

Рациональная фармакотерапия воспалительных заболеваний кишечника

Головенко О.В.

ФГУ «ГНЦ колопроктологии», Москва

Современная терапия неспецифических воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относят язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), должна основываться на принципах доказательной медицины, сформулированных в Консенсусах ЕССО (Европейская организация по болезни Крона и язвенному колиту) 2006 и 2008 г.г.

Цель терапии ЯК должна заключаться в индукции безстероидной клинической ремиссии. Выбор терапии зависит от активности ЯК, его распространенности (проктит, левосторонний колит, распространенное поражение), соотношения лечебного эффекта препарата и его побочного действия. Выбор терапии зависит от предыдущего ответа на лечение (особенно если речь идет о лечении обострения, стероидозависимой или стероидорезистентной форм ЯК или ЯК, резистентного к лечению иммуномодуляторами), а также от наличия внекишечных проявлений (последние указывают на необходимость системной терапии). Следует поощрять активное участие пациента в выборе тактики лечения. По данным систематического обзора клинических исследований, в среднем 15% (95% ДИ 10-21%) пациентов вышли в ремиссию, получая плацебо [Su C, et al., 2007]. Однако отсутствие лечения редко является целесообразным, поскольку ректальное кровотечение и императивные позывы вызывают у пациентов беспокойство, достаточно оправдывающее назначение, по меньшей мере, местной терапии, даже при отсутствии системного лечения.

Ответ пациента на терапию следует оценить в течение нескольких недель. Если лечение эффективно, оно должно быть продлено до достижения ремиссии симптомов или до момента прекращения улучшения состояния.

Для лечения ВЗК используются несколько групп базисных лекарственных препаратов: аminosалицилаты (сульфасалазин, месалазин), системные глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон), топические глюкокортикостероиды (будесонид), иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин А), антитела к фактору некроза опухоли (инфликсимаб, адалимумаб) и антибиотики (метронидазол, цiproфлоксацин).

5-аминосалициловая кислота (5-АСК) или месалазин подавляет активность циклооксигеназы, синтез простагландинов, лейкотриенов, ингибирует функции нейтрофильных гранулоцитов - миграцию, дегрануляцию, фагоцитоз и образование свободных токсичных кислородных радикалов, тормозит синтез фактора, активирующего тромбоциты, подавляет образование цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, образование рецепторов ИЛ-2, оказывает антиоксидантное действие.

Первым лекарственным препаратом, содержащим в своем составе 5-АСК, является сульфасалазин. Молекула 5-АСК в сульфасалазине соединяется азотной связью с молекулой сульфаниламида – сульфапиридина. В толстой кишке под влиянием бактерий кишечной микрофлоры азотная связь разрушается, высвобождая активные компоненты – 5-АСК и сульфапиридин. Противовоспалительным действием на слизистую оболочку толстой кишки обладает только 5-АСК. Сульфапиридин же выступает исключительно в качестве «носителя», позволяющего доставить 5-АСК в толстую кишку. Сульфасалазин неэффективен при БК тонкой кишки, так как азотная связь разрушается исключительно в толстой кишке. Побочные эффекты при

приеме сульфасалазина (головная боль, слабость, тошнота, сыпь, лихорадка, лимфаденит, лейкопения, агранулоцитоз, гепатит, пневмонит, гемолитическая анемия, угнетение костномозгового кроветворения) отмечаются у 60% больных. У 80% мужчин при приеме сульфасалазина развивается бесплодие, связанное со снижением количества и подвижности сперматозоидов. Сульфасалазин нарушает всасывание фолиевой кислоты, что иногда приводит к развитию мегалобластной анемии. Практически все побочные эффекты сульфасалазина обусловлены сульфапиридином.

Большим достижением в лечении ВЗК была разработка нового поколения препаратов, содержащих «чистый» месалазин. Эти препараты позволяют избежать побочных эффектов, обусловленных сульфапиридином, и создать высокую концентрацию 5-АСК в зоне воспаления.

