



Руководство/Консенсусный документ ЕССО

Третий Европейский доказательный консенсус по диагностике и лечению язвенного колита. Часть 2: Лечение в настоящее время

Маркус Харборд,^{a,†,#} Рами Элиаким, ^{b,#}
Доминик Беттенворт,^c Константинос
Кармирис,^d Константинос Катсанос,^e Юрий
Копылов,^f Торстен Кучарзик,^g Тамас
Мольнар,^h Тим Райне,ⁱ Шаджи Себастиан,^j
Хелен Таварес де Суза,^k Аксел Дигнасс,^{l,†}
Франк Карбоннел;^{m,†} для Европейской
организации по изучению болезни Крона и
язвенного колита [ЕССО]

^aИмперский колледж Лондона и Больница Челси и Вестминстера, Лондон, Великобритания,
^bОтделение гастроэнтерологии и гепатологии, Медицинский центр имени Хаима Шибы, Тель
Ха-Шомер, Израиль ^cОтделение медицины В, Клиника Университета Мюнстера, Мюнстер,
Германия ^dОтделение гастроэнтерологии, Больница общего профиля Веницелейо,
Гераклион, Крит, Греция ^eОтделение гастроэнтерологии и гепатологии, Университет и
Медицинская школа г. Иоаннина, Иоаннина, Греция ^fОтделение гастроэнтерологии,
Медицинский центр им. Шибы, Тель Ха-Шомер и Медицинская школа Саклера, Университет
Тель-Авива, Израиль, ^gОтделение терапии и гастроэнтерологии, Больница г. Люнебург,
Люнебург, Германия ^hПервое отделение медицины, Университет г. Сегед, Сегед, Венгрия,
ⁱОтделение медицины, Университет Кембриджа, Кембридж, Великобритания ^jЦентр
воспалительных заболеваний кишечника, Общественный фонд государственной службы
здравоохранения Халла и Восточного Йоркшира, Халл, Великобритания ^kОтделение
гастроэнтерологии, Больничный центр Алгарве; Отделение биомедицинских наук и
медицины, Университет Алгарве, Фаро, Португалия ^lОтделение медицины I, Больница

Агаплезиион Маркус, Франкфурт на Майне, Германия, мОтделение гастроэнтерологии, Больница Бисетр, Университет Париж-Юг, Париж, Франция

† Эти авторы внесли равный вклад в настоящий документ.

Эти авторы действовали в качестве организаторов Консенсуса.

Автор, которому можно направлять корреспонденцию: Маркус Харборд, Бакалавр наук, Бакалавр медицины и бакалавр хирургии, Д-р философии, Член Королевского колледжа патологоанатомов, Общественный фонд государственной службы здравоохранения Челси и Вестминстера, 369 Fulham Road, London SW10 9NH, UK (Великобритания). Адрес электронной почты: MarcusHarbord@me.com

Раздел 11. Лечение активного язвенного колита

11.1 Общие принципы

Стратегия лечения язвенного колита [ЯК] основана главным образом на тяжести, распространенности [проктит, левосторонний, распространенный]¹ и паттерне болезни. Последний включает частоту рецидивов, течение болезни, ответ на предшествующую фармакотерапию, побочные эффекты лекарств и внекишечные проявления. Значимыми факторами также являются возраст при возникновении болезни и длительность заболевания. Важно различать пациентов с тяжелым ЯК, требующим госпитализации, от пациентов со слабо или умеренно активным заболеванием, которых можно лечить в амбулаторных условиях. Лучшее всего валидированным и наиболее широко используемым показателем для идентификации тяжелого ЯК остается показатель Truelove и Witts.² Пациенты, имеющие частоту кровавого стула 6 раз в сутки и более и тахикардию [более 90 мин⁻¹] или температуру выше 37,8 °С, или анемию [уровень гемоглобина ниже 10,5 г/дл], или повышенную скорость оседания эритроцитов [СОЭ] [более 30 мм/ч] страдают тяжелым ЯК. Для определения тяжелого приступа необходим только один дополнительный критерий, помимо частоты кровавого стула 6 раз в сутки и более.^{3,4} На практике СОЭ может быть заменена уровнем С-реактивного белка [СРБ] 30 мг/л.

11.2 Лечение в соответствии с локализацией и активностью болезни

11.2.1 Проктит

Положение ЕССО 11А

Предпочтительной тактикой начального лечения легко или умеренно выраженного активного проктита является назначение суппозитория месалазина по 1 г 1 раз в сутки [EL1]. Альтернативой являются пена или клизмы с месалазином [EL1], но суппозитории более эффективно доставляют лекарство в прямую кишку и лучше переносятся [EL3]. Местное применение месалазина более эффективно, чем местное применение стероидов [EL1]. Более эффективным является комбинирование местного применения месалазина с его приемом внутрь или местным применением стероидов [EL2].

Положение ЕССО 11В

Рефрактерный проктит может потребовать лечения стероидами системного действия, иммунодепрессантами и/или биологическими препаратами [EL4].

Средством первой линии для лечения проктита являются месаламины местного действия [5-аминосалициловая кислота или 5-ASA]. Кохрейновский систематический обзор 38 клинических исследований лечения проктита и левостороннего колита подтвердил его более высокую эффективность по сравнению с плацебо в отношении индуцирования симптоматического, эндоскопического, гистологического ответа и ремиссии.⁵ Общее отношение шансов [ОШ] составило: 8,3 для симптоматической ремиссии (8 испытаний, доверительный интервал [ДИ] 95% 4,28-16,12; $p < 0,00001$); 5,3 для эндоскопической ремиссии [7 испытаний, ДИ 95% 3,15–8,92; $p < 0,00001$]; и 6,3 для гистологической ремиссии [5 испытаний, ДИ 95% 2,74–14,40; $p < 0,0001$]. При проктите суппозитории являются более подходящими, чем клизмы, поскольку они более целенаправленно воздействуют на очаг воспаления и более приемлемы для пациентов.⁶ При дозах выше 1 г 5-ASA раз в сутки для местной терапии зависимость доза-ответ отсутствует.^{5,7} Местная терапия, назначаемая один раз в сутки, является такой же эффективной, как и назначаемая в несколько приемов.^{8,9}

