

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

И.А. Носова

Военно-медицинский центр Воздушных сил Вооруженных сил Украины, Винница

Ключевые слова: неспецифические воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, «Салофальк», «Буденофальк», инфликсимаб.

Неспецифические воспалительные заболевания кишечника (НВЗК), то есть неспецифический язвенный колит — НЯК и болезнь Крона — БК, — одна из наиболее серьезных и нерешенных проблем в современной гастроэнтерологии и колопроктологии [1, 13]. По уровню заболеваемости они значительно уступают другим гастроэнтерологическим заболеваниям, хотя по тяжести течения, частоте тяжелых осложнений и летальности занимают одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [6, 17]. Постоянный интерес к НВЗК обусловлен прежде всего тем, что, несмотря на многолетнюю историю изучения, этиология их остается неизвестной. Многочисленные предположения о возможных причинах, с которыми связано развитие этих заболеваний, при тщательном их изучении не получили подтверждения [1, 6, 7, 13]. Тем не менее патогенез этих заболеваний изучен достаточно основательно [1, 4, 6, 13]. В настоящее время практически ни у кого не возникает сомнения, что развитие НЯК и БК зависит от трех факторов: восприимчивости организма, состояния кишечной микрофлоры и местного иммунитета [1, 11, 16]. Кроме того, в последние годы появились доказательства наличия генов, ответственных за предрасположенность к НЯК и БК. Данные эпидемиологических исследований распространения НВЗК в различных популяциях подтверждают участие наследственных факторов в их происхождении [2, 11, 13]. При этом накоплена значительная информация о развитии многочисленных иммунологических нарушений при этих заболеваниях [11, 14, 16]. Важную роль в регуляции иммунного ответа и воспалительной реакции играют цитокины. Именно они определяют основные черты воспалительного процесса и рассматриваются в качестве ключевого компонента в патогенезе [15, 17, 18]. Таким образом, генетическая предрасположенность, возможности иммунного ответа, воздействие экзогенных факторов при наличии ряда эндогенных нарушений реализуются в повреждение и хроническое воспаление слизистой оболочки кишечника при НЯК и БК [1, 6, 7, 11].

Лечение больных НВЗК — одна из самых серьезных проблем клинической гастроэнтерологии. Это обусловлено тяжестью этих заболеваний, необходимостью в подборе индивидуальных схем лечения для каждого пациента в зависимости от распространен-

ности поражения, варианта течения, тяжести обострения, наличия внекишечных поражений, резистентности к лечению тем или иным препаратом [3, 6, 8]. Приоритетным направлением в лечении НВЗК является консервативная терапия, а к хирургическому вмешательству прибегают только при развитии у пациента жизнеопасных осложнений. В то же время БК невозможно излечить ни консервативными, ни хирургическими методами, а больной НЯК считается излеченным после калечащей операции — тотальной колэктомии [4, 7, 12, 15].

Невозможность использования этиотропной терапии и наличие большого количества факторов, принимающих участие в патогенезе НЯК и БК, обусловили применение разных способов лечения, ни один из которых не является достаточно эффективным [3, 5].

Фармакотерапия НВЗК должна соответствовать общепринятым принципам, которые предполагают достижение и поддержание клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии, улучшение качества жизни пациентов, сокращение сроков госпитализации и стоимости лечения, уменьшение частоты осложнений заболеваний и побочных эффектов препаратов [7, 9, 10].

В стратегии фармакотерапии выделяют два основных направления: базисную терапию и симптоматическое лечение. Целью базисной терапии является блокирование основных звеньев патофизиологических, иммунных и воспалительных реакций; симптоматической — нормализация отдельных клинических и лабораторных показателей, устранение дефицита витаминов, белков и минералов, уменьшение тяжести интоксикационного синдрома [5, 10, 13]. Сложность и многоступенчатость патогенеза НВЗК, гетерогенность иммунных и метаболических сдвигов определяют необходимость включения в терапевтический комплекс больных противовоспалительной терапией. Эффективность препаратов, входящих в базисную терапию, оценивают по уменьшению или устранению развившихся воспалительных, цитокиновых, иммунных и морфологических нарушений [8, 14, 17]. Основу базисной терапии составляют препараты месалазина, локальные и системные глюкокортикостероиды (ГКС), иммуносупрессоры и ингибиторы цитокинов, общая эффективность которых при активных НВЗК составляет 75—80% [5, 9, 10].

