліджень не вивчався.

Мета-аналіз прийому месалазину для лікування виразкового коліту активного перебігу підтверджує припущення [27, 33] про наявність залежності між дозою месалазину та ефективністю: для прискорення ремісії доза  $\geq 2$  грам/день є більш ефективною, ніж  $< 2$  грам/день (відносний ризик = 0,91; 95 % довірчий інтервал 0,85 – 0,98) [20]. Додатковий клінічний ефект від прийому доз вище 2 грамів/день вивчався під час дослідження ASCEND II за участю 268 пацієнтів із захворюванням помірно

активного перебігу, у половини з яких ураження обмежувалося дистальними відділами товстої кишки [33]. У групі, учасники якої приймали препарат у дозі 4,8 г, відповідь на лікування була вищою (71,8 %), ніж у групі прийому препарату в дозі 2,4 г (59,2 %) ( $p=0,036$ ), хоча частота ремісії була на рівні 20,2 % та 17,7 % відповідно (клінічно незначна) [33]. На 6 тижні дослідження загоєння слизової оболонки також частіше спостерігалось у групі підвищеної (4,8 г/день) дози [34]. Результати дослідження ASCEND III довели не меншу ефективність та безпечність прийому 4,8 грам месалазину на день у вигляді пігулки у 800 мг порівняно із 2,4 грам месалазину на день у вигляді пігулки у 400 мг; клінічну відповідь оцінювали на 6 тижні дослідження. Також результати дослідження вказують на переваги лікувальної схеми із використанням високих доз для досягнення ремісії (43 % у порівнянні з 35 %;  $p = 0,04$ ) [35]. Втім, існування додаткового ефекту від прийому вищої (4,8 г/день) дози месалазину порівняно із дозою 2,4 г/день, на 8 тижні не було підтверджене під час дослідження багатоматричної форми месалазину [30]. Тож рекомендований прийом месалазину у дозі щонайменше 2 г/день.

Рішення про початок терапії кортикостероїдними препаратами для перорального прийому у пацієнтів із легким та помірним перебігом лівобічного коліту залежить від терапевтичного ефекту, переносимості месалазину, побажань пацієнта та досвіду лікаря.

Потрібно надати консультацію пацієнту з приводу оптимального балансу між прискореною відповіддю на лікування та побічними ефектами від прийому кортикостероїдних препаратів. Для розрахування часу настання терапевтичного ефекту від перорального прийому месалазину можна користуватися результатами опорних клінічних досліджень (за участю пацієнтів як з поширеним, так і з лівобічним колітом). За результатами дослідження ASCEND II, середній час до припинення ректальної кровотечі дорівнював 9 дням в групі прийому 4,8 грамів месалазину на день, та 16 дням в групі прийому 2,4 г/день [33]. Аналогічно, у групі прийому 4,8 грамів багатоматричної форми месалазину на день проміжок часу до першого дня без ректальної кровотечі дорівнював 7 днів, хоча до настання повноцінної стійкої ремісії потребувалося лікування упродовж 37–45 днів [29, 30]. Комбінована терапія месалазином для перорального прийому і місцевого застосування прискорює припинення ректальної кровотечі, порівняно із пероральною монотерапією [21].

Отже, у разі погіршення симптомів, тривалості ректальної кровотечі упродовж більше ніж 10–14 днів або відсутності загального полегшення симптомів після 40 днів адекватної терапії слід розпочати додаткове лікування, яке зазвичай передбачає застосування кортикостероїдних препаратів для прийому усередину. Втім, наявні відомості, отримані під час відкритих досліджень, про те, що у значної частини пацієнтів, в яких на 8 тижні пероральної терапії месалазином терапевтичний ефект не спостерігався, досягнення клінічної ремісії можливе із застосуванням багатоматричної форми месалазину в дозі 4,8 г упродовж наступних 8 тижнів, незалежно від початкового режиму дозування [36].

### 5.2.3. Поширений виразковий коліт

#### ПОЛОЖЕННЯ ЕССО 5С

*Початкова терапія лівобічного виразкового коліту легкого або помірного перебігу передбачає пероральний прийом месалазину у дозі >2 г/день (EL 1a, RG A) одночасно із препаратом месалазину для місцевого застосування з метою прискорення настання ремісії та за умови нормальної переносимості (EL 1b, RG A). Ефективним є як одноразовий прийом 5-аміносаліцилової кислоти, так і розділена на декілька прийомів загальна денна доза (EL 1b, RG A). Якщо при лікуванні месалазином відсутня позитивна динаміка, слід призначити прийом кортикостероїдних препаратів системної дії (EL 1b, RG C). Поширений коліт тяжкого перебігу зазвичай є показанням для госпіталізації та проведення системної інтенсивної терапії (EL 1b, RG B).*

Оскільки у більшості клінічних досліджень виразкового коліту легкого та помірного перебігу серед пацієнтів були хворі як із тотальним ураженням товстої кишки, так і хворі на лівобічний коліт, доказова база щодо цього розглядається у Розділі 1.2.2. Для досягнення ремісії у пацієнтів із поширеним виразковим колітом легкого та помірного перебігу пероральна терапія месалазином очевидно більш ефективна, ніж плацебо [20, 27, 37]. Ефект від комбінованої пероральної та місцевої (ректальної) терапії месалазином був доведений під час дослідження за участю 116 пацієнтів, рандомізованих у групи перорального прийому месалазину у дозі 4 г/день із застосуванням клізми з месалазиновою суспензією (1 г/день) та перорального прийому месалазину у тій самій дозі із застосуванням плацебо клізми [21]. В основній групі на 8 тиждень дослідження клінічна ремісія спостерігалася у 64 % учасників, порівняно із 43 % у контрольній групі ( $p=0,03$ ) [21]. У пацієнтів із поширеним колітом ефективним є як одноразовий прийом месалазину, так і розділена на декілька прийомів загальна денна доза [30, 32]. Відсутність відповіді на лікування у випадку захворювання легкого чи помірного активного перебігу свідчить про необхідність початку пероральної терапії преднізолоном. Аналогічно вважається за необхідне розпочати лікування із використанням кортикостероїдів у випадку рецидиву у пацієнта, який приймає месалазин в дозі >2 г/день або імуномодулюючі препарати в якості підтримувальної терапії.