Мета-анализ не выявил различий между пероральным и местным применением 5-ASA в отношении индукции ремиссии (отношение рисков [ОР] для отсутствия ремиссии при местном применении 5-ASA: 0,82, ДИ 95% 0,52–1,28) или времени до развития ремиссии [24,8 против 25,5 дней, соответственно], но исследования, включенные в этот мета-анализ, оценивали пациентов с ЯК любой распространенности, а не только проктит.¹⁰ В одном исследовании, которое включало только пациентов с проктитом, ректальное применение 5-ASA оказалось более эффективным, чем прием 5-ASA только внутрь.¹¹ Однако, если применялся только пероральный 5-ASA, доза 3,6 г препарата с рН-зависимым высвобождением оказалась более эффективной, чем более низкие дозы или плацебо.¹² Кроме того, у пациентов с проктосигмоидитом гранулы 5-ASA скорее, чем таблетки, с большей вероятностью вызывают клиническую [78% vs 55%, $p < 0,001$] и эндоскопическую [67% vs 43%, $p < 0,001$] ремиссию.¹³

У пациентов с болезнью, распространяющейся на менее чем 50 см от края ануса,¹⁴ комбинация перорального и местного применения 5-ASA является более эффективной, чем любой из методов в отдельности, хотя исследование комбинированной терапии при лечении только

проктита не проводилось. Также рекомендуется комбинирование местного применения 5-ASA и местного назначения стероидов: клизмы с беклометазоном дипропионатом [3 мг] и 5-ASA [2 г] вызывали значительно более выраженное клиническое, эндоскопическое и гистологическое улучшение, чем любой из двух препаратов в отдельности.¹⁵

Два мета-анализа показали, что местное применение 5-ASA является более эффективным, чем местное назначение стероидов при оценке как симптоматической, так эндоскопической или гистологической ремиссии.¹⁶ Следовательно, стероиды местного действия должны назначаться пациентам, у которых наблюдается неадекватный ответ или тем, которые не переносят местное применение 5-ASA.¹⁷ Рандомизированное исследование показало, что у пациентов с проктосигмоидитом с выраженностью от слабой до умеренной будесонид в дозе 2 г в виде ректальной пены в виде монотерапии более эффективен, чем плацебо, в индукции ремиссии на 6-й неделе [41,2% vs 24%, $p < 0,0001$].¹⁸ Этот препарат не сравнивался с местными формами 5-ASA.

У пациентов с отсутствием улучшения при пероральном плюс местном применении 5-ASA и/или местном применении стероидов необходимо подтвердить комплаентность и эндоскопическую активность. Рефрактерный проктит может потребовать лечения стероидами системного действия, иммуномодуляторами [ИМ] или биологическими препаратами. Лечение рефрактерного проктита обсуждается в разделе 11.2.7.

11.2.2 Левосторонний язвенный колит

Положение ЕССО 11С

Левосторонний язвенный колит с активностью от слабой до умеренной необходимо лечить сначала с применением клизм с аминосалицилатом в дозе ≥ 1 г в сутки [EL1] в комбинации с приемом месалазина внутрь в дозе $\geq 2,4$ г в сутки [EL1], что более эффективно, чем применение аминосалицилатов внутрь или местно, или местных стероидов по отдельности [EL1]. Местные формы месалазинов более эффективны, чем местные стероиды [EL1]. Дозирование месалазина один раз в сутки так же эффективно, как и разделенное на несколько приемов [EL1].

Положение ЕССО 11D

Системные кортикостероиды показаны пациентам с активностью болезни от умеренной до выраженной и пациентам со слабой активностью, которые не отвечают на месаламин [EL1]. У пациентов с язвенным колитом с активностью от слабой до умеренной, беклометазона дипропионат в дозе 5 мг/сутки, применяемый внутрь, имеет такой же профиль эффективности и безопасности, как и принимаемый внутрь преднизон [EL2]. Пациентам с активностью заболевания от слабой до умеренной, которые не переносят или тем, которые не отвечают на аminosалицилаты, может быть назначен будесонид ММХ в дозе 9 мг/сутки [EL2]. Тяжелый левосторонний колит является показанием для госпитализации [EL1].

Комбинирование перорального и местного применения 5-ASA является первой линией терапии при левостороннем колите с активностью от слабой до умеренной, при ОР отсутствия достижения ремиссии 0,65 [ДИ 95% = 0,47–0,91] и более коротком периоде до развития ремиссии [11,9 vs 25,5 дней; $p = 0,002$] по сравнению с назначением 5-ASA только внутрь.¹⁰ Однако и пероральное, и местное назначение 5-ASA более эффективны, чем плацебо.^{5, 10, 19} При местной терапии достигаются более высокие концентрации 5-ASA в слизистой прямой кишки, чем при пероральном приеме.²⁰ Не выявлено статистических различий между применением пены и жидкими клизмами в отношении индукции ремиссии²¹ или эндоскопического выздоровления,⁷ таким образом, оба средства могут применяться для лечения левостороннего ЯК. Клизмы с малым объемом не менее эффективными, чем клизмы большого объема и могут лучше переноситься.²² Хотя несколько мета-анализов подтвердили превосходство ректального применения 5-ASA по сравнению с ректальным назначением стероидов,^{5, 16} мета-анализ трех исследований предположил, что ректальное применение беклометазона дипропионата эквивалентно ректальному назначению 5-ASA.² Имеются данные о том, что будесонид в дозе 2 г в виде ректальной пены в качестве монотерапии может вызывать ремиссию на 6-й неделе при левостороннем колите с активностью от слабой до умеренной.¹⁸ Необходимы дальнейшие исследования комбинации перорального и/или ректального назначения 5-ASA и пены или клизм, содержащих 2 г будесонида.

Пероральное применение 5-ASA не является более эффективным, чем прием внутрь сульфасалазина [ОР для недостижения ремиссии 0,90, ДИ 95% 0,77–1,04], но лучше переносится [ОР нежелательного явления 0,48, ДИ 95% 0,36–0,63].²⁴ Отсутствуют различия по эффективности или приверженности к лечению как в отношении доз 5-ASA, назначаемых однократно или несколько раз в сутки,^{25, 26} так и между различными препаратами 5-ASA.^{24, 27} Однако признано, что дозировка один раз в день, вероятно, улучшает комплаентность вне условий клинического испытания; доза 5-ASA ≥ 2 г в сутки внутрь вызывает ремиссию более эффективно, чем более низкие дозы [ОР недостижения

ремиссии на 4-8 неделе 0,91, ДИ 95% 0,85–0,98].¹⁹ Пациентам с умеренно тяжелым заболеванием может быть полезно назначение более высокой дозы 4,8 г/сутки.²⁴