Самым популярным препаратом на основе «чистого» месалазина является Салофальк, который выпускается немецкой фармацевтической фирмой «Доктор Фальк Фарма» в нескольких лекарственных формах (таблетки, микрогранулы, свечи, лекарственные микроклизмы и пена). В таблетках Салофальк месалазин заключен в оболочку из специального полимерного материала, которая растворяется при $pH > 6$, то есть, в терминальном отделе тонкой кишки и толстой кишке. В результате, в этих отделах кишечника, которые чаще всего поражаются при ЯК и БК, создается наивысшая концентрация активного лекарственного компонента – месалазина.

Для лечения среднетяжелых и тяжелых форм ВЗК используют системные глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон). Механизм их действия заключается в подавлении синтеза провоспалительных цитокинов, активности фосфолипазы А2 и освобождения арахидоновой кислоты из клеточных мембран. Побочные эффекты: синдром Кушинга, диабет, остеопороз, язва желудка и др.

При лечении ВЗК принципиально важно обеспечить высокую концентрацию действующего вещества в месте воспаления. Этому требованию полностью отвечает топический кортикостероид Буденофальк, активным ингредиентом которого является будесонид. Он обладает мощным топическим действием в отношении воспалительных процессов, локализующихся исключительно в кишечнике и печени. Как следствие, он переносится намного лучше, чем системные стероиды. Капсулы Буденофалька обеспечивают высокую концентрацию будесонида в просвете кишечника – от терминальных отделов подвздошной кишки и слепой кишки до поперечной ободочной кишки и дистальных отделов толстой кишки. Капсулы Буденофалька растворяются в желудочном соке, высвобождая сотни микросферических гранул (пеллет), устойчивых, благодаря специальной кишечнорастворимой оболочке из эудрагита, к кислой среде. В связи с их малым размером (около 1 мм в диаметре), микрогранулы проходят через привратник вне зависимости от фазы пищеварения и достигают терминального отдела подвздошной кишки в среднем за 3–4 часа. Высвобождение действующего вещества (активной субстанции) начинается при $pH > 6,4$ в терминальном отделе подвздошной кишки и продолжается в нижележащих отделах кишечника. Большое количество высвобождающихся

пеллет обеспечивает хорошую дисперсию и эффективное распределение активной субстанции по большой площади. Около 90% будесонида инактивируется уже при „первом прохождении“ через печень (first-pass effect), обеспечивая уровень системной биодоступности всего лишь в 10% от принятой дозы. Результатом пресистемной элиминации будесонида является гораздо более низкая частота стероидных побочных эффектов. При применении Буденофалька побочные эффекты наблюдаются в 2,4 раза реже, чем при приеме эквивалентных доз преднизолона.

Высокая местная концентрация и очень высокий аффинитет (сродство) будесонида к стероидным рецепторам (в 60 раз выше, чем у преднизолона) обеспечивают Буденофальку такую же высокую эффективность, как и у системных кортикостероидов. Буденофальк в капсулах принимают по 3 мг 3 раза в день (утром, днем и вечером), всего – 9 мг в день. Буденофальк принимают в такой дозе, как правило, в течение 8 недель, а затем постепенно отменяют (9-я неделя: 6 мг в день, 10-я неделя: 3 мг в день, 11-я неделя: отмена). При поражении поперечной и/или нисходящей ободочной кишки, а также при тяжелых формах болезни Крона дозировки могут быть увеличены (до 18 мг в день).

Для лечения стероидорефрактерных и стероидозависимых форм ВЗК применяют иммуносупрессоры: азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат и циклоспорин А.

Фармакологически активным компонентом азатиоприна является 6-меркаптопурин, который образуется в результате метаболизма азатиоприна. Он подавляет синтез большинства медиаторов воспаления. Действует на быстро пролиферирующие иммунокомпетентные клетки - лимфоциты и макрофаги, составляющие основную массу воспалительного инфильтрата слизистой оболочки кишечника. Терапевтический эффект при приеме азатиоприна и 6-меркаптопурина следует ожидать не ранее чем через 3 мес. Оптимальная суточная доза азатиоприна - 2 мг/кг массы тела, 6-меркаптопурина – 1,5 мг/кг массы тела. Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, панкреатит, угнетение костного мозга с лейкопенией, тромбоцитопенией, гриппоподобный синдром, гепатотоксичность. Частота побочных эффектов - 6-20%. Контроль безопасности – определение содержания лейкоцитов и печеночных ферментов (в начале лечения, каждые 10-14 дней, затем - 1 раз в месяц).