Базисными средствами первой линии являются препараты месалазина («Салофальк» Dr. Falk Pharma, Германия). Монотерапия с применением «Салофалька» эффективна при легких и средней тяжести формах активной фазы НВЗК. Однако если при таком лечении желаемый эффект не достигается в течение 6–8 нед, а также при тяжелых формах НЯК и БК, наличии внекишечных проявлений и непереносимости месалазина, возникает необходимость в применении базисных средств второй линии — ГКС, которые имеют достаточно серьезные побочные действия [6, 9, 12]. Свести к минимуму системные эффекты можно путем введения в кишечник ГКС, которые оказывают выраженное местное и минимальное общее действие. Этим требованиям соответствуют топические кортикостероиды для лечения НЯК и БК — будесонид, беклометазона дипропионат, флютиказона пропионат, которые снижают риск возникновения побочных реакций, что позволяет не только улучшить результаты лечения, но и повысить качество жизни пациентов [6, 9, 15].

При рефрактерных, стероидозависимых и свищевых формах заболеваний до последнего времени рекомендовали препараты резерва — иммуносупрессоры, действие которых направлено на угнетение как клеточного, так и гуморального компонентов иммунной системы кишечника. В последнее время иммуносупрессивной терапии НВЗК отводится все большая роль, особенно с учетом многочисленных побочных реакций системных стероидов и стероидной зависимости течения НЯК и БК [3, 6, 10]. Благодаря изучению патогенеза НВЗК на клеточном и субклеточном уровнях большие надежды возлагаются на новую противовоспалительную антицитокинную терапию. Из биологических препаратов, разрешенных для клинического применения, известен инфликсимаб (в Украине зарегистрирован под торговым названием «Ремикейд»). Механизм действия препарата обусловлен ингибированием выработки важнейшего медиатора воспаления — фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [5, 9, 17, 18]. Инфликсимаб, в отличие от иммуносупрессоров, индуцирует потенциальную противовоспалительную и локальную иммуномодулирующую активность, но не системную иммуносупрессию [1, 2, 9, 13].

Таким образом, лечение НВЗК предполагает систематичность и постоянство, а выбор лекарственного средства, его дозы и пути введения определяется фазой заболевания, тяжестью течения и локализацией воспалительных изменений в кишечнике.

Цель работы — изучение и клиническая оценка отдаленных результатов применения различных схем медикаментозной терапии больных с НВЗК.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 20 пациентов с НВЗК, которые проходили стационарное и амбулаторное обследование и лечение в клинике гастроэнтерологии в период с 1998 по 2006 г. Всем больным проводили комплексное обследование, включавшее тщательный сбор анамнеза, эндоскопический, рентгенологический, гистологический, ультразвуковой, лабораторный, микробиологический и иммунологический методы. Диагноз НЯК был выставлен у 11 из

них, а БК толстой кишки (БКТК) — у 9 больных. У всех их локализация патологического процесса была левосторонней, длительность заболевания превышала 3 года, наблюдалось обострение средней степени тяжести. Состояние пациентов оценивали при поступлении в клинику, через 21 сут лечения, а также при достижении клинического улучшения, что позволяло объективно судить о результатах терапии.