Порог введения пероральных стероидов у пациентов с левосторонним колитом с активностью от слабой до умеренной зависит от ответа на 5-ASA и ее переносимости, предпочтений пациента и практики врача. При проведении исследования ASCEND II среднее время до прекращения ректального кровотечения составило 9 дней у пациентов, получавших 4,8 г 5-ASA/сутки и 16 дней у пациентов, получавших 2,4 г/сутки²⁸; для MMX 5-ASA в дозе 4,8 г/сутки это время составило 7 дней, хотя для достижения полной ремиссии потребовалось 37-45 дней терапии.^{29, 30} Поэтому, если у пациента симптомы усиливаются, ректальное кровотечение сохраняется свыше 10-14 дней или устойчивое уменьшение всех симптомов не было достигнуто после 40 дней соответствующей терапии 5-ASA, необходимо начать дополнительное лечение стероидами системного действия внутрь. Однако данные открытого исследования показали, что у значительной доли пациентов, которые не отреагировали на 8-недельную терапию 5-ASA внутрь, может наступить клиническая ремиссия после последующих 8 недель применения дозы 4,8 г MMX 5-ASA, независимо от исходного режима дозирования.³¹

Беклометазона дипропионат, назначаемый внутрь, является не менее эффективным, чем преднизон после лечения в течение 4 недель, но переносится не лучше.³² Пероральный будесонид не в форме MMX оказался неэффективным для лечения ЯК.³³ В двух рандомизированных контролируемых исследованиях [РКИ] 3 фазы [Core I и Core II]^{34, 35} проводилось сравнение будесонида MMX в дозе 9 мг/сутки внутрь с плацебо у пациентов с левосторонним и распространенным ЯК с активностью от слабой до умеренной. Через 8 недель при применении будесонида MMX и плацебо частота комбинированной клинической и эндоскопической ремиссии составляла 20,3% vs 3,2% [$p = 0,0018$]; частота эндоскопического выздоровления составила 27,6% vs 17,1% [$p = 0,009$] соответственно.³⁶ В исследовании Core I будесонид MMX также сравнивался с оральным асаколом в дозе 2,4 г/сутки, и различия выявлено не было.³⁴ При проведении испытания Core II будесонид MMX также сравнивался с буденосидом не MMX, и различия не было

выявлено,³⁵ хотя исследование не имело для этого достаточного объема. Анализ по подгруппам в обоих исследованиях показал, что положительный эффект будесонида MMX ограничивается левосторонним поражением и не достигается при распространенном колите.³⁶ В другом рандомизированном исследовании проводилось сравнение будесонида MMX с пероральными гранулами 5-ASA в дозе 3 г/сутки у 343 пациентов, страдающих ЯК с активностью от слабой до умеренной, у большинства из которых имел место проктосигмоидит или левосторонний колит. Месалазин нумерически, но не статистически значимо превосходил будесонид MMX [частота клинической ремиссии на 8 неделе 54,8% против 39,5%; $p = 0,052$].³⁷ В рандомизированном исследовании сравнивался оральная будесонид MMX с плацебо у пациентов, страдающих ЯК с активностью от слабой до умеренной, неадекватно контролируемых приемом 5-ASA внутрь. Будесонид MMX в дозе 9 мг/сутки вызывал клиническую, эндоскопическую и гистологическую ремиссию через 8 недель более часто, чем плацебо,³⁸ давая подтверждение альтернативной, относительно перехода к обычным стероидам, терапии. Однако прямых сравнительных будесонида MMX и обычных стероидов не проводилось.³⁹

11.2.3 Распространенный язвенный колит

Положение ЕССО 11Е

Распространенный язвенный колит с активностью от слабой до умеренной следует вначале лечить клизмами с аминосалицилатом в дозе 1 г/сутки [EL1] в комбинации с приемом месалазина в дозе $\geq 2,4$ г / сутки внутрь [EL1]. Назначение суточной дозы месалазина в один прием эффективно так же, как и разделение ее на несколько приемов [EL1]. Кортикостероиды системного действия применяются у пациентов с активностью от умеренной до выраженной и у пациентов со слабой активностью, которые не отвечают на месаламин [EL1]. Распространенный тяжелый колит является показанием для госпитализации с целью интенсивного лечения [EL1].

Поскольку большинство клинических

исследований при ЯК с активностью от слабой до умеренной включают пациентов и с распространенным, и с левосторонним колитом, большая часть доказательной базы для данного положения обсуждается в разделе 11.2.2.

5-ASA для приема внутрь является четко более эффективной чем плацебо в отношении индукции ремиссии при распространенном ЯК с активностью от слабой до умеренной.^{19, 24} Преимущества комбинирования перорального и ректального назначения 5-ASA были показаны в исследовании на 116 пациентах, рандомизированных для лечения 5-ASA в дозе 4 г/сутки внутрь в сочетании с приемом 5-ASA в дозе 1 г в клизме по сравнению с лечением 5-ASA внутрь и клизмами с плацебо; 64% пациентов комбинированной группы достигли клинической ремиссии через 8 недель по сравнению с 43% при назначении только 5-ASA внутрь [$P = 0,03$].⁴⁰ При распространенном ЯК, как и при левостороннем ЯК, 5-ASA при приеме внутрь обладает эффективностью, сходной с таковой у сульфасалазина, назначаемого перорально, при лучшем профиле безопасности.²⁴ Применение суточной дозы 5-ASA один раз в день эффективно так же, как и ее разделение на несколько приемов,^{24-26, 30, 41} вне зависимости от препарата 5-ASA^{24, 27} и при отсутствии различий относительно приверженности к лечению.²⁴ Может иметь место некоторое преимущество по стоимости при дозировании один раз в сутки по сравнению с приемом три раза в сутки.⁴² Суточная доза 5-ASA по меньшей мере 2 г/сутки внутрь более эффективна в отношении индукции ремиссии, чем более низкие дозы [ОР для недостижения ремиссии через 4-8 недель 0,91, ДИ 95% 0,85–0,98],¹⁹ в то время как при ЯК с умеренной активностью может быть предпочтительна начальная доза 4,8 г/сутки.²⁴ Отсутствие ответа на 5-ASA является показанием для начала терапии таблетированными стероидами системного действия. Аналогично, если у пациента, уже получающего 5-ASA в дозе ≥ 2 г /сутки или ИМ в качестве поддерживающей терапии, возникает рецидив, может быть назначено лечение стероидами. Имеющиеся в настоящее время данные еще недостаточны для рекомендации повышения дозы 5-ASA только на основании уровня фекального кальпротектина выше 50 мг/кг у пациентов с клинической ремиссией.⁴³

Подтверждение более высокой эффективности оральных форм кортикостероидов по сравнению с

5-ASA получено в двух ранних исследованиях активного ЯК, включавших пациентов с распространенным колитом.^{44, 45} Показанным режимом лечения умеренно активного ЯК является применение преднизолона в дозе 40 мг/сутки в течение 1 недели с последующим снижением суточной дозы на 5 мг каждую неделю, с общим курсом 8 недель. Более короткие курсы [менее 3 недель] коррелируют с ранним рецидивом, начальные дозы преднизолона ≤ 15 мг в день неэффективны при активном заболевании.⁴⁶