Метотрексат является антиметаболитом фолиевой кислоты. Обладает цитостатическим, иммуносупрессивным и противовоспалительным действием. Действует в S-фазу клеточного цикла. Ингибирует активность 5-липоксигеназы и синтез лейкотриенов, особенно, ЛТ-В₄. Подавляет освобождение большинства провоспалительных цитокинов - ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , образование свободных кислородных радикалов, адгезию лейкоцитов на клетках эндотелия. Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, язвенный стоматит, лейкопения, тромбоцитопения, гепатотоксичность. Частота побочных эффектов - 10-20%.

Инфликсимаб относится к новому поколению препаратов, которые являются антителами к различным провоспалительным цитокинам (биологическая терапия). Инфликсимаб - это мышинные химерные антитела, которые взаимодействуют с TNF- α . Благодаря блокаде TNF- α снижается уровень многих провоспалительных цитокинов и миграция лейкоцитов в очаг воспаления. Побочные эффекты отмечаются приблизительно у 20% больных. Самые частые побочные реакции – инфузионные (головная боль, тошнота, головокружение, приливы, крапивница). Реакции замедленной гиперчувствительности обычно встречаются спустя 5-9 дней после инфузии – артралгии, боли в спине, миалгии, лихорадка, кожная сыпь, лейкоцитоз. Инфликсимаб может изменять нормальный иммунный

ответ на патогены. Тяжелые инфекции встречаются почти у 8% больных. Инфликсимаб повышает риск реактивации туберкулеза в 4-5 раз. Существенным ограничением в использовании инфликсимаба является высокая стоимость лечения.

Рекомендации консенсуса ECCO по лечению ЯК

Предпочтительным вариантом начальной терапии проктита легкой или средней степени активности является назначение суппозиторий с месалазином в дозе 1 г/сут. Из суппозиторий препарат может более эффективно высвободиться в прямой кишке и они переносятся лучше, чем микроклизмы. Эффективной альтернативой является назначение пенных микроклизм с месалазином. Через 4 часа после введения в прямой кишке обнаруживается 40% лекарственного вещества из микроклизм в виде пены и 10% - из микроклизм в жидкой форме [Van Bodegraven AA, et al., 1996]. Комбинирование местного лечения месалазином с пероральным его приемом или с местным лечением стероидами является более эффективным, чем изолированное местное лечение, и должно рассматриваться при необходимости усиления терапии. Изолированный пероральный прием месалазина менее эффективен.

Левосторонний активный ЯК легкой и средней степени тяжести сначала следует лечить местными аminosалицилатами в сочетании с пероральным приемом месалазина ≥ 2 г/сут. Пероральное введение только аminosалицилатов менее эффективно. Местно применяемый месалазин более эффективен, чем местно применяемые кортикостероиды. Местное лечение кортикостероидами или месалазином в виде монотерапии также эффективно, но в меньшей степени, чем комбинированная терапия. Системные стероиды рекомендуются, если на фоне месалазина нет быстрого исчезновения симптомов активного колита. Тяжелый левосторонний колит обычно является показанием для госпитализации и интенсивного лечения системными кортикостероидами. Имеются расхождения между Европой и США по поводу применения кортикостероидов. Европейская позиция – назначать пероральные стероиды на ранней стадии, поскольку аminosалицилаты не могут сравниться с ними по скорости ответа у больных с тяжелыми симптомами. В случае более позднего назначения кортикостероидов возможно развитие рефрактерности. В США пациенты разделяют озабоченность по поводу побочных эффектов стероидов, однако это может быть самовнушением.

Распространенный ЯК легкой или средней активности первоначально должен лечиться месалазином в дозе более 2 г/сутки в сочетании с местным введением месалазина. При изолированном назначении пероральных аminosалицилатов ремиссия наступает лишь у небольшой части пациентов. Комбинация высоких доз перорального месалазина (3,2–4,8 г/сут) и ректального месалазина (4 г/сут) в течение 6 месяцев, затем – 3 раза в неделю в течение 2 лет обеспечивает 90%-е снижение частоты обострений и потребности в кортикостероидах по сравнению со стандартной пероральной терапией месалазином (Frieri et al., 2005). Назначение системных кортикостероидов целесообразно в случае, когда не отмечается быстрого ответа симптомов активного колита на месалазин или когда пациенты уже получают поддерживающую терапию.