Про перевагу пероральної терапії кортикостероїдами свідчать результати двох досліджень за участю пацієнтів із поширеним виразковим колітом. Досягнення ремісії після двотижневого прийому преднізолону усередину (початкова доза 40 мг на день із одночасним застосуванням кортикостероїдних препаратів у вигляді клізм) спостерігалася у 76 з 118 пацієнтів із захворюванням легкого або помірного перебігу, порівняно із 52 пацієнтами, які приймали сульфасалазин у дозі 8 г/день із одночасним застосуванням кортикостероїдних препаратів у вигляді клізм [38]. Аналогічних висновків дійшов Ленард-Джонс (англ. Lennard-Jones) [39], який продемонстрував більшу ефективність комбінованої пероральної та місцевої терапії кортикостероїдними препаратами у порівнянні із застосуванням якогось одного виду лікарського засобу. При помірному перебігу захворювання буде коректним

призначити преднізолон у дозі 40 мг/день протягом першого тижня, зменшуючи дозу до 5 мг/день протягом наступних 7 тижнів. Попри існування великої кількості різних режимів лікування, в межах одного закладу слід дотримуватись стандартизованого підходу з метою розпізнавання стероїдної залежності на ранній стадії та прийняття рішення про початок прийому імуномодулюючих препаратів. Вважається, що коротший курс лікування (<3 тижнів) призводить до раннього рецидиву, а прийом преднізолону у дозі  $\leq 15$  мг/день при активному перебігу захворювання є неефективним [40].

Ефективність будесоніду вивчалася під час систематичного огляду Кокранівської бази даних із використанням результатів 3 досліджень, під час яких було доведено, що пероральний прийом будесоніду достовірно менш ефективний для досягнення клінічної ремісії, порівняно із месалазином (відносний ризик 0,72, 95 % довірчий інтервал 0,59 до 3,39) [41]. Отже застосування будесоніду у поточній рецептурі не рекомендоване у клінічній практиці. Набувають поширення препарати кортикостероїдів для перорального прийому із механізмом вивільнення у товстій кишці та низькою системною біодоступністю, такі як беклометазону діпропіонат або будесонід. Дані дослідження за участю 177 пацієнтів із лівобічним або поширеним колітом активного перебігу свідчать про подібність ефекту від прийому беклометазону діпропіонату 5 мг/день до прийому 2,4 г препарату месалазину, при чому системних побічних ефектів не спостерігалось [42]. Нещодавно завершилися дослідження III фази по вивченню новітнього препарату будесоніду багатоматричної форми, попередні дані свідчать про значно більшу ефективність препарату для досягнення ремісії при виразковому коліті у порівнянні з плацебо [43].

#### 5.2.4. Виразковий коліт тяжкого перебігу будь-якої поширеності

Гострий виразковий коліт тяжкого перебігу може становити небезпеку для життя. За результатами ретроспективного вивчення відомостей про розповсюдженість захворювання, тяжкий перебіг спостерігався у 47 з 250 випадків дебюту захворювання (18,8 %), а тяжкий (згідно критеріїв Висновку 1D цього документа) напад спостерігався у 109 з 619 пацієнтів (17,6 %) хоча б один раз під час усього перебігу захворювання [33]. Розуміння наслідків сьогоденних медикаментозних схем лікування та хірургічних втручань можливе лише із вивченням історичного контексту. У 1933 році протягом 12 місяців з моменту звернення до лікаря з приводу виразкового коліту гострого перебігу померло 16 з 21 пацієнтів (75 %) [45], а у 1950 році рівень смертності протягом одного року після встановлення діагнозу серед 129 хворих дорівнював 22 % [46]. У 1950-х роках під час опорного клінічного дослідження ефективності терапії із застосуванням кортикостероїдних препаратів при виразковому коліті тяжкого перебігу, було з'ясовано, що рівень смертності у групі прийому кортикостероїдів дорівнював 7 %, а в групі плацебо – 24% [33], а результатами медичного аудиту ведення хворих із запальними захворюваннями кишечника, яке відбулося у Великобританії у 2008 році, рівень смертності серед пацієнтів, госпіталізованих із діагнозом гострий коліт тяжкого перебігу дорівнював 2,9 %, хоча у спеціалізованих медичних закладах цей показник міг бути значно нижче – менше 1 % [47]. За останні 30 років вагомих змін у

показниках частоти відповіді на лікування із застосуванням адекватних доз кортикостероїдних препаратів для в/в введення не відбулося [4]. Отже, зменшення рівня смертності у серії випадків, які сталися нещодавно, свідчить про успіхи симптоматичної терапії у хворих на виразковий коліт тяжкого перебігу, а також про належне та вчасне хірургічне втручання. Тому учасники Консенсусу вважають, що пацієнтів із симптомами, характерними для виразкового коліту тяжкого перебігу, слід госпіталізувати для проведення інтенсивної терапії за участю багатопрофільної команди спеціалістів, до якої обов'язково входять гастроентеролог та хірург-проктолог.