Альтернативой традиционным являются кортикостероиды второго поколения [например, с механизмом высвобождения в толстой кишке и низкой системной биодоступностью]. В недавнем 8-недельном РКИ назначаемый внутрь беклометазон дипропионат [5 мг в сутки в течение 4 недель, затем каждую вторую неделю в течение еще 4 недель] продемонстрировал не меньшую эффективность при профиле безопасности, схожем с преднизолоном [40 мг в сутки в течение 2 недель, затем снижение дозы на 10 мг каждые 2 недели].³² В исследовании 177 пациентов с активным левосторонним или распространенным ЯК отмечено, что назначавшийся внутрь беклометазон дипропионат в дозе 5 мг/сутки показал эффект, аналогичный таковому при назначении 5-ASA в дозе 2,4 г.⁴⁷

Предметом предшествующего систематического обзора трех исследований кохрейновской базы данных являлась эффективность назначаемого внутрь не высвобождаемого в толстой кишке будесонида при лечении активного ЯК. Будесонид характеризовался меньшей по сравнению с назначаемой внутрь 5-ASA вероятностью индукции клинической ремиссии [ОР 0,72, ДИ 95% 0,57–0,91] при отсутствии преимуществ относительно плацебо [ОР 1,41, ДИ 95% 0,59–3,39].³³ Данный обзор был обновлен⁴⁸ и подтверждает применение будесонида ММХ главным образом при левостороннем ЯК и как дополнительной терапии к назначению 5-ASA; для оценки стандартной формы будесонида при активном ЯК необходимы дополнительные исследования с большим объемом данных. Два предварительных исследования 3 фазы нового препарата будесонида ММХ 9 мг также не смогли продемонстрировать преимущества относительно плацебо при распространенном ЯК с активностью от слабой до умеренной в противоположность его высокой эффективности при левостороннем

колите.³⁴⁻³⁶

Имеются некоторые доказательства терапевтического эффекта пробиотиков при добавлении к стандартной терапии для индукции ремиссии,⁴⁹ особенно VSL#3.⁵⁰ Однако два мета-анализа показали значительную гетерогенность между девятью и тремя оцененными испытаниями, соответственно. Более ранние мета-анализы не смогли показать этого положительного эффекта.^{51,52}

В трех небольших РКИ сообщалось о фекальной трансплантации [ФТ] при активном ЯК. В одном исследовании большее число пациентов достигало ремиссии при ФТ, чем при клизмах с водой.⁵³ В другом исследовании не выявлено разницы между ФТ с использованием аутологичных фекалий и фекалий от здоровых доноров, вводимых через назодуоденальный зонд.⁵⁴ ФТ модифицировала микробиоту пациентов, которая становилась более разнообразной и более схожей с таковой их доноров. О третьем рандомизированном испытании сообщалось в форме реферата. В целом 81 пациенту назначали клизмы с плацебо или ФТ от нескольких доноров 5 дней в неделю в течение 8 недель; 27% пациентов достигли бесстероидной клинической и эндоскопической ремиссии через 8 недель по сравнению с 8% при приеме плацебо [$p = 0,02$].⁵⁵ Открытые перекрестные испытания подтвердили эти полученные данные. Эти результаты являются многообещающими и поддерживают доказательства концепции применения ФТ для индукции ремиссии при активном ЯК. Необходимы дополнительные исследования для определения наилучшего протокола [например, путь введения, характеристики предпочтительного донора, частота и длительность лечения] для оптимизации эффективности и обеспечения безопасности.

В настоящее время недостаточно доказательств, позволяющих сделать четкие заключения относительно безопасности и эффективности гельминтной терапии при ЯК.⁵⁶

Ключевым компонентом слизи в толстой кишке является фосфатидилхолин. У пациентов с ЯК меньше фосфатидилхолина в слизи толстой кишки и поэтому у них нарушена функция слизистого барьера. В ходе рандомизированного исследования оценивались безопасность и эффективность LT-02, лекарственного препарата, который содержит, по крайней мере, 94% фосфатидилхолина.⁵⁷ Это исследование включало

175 пациентов с 5-ASA - рефрактерным ЯК, [у большинства из которых был левосторонний или распространенный колит], рандомизированных на 4 группы: одна группа, получавшая плацебо, и три группы, получавшие разные дозы LT-02. Хотя различия в частоте ремиссии и эндоскопического выздоровления между группой плацебо, и объединенными группами, получавшими LT-02, не были статистически значимыми [$p = 0,089$ и $0,098$, соответственно], частота гистологической ремиссии составила 20% и 40,5%, соответственно [$p = 0,016$].

Андрографис метельчатый (*Andrographis paniculata*) представляет собой растительное средство с ингибирующей активностью в отношении фактора некроза опухолей [ФНО], интерлейкина [ИЛ] 1 β и ядерного фактора каппа-бета. РКИ⁵⁸, в котором оценивались безопасность и эффективность у 224 пациентов, страдающих ЯК с активностью от слабой до умеренной, продемонстрировало улучшенный клинический ответ и эндоскопическое выздоровление через 8 недель у пациентов, которые получали 1800 мг *Andrographis paniculata*, по сравнению с плацебо [$p = 0,0183$ и $p = 0,0404$, соответственно].

В другом РКИ изучалась эффективность интравектального олигонуклеотида – агониста Толл-подобного рецептора 9 [TLR-9] у 131 пациента с активным ЯК. Первичная конечная точка, ремиссия через 12 недель, была достигнута у 44,4% и 46,5% пациентов, рандомизированных на экспериментальную группу и плацебо - группу соответственно. Однако доли пациентов, которые достигли симптоматической ремиссии и нормализации слизистой оболочки и гистологического выздоровления, а также ремиссии через 4 недели, были значимо более высокими у пациентов, получавших агонист TLR-9.⁵⁹

Интерферон- γ -индуцибельный протеин-10 [IP-10] регулирует хоуминг иммунных клеток в воспаленной толстой кишке и снижает выживаемость эпителиальных клеток кишки. Блокирование IP-10 повышает выживаемость клеток крипт и уменьшает воспаление на моделях ЯК у животных. В ходе РКИ у 252 пациентов с ЯК оценивались безопасность и эффективность элделумаба, моноклонального антитела против IP-10. Значимых различий в отношении частоты ремиссии и ответа между экспериментальной группой и группой, получавшей плацебо, не наблюдалось. Однако у пациентов, рандомизированных в группу, получавшую

эделумаб, особенно у пациентов, ранее не получавших антагонист ФНО, наблюдались тенденции к более высокой частоте ремиссии и ответа.⁶⁰

Еще слишком рано рекомендовать использование ФТ, гельминтов, LT-02, *Andrographis paniculata*, агониста TLR-9 или эделумаба в клинической практике. Необходимы дальнейшие клинические исследования.

