

Исследование эффективности применения различных схем медикаментозной терапии при лечении больных с неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника

- *Тематика Гастроэнтерология*
- *Автор Носова И.А.*
- *Опубликовано Сучасна гастроентерологія - 2007 - № 1(33) - С. 28-30.*

Неспецифические воспалительные заболевания кишечника (НВЗК) (неспецифический язвенный колит – НЯК и болезнь Крона – БК) представляют собой одну 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 грозных 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 инициируемых факторов: восприимчивости организма, состояния кишечной микрофлоры и состояния 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 в настоящее время рассматриваются в качестве ключевого компонента в патогенезе [15, 17, 18].

Таким образом, генетическая предрасположенность, возможности иммунного ответа индивидуума, 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 было и остается одной из самых серьезных проблем клинической гастроэнтерологии. Это обусловлено тяжестью и коварством этих заболеваний, необходимостью подбора индивидуальных схем лечения для каждого пациента (в зависимости от распространенности поражения, варианта течения, тяжести текущего обострения, наличия внекишечных поражений, имеющейся у пациента 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 жизненно-опасных осложнений. В тоже время, на данный момент, 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 числа 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 лекарственной терапии [7, 9, 10].

В современной стратегии фармакотерапии выделяют два основных направления: базисная терапия 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 возникающих иммунных и метаболических сдвигов определяют необходимость включения в терапевтический комплекс больных противовоспалительной терапии. Эффективность препаратов, входящих в базисную терапию, оценивается 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 течении 6-8 недель, 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, применение которых снижает 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 назначение препаратов резерва – иммуносупрессоров, 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 принимая во внимание многочисленные побочные реакции системных стероидов и стероидную зависимость течения НЯК и БК [3, 6, 10]. Благодаря более глубокому изучению патогенеза НВЗК на клеточном и субклеточном уровнях большие надежды возлагается на новую противовоспалительную антицитокиновую 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 определяются фазой заболевания, тяжестью течения и локализацией воспалительных изменений в кишечнике.

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

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 20 пациентов, страдающих НВЗК, которые проходили стационарное и амбулаторное обследование и лечение в клинике гастроэнтерологии в период с 1998 по 2006

года. Всем больным проводилось комплексное обследование, включавшее сбор тщательного 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 наблюдаемых локализация патологического процесса была левосторонней, длительность заболевания превышала 3 года, имело место обострение средней степени тяжести. Состояние пациентов оценивалось при поступлении больного в клинику, через 21 день лечения, а также при достижении клинического улучшения, что позволяло объективно судить о результатах проводимой терапии.

Все наблюдаемые больные были разделены на две группы: 1 группа – 10 человек (7 больных с диагнозом НЯК и 3 – с БКТК), 2 группа – 10 человек (6 – с НЯК и 4 – с БКТК). Пациенты 1 группы получали базисную терапию «первой линии» – салофальк в дозе 2,0 г в сутки per os, а также 4,0 г в форме ректальной клизмы на два приема сроком на десять дней, затем пациенты переводились на прием 6,0 г салофалька. После указанного курса лечения у 5 пациентов с НЯК наступила клиническая ремиссия, а у 2 больных с НЯК и у всех наблюдаемых с БКТК к лечению была добавлена терапия «второй линии» - топические кортикостероиды («Буденофальк®» Dr. Falk Pharma, Германия) в суточной дозе 9 мг, в течении от 4 до 6 недель с последующим снижением дозы. Однако, у 2 пациентов (1 – с НЯК и 1 – с БКТК) клиническая ремиссия достигнута не была. Этим больным была назначена антицитокиновая терапия инфликсимабом (ремикейд) в дозе 5 мг/кг однократно, после чего был достигнут желаемый эффект. Всем пациентам в качестве поддерживающей терапии назначался салофальк в дозе 2 г/сут на срок от 2 до 4 месяцев.

Пациентам 2 группы в качестве терапии «первой линии» был назначен инфликсимаб троекратно с интервалом 2 и 4 недели (неделя 0, 2, 6) в дозе 5 мг/кг. При этом клиническая ремиссия была достигнута у всех пациентов. Однако все пациенты этой группы также получали салофальк в виде ректальных клизм в дозе 4,0 г от 2 до 3 недель с переходом на поддерживающую терапию салофальком в дозе 2 г/сут на срок от 2 до 4 месяцев.