#### **ПОЛОЖЕННЯ ЕССО 5D**

*Кривава діарея при частоті випорожнень 6 або більше разів на день та наявність будь-яких ознак системної інтоксикації (тахікардія >90 ударів за хвилину, температура тіла >37,8 °С, гемоглобін <10,5 г/дл або ШОЕ >30 мм/год) є ознаками коліту тяжкого перебігу. Пацієнтів із подібними симптомами слід госпіталізувати для проведення інтенсивної терапії (EL5, RG D).*

#### **5.2.4.1. Методи терапії**

У випадку коліту тяжкого перебігу слід провести необхідні дослідження для підтвердження діагнозу та виключення кишкової інфекції [48]. Внутрішньовенне введення кортикостероїдних препаратів залишається традиційним методом терапії [49]. Вкрай важливо не відкладати пошук альтернативних методів лікування при стероїд-рефрактерному характері захворювання (циклоспорин, такролімус, інфліксимаб), відповідне рішення слід прийняти не пізніше ніж на 3 день від початку терапії кортикостероїдними препаратами. Серед пацієнтів, які не отримують ефективного медикаментозного лікування (у тому числі за відсутності терапевтичного ефекту від прийому кортикостероїдних препаратів), спостерігається високий рівень летальних випадків, пов'язаний із несвоечасністю хірургічного втручання [50, 51]. Тому постають дві головні клінічні дилеми: як швидко виявити потенційну необхідність проведення колектомії та коли розпочинати медикаментозну «терапію порятунку». Обидві дилеми не виключають одна одну, отже остаточне рішення залежить від зваженої клінічної оцінки випадку.

#### **5.2.4.2. Традиційні методи терапії**

Кортикостероїдні препарати, наприклад, метилпреднізолон у дозі 60 мг/добу або гідрокортизон по 100 мг 4 рази на день, переважно призначаються у вигляді в/в вливань. Дози вище зазначених зазвичай не чинять більш вираженого ефекту, але менші дози є менш ефективними [4, 52]. Внутрішньовенна болюсна ін'єкція та довготривале вливання мають аналогічний ефект [53]. Лікування слід проводити протягом відповідного проміжку часу; продовження терапії після 7 або 10 днів не чинить допоміжного ефекту [4]. Результати систематичного огляду [32] досліджень кортикостероїдної терапії при гострому коліті тяжкого перебігу, які проводилися у період з 1974 по 2006 рік із залученням 1991 пацієнта, свідчать про 67 % загальної відповіді на лікування кортикостероїдними препаратами (при в/в введенні гідрокортизону, метилпреднізолону або бетаметазону) (95 % ДІ 65–69 %) [4]. Врешті

колектомія була проведена у 565 з 1991 пацієнта (29 %, 95 % ДІ 28–31 %). Смертність становила 1 % (22 з 1991, 95 % ДІ 0,7–1,6 %); у період з 1974 по 2006 жоден із зазначених показників не змінився ( $R^2=0,07$ ,  $r=0,8$ ). Через значну неоднорідність отриманих даних визначити повну або часткову відповідь на лікування кортикостероїдними препаратами неможливо.

Під час одного з рандомізованих досліджень малого масштабу було доведено, що монотерапія циклоспорином (4 мг/кг ваги тіла/добу в/в) при гострому коліті тяжкого перебігу мала той самий ефект, що і в/в вливання метилпреднізолону (40 мг/добу). Клінічна відповідь спостерігалася у 10 з 15 пацієнтів основної групи (в/в вливання циклоспорину), порівняно із 8 з 15 пацієнтів контрольної групи (в/в вливання метилпреднізолону) [54]. Крім того, у іншому дослідженні порівняння ефективності циклоспорину у низьких та високих дозах [55], половина учасників отримувала лікування лише циклоспорином, без супровідних в/в вливань кортикостероїдних препаратів. Отже монотерапія циклоспорином (зазвичай у дозі 2 мг/кг ваги тіла/добу) є одним із ефективних варіантів лікування коліту тяжкого перебігу у випадках, коли краще уникати прийому кортикостероїдів: при високій вірогідності розвитку психозу внаслідок вживання кортикостероїдів, у пацієнтів із супутнім остеопорозом або погано контрольованим діабетом.

До інших супутніх методів терапії при лікуванні кортикостероїдними препаратами для в/в введення належать:

- Компенсація втрат рідини та електролітів з метою перешкодження зневодненню або електролітного дисбалансу. Аналогічно є важливим прийом калію, щонайменше 60 ммоль/добу. Нестача калію або магнію може спровокувати токсичну дилатацію товстої кишки [56].
- Проведення обмеженої гнучкої сигмоїдоскопії з біопсією без попередньої підготовки з метою підтвердження діагнозу та виключення цитомегаловірусної інфекції [57, 58], яка може спостерігатись при стероїд-рефрактерному перебігу захворювання [59] та вимагає відповідного лікування [60].
- Посів зразків фекалій на наявність токсинів, пов'язаних із життєдіяльністю *Clostridium difficile*, які переважно спостерігаються у пацієнтів, госпіталізованих із приводу коліту тяжкого перебігу та пов'язані із підвищеним ризиком виникнення ускладнень, летальних наслідків та витрат на охорону здоров'я [61–64]. При виявленні *Clostridium difficile* слід розпочати відповідну терапію із застосуванням антибіотиків. Слід детально зважити необхідність припинення прийому імуносупресивних засобів [65], хоча є випадки, коли відміна цього виду препаратів неможлива [60].
- Підшкірне введення низькомолекулярного гепарину з профілактичною метою зниження ризику виникнення тромбоемболії, яка частіше спостерігається у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (порівняно із контрольною групою), особливо під час загострення захворювання, та не пов'язана із іншими факторами ризику тромбоемболії [66, 67].
- Нутритивна підтримка виснажених пацієнтів. Найбільш прийнятним методом є ентеральне харчування, пов'язане із значно меншою кількістю ускладнень, аніж парентеральне харчування при загостреному коліті (9 % порівняно із 35 %, відповідно) [68]. Відсутність необхідності перетравлювати

тверді харчові речовини при парентеральному харчуванні не змінює наслідки перебігу хвороби [69].