11.2.4 Тяжелый язвенный колит

Положение ЕССО 11F

Пациенты с кровавистой диареей ≥ 6 раз в сутки и любыми признаками системной токсичности (пульс > 90 мин⁻¹, температура $> 37,8$ °С, гемоглобин < 105 г/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) > 30 мм/ч или уровень С-реактивного белка [СРБ] > 30 мг/л) страдают тяжелым колитом и должны быть госпитализированы для интенсивного лечения [EL4]. Пациенты с сопутствующими заболеваниями или в возрасте старше 60 лет имеют повышенный риск смертности [EL3].

11.2.4.1 Терапевтический подход

Всем госпитализированным пациентам с тяжелым ЯК требуются соответствующие исследования для подтверждения диагноза и исключения кишечной инфекции.⁶¹ Кортикостероиды, назначаемые внутривенно [в/в], остаются основой общепринятой терапии.⁶² Необходимо обеспечить, чтобы терапевтические альтернативы для применения при стероид-рефрактерном заболевании (циклоsporин [CsA], такролимус или инфликсимаб [IFX]) были рассмотрены рано [на 3-й день терапии стероидами или примерно в это время], и чтобы процесс принятия решения не откладывался. У пациентов, остающихся на неэффективной терапии, включая кортикостероиды, отмечается высокая заболеваемость, связанная с отсроченной операцией.⁶³⁻⁶⁷ Поэтому необходимо на ранней стадии выявить пациентов, которым, вероятно, потребуется колэктомия, и принять решение о том, когда начать неотложную терапию. Оба способа не являются взаимоисключающими, и выбор метода лечения требует тщательной клинической оценки.

Проведенный в Великобритании аудит тяжелого острого ЯК показал, что терапия второй линии препаратами IFX или CsA не коррелировала с повышенной смертностью. В том же исследовании смертность оказалась значимо выше у лиц старше 60 лет и у пациентов с сопутствующими заболеваниями.⁶⁸

11.2.4.2 Общепринятая терапия

Положение ЕССО 11G

Начальной рекомендованной терапией тяжелого активного язвенного колита являются внутривенные стероиды [EL1]. Монотерапия внутривенным циклоспоринном [EL2] является альтернативой, особенно в случаях серьезных нежелательных явлений, обусловленных стероидами. Все пациенты должны получать достаточный объем вводимых внутривенно жидкостей и низкомолекулярный гепарин для профилактики образования тромбоза; при необходимости следует корректировать нарушения уровня электролитов и анемию [EL5]. Наилучшим способом ведения пациентов является совместное наблюдение гастроэнтерологом и колоректальным хирургом [EL5].

Кортикостероиды вводятся внутривенно путем назначения метилпреднизолонa в дозе 60 мг каждые 24 часа или гидрокортизонa в дозе 100 мг четыре раза в сутки. Более высокие дозы не являются более эффективными, но более низкие дозы менее эффективны.^{4, 69} Болюсные инъекции так же эффективны, как непрерывная инфузия.⁷⁰ Лечение должно проводиться в течение определенного периода, поскольку продление терапии на срок более 7–10 дней не приносит дополнительной пользы.⁴ Систематический обзор 32 исследований стероидной терапии острого тяжелого колита, включавших 1991 пациента за период 1974–2006 гг., показал общий ответ на стероиды [внутривенное введение гидрокортизонa, метилпреднизолонa или бетаметазонa] у 67% [ДИ 95% 65–69%].⁴ Из 1991 пациента 565 [29%, ДИ 95% 28–31%] потребовалась колэктомия. Смертность составила 1% [22/1991, ДИ 95% 0,7–1,6%], и ни один из этих конечных показателей не изменился за период с 1974 по 2006 г. [$R_2 = 0,07$, $p = 0,8$]. По причине

значительной гетерогенности не представлялось возможным провести различия между полной и частичной чувствительностью к стероидам.

Небольшое РКИ показало, что при остром тяжелом ЯК монотерапия CsA в дозе 4 мг/кг/сутки в/в была такой же эффективной, как и в/в назначение метилпреднизолона в дозе 40 мг/сутки.⁷¹ Половина всех пациентов в другом исследовании по сравнению низких и высоких доз CsA⁷² также получала монотерапию CsA без необходимости одновременного внутривенного введения стероидов. Следовательно, монотерапия CsA в дозе 2 мг/кг/сутки [в последующем скорректированная на основании концентрации в сыворотке] является полезным возможным вариантом у тех пациентов с тяжелым ЯК, которые должны избегать стероидов: склонных к стероидному психозу; с сопутствующим остеопорозом; с недостаточно контролируемым сахарным диабетом.

Другие мероприятия, которые считаются целесообразными в дополнение к в/в стероидам, включают:

- заместительную терапию внутривенным введением жидкостей и электролитов для коррекции и предотвращения дегидратации и дисбаланса электролитов. Обычно необходимо дополнительное назначение калия в дозе по крайней мере 60 ммоль/сутки. Гипокалиемия или гипомагниемия могут способствовать токсической дилатации;⁷³
- гибкая сигмоидоскопия без подготовки и биопсия для подтверждения диагноза и исключения цитомегаловирусной инфекции^{74, 75}, которая ассоциирована со стероид-рефрактерным течением заболевания^{76, 77} и требует соответствующего лечения;⁷⁸
- посеvy кала и анализ на сопутствующий токсин *Clostridium difficile*, который более распространен у пациентов с тяжелым ЯК и коррелирует с повышенной заболеваемостью и смертностью.^{68, 79-86} В случае его обнаружения следует назначить ванкомицин внутрь⁸⁷ и рассмотреть вопрос о возможности фекального микробного трансплантата.⁸⁸ Если возможно, следует прекратить иммуносупрессивную терапию,⁸⁹ хотя это не всегда может быть оправдано;⁹⁰

- подкожное профилактическое введение низкомолекулярного гепарина для уменьшения риска тромбоза, который повышается у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника [ВЗК], особенно во время обострения болезни; и не связан с другими факторами риска тромбоза;⁹¹⁻⁹⁴
- поддерживающее питание, если у пациента имеются нарушения питания. При остром колите энтеральное питание является наиболее подходящим и коррелирует с меньшим числом осложнений, чем парентеральное питание [9% vs 5%].⁹⁵ Покой кишечника при внутривенном питании не изменяет конечные показатели;⁹⁶
- отмена антихолинергических, противодиарейных, нестероидных противовоспалительных и опиоидных препаратов, которые могут представлять риск ускорения развития дилатации толстой кишки;⁹⁷⁻¹⁰¹
- местная терапия [кортикостероиды или 5-ASA], если переносится и удерживается, хотя систематические исследования при остром тяжелом колите не проводились;⁶²
- антибиотики, только если рассматривается возможность инфекции [в таких случаях, как при первом приступе малой длительности; после недавней госпитализации; после поездки в местность, эндемичную по амебиазу] или непосредственно перед операцией. Контролируемые исследования с пероральным или внутривенным введением метронидазола, тобрамицина, ципрофлоксацина или ванкомицина при остром ЯК не показали устойчивого положительного эффекта при дополнении к общепринятой терапии;¹⁰²⁻¹⁰⁴
- переливание крови для поддержания уровня гемоглобина выше 8-10 г/дл;¹⁰⁵
- необходимый мультидисциплинарный подход с участием гастроэнтерологов и колоректальных хирургов.