Все больные были разделены на две группы: 1-я — (7 больных с диагнозом НЯК и 3 — с БКТК); 2-я — 6 пациентов с НЯК и 4 — с БКТК. Пациенты 1-й группы получали базисную терапию «первой линии» — «Салофальк» в дозе 2,0 г/сут per os, а также 4,0 г в форме ректальной клизмы в два приема в течение 10 сут, затем переходили на прием 6,0 г «Салофалька». После курса лечения у 5 пациентов с НЯК наступила клиническая ремиссия, а у 2 больных с НЯК и у всех наблюдаемых с БКТК к комплексу лечения были добавлены препараты второй линии — топические кортикостероиды («Буденофальк», Dr. Falk Pharma, Германия) по 9 мг/сут в течение 4–6 нед с последующим снижением дозы. Однако у 2 пациентов (1 — с НЯК и 1 — с БКТК) клиническая ремиссия не была достигнута. Им назначили антицитокинную терапию инфликсимабом («Ремикейд») в дозе 5 мг/кг однократно, после чего был достигнут желаемый эффект. Всем пациентам в качестве поддерживающей терапии назначали «Салофальк» по 2 г/сут в течение от 2 до 4 мес.

Пациентам 2-й группы в качестве терапии первой линии был назначен инфликсимаб троекратно с интервалом 2 и 4 нед (неделя 0-я, 2-я, 6-я) в дозе 5 мг/кг. При этом клиническая ремиссия была достигнута у всех пациентов. Однако все они также получали «Салофальк» в виде ректальных клизм в дозе 4,0 г от 2 до 3 нед с переходом на поддерживающую терапию в дозе 2 г/сут в течение от 2 до 4 мес.

Результаты и их обсуждение

Для оценки эффективности различных схем медикаментозной терапии у пациентов с НВЗК при обострении средней степени тяжести было проведено исследование динамики редукции симптоматики и длительности клинической ремиссии. Обе группы пациентов наблюдали в течение 5 лет после курсов лечения. Клиническая ремиссия до года наблюдалась у 3 больных с НЯК из 1-й группы, которые прошли курс лечения терапией первой линии — «Салофальком»; от 1 до 3 лет — у 2 пациентов с НЯК (также получали только «Салофальк»), у 1 — с НЯК, в схему лечения которого была добавлена терапия второй линии — «Буденофальк», у 1 — с БКТК из 1-й группы и у 4 пациентов из 2-й группы (2 — с БКТК, 2 — с НЯК); от 3 до 5 лет — у 1 больного с НЯК, который прошел терапию инфликсимабом, у 2 — с БКТК из 1 группы и у 6 пациентов из 2 группы (2 — с НЯК и 4 — с БКТК).

В процессе лечения терапевтическими дозами «Салофалька» у 4 пациентов (3 — с НЯК из 1-й группы и 1 — с НЯК из 2-й) наблюдались побочные явления препарата в виде диспепсических расстройств (тошнота, рвота, горечь во рту, изжога), головной боли, головокружения. В период наблюдения у 2 больных с НЯК из 1-й группы (с клинической ремиссией

до года) развились осложнения в виде массивного кровотечения и параректального абсцесса, вследствие чего потребовалось хирургическое вмешательство.

Выводы

1. Применение противовоспалительной антицитокиновой терапии (инфликсимаба) в качестве терапии первой линии для лечения обострений НВЗК способствует быстрому клиническому эффекту и длительной ремиссии. Уменьшается частота осложнений и побоч-

ных эффектов лекарственной терапии, сокращаются сроки госпитализации, значительно улучшается качество жизни, снижаются экономические затраты.