Пациенты с ЯК высокой степени активности, имеющие признаки общей интоксикации, должны лечиться стационарно с применением внутривенных стероидов (таких, как метилпреднизолон 60 мг/сут или гидрокортизон 400 мг/сут). Тяжелая форма ЯК лучше всего определяется по критериям Truelove и Witt: кровавая диарея >6 раз в сутки с

признаками эндотоксемии (тахикардия >90 уд.мин, T>37,8° С, гемоглобин <10,5 г/дл или СОЭ>30 мм/ч). Монотерапия внутривенным циклоспорином (до достижения минимальной терапевтической концентрации) применима для пациентов, интолерантных к внутривенным стероидам. Пациентов лучше лечить совместно гастроэнтерологу и колоректальному хирургу.

В ГНЦ колопроктологии для лечения тяжелой атаки ЯК используют следующую схему лечения:

- Адекватная гормональная терапия (преднизолон 2 мг/кг парентерально);
- Инфузионная терапия (кристаллоиды 50 мл/кг/сут, коллоидные растворы (полиглюкин, гелофузин) 20 мл/кг/сут под контролем ОЦК, диуреза);
- Коррекция гипопропротеинемии (свежезамороженная плазма, альбумин 10%, протеин 10% - 10 мл/кг/сут);
- Коррекция электролитных расстройств (хлористый калий 200 мг/кг/сут, хлористый кальций 50 мг/кг/сут);
- Энтеральное питание 200-400 г/сутки;
- Антибактериальная терапия - 1 ряд: фторхинолоны II-III поколения в/в (Ципрофлоксацин 400 мг х 2 раза в сутки, Абактал 400 х 2 раза в сутки, Таваник 500 мг х 2 раза в сутки) + Метронидазол в/в 1,5 г/сут. 2 ряд: Тиенам (имипенем/циластин натрия) 1,0 г х 3-4 раза в сутки.

Консенсус ЕССО рекомендует оценивать ответ на внутривенные стероиды по частоте стула, уровню СРБ, рентгенографии органов брюшной полости на третий день или в близкие к нему сроки. На этой стадии или раньше необходимо рассмотреть и обсудить варианты хирургического лечения. Нередко оказывается уместной вторая линия терапии – либо циклоспорином, либо инфликсимабом внутривенно из расчета 5 мг/кг массы тела. При клиническом ухудшении показана колэктомия. Если в течение 4-7 дней не отмечается клинического улучшения, обычно рекомендуется колэктомия.

Лечение циклоспорином А консенсус ЕССО рекомендует начинать с дозы 2 мг/кг в/в. Продолжительность терапии 4 дня. Проверить концентрацию CsA на 2-ой день (цель >200, <400 нг/мл). Затем перейти к пероральному введению CsA в дозе 5 мг/кг курсом 3 месяца. Мониторинг АД, креатинина, печеночных тестов и концентрации CsA через 2 недели, затем ежемесячно. Начать курс азатиоприна, когда доза преднизолона будет <20 мг/сут. Побочные эффекты при лечении циклоспорином: инфекции - 18.6%, тремор и парестезии - 9.3%, гипертония - 7.0%, почечная недостаточность - 5.8%, гиперплазия десен - 5.8%, гипертрихоз - 5.8%, смерть от оппортунистических инфекций - 3.5%, анафилаксия - 1.2% (Arts J, et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:73-78).

Выбор поддерживающего лечения при ЯК определяется протяженностью патологического процесса в толстой кишке, течением заболевания (частотой обострений), неэффективностью предшествующей поддерживающей терапии, тяжестью последнего рецидива, лечением, используемым для индукции ремиссии при последнем рецидиве, безопасностью поддерживающей терапии и необходимостью профилактики рака. Минимальная эффективная доза 5-АСК при пероральном приеме составляет около 1 г в сут. При ректальном использовании для поддержания ремиссии достаточно 3 г в неделю, разделенных на несколько применений. Доза может быть подобрана индивидуально в зависимости от эффективности и в некоторых случаях может оказаться полезным применение более высоких доз в сочетании с топическими препаратами 5-АСК или без них. Хотя сульфасалазин имеет такую же эффективность, как и другие препараты 5-АСК, предпочтительным является использование других пероральных препаратов 5-АСК в связи с более низкой их токсичностью.