11.2.5 Язвенный колит любой распространенности, рефрактерный к стероидам, вводимым внутривенно

Положение ЕССО 11Н

Ответ на внутривенно вводимые стероиды следует лучше всего оценивать к третьему дню [EL3]; у нон-респондеров следует

рассмотреть вопрос о вариантах лечения, включающих циклоспорин [EL1], инфликсимаб [EL1], такролимус [EL2] или операцию. Колэктомия рекомендуется, если отсутствует улучшение после 4-7 дней резервной терапии [EL4]

В недавнем прошлом опубликованы клинические исследования различных резервных средств лечения пациентов с тяжелым ЯК, рефрактерным к в/в вводимым стероидам. Однако важно, чтобы врачи не уступали понятному желанию пациента отсрочить операцию при несоответствующих или неоправданно длительных курсах терапии, поскольку это увеличит заболеваемость и смертность, связанную с последующей операцией.^{63, 64} Поэтому важные вопросы, которые следует рассмотреть и обсудить с пациентом, включают следующие.

- Можно ли рано прогнозировать, кто не будет реагировать на внутривенно вводимые кортикостероиды так, чтобы можно было своевременно начать соответствующую резервную терапию?
- Являются ли имеющиеся резервные средства [ингибиторы кальцинейрина или IFX] одинаково эффективными? Имеются ли подгруппы пациентов, в которых одна стратегия является предпочтительной по сравнению с другой?
- Когда следует оценить ответ на резервную терапию и, если пациент не реагирует на одно резервное средство, следует ли начинать применение второго препарата?

Чтобы помочь принять решение, необходимы простые, объективные показатели. Факторы, которые позволяют прогнозировать отсутствие реакции на стероиды при остром тяжелом колите, могут быть широко разделены на клинические, биохимические и рентгенологические. В клинической практике в системах балльной оценки используется комбинация клинических и биохимических маркеров³ [обзор см.¹⁰⁶]. Эти предиктивные показатели должны делать обязательными консультацию хирурга и оценку специалистом по уходу за стомой, если этого еще не было сделано. Генетический полиморфизм ограничил возможность прогнозировать исходы болезни и не может использоваться для принятия решений, когда колэктомия является

неизбежной.¹⁰⁷ Критерии включают следующие.

- **Клинические маркеры.** Частота стула более 12 в сутки на 2-й день терапии в/в кортикостероидами коррелировала с частотой колэктомии 55%,¹⁰⁸ в то время как частота более 8 раз в сутки или от трех до восьми раз в сочетании с уровнем СРБ более 45 мг/л на 3-й день служила предиктором колэктомии у 85% при этой госпитализации: известно как Оксфордские критерии.³ Этот показатель более широко используется, чем Шведский индекс.¹⁰⁹ Данные аудита ВЗК в Великобритании показывают, что колэктомия может не быть такой распространенной и выполняется только у одной трети пациентов с высокими балльными оценками при использовании Оксфордских критериев.¹¹⁰
- **Биохимические маркеры.** В проспективном исследовании с участием 67 пациентов СОЭ более 75 мм/ч или температура тела выше 38 °С при поступлении в стационар коррелировала с 5-9-кратным увеличением необходимости колэктомии.¹¹¹ В этом исследовании предиктором отсутствия ответа на стероиды было снижение частоты стула менее, чем на 40%, в течение 5 дней. Тем не менее пациенты [и их врачи] предпочитают скорее знать абсолютную оценку вероятности колэктомии, чем относительные показатели.
- **Рентгенологические/эндоскопические критерии.** Они включают наличие дилатации толстой кишки более 5,5 см или островки слизистой оболочки на обзорной рентгенограмме брюшной полости [оба признака коррелировали с колэктомией в 75% случаев].¹⁰⁸ Ретроспективное исследование показало, что наличие кишечной непроходимости [отмечаемой тремя или более петлями тонкого кишечника с газом] коррелировало с проведением колэктомии у 73% пациентов.¹¹² Глубина изъязвления толстой кишки после осторожного воздушного продувания выявила 42/49 пациентов с глубокими язвами, которые обуславливали необходимость колэктомии,¹¹³ но этот метод не используется широко в клинической практике. Несколько исследований показали, что эндоскопическая картина при поступлении в стационар также может прогнозировать необходимость колэктомии.^{114, 115} В исследовании, проведенном в Оксфорде, 13/14 пациентам с острым тяжелым ЯК и оценкой

эндоскопического индекса тяжести язвенного колита 7 или 8 требовалась резервная терапия IFX или CsA, колэктомия или повторная госпитализация.¹¹⁶ Глубокие изъязвления, наиболее тяжелые поражения, выявляемые при эндоскопии, локализуются в дистальном отделе толстой кишки и могут быть обнаружены при сигмоидоскопии.¹¹⁵ Поэтому у пациентов с тяжелым ЯК полная колоноскопия не является необходимой и несет в себе повышенный риск перфорации.