- Припинення прийому холінолітичних, антидіарейних засобів, нестероїдних протизапальних препаратів та опіоїдів, які можуть прискорити дилатацію товстої кишки [56, 70, 71].
- Місцева терапія (кортикостероїдними препаратами або месалазином) за умови задовільної переносимості та затримання, хоча систематичні дослідження ефективності місцевої терапії при гострому коліті тяжкого перебігу не проводилися [49].
- Застосування антибіотиків за умови існування значної вірогідності інфекції (наприклад під час гострого первинного швидкоплинного нападу, який стався після нещодавньої госпіталізації або відвідання місцевості ендемічного поширення амебіази) або безпосередньо перед оперативним втручанням. Результати досліджень пероральної або в/в терапії із застосуванням метронідазолу, тобраміцину, циклофлосацину або ванкомицину при гострому коліті не підтверджують існування суттєвої переваги від дії цих засобів при одночасному застосуванні із традиційними схемами лікування [72–74].
- Переливання крові для підтримання показників гемоглобіну на рівні  $>8-10$  г/дл.

Надзвичайно важливим є спостереження пацієнта за участю багатoproфільної групи спеціалістів, гастроентерологів та хірургів-проктологів.

#### 5.4.1. Препарати аміносаліцилової кислоти для лікування виразкового коліту активного перебігу

##### 5.4.1.1. Ефективність аміносаліцилатів

Існують багато поглядів щодо впливу різних систем доставки лікарських засобів на ефективність дії препарату, втім даних, отриманих в результаті проведення порівняльних досліджень, недостатньо для обґрунтування тієї чи іншої гіпотези. Системи доставки можна поділити на такі групи: азосполуки, система доставки контрольованого вивільнення, із вивільненням в залежності від рівня pH (розраховані на pH6 або pH7), та поєднані (контрольованого вивільнення в залежності від рівня pH). Результати систематичних оглядів та мета-аналізів вказують на ефективність препаратів аміносаліцилової кислоти для перорального прийому у лікуванні виразкового коліту активного перебігу [20, 27, 28, 37]. Один з нещодавніх оглядів виявив, що відносний ризик відсутності ремісії при лікуванні месалазином у порівнянні із плацебо дорівнює 0,79 (95 % ДІ 0,73–0,85; кількість необхідних терапевтичних процедур = 6) [20]. Немає відомостей про різницю у ефективності будь-яких препаратів 5-аміносаліцилової кислоти при лікуванні виразкового коліту активного перебігу. Як вже зазначалося у Розділі 1.2.2, для досягнення ремісії дозування месалазину  $\geq 2$  г/добу є більш ефективним за дозування  $<2$  г/добу (BP=0,91, 95 % ДІ 0,85–0,98) [20].

Декілька досліджень показали, що для досягнення ремісії ефективним є як одноразовий прийом препарату, так і розділена на декілька прийомів загальна денна доза [30, 32, 151, 152].

За результатами двох окремо проведених мета-аналізів, месалазин та сульфосалазин із аналогічною ефективністю сприяють

виникненню відповіді на лікування або ремісії, втім, месалазин краще переноситься хворими [27, 153]. Ефективність новітніх препаратів аміносаліцилової кислоти вивчалася під час обмеженої кількості порівняльних клінічних досліджень. Результати встановлених первинної та вторинної кінцевих точок у двох (з трьох) проведених досліджень порівняння дії балсалазиду та месалазину не свідчать про наявність статистично значимої різниці [154–156], хоча нещодавній мета-аналіз вказує на існування невеликої, але статистично значимої переваги балсалазиду [157]. Важливо пам'ятати про те, що під час багатьох плацебо-контрольованих досліджень ефективності різних препаратів месалазину використовувалися різні критерії ремісії. Адаже за такої умови неможливо визначити відносну ефективність через некоректне порівняння показників частоти досягнення ремісії у одному дослідженні із іншим. Дійсно, при повторному аналізі клінічних результатів, отриманих в ході досліджень ASCEND I/II, із застосуванням критеріїв ремісії, які відрізнялись від тих, що використовувалися під час інших досліджень дії препаратів 5-аміносаліцилової кислоти, різниця між показниками частоти досягнення ремісії складала від 22 % до 50 % [159]. Очевидно, що за більш суворих критеріїв ремісії пацієнт довше перебуватиме у стадії ремісії під час спостережного періоду.

##### 5.4.1.2. Побічні ефекти аміносаліцилатів

Месалазин чинить місцевий вплив на клітини епітелію товстої кишки, де й відбувається процес його метаболізму. Отже препарат не спричиняє системної дії. Це означає, що ефективність препарату не можна розрахувати за допомогою фармакокінетичних порівнянь, хоча ступінь абсорбції може значно вплинути на розвиток побічних ефектів. Непереносимість месалазину спостерігається приблизно у 15 %. Найчастіше виникають діарея (3 %), головний біль (2 %), нудота (2 %), висип на тілі (1 %) та тромбоцитопенія ( $<1$  %), але результати систематичного огляду підтверджують, що нові препарати 5-аміносаліцилової кислоти є безпечними у використанні, із побічними ефектами, подібними до плацебо-препарату, який використовується у контрольній групі для порівняння із месалазином [161]. Гостра непереносимість виникає у 3 % випадків та може нагадувати напад коліту. Дуже рідко виникає ниркова недостатність (включаючи інтерстиціальний нефрит та нефротичний синдром) та спостерігається у пацієнтів з патологічною реакцією на лікарський засіб. За результатами популяційного дослідження (СШ 1,60, ДІ 1,14–2,26 у порівнянні із нормальним значенням), виникнення такого ускладнення радше є дуже рідкісним позакишковим проявом самого захворювання і не пов'язане із дозуванням або певним препаратом месалазину [163].

##### 5.4.1.3. Контроль ниркової функції

Під час терапії препаратами 5-аміносаліцилової кислоти необхідно контролювати функціональний стан нирок у пацієнтів із порушенням функції нирок, а також за наявності серйозних супутніх захворювань та у випадку одночасного вживання потенційно нефротоксичних лікарських засобів. Деякі лікарі вважають, що під час терапії препаратами групи аміносаліцилатів рівень креатиніну та загальний аналіз крові слід перевіряти кожні 3–6 місяців, хоча докази на користь того чи іншого режиму відсутні.