Для сохранения ремиссии у больных с ремиссией ЯК

может использоваться шелуха семян подорожника *Plantago ovata* (псиллиум). Химическая структура псиллиума позволяет отнести это вещество к пищевым волокнам, с высокой водоудерживающей способностью, а также к гетерогенным веществам с преимущественным содержанием смол и клейких (слизистых) соединений, что объясняется свойствами входящих в его состав углеводов. Последние представляют собой основной компонент семян. При обработке различными химическими веществами были выделены 3 основные фракции измельченных семян *P.ovata* – А, В и С, составляющие, соответственно, 30%, 55% и 15% сухой массы продукта.

Фракция А, растворимая в щелочной среде, не ферментируется бактериями и выступает как наполнитель, увеличивающий объем кишечного содержимого.

Гель-формирующая фракция (фракция В) образована высокоразветвленным арабиноксиланом, состоящим из остова ксилозы с арабинозо- и ксилозо-содержащими боковыми цепями. Это вещество ферментируется в малой степени. Фракция В удерживает значительно количество жидкости, образуя гель. Последний выступает в роли энтеросорбента, фиксируя молекулы сахаров и канцерогенов, оказывая гипогликемическое и антинеопластическое действие. Кроме того, этот слизистый компонент стула функционирует как смазка, облегчая прохождение каловых масс. Наконец, фракция В также выступает и как активное лекарственное вещество, оказывая через изменение рН кишечного содержимого прямое и косвенное влияние на активность различных ферментов, участвующих в обмене липидов.

Фракция С представлена слизистым веществом, не обладающим, однако, способностью образовывать гель. Повышая вязкость желудочного содержимого и замедляя его эвакуацию, этот компонент способствует снижению чувства голода, чем также может объясняться гипополипидемический эффект всего препарата из семян подорожника. Фракция С легко ферментируется, усиливая рост бифидо- и лактобактерий. Кроме того, продуктами микробного разложения этой фракции являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – один из ключевых метаболических ресурсов колоноцитов. С увеличением их концентрации под действием псиллиума связывают антинеопластический и противовоспалительный эффекты диеты, содержащей семена подорожника. Некоторые исследователи не исключают и прямого иммуномодулирующего действия псиллиума, указывая на возможное связывание углеводов с рецепторами клеток иммунной системы.

Влияние приема ферментируемых волокон, в том числе и псиллиума, на течение воспалительных заболеваний кишечника было изучено в ходе многих клинических испытаний. Результаты наиболее крупного из них (12-месячного рандомизированного исследования 102 пациентов с язвенным колитом в неактивной стадии заболевания) показали, что семена подорожника столь же эффективны в поддержании ремиссии, как и месалазин [Fernandez-Banares F et al. 1999]. Противовоспалительное воздействие псиллиума было также доказано и у больных, получавших псиллиум в течение 4 месяцев [Hallert C. et al., 1991]. Результаты аналогичной работы, в процессе которой больные получали пшеничные отруби, выявили статистически значимое повышение концентрации КЦЖК, однако, свидетельства в пользу влияния приема отрубей на течение колита получены не были. Кроме того, при приеме отрубей сообщалось о появлении жалоб на выраженное газообразование.

На фармацевтическом рынке России в настоящее время имеется единственный лекарственный препарат, содержащий исключительно шелуху псиллиума. Это Мукофальк (*Mucofalk*) фирмы Dr Falk Pharma, который

широко используется специалистами различного профиля более 10 лет.

В отличие от большинства других средств, получаемых из семян подорожника, этот препарат содержит стандартизованную дозу медленнорастворимой гелеобразующей фракции псиллума, что позволяет подобрать необходимое количество принимаемого препарата при различных состояниях и с уверенностью предсказывать эффекты от лечения. Препарат не содержит дополнительных растительных компонентов, что важно с точки зрения развития возможных аллергических реакций и предсказания эффекта от лечения.