Результаты и их обсуждение

Для оценки эффективности использования 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 наблюдались в течении 5 лет после указанных курсов лечения. Клиническая ремиссия до года наблюдалась у 3 больных с НЯК из 1 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, которому была добавлена терапия «второй линии» - буденофальк, у 1- с БКТК из 1 группы и у 4 пациентов из 2 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 группы и 1 – с НЯК из 2 группы) наблюдались побочные проявления действия препарата в виде диспепсических расстройств (тошноты, рвоты, горечи во рту, изжоги), головной боли, головокружения. В период наблюдения у 2 больных с НЯК из 1 группы (с клинической ремиссией до года) развились осложнения в виде массивного кровотечения и параректального абсцесса, что привело к хирургическому вмешательству.

ВЫВОДЫ

Применение противовоспалительной антицитокиновой терапии (инфликсимаба) в качестве терапии «первой линии» для лечения обострений НВЗК приводит к быстрому клиническому эффекту и длительной ремиссии данных заболеваний, что приводит к уменьшению частоты осложнений и побочных эффектов лекарственной терапии, сокращению сроков госпитализации, значительно улучшает качество жизни, снижает экономические затраты пациентов.

Результаты клинических наблюдений свидетельствуют о высокой эффективности инфликсимаба при НЯК и требуют дальнейших исследований в данном направлении.

Назначение препаратов месалазина (салофалька) на длительный срок в дозе не менее 2,0 г высокоэффективно для поддерживающей терапии НВЗК и приводит к поддержанию длительной клинической ремиссии.

Список литературы

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит.- М.: Геотар Мед., 2001.-500 с.
2. Белоусова Е.А. Иммунные механизмы при воспалительных заболеваниях кишечника и методы селективной иммунокоррекции // Рос. журнал гастроэнтер., гепатолог., колопрокт.- 1999.- т.9 №4.-Приложение 7.- С.48-57.
3. Белоусова Е.А. Резистентные формы воспалительных заболеваний кишечника: клиническая характеристика и возможности прогнозирования: Автореф. дисс.... докт. мед. наук.- М.,1998.-38с.
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. практика.- 2001.-№3.-С.40-42.
9. Захараиш М.П., Кравченко Т.Г. Базисная терапия неспецифического язвенного колита и болезни Крона: современный взгляд на проблему // Сучасна гастроент.- № 2(8).- 2002.- С.18-23.
10. Ивашкин В.Г. Выбор лекарственной терапии воспалительного заболевания кишечника // Рос. журнал гастроэнтер., гепатолог., колопрокт.- 1997.- т. VII ,№5.-С.41-47.
11. Пасиешвили Л.М., Супрун Е.В. Роль иммунных нарушений в формировании хронических воспалительных заболеваний кишечника // Врач. практика.- 2001.- №3.- С.37-39.
12. Смикодуб А. И., Бушенева В.А. Лечение ВЗК в тер. практике // Сучасна гастроентерологія.- 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., Феценко І.О., Сокруто О.В. Характеристика імунних порушень у хворих на хронічний коліт та можливості їхньої медикаментозної корекції // Сучасна гастроентерологія.- 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.- №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.- №1.-P.185-190.

Дослідження ефективності застосування різноманітних схем медикаментозної терапії при лікуванні хворих на неспецифічні запальні захворювання кишечника І.А. Носова

В огляді літератури висвітлені сучасні підходи до лікування хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту. Подається коротка характеристика етіології та патогенезу. Основою лікування ХК та НВК являється комбінація аміносалицилатів, глюкокортикостероїдів, імуномодуляторів. Застосовуються також нові препарати біологічного походження, які покращують прогноз захворювання при застосуванні традиційної терапії.

Research of efficiency of application of different charts of medicinal therapy at medical treatment of patients with the unspecific inflammatory diseases of intestine I.A. Nosova

The modern approaches to Crohn's disease (CD) and nonspecific ulcerative colitis (NUC) evidence-based treatment are presented in review. Brief characteristic of CD, NUC etiology, pathogenesis is given. CD and NUC treatment is based on various combinations of aminosalicilates, corticosteroids,

immunomodulating drug. New biological preparations may improve disease prognosis in comparison to traditional therapy.