## 5.4.2. Кортикостероїдні препарати для лікування виразково-го коліту активного перебігу

### 5.4.2.1. Ефективність кортикостероїдних препаратів

Відомо лише про два плацебо-контрольовані дослідження використання традиційних кортикостероїдних препаратів при лікуванні виразкового коліту активного перебігу у амбулаторних пацієнтів [39, 164], причому число хворих, яких необхідно лікувати, дорівнює 2 (95% довірчий інтервал 1,4–5,0) [28]. Результати мета-аналізу підтверджують ефективність прийому традиційних глюкокортикостероїдних препаратів для досягнення ремісії при виразковому коліті у порівнянні із плацебо (відносний ризик відсутності ремісії = 0,65; 95 % довірчий інтервал 0,45–0,93) [20]. Переваги внутрішньовенного введення кортикостероїдних препаратів для лікування виразкового коліту тяжкого перебігу у госпіталізованих пацієнтів наведені у Розділі 1.2.4. Небажані ефекти та спостереження за життєво важливими функціями пацієнта аналогічні тим, які описані в Узгоджених клінічних вказівках щодо лікування хвороби Крона [165, 166].

## 5.4.3. Анти-ФНП (фактор некрозу пухлин) при виразковому коліті активного перебігу

### 5.4.3.1. Ефективність інфліксимабу

У ході систематичного огляду Кокранівської бази даних було вивчено результати сімох рандомізованих контрольованих досліджень ефективності інфліксимабу серед пацієнтів із виразковим колітом помірного або тяжкого перебігу із резистентністю до кортикостероїдних та/або імуномодулюючих препаратів. З'ясувалося, що інфліксимаб ефективно сприяє настанню клінічної ремісії та клінічної відповіді, сприяє загоєнню слизової оболонки та зменшує ризик проведення колектомії у короточасній перспективі [148]. Внутрішньовенне введення інфліксимабу (інфузії на 0, 2 та 6 тижні) більш ефективно, ніж плацебо, викликають клінічну ремісію на 8 тижні дослідження (відносний ризик 3,22, 95 % довірчий інтервал 2,18 – 4,76). Разова інфузія інфліксимабу також більш ефективно, ніж плацебо, зменшує ризик проведення колектомії упродовж 90 днів після введення препарату (відносний ризик 0,44, 95 % довірчий інтервал 0,22 – 0,87) [76]. Опорні плацебо-контрольовані дослідження АСТ 1 та АСТ 2 довели ефективність інфліксимабу (у порівнянні з плацебо) при лікуванні амбулаторних пацієнтів із виразковим колітом активного перебігу, стійкого до одного чи декількох режимів традиційної терапії [109]. Дослідження АСТ 1 нараховувало 364 учасники та вивчало дію інфліксимабу у дозі 5 мг/кг ваги тіла, 10 мг/кг на 0, 2 та 6 тижні дослідження, після чого кожного 8 тижня протягом року у порівнянні з аналогічним режимом прийому плацебо. Первинний критерій ефективності дослідження – наявність клінічної відповіді на 8 тижні дослідження ( $\geq 30\%$  та зниження оцінки на 3 бали за шкалою активності перебігу захворювання Мейо, із припиненням або остаточними проявами ректальної кровотечі). Цього вдалося досягнути у 37,2 % в групі плацебо, у 69,4 % у групі прийому інфліксимабу у дозі 5 мг/кг ваги тіла та у 61,5 % у групі прийому інфліксимабу у дозі 10 мг/кг ваги тіла,  $p < 0,001$ ). Серед попередньо визначених вторинних критеріїв ефективності дослідження – ремісія (14,9 %, 38,8 % та 32,0% відповідно) та загоєння слизової оболонки (33,9 %, 62,0 %, та 59,0 %). Майже аналогічним було дослідження АСТ 2, проведене

за участю 364 пацієнтів, з яких у 26 % також спостерігалася стійкість до препаратів 5-аміносаліцилової кислоти.

Частота відповіді (та ремісії) на 8 тижні були 29,3 % (5,7 %) у групі плацебо, 64,5 % (33,9 %) у групі прийому інфліксимабу у дозі 5 мг/кг, та 69,2 % (27,5 %) в групі прийому інфліксимабу у дозі 10 мг/кг ( $p < 0,001$ ), у порівнянні з плацебо. Подальший аналіз результатів обох досліджень показав, що кумулятивна частота проведення колектомії до 54 тижня дослідження становила 10 % у групі прийому інфліксимабу та 17 % у групі плацебо ( $p = 0,02$ ; абсолютне зниження ризику 7 %) [139].