Мукофальк реже, чем отруби, вызывает такие нежелательные явления как метеоризм и вздутие живота. Форма выпуска Мукофалька – порошок, который принимается внутрь в виде водной суспензии. Для противорецидивного лечения ЯК рекомендуется длительный прием Мукофалька по 1 пакетику 2-3 раза в сутки.

Медикаментозная профилактика колоректального рака

Месалазин дозозависимо ингибирует рост клеток колоректальной карциномы, активируя механизмы контроля над репликацией. Под действием месалазина происходит накопление клеток колоректальной карциномы человека в S-фазе клеточного цикла (деление отсутствует). Протеины контрольных точек под действием месалазина активируются и фосфорилируются, связываясь с ДНК, что замедляет репликацию. Ингибирование клеточного цикла месалазином – обратимый процесс, поэтому для достижения химиопрофилактического эффекта требуется длительная терапия месалазином. Длительный прием месалазина снижает риск развития колоректального рака у пациентов с ЯК более чем на 80% (P. Munkholm et al., 2006). Длительная терапия месалазином в дозе 1,2 г в день может предотвратить 2/3 новых случаев колоректальной карциномы у пациентов с ВЗК (E.F. Stange, 2006). Ни 6-меркаптопурин, ни фолиевая кислота не обладают подобным эффектом.

Обнаружена корреляция между содержанием желчных кислот в кале и повышением частоты аденом толстой кишки. Первичные желчные кислоты, синтезируемые в печени, метаболизируются кишечными бактериями во вторичные кислоты, отличающиеся гидрофобностью, оказывающие цитотоксическое действие на эпителиоциты толстой кишки. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – гидрофильная желчная кислота, обладающая цитопротективными, антипролиферативными свойствами и противоопухолевой активностью. Первым оригинальным лекарственным препаратом УДХК в России был Урсофальк (фирма-производитель – «Доктор Фальк Фарма»). Урсофальк используется для первичной и вторичной профилактики рака толстой кишки. Регулярный прием УДХК в дозе – 15 мг/кг в сутки в течение 3 лет и более достоверно снижает риск колоректальной дисплазии и рака у пациентов с ВЗК. Особой группой больных с ВЗК, которым показан длительный прием УДХК, являются пациенты с сопутствующим первичным склерозирующим холангитом. Риск развития колоректального рака у них приближается к 50% при анамнезе колита более 25 лет.

Рекомендации консенсуса ЕССО по лечению БК

Общие принципы лечения активной БК должны учитывать активность, локализацию (подвздошная кишка, подвздошная+толстая кишка, ободочная кишка и др.), характер болезни (воспалительный, стриктурирующий, свищевой), а также течение заболевания, ответ на предыдущую терапию, побочные эффекты, внекишечные проявления.

Тяжесть БК труднее оценить, чем тяжесть ЯК, но для пациентов с тяжелым заболеванием решение о лечении надо принимать, не зная полного распространения болезни. Помимо активности болезни, следует рассмотреть альтернативное объяснение симптомов (например, наличие инфекции, избыточный рост бактериальной флоры, мальабсорбция солей желчных кислот, нарушения моторики, камни желчного пузыря).

При БК илеоцекальной локализации с минимальной активностью заболевания Будесонид 9 мг/сут является предпочтительным лечением. Эффективность месалазина ограничена. Нельзя рекомендовать антибиотики. Некоторые пациенты с умеренными симптомами не нуждаются в лечении медикаментами.

Умеренно активную БК илеоцекальной локализации предпочтительно лечить будесонидом в дозе 9 мг/сут или системными кортикостероидами. При подозрении на септические осложнения могут быть добавлены антибиотики. Азатиоприн/меркаптопурин или метотрексат в сочетании с кортикостероидами также являются подходящим вариантом. Следует рассмотреть целесообразность анти-ФНО-терапии в качестве альтернативы для тех пациентов с объективными признаками активного заболевания, у которых ранее отмечались резистентность к кортикостероидам, зависимость от кортикостероидов или их непереносимость. Риски следует тщательно учитывать и обсуждать с пациентами.