2. Результаты клинических наблюдений свидетельствуют о высокой эффективности инфликсимаба при НЯК. Необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

3. Препараты месалазина («Салофалька»), назначаемые на длительный срок в дозе не менее 2,0 г, высокоэффективны для поддерживающей терапии НВЗК и способствуют длительной клинической ремиссии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит.— М.: ГеотарМед., 2001.— 500 с.
2. Белоусова Е.А. Иммунные механизмы при воспалительных заболеваниях кишечника и методы селективной иммунокоррекции // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1999.— Т. 9, № 4.— С. 48—57.
3. Белоусова Е.А. Резистентные формы воспалительных заболеваний кишечника: клиническая характеристика и возможности прогнозирования: Автореф. дисс. ...д-ра мед. наук.— М., 1998.— 38 с.
4. Белоусова Е.А. Теория воспалительных заболеваний кишечника: настоящее и будущее // Врач.— 2002.— № 1.— С. 7—9.
5. Белоусова Е.А. Фармакотерапия и алгоритм лечения болезни Крона легкой и средней степени тяжести с позиций медицины, основанной на доказательствах // Фарматека.— 2004.— № 3.— С. 8—18.
6. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона.— М.: Триада, 2002.— 127с.
7. Григорьева Г. Современное состояние проблемы неспецифического язвенного колита и болезни Крона // Врач.— 1999.— № 3.— С. 24—28.
8. Дейнеко Н.Ф. Клинико-морфологические критерии и базисная терапия неспецифического язвенного колита // Врач. практ.— 2001.— № 3.— С. 40—42.
9. Захараш М.П., Кравченко Т.Г. Базисная терапия неспецифического язвенного колита и болезни Крона: современный взгляд на проблему // Сучасна гастроентерол.— № 2 (8).— 2002.— С. 18—23.
10. Ивашкин В.Г. Выбор лекарственной терапии воспалительного заболевания кишечника // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1997.— Т. VII, № 5.— С. 41—47.
11. Пасиешвили Л.М., Супрун Е.В. Роль иммунных нарушений в формировании хронических воспалительных заболеваний кишечника // Врач. практ.— 2001.— № 3.— С. 37—39.
12. Смикодуб А.И., Бушенева В.А. Лечение ВЗК в тер. практике // Сучасна гастроентерол.— 2001.— № 1 (3).— С. 52—57.
13. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона). Клиника, диагностика и лечение / Халиф И.Л., Лоранская И.Д.: Миклош, 2004.— 88 с.
14. Хворостинка В.М., Фещенко И.О., Сокурова О.В. Характеристика иммунных нарушений у больных на хронический колит та можливість їхньої медикаментозної корекції // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 6 (20).— С. 58—61.
15. Шипулин В.П. Воспалительные заболевания кишечника: новые подходы к терапии // Провизор.— 2002.— № 5.— С. 45—48.
16. Levine A.D., Fiocchi C. Immunology of inflammatory bowel disease // Gastroenterol.— 2000.— N 16.— P. 306—309.
17. Hammer R.A. Inflammatory bowel disease: crohn's diseases and ulcerative colitis // Curr. Pract. Med.— 1999.— P. 2397—2404.
18. Koss K., Satsangi J., Fanning G. Cytokine (TNF, LT and IL-10) polymorphisms in inflammatory bowel disease and normal controls // Genes. immunol.— 2000.— N 1.— P. 185—190.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНОМАНІТНИХ СХЕМ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ НЕСПЕЦИФІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ХВОРОБАХ КИШЕЧНИКУ

I.A. Носова

Висвітлено сучасні підходи до лікування хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту. Коротко охарактеризовано етіологію та патогенез. Основою лікування ХК та НВК є комбінація аміносалицилатів, глюкокортикостероїдів, імуномодуляторів. Застосовуються також нові препарати біологічного походження, які поліпшують прогноз захворювання в разі використання традиційної терапії.

THE EFFICIENCY OF APPLICATION OF DIFFERENT MEDICINAL THERAPEUTIC SCHEMES AT NON-SPECIFIC INFLAMMATORY INTESTINAL DISEASES

I.A. Nosova

The modern approaches to Crohn's disease (CD) and non-specific ulcerative colitis (NUC) evidence-based treatment are presented in the review. Brief characteristic of CD, NUC etiology, pathogenesis is given. The basic treatments of CD and NUC are combinations of aminosalicylates, corticosteroids, immunomodulating drugs. The new biological preparations may improve disease prognosis in comparison with the traditional therapy.