

## **Ефективність застосування інфліксімабу у хворих з середньо-важким виразковим колітом без попереднього призначення базової терапії.**

**Тематика:** Гастроентерологія

**Автор:** Примаць О.С.

**Опубліковано:** Сучасна гастроентерологія – 2016 - № 5 (91)

**Резюме:** була оцінена ефективність інфліксімабу для досягнення клініко-ендоскопічної ремісії у 51 хворого з середньо-важким ВК з та без попереднього застосування базової терапії, відповідно до цього вони були розділені на 2 групи. Оцінка ефективності проводилась на 8 тижні лікування за допомогою стандартних сучасних обстежень. Всі хворі отримали інфліксімаб дозою 5 мг/кг на 0, 2, 6 тижні. Було виявлено, що клініко-ендоскопічної ремісії було досягнуто майже однаково в обох групах (у першій групі у 80,8%, у другій – 80%). Отже, доцільно первинне призначення анти-ФНП-альфа терапії у хворих із середньо-важким ВК, без попереднього призначення стандартної терапії для досягнення ремісії.

**Вступ.** Виразковий коліт (ВК) – хронічне запальне захворювання, яке викликає протяжне враження слизової оболонки товстої кишки без гранулом при біопсії, вражає пряму та різного ступеню товсту кишку та характеризується ремітуючим перебігом з періодами загострень [2]. Він займає одне з провідних місць у структурі захворювань шлунково-кишкового тракту [3]. ВК це захворювання сучасного суспільства, в розвинених країнах його частота постійно зростає, починаючи з середини 20 століття [5]. При цьому в Україні станом на 2013 рік зареєстровано 9421 хворих на ВК (20,8 на 100 000 населення) [1], а в нашій клінічній практиці ми виявляємо в середньому 1 нового пацієнта з ВК щомісяця, що здебільшого відображає світову тенденцію.

Для лікування ВК легкого ступеня як правило успішно використовуються стандартні схеми терапії (похідні 5-АСА, сульфосалазину або месалазину), при середньому чи важкому ступеню застосовуються кортикостероїди та будесонід – однак лікувальний ефект загальноприйнятих схем є недостатнім для досягнення стійкої ремісії.

Вітчизняні літературні дані в основному зосереджені на тому, коли і як застосовувати кортикостероїди та аміносаліцилати. Лише на пізніх стадіях хвороби розглядається можливість застосування анти фактор некрозу пухлин альфа (анти-ФНП-альфа) терапії (в Україні, як правило це адаліумаб та інфліксімаб). Це зумовлено тим, що в рекомендаціях

практично не вказано на якій стадії захворювання потрібно назначати, яка тривалість лікування та як перевірити ефективність анти-ФНП-альфа терапії.

Анти-ФНП-альфа терапія використовується у пацієнтів з середньо-важким колітом в тих випадках, коли базова терапія аміносаліцилатами та кортикостероїдами не працює або не підходить [4].

Мета дослідження – оцінити ефективність інфліксімабу для досягнення клініко-ендоскопічної ремісії у хворих з середньо-важким ВК без попереднього застосування базової терапії. Для порівняння показників використовувався t-критерій Стьюдента. Різниця вважалась вірогідною при  $P < 0,05$ .

**Матеріали та методи.** Загалом 51 пацієнт з групи диспансеризації з середньо-важким ВК знаходились під спостереженням. Серед них 30 чоловіків та 21 жінка середній вік котрих складав  $39,4 \pm 11,6$  років. Для верифікації діагнозу використовувались наступні дослідження: загальноклінічні, лабораторні, ендоскопічний, гістологічний, рентгенологічний, ультразвукову діагностику та статистичний.

Пацієнти були розділені на 2 групи. До першої групи увійшли 26 пацієнтів (51%), які ніколи раніше не отримували базову терапію для лікування ВК. До другої групи було включено 25 пацієнтів (49%), які раніше отримували стандартні схеми аміносаліцилатів та кортикостероїдів. Ці пацієнти не досягли клінічної та ендоскопічної ремісії, або у них виник рецидив захворювання після застосування базової терапії, або виникли побічні ефекти, через які довелось передчасно припинити курс лікування.

Всі пацієнти були наївними до інфліксімабу. Для оцінки ефективності анти-ФНП-альфа терапії всі пацієнти проходили ендоскопічне та гістологічне обстеження для виявлення змін слизової оболонки товстого кишечника, рутинні загальні та біохімічні аналізи крові (загальний аналіз крові, рівні тромбоцитів, СРБ), міжнародні опитувальники (PRISM, SIBQD, P-SCCAI, RFIPС, RHQ-9) визначався рівень калпротектину до та після лікування. Оцінка ефективності проводилась на 8 тижні лікування. Період спостереження для всіх пацієнтів обох груп після закінчення курсу анти-ФНП-альфа терапії був 1 рік.