Болезнь Крона илеоцекальной локализации с obstructивными симптомами, но без значимых признаков активного воспаления следует лечить хирургическим методом.

При БК перианальной области антибиотики и азатиоприн/6-меркаптопурин должны применяться как терапия первой линии в комбинации с хирургическим лечением, несмотря на недостаточность клинических исследований. К настоящему времени отсутствуют плацебо-контролируемые рандомизированные исследования по эффективности метронидазола и/или ципрофлоксацина. Основой для использования этих препаратов являются неконтролируемые серии наблюдений. Рекомендуемая суточная доза ципрофлоксацина 500-1000 мг/сут; длительность лечения 6 мес. Возможен более длительный курс (до развития побочных эффектов). Побочные эффекты: головная боль, диарея, тошнота, аллергические высыпания, тендинит и разрывы Ахиллова сухожилия. Рекомендуемая суточная доза метронидазола 750-1500 мг/сут; длительность лечения 6 мес. или до появления побочных явлений. Побочные эффекты: тошнота, рвота, металлический привкус, непереносимость алкоголя (приблизительно в 50% случаев), вторичная полинейропатия. Результаты исследований антибиотиков при перианальной БК свидетельствуют о том, что они эффективны для уменьшения симптомов заболевания, но редко приводят к полному выздоровлению. Обычно после отмены этих препаратов возникают обострения. Местное лечение: свечи и микроклизмы с месалазином, свечи с преднизолоном (10 мг), метронидазолом (250 мг), микроклизмы с месалазином, вяжущими и регенерантами. Часто успех консервативной терапии, операция в условиях отключения прямой кишки. Инфликсимаб или адалимумаб должны применяться как вторая линия терапии.

Показание и выбор лечения для профилактики рецидива у пациентов с медикаментозно индуцированной ремиссией должны принимать во внимание три главных фактора: течение болезни (ее первоначальные проявления, частоту и тяжесть внезапных обострений); эффективность и переносимость терапии ранее использовавшейся для индукции ремиссии или ее поддержания; протяженность поражения.

После первого проявления заболевания, если ремис-

сия была достигнута медикаментозно, поддержание ее мезалазином - терапия выбора, хотя нет доказательных данных об её эффективности. Доза 5-АСК должна быть не ниже 2 г/сут. Если ремиссия была достигнута системными кортикостероидами, то можно рассмотреть применение азатиоприна.

Если у пациента имеется обострение, может быть обоснованным усиление поддерживающей терапии. Кортикостероиды не следует использовать для поддержания ремиссии. Для поддержания ремиссии рекомендуется азатиоприн.

Если ремиссия индуцирована кортикостероидами (системные кортикостероиды или будесонид) рекомендуется азатиоприн. Он также рекомендуется в том случае, когда ремиссия достигнута без применения кортикостероидов, но частота обострений более 1 раза в год. Пациентам, получавшим перед последним обострением болезни в качестве поддерживающей терапии азатиоприн или 6-меркаптопурин в обычных дозах, необходимо назначить азатиоприн или 6-меркаптопурин в более высоких дозах (при необходимости более 2,5 мг/кг/день или более 1,5 мг/кг/день, соответственно) или метотрексат.

Если ремиссия достигнута инфликсимабом, адекватными средствами для ее поддержания являются азатиоприн, меркаптопурин или метотрексат. Если данная терапия неэффективна, обосновано дополнительное поддерживающее лечение с регулярными инфузиями инфликсимаба. Хирургическое вмешательство всегда нужно рассматривать как вариант лечения при локализованной болезни.

Для пациентов, находящихся в состоянии ремиссии на 5-АСК, вопрос о прекращении лечения можно рассматривать после двух лет полной ремиссии. Для пациентов с распространенным колитом выбором является долгосрочное лечение, поскольку это может снизить риск рака ободочной кишки, хотя это еще не доказано при болезни Крона.

Для пациентов, находящихся в состоянии ремиссии на азатиоприне в качестве поддерживающей терапии, вопрос о прекращении лечения можно рассматривать после 4 лет полной ремиссии. Из-за недостатка данных невозможно дать рекомендацию относительно длительности лечения метотрексатом или инфликсимабом в течение более одного года, хотя при необходимости длительное использование этих препаратов может быть целесообразным.