- **Комбинированные клинические, биохимические и рентгенологические/эндоскопические критерии.** Ретроспективное исследование 85 пациентов, включавшее 30 пациентов, которым потребовалась колэктомия, показало, что пациенты с глубоким изъязвлением, выявленным при сигмоидоскопии, и критериями Truelove и Witts имели частоту отсутствия ответа на стероиды, равную 85%.¹¹⁷ Другое ретроспективное исследование, включавшее 167 пациентов, 40% которых в итоге потребовалась колэктомия, позволила разработать численную балльную оценку, комбинирующую среднюю частоту стула за 3 дня, наличие или отсутствие дилатации толстой кишки и гипоальбуминемию [менее 30 г/л] при поступлении в стационар, которая коррелировала с необходимостью колэктомии у 85% пациентов.¹¹⁷

11.2.5.1 Циклоспорин

Два РКИ подтвердили эффективность CsA при лечении тяжелого ЯК.^{71, 118} Исследование, проведенное Lichtiger, включало только пациентов, которые не реагировали на в/в стероиды.¹¹⁸ У 9 из 11 пациентов, не реагировавших на стероиды, наблюдалось улучшение при внутривенном введении CsA в дозе 4 мг/кг/сутки, в то время как у всех 9 пациентов, получавших плацебо, улучшения не наблюдалось [ОР 0,18, ДИ 95% 0,05–0,64]. В последующем исследовании 73 пациента были рандомизированы на группы, получавшие или 2 мг/кг, или 4 мг/кг CsA внутривенно,⁷² с дальнейшей корректировкой дозы на основании концентрации в сыворотке. Частота ответа на 8-й день оказалась сходной в обеих группах [83% и 82%, соответственно], при этом в итоге потребовалась колэктомия 9% в группе, получавшей 2 мг/кг, и 13% – в группе,

получавшей 4 мг/кг. Хотя при включении не все пациенты не реагировали на в/в кортикостероиды, начальная доза 2 мг/кг/сутки стала стандартной дозой, используемой в клинической практике. При анализе объединенных результатов контролируемых и неконтролируемых клинических исследований выявлено, что от 76% до 85% пациентов будут реагировать на CsA, вводимый внутривенно, и избегнут колэктомии в краткосрочной перспективе.^{71, 72, 118-120} В ходе рандомизированного контролируемого исследования по сравнению инфликсимаба и CsA при язвенном колите, резистентном к стероидам [CONSTRUCT] у 135 пациентов, рефрактерных к стероидам, которым начата терапия CsA в дозе 2 мг/кг, частота колэктомии составила 25% при нахождении в стационаре, 30% к трем месяцам и 45% через 12 месяцев.¹²¹ Эти данные показывают медиану времени развития ответа 4 дня, что позволяет своевременно выполнить колэктомию у пациентов, не реагирующих на лечение.⁷² Однако узкий терапевтический индекс CsA и его профиль побочных эффектов [включая смертность 3–4%] ограничили приемлемость так, что при Национальном аудите проблемы ВЗК в Великобритании в 2008 г. только 24% пациентов, госпитализированных с тяжелым ЯК, рефрактерным к стероидам, получали CsA. В кохрейновском обзоре¹²² сделан вывод о том, что численность в контролируемых исследованиях была настолько мала, что имеются ограниченные свидетельства более высокой эффективности CsA по сравнению с только стандартной при тяжелом ЯК.

В двух исследованиях 58% из 76 пациентов¹²³ и 88% из 142 пациентов¹²⁰, которые получали CsA, в течение 7 лет в итоге потребовалась колэктомия. Одноцентровое исследование долгосрочных исходов у 71 пациента, получавшего внутривенно CsA по поводу тяжелого колита, показало, что успешный переход к пероральному тиопурину являлся значимым фактором при предотвращении колэктомии в будущем [ОШ 0,01, ДИ 95% 0,001–0,09; $p < 0,0001$].¹²⁴ Подтверждено, что успешный переход к терапии тиопурином и отсутствие применения тиопурина на момент начала исследования являются факторами, которые снижают риск колэктомии в отдаленные сроки у этой группы пациентов.^{120, 125, 126} Поэтому пациенты, которые страдают ЯК, рефрактерным к адекватной терапии тиопурином, могут быть менее подходящими кандидатами для резервного

лечения CsA.

11.2.5.2 Такролимус

Такролимус представляет собой ингибитор кальциейрина, который действует по механизму, аналогичному CsA. Одно РКИ двух стратегий назначения такролимуса показало значительное его преимущество по сравнению с плацебо у пациентов с ЯК.¹²⁷ Это исследование включало 27/60 пациентов с тяжелым колитом. Ни у одного пациента не была достигнута полная ремиссия ни в какой группе. Частичный ответ наблюдался у: 67% [4/6] пациентов, получавших такролимус с коррективкой до минимальных уровней 10-15 нг/мл; 50% [5/10] пациентов, получавших такролимус, с коррективкой до минимальных уровней 5-10 нг/мл; и 18% [2/11] пациентов, получавших плацебо ($p =$ незначимо [нз]). Данное исследование имело недостаточный объем данных для обнаружения разницы у пациентов, страдающих тяжелым колитом. В 2-недельном РКИ, проведенном с участием 62 пациентов, назначение такролимуса внутрь оказалось значительно более эффективным, чем плацебо в отношении индукции ремиссии и эндоскопического выздоровления у пациентов с ЯК, рефрактерном к стероидам.¹²⁸ Недавний систематический обзор и мета-анализ объединил данные этих двух исследований и результаты обсервационных исследований; при этом было продемонстрировано, что клинический ответ через 2 недели оказался значительно большим при назначении такролимуса, чем при применении плацебо [ОШ = 4,61, ДИ 95% = 2,09–10,17; $p = 0,15 \times 10^{-3}$]. Частота отсутствия необходимости колэктомии через 1, 3, 6 и 12 месяцев составила 0,86, 0,84, 0,78 и 0,69 соответственно.¹²⁹ Сообщалось, что долгосрочная общая выживаемость без проведения колэктомии у пациентов с ЯК, получавших лечение такролимусом, составила 57% через 44 месяца, хотя исследование включало очень неоднородную популяцию.¹³⁰

11.2.5.3 Инфликсимаб

Инфликсимаб, назначаемый в форме разовой дозы [5 мг/кг], является эффективным резервным средством у пациентов с тяжелым ЯК, рефрактерным к в/в стероидам. Базовое РКИ включало 45 пациентов [24 получали IFX и 21 получали плацебо], все из которых первоначально получали лечение в/в бетаметазоном.¹³¹ Частота

колэктомии через 3 месяца была значительно ниже у пациентов, получавших IFX, по сравнению с плацебо [7/24 против 14/21: $p = 0,017$; ОШ 4,9, ДИ 95% 1,4 - 17]. У пациентов с менее активным заболеванием, которые были рандомизированы после 5-7 дней внутривенной терапии стероидами, наблюдался более выраженный положительный эффект, чем у пациентов с более тяжелым заболеванием, рандомизированных на 3-й день. Более раннее пилотное исследование и ретроспективный обзор применения IFX при остром тяжелом колите, рефрактерном к стероидам, показали переменные результаты.^{132, 133} Долгосрочное наблюдение пациентов в ходе РКИ выявило частоту колэктомии через 3 года 12/24 [50%] у пациентов, получавших IFX, и 16/21 [76%] пациентов, получавших плацебо [без поддерживающей терапии IFX] [$p = 0,012$], хотя использование тиопурина не контролировалось и различалось по группам.¹³⁴ Ретроспективное многоцентровое исследование 211 пациентов, рефрактерных к стероидам, получавших терапию IFX, показало частоту колэктомии 36%, 41% и 47% через 1, 3 и 5 лет, соответственно, от начала терапии.¹³⁵ В ходе недавнего исследования CONSTRUCT из 135 пациентов, рефрактерных к стероидам, которым была начата терапия IFX, частота колэктомии составила 21% при нахождении в стационаре, 29% к 3 месяцам и 35% к 12 месяцам.¹²¹ В исследовании сообщается о частоте колэктомии от 20% до 75% после терапии IFX по поводу ЯК, рефрактерного к в/в стероидам.^{133, 136-141}