### 5.4.3.2. Ефективність адаліумабу

Нещодавно були проведені два плацебо-контрольованих дослідження з метою вивчення ефективності адаліумабу у пацієнтів із виразковим колітом активного перебігу середнього ступеня всупереч традиційним схемам лікування (одне з досліджень – за участю пацієнтів із досвідом лікування інгібіторами фактора некрозу пухлин) [144, 167]. Під час рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження порівнювалася ефективність прийому адаліумабу 160 мг/80 мг/40 мг один раз на два тижні, прийому адаліумабу 80 мг/40 мг один раз на два тижні та відповідного режиму прийому плацебо; у дослідженні брали участь 390 пацієнтів із виразковим колітом активного перебігу, які раніше не отримували лікування інгібіторами фактора некрозу пухлин [144]. Первинної кінцевої точки дослідження – клінічна ремісія на 8 тижні дослідження – вдалося досягнути у 18,5 % пацієнтів в групі прийому адаліумабу у дозі 160 мг/80 мг ( $p = 0,031$  у порівнянні з плацебо), у 10 % пацієнтів в групі прийому адаліумабу у дозі 80 мг/40 мг ( $p = 0,833$  у порівнянні з плацебо), і у 9,2 % пацієнтів в групі плацебо. Під час другого дослідження за участю 494 пацієнтів із стійким до лікування виразковим колітом активного перебігу (40 % учасників дослідження у минулому приймали інгібітори фактора некрозу пухлин), учасників було рандомізовано в групу прийому 160 мг/80 мг/40 мг адаліумабу один раз на два тижні або в групу плацебо [167]. Поєднаними первинними критеріями ефективності дослідження були співвідношення пацієнтів із (1) клінічною ремісією на 8 тижні дослідження; (2) клінічна ремісія на 52 тижні. Клінічна ремісія на 8 та 52 тижнях дослідження спостерігалася у значно більшій кількості пацієнтів, які отримували адаліумаб, ніж у групі плацебо – 16,5 % та 9,3 % ( $p = 0,02$ ), і 17,3 % та 8,5 % ( $p = 0,01$ ) відповідно. Частота досягнення ремісії в групі прийому адаліумабу як на 8, так і на 52 тижні дослідження була вищою серед пацієнтів, які раніше не отримували лікування інгібіторами фактора некрозу пухлин, ніж у пацієнтів із досвідом прийому цих препаратів (21,3 % порівняно з 9,2 % та 22 % порівняно з 10,2 % відповідно). Нарешті, в ході декількох серій випадків спостерігався позитивний ефект адаліумабу в пацієнтів із виразковим колітом активного перебігу, які раніше приймали інфліксимаб: 27 % пацієнтів у короткий термін досягли клінічної ремісії [168–171]. Нещодавно було доведено, що голіумаб, інгібітор фактора некрозу пухлин, також сприяє настанню клінічної ремісії та загоєнню слизової оболонки. За результатами рандомізованого контрольованого дослідження ефективності голіумабу, прийом препарату на 0 та 2 тижні (400/200 мг, 200/100 мг, або плацебо,  $n = 771$ ) достовірно сприяв досягненню клінічної ремісії (17,8 % та

18,7 % порівняно з 6,3 % у групі плацебо, відповідно;  $p < 0,0001$ ) та загоєнню слизової оболонки на 6 тижні (400 мг/200 мг: 45 %;  $p = 0,0001$ ; 200 мг/100 мг: 43 %;  $p = 0,0005$  у порівнянні із плацебо – 29 %); отримані результати свідчать про здатність деяких інгібіторів фактора некрозу пухлин сприяти загоєнню слизової оболонки при виразковому коліті [172].

#### 5.4.5. Тіопурини

##### 5.4.5.1. Ефективність азатиоприну/меркаптопурину

Результати мета-аналізу 30 неконтрольованих та 7 контрольованих досліджень підтверджують, що прийом препаратів тіопуринів більш ефективний, аніж плацебо, попереджує рецидиви при виразковому коліті, число лікованих пацієнтів на одноговилікуваного = 5, абсолютне зниження ризику 23 % [188]. Втім, даних щодо використання тіопуринів при виразковому коліті активного перебігу небагато [189]. Результати коректно проведеного дослідження виразкового коліту активного перебігу, стійкого до лікування кортикостероїдними препаратами [141], аналізуються у Розділі 1.3.3. Пацієнтам із стероїдозалежними та стероїдорезистентними формами захворювання показана терапія із застосуванням імуномодуляторів. Успішне впровадження цього класу лікарських препаратів сприяє зменшенню необхідності проведення колектомії у пацієнтів із виразковим колітом тяжкого перебігу, які отримували циклоспорин з метою індукції ремісії [90]. Застосування тіопуринів у складі супутньої терапії пацієнтів, які приймають інфліксимаб для індукції або підтримання ремісії, розглядалося у Розділі 5.4.3. [143, 174]. Роль тіопуринів у підтриманні ремісії розглядається у Розділі 6.2.2.

#### 5.4.6. Метотрексат

##### 5.4.6.1. Ефективність метотрексату

У проведених проспективних дослідженнях застосування метотрексату з метою лікування виразкового коліту брала участь обмежена кількість пацієнтів, які приймали препарат у різних дозах та у різний спосіб, отже результати цих досліджень мають суперечливий характер [190–192].

Єдине рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, під час якого вивчалася дія перорального прийому метотрексату у дозі 12,5 мг на тиждень для лікування виразкового коліту, не виявило сприятливого ефекту препарату [190], систематичний огляд Кокранівської бази даних також підтверджує, що наразі відсутня доказова база на підтвердження застосування метотрексату [193]. За результатами рандомізованого дослідження порівняння метотрексату для перорального прийому у дозі 15 мг/тиждень із меркаптопурином у дозі 1,5 мг/кг/добу та месалазином у дозі 3 г/добу серед 72 пацієнтів із стероїдозалежністю (34 пацієнти із виразковим колітом, 30 – із хворобою Крона), частота розвитку ремісії на 30 тижні дослідження становила 79 % у групі прийому меркаптопурину, 58 % у групі прийому метотрексату та 25 % у групі прийому месалазину ( $p < 0,05$  пор. з групою прийому меркаптопурину, клінічно незначне порушення з групою прийому метотрексату) [191]. Ретроспективний огляд також свідчить про ефективність серед пацієнтів із непереносимістю або стійкістю до тіопуринів [194]. Втім, за відсутністю результатів рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень належного

дизайну, таких як GETAID-ECCO Meteor, не можна із впевненістю говорити про застосування метотрексату як альтернативи тіопуринам при стероїдозалежному виразковому коліті (також див. Розділ 6.3.5).

#### 5.4.7. Інгібітори кальциневрину (циклоспорин та такролімус)

##### 5.4.7.1. Ефективність циклоспорину

Роль циклоспорину та такролімусу у лікуванні виразкового коліту розглядається у Розділах 5.2.4, 5.2.5, 5.3.4 та 5.3.5.