**Результати та обговорення.** Хворі з першої групи отримували інфліксімаб дозою 5 мг/кг на 0, 2, 6 тижні без попереднього застосування базової терапії. В основному всі пацієнти добре сприйняли лікування інфліксімабом. Під час курсу у деяких пацієнтів виникали побічні ефекти, які були описані в інструкції до інфліксімабу, та були куповані симптоматичними засобами та не потребували відміни препарату. Інших нових побічних реакцій зареєстровано не було. До початку лікування середнє значення індексу клінічної активності (ІКА) складало

9,41 $\pm$ 0,66 балів, середнє значення ендоскопічного індексу (ІЕ) становило 8.05 $\pm$ 0.52 балів та середнє значення рівня калпротектину було 956 $\pm$ 22,6 мкг/г. Після отриманого лікування інфліксімабом 21 пацієнт (80,8%) досяг клінічної та ендоскопічної ремісії ( $p < 0,05$ ). Інші 5 пацієнтів (19,2%) досягли кращих клінічних та ендоскопічних показників, середнє значення ІКА знизилось до 5.30 $\pm$ 0.30 балів, середнє значення ІЕ стало 4.10 $\pm$ 0.31 балів, середнє значення рівня калпротектину стало 250 $\pm$ 7,5 мкг/г, що відповідало легкому ступеню активності ВК ( $p < 0,001$ ). В загальному, після лікування, кількість пацієнтів, які на початку мали відхилення від нормальних клініко-лабораторних показників (підвищенні рівні лейкоцитів, СРБ, ШОЕ, калпротектину та низький рівень гемоглобіну) достовірно зменшилась ( $p < 0,05$ ).

Друга група, хворі, які не досягли клініко-ендоскопічною ремісії, або у яких виник рецидив захворювання після проведеної базової терапії, або виникли побічні ефекти, через які довелось передчасно припинити курс лікування., також отримувала інфліксімаб дозою 5 мг/кг на 0, 2, 6 тижні. Ефективність оцінювалась на 8-му тижні лікування. Більшість пацієнтів добре сприйняли курс анти-ФНП-альфа терапії. При повторних ін'єкціях виникали побічні ефекти, описані в інструкції, які були куповані симптоматичними засобами та не потребували відміни препарату. Нових, незареєстрованих, побічних явищ виявлено не було. До початку застосування інфліксімабом середнє значення ІКА становило 9.50 $\pm$ 0.41 балів, середнє значення ІЕ складало 8.90 $\pm$ 0.41 балів, середнє значення рівня калпротектину 943 $\pm$ 15,5 мкг/г. В результаті, після отриманого лікування 20 пацієнтів (80%) досягли клінічної та ендоскопічної ремісії ( $p < 0,05$ ). У решта 5 пацієнтів (20%) досягти клініко-ендоскопічної ремісії не вдалось, проте активність захворювання у них знизилась до показників легкого ступеня, середнє значення ІКА знизилось до 4.60 $\pm$ 0.52 балів ( $p < 0,001$ ). Середнє значення ІЕ стало 4.30 $\pm$ 0.41 балів, відмічалось покращення стану слизової оболонки товстого кишечника ( $p < 0,001$ ), середнє значення рівня калпротектину стало 256 $\pm$ 8,3 мкг/г. Крім того, лабораторні маркери запалення значно знизились після лікування ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, при аналізі клініко-ендоскопічної картини, в обстежуваних пацієнтів обох груп виявлено, що клініко-ендоскопічної ремісії було досягнуто у більшості пацієнтів (у першій групі у 80,8%, у другій – 80%). В решти обстежуваних (у першій групі у 19,2%, у другій – 20%) після лікування відзначалось зниження клініко-ендоскопічної активності до показників легкого ступеня.

Отже, між двома групами не було виявлено істотно статистичних відмінностей.

Всі пацієнти перебували під спостереженням протягом року. Хворі, у яких було досягнуто клініко-ендоскопічної ремісії після закінчення курсу інфліксімабом, не відмічали загострень протягом періоду спостереження.

Пацієнтам, у яких не вдалось досягнути клініко-ендоскопічної ремісії, було продовжено терапію інфліксімабу кожні 8 тижнів до нормалізації рівня калпротектину. Результати їх дослідження знаходять в стадії обробки.

**Висновки:** 1. Найтриваліший термін ремісії спостерігався у пацієнтів після проведеного курсу інфліксімабом.

2. На наш погляд, доцільно первинне призначення анти-ФНП-альфа терапії у хворих із середньо-важким ВК, без попереднього призначення стандартної терапії.

#### **Список літератури:**

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт)». – Наказ міністерства охорони здоров'я України, 11.02.2016 № 90.
2. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: Definitions and diagnosis (ECCO Guidelines) // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2012. – N 6. – P. 965-990.
3. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review // *Gastroenterology*. – 2012. – N 142. – P. 46-54.
4. S. Danese; J.-F. Colombel; L. Peyrin-Biroulet, Review Article: The Role of Anti-TNF in the Management of Ulcerative Colitis // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2013. – N 37(9). – P. 855-866.
5. Silvio Danese, M.D., and Claudio Fiocchi, M.D., Ulcerative Colitis // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – N 365. – P. 1713-1725.