В ряде исследований оценивались предикторы ответа на IFX у пациентов с тяжелым и/или кортикостероид-рефрактерным заболеванием. При поступлении в стационар высокий уровень СРБ, низкий альбумин сыворотки, серопозитивность на перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела и тяжелые поражения, выявляемые при эндоскопии, коррелируют с последующей колэктомией или рецидивом.^{141, 142} Быстрый [т.е. 10-14 неделя] полный клинический ответ, выздоровление по данным эндоскопии и уровень IFX выше 2,5 мкг/мл на 14-й неделе являются предикторами выживаемости без проведения колэктомии и возникновения рецидива.⁸⁸ Низкие концентрации IFX в сыворотке [медиана 2,9 мкг/мл] на 6 неделе коррелировали с первичным отсутствием ответа.¹⁴³ Исследование показало, что IFX теряется в стуле пациентов с ЯК и что

высокая концентрация IFX в фекалиях в первые дни после начала терапии коррелирует с первичным отсутствием ответа.¹⁴⁴ Уровни IFX в сыворотке через 2 недели оказываются более низкими при остром тяжелом ЯК, по сравнению с ЯК средней тяжести, хотя неизвестно, коррелирует ли интенсифицированное начало лечения с более благоприятными исходами.¹⁴⁵

Также представляется, что схема лечения влияет на ответ на IFX. Ретроспективное исследование 83 пациентов показывает, что пациентам, получившим разовую инфузию, с большей вероятностью требуется колэктомия через 2 месяца, чем пациентам, которым назначены две или более инфузий [9/26 по сравнению с 3/57; $p = 0,001$, ОШ = 9,53].¹⁴⁶ По результатам многоцентрового исследования сделан вывод, что схема начала терапии с назначением 3 доз является средством выбора для предотвращения ранней колэктомии при тяжелом ЯК, рефрактерном к стероидам.¹⁴² В ходе небольшого ретроспективного исследования выявлено, что у 50 госпитализированных пациентов с острым тяжелым ЯК ускоренная стратегия начала терапии IFX [медиана периода 24 дня] коррелировала с уменьшением необходимости ранней колэктомии.¹⁴⁷ Наконец, в группе стероид-зависимых пациентов с ЯК, получавших лечение IFX и азатиоприном, статус отсутствия предшествующей терапии тиопурином являлся протективным в отношении колэктомии.¹⁴⁸

11.2.5.4 Выбор между ингибиторами кальцинейрина и инфликсимабом

В ходе открытого испытания CYSIF 111 пациентов, ранее не получавших тиопуринов, с тяжелым колитом [показатель Lichtiger более 10] несмотря на 5 дней терапии в/в стероидами, были рандомизированы на группы, получавшие CsA внутривенно в дозе 2 мг/кг/сутки в течение 8 дней [уровни 150-250 нг/мл] с последующей пероральной терапией в дозе 4 мг/кг/сутки, или IFX в дозе 5 мг/кг через 0, 2 и 6 недель.¹⁴⁹ Все пациенты, реагирующие на лечение, на 7-й день получали азатиоприн внутрь, и с 8-го дня доза стероидов постепенно уменьшалась. Исследование изначально было подготовлено для демонстрации меньшей частоты отсутствия эффекта лечения при применении CsA, чем при назначении IFX в период с 7 по 98-й день [отсутствие ответа на 7-й день, рецидив в период с 7-го по 98-й день, определяемый как отсутствие

ремиссии без применения стероидов на 98-й день, колэктомия или прерывание лечения до 98-го дня]. Примерно 85% пациентов в обеих группах отвечали на лечение к 7-му дню. Отсутствие эффекта лечения на 98-й день [первичный конечный показатель] отмечалось у 60% пациентов в группе, получавшей CsA, по сравнению с 54% пациентов в группе, получавшей IFX [разница методов лечения 6,4%, ДИ 95% 12-24,8%; $p = 0,49$]. Частота колэктомии к 98 дню в группе, получавшей CsA, по сравнению с группой, получавшей IFX, составляла 18% против 21% [$p=0,66$].¹⁴⁹ Частота серьезных нежелательных явлений значимо не различалась между группой, получавшей IFX, и группой, получавшей CsA, [17/56 при применении IFX по сравнению с 9/55 при назначении CsA]. В исследовании CONSTRUCT у 270 пациентов с острым тяжелым ЯК, резистентным к стероидам, получавших CsA или IFX, не выявлено значимой разницы в отношении качества жизни, частоты колэктомии, смертности или развития серьезных инфекций.¹²¹ При мета-анализе шести ретроспективных исследований у пациентов с острым тяжелым ЯК, рефрактерным к стероидам, получавших CsA или IFX, также обнаружена сравнимая частота ремиссии.¹⁵⁰ Наконец, длительность нахождения в стационаре и больничные расходы сокращались, но общая стоимость лечения увеличивалась по причине введения IFX в качестве резервного средства по сравнению с CsA.¹⁵¹

Поэтому выбор между возможными вариантами резервных средств должен быть индивидуализирован. У пациентов с низким уровнем холестерина или магния следует избегать внутривенного введения CsA, учитывая повышенную частоту неврологических побочных эффектов в этой группе пациентов. Если у пациента имеет место острый тяжелый колит, несмотря на проводящееся лечение ИМ при соответствующих дозе и длительности, важно рассмотреть, являются ли используемые в настоящее время средства, поддерживающие длительную ремиссию, достаточно эффективными, признавая, что в течение следующих нескольких лет могут стать доступными новые средства.¹⁵² Длительное применение кортикостероидов является важным фактором риска послеоперационных осложнений после колэктомии.¹⁵³ По результатам одного небольшого исследования сообщалось, что CsA не увеличивает риск осложнений после колэктомии.¹⁵⁴ Напротив, продолжаются дебаты относительно того, увеличивает ли IFX риск хирургических осложнений,^{153, 155-159} хотя в одном

исследовании с участием 108 пациентов не выявлено корреляции между резервной терапией и послеоперационными