##### 5.4.7.2. Дозування та спостереження

Малі дози циклоспорину (2 мг/кг, в/в), застосовувані для індукції ремісії, значною мірою зменшують вірогідність розвитку токсичних ефектів на ранньому етапі прийому препарату. У найбільшому на сьогодні рандомізованому дослідженні циклоспорину брали участь 73 пацієнти, яких було рандомізовано до груп в/в введення циклоспорину у дозі 2 та 4 мг/кг [55]. Частота відповіді на 8 день в обох групах була майже аналогічною (86 % та 84 % відповідно), причому у групі, учасники якої отримували препарат у дозі 2 мг/кг, колектомію було проведено 9 % пацієнтів, а у іншій групі – 13 % пацієнтів. Потужність дослідження надто мала для визначення різниці між групами щодо проявів серйозних побічних ефектів, втім частота розвитку артеріальної гіпертензії була меншою у групі введення препарату в меншій дозі. Більшість побічних ефектів дії циклоспорину залежать від дози препарату. При введенні циклоспорину у дозі 2 мг/кг середня концентрація препарату на 4 день прийому становила 24 664 нг/мл, порівняно із 34 5146 нг/мл при введенні 4 мг/кг. Відповідного цільового рівня концентрації препарату для індукції ремісії не встановлено, але у пацієнтів, які відповідають на лікування циклоспорином для прийому усередину, мінімальний рівень концентрації препарату у цільній крові 150–250 нг/мл, визначений за допомогою радіоімунного аналізу із використанням моноклональних антитіл, загалом вважається задовільним. Існує думка про те, що дію препарату найефективніше оцінювати за піковим рівнем через 2 години після прийому у співвідношенні з фармакокінетичною площею під кривою [195], а належний цільовий рівень концентрації препарату дорівнює 700 нг/мл; втім зв'язок таких даних із ефективною дією препарату при виразковому коліті не встановлений.

Такролімус має значно більш виражений ефект при застосуванні у дозі, за якої мінімальна залишкова концентрація у плазмі крові становить 10–15 нг/мл [93]. Початкова доза препарату (для прийому усередину) у цьому дослідженні за участю 60 пацієнтів із виразковим колітом, стійким до лікування кортикостероїдами, дорівнювала 0,05 мг/кг/добу, яку щодоби (за 24 години) підвищували з метою досягнення вищезазначеного показника залишкової концентрації. Серед пацієнтів, які досягли необхідної залишкової концентрації, 13 осіб (68 %) відповіли на лікування на 2 тижні, порівняно із 8 особами (38 %) із меншим рівнем залишкової концентрації, та із 2 особами (10 %) в групі плацебо. Втім повної відповіді не спостерігалося у жодного з учасників дослідження. Відповідь на прийом коректно підібраних доз такролімусу може залежати від наявності специфічних одонуклеотидних поліморфізмів у гені ACB1 [196].



### 5.4.7.3. Побічна дія інгібіторів кальциневрину

Найчастіше зустрічаються підвищений артеріальний тиск, парестезії, тремор кінцівок та головний біль. Приблизно у половини пацієнтів спостерігаються гіпомагніємія, порушення ниркових функцій або розлади шлунково-кишкового тракту [93]. Слід уникати в/в введення циклоспорину пацієнтам із низьким рівнем холестерину або магнію у плазмі крові через підвищений ризик розвитку побічних ефектів з боку нервової системи у цієї категорії пацієнтів. Прийом такролімусу може призвести до розвитку цукрового діабету. Головною проблемою залишається виникнення опортуністичних інфекцій: у серії випадків лікування із застосуванням циклоспорину в одному з відомих спеціалізованих медичних закладів (1 через пневмонію, спричинену *Pneumocystis jirovecii* (carinii), і 2 – через пневмонію, спричинену *Aspergillus fumigatus*) загинули 3 з 86 пацієнтів (3,5 %) [197]. Опортуністичні інфекції та роль хіміопрофілактики інфекційних захворювань розглядаються у іншому Узгоджувальному документі ECCO [60].

## Контроль колоректального раку при ВК

### 9.1. Ризик розвитку колоректального раку при ВК

#### ПОЛОЖЕННЯ ECCO 9A

*Пацієнти з багаторічним виразковим колітом знаходяться в групі підвищеного ризику розвитку колоректального раку, у порівнянні із загальною популяцією [EL 1b, RG B].*

Хоча загально визнано, що багаторічний виразковий коліт асоціюється з підвищеним ризиком розвитку колоректальної карциноми (КРК), оцінки такого ризику дуже різняться. У 2001 р. Eaden опублікував регулярно цитовані дані мета-аналізу 116 досліджень, які проводилися в період з 1935 по 1999 рр. [73]. На підставі 19 з цих 116 досліджень були встановлені сукупні ризики, що складають до 18 % на 30-му році тривалості захворювання. Більш ранні дослідження, інформація про які була отримана зі спеціалізованих центрів, повідомляли навіть про ризики до 43 % [74], у той час як ризики в більш сучасних дослідженнях, що проводилися у групах, ледве збільшилися у порівнянні із загальною популяцією [75–77]. Ці відмінності пов'язані із різницею у дизайні досліджень, популяції досліджень та виборі пацієнтів. Ризики розвитку КРК також знизилися з часом, що підкреслюється в дослідженні, проведеному в клініці Сент-Маркс [78]. Цей факт, можливо, відображає впровадження більшої кількості стратегій нагляду, застосування препаратів, які більш ефективно контролюють запалення, або зміну підходу до підтримуючої терапії або колектомії. Таким чином можна відзначити, що хоча пацієнти з багаторічним виразковим колітом знаходяться в групі підвищеного ризику розвитку КРК, цей ризик є не таким високим, як це оцінювалося раніше.

#### ПОЛОЖЕННЯ ECCO 9B

*Ризик розвитку колоректального раку при виразковому коліті асоціюється з тривалістю та важкістю захворювання [EL 1b, RG B].*

У мета-аналізі Eaden повідомлялося про те, що сукупний ризик розвитку КРК становив 2 % на 10-му році, 8 % на 20-му році і 18 % на 30-му році захворювання. Хоча стверджується, що КРК рідко зустрічається у разі, коли захворювання триває менше 8 років, значна кількість пухлин може розвинути протягом цього інтервалу часу [76, 79], особливо у пацієнтів, які були в похилому віці в момент появи коліту. З цих досліджень не можна встановити, чи дійсно ці ранні випадки розвитку КРК пов'язані з колітом, чи вони є спорадичними карциномами. Роль тривалості захворювання з урахуванням ризику розвитку КРК є беззаперечною. Пацієнти з панколітом або колітом, розповсюдженим проксимально до селезінкового кута, знаходяться у групі найвищого ризику, а пацієнти з лівобічним колітом мають профіль помірного ризику. Ризик розвитку КРК не підвищується у пацієнтів з ВК, обмеженим зоною прямої кишки [73]. Слід звернути увагу на те, що гістологічна протяжність, навіть без ендоскопічно видимих відхилень, також може стати важливою детермінантою ризику розвитку раку [80].

#### ПОЛОЖЕННЯ ECCO 9C

*Супутній первинний склерозуючий холангіт (ПСХ), післязапальні поліпи, наявність КРК у сімейному анамнезі та більш тяжка чи персистуюча запальна активність надає додатковий ризик розвитку КРК у пацієнтів із виразковим колітом [EL 1b, RG B].*

Широке розмаїття оцінок ризику в літературі можна пояснити відмінностями додаткових факторів ризику в досліджуваних когортах пацієнтів. Найбільш узгодженими факторами ризику є первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) з ризиком розвитку КРК до 31 % [81–83] і гістологічна або клінічна активність захворювання [84–86]. Післязапальні поліпи можуть бути маркерами тяжкості попереднього запалення, а також були визначені у якості стійкого фактора ризику [75, 84, 87]. Однак існує можливість, що підвищений ризик має відношення до пропущених диспластичних уражень, помилково діагностованих як післязапальні поліпи. Ранній початок захворювання у віці до 20–25 років також може сприяти підвищенню ризику, хоча на підставі опублікованих даних не можна достеменно встановити, чи це є незалежним фактором ризику чи цей факт можна пояснити тривалістю захворювання [76, 77, 88]. Наявність КРК у сімейному анамнезі асоціюється з підвищенням ризику, хоча цей факт підтверджують не всі дослідження [82, 89].

### 9.4. Хіміопрофілактика

#### 9.4.1. 5-АСК та КРК

Хіміопрофілактичні препарати використовуються для затримки або пригнічення канцерогенезу. У когортному дослідженні та дослідженні «випадок-контроль» 5-аміносаліцилати (5-АСК) продемонстрували здатність зменшувати ризик розвитку колоректального раку у пацієнтів з ВК. Рандомізоване контрольоване випробування, спеціально розроблене для підтвердження цього ефекту, є малоймовірним, беручи до уваги надмірно високу кількість пацієнтів з групи ризику, яку необхідно включити до кожної групи (від 1000 до 3000 осіб відповідно до базової частоти виникнення раку [78] та запланованим зниженням ризику (30–50 %)). У мета-аналізі, проведеному Velayos et al., були розглянуті 3 когортні дослідження [122–124] і 6 досліджень типу «випадок-контроль»,

опублікованих [84, 93, 125, 126] або представлених [127] у період до січня 2004 р. [87]. У пацієнтів, які отримували 5-АСК, ризик розвитку КРК знизився наполовину, й це зниження було статистично значущим (ВШ 0,51, 95 % ДІ 0,37–0,69). Згодом сім досліджень були опубліковані повністю [82, 86, 127–130]. Однак чотири з них не відокремлювали ризик розвитку КРК від інших форм дисплазії на пізній стадії (КРК і дисплазія високого ступеня) [82] або всіх форм дисплазії [86, 87, 127]. У 2006 р. Velayos оцінив фактори ризику у 188 випадках КРК (у пацієнтів з ВК, які пройшли обстеження в клініці Майо в період з 1976 по 2002 рр.) [87]. У фінальній багатоваріантній моделі було підтверджене суттєве зниження ризику розвитку КРК, яке асоціювалося із застосуванням 5-АСК протягом щонайменше 1 року (ВШ 0,4, 95 % ДІ 0,2–0,9). Ще два дослідження базувалися на кількості призначень 5-АСК у великих медичних базах даних [128, 129]. На підставі даних бази GPRD van Staa et al. зробили припущення, що регулярне застосування 5-АСК протягом року, що передуює діагностуванню КРК, асоціюється зі значним зниженням ризику.

Подібним чином Terdiman et al. виявили тенденцію ( $p=0,08$ ) до зниження ризику розвитку КРК зі збільшенням кількості призначень 5-АСК протягом року, що передуює діагностуванню КРК. Однак Bernstein et al. оновили нещодавні негативні результати дослідження типу «випадок-контроль», отримані з бази даних Manitoba [126], де все ще не було отримано підтвердження сприятливого ефекту 5-АСК. Слід відзначити, що в цій когорті не була вказана протяжність захворювання і оновлений аналіз не був скоригований з урахуванням схильності до отримання 5-АСК (хоча є ймовірність, що це лікування спеціально призначалося пацієнтам у групі найвищого ризику розвитку КРК або з метою хіміопрофілактики в останні декілька років). На закінчення варто зазначити, що нові дані, отримані з літературних джерел, не надають підстави для заперечення попередньої заяви про те, що 5-АСК допомагає зменшувати частоту виникнення КРК у пацієнтів з ВК [131].

*Список використаної літератури знаходиться в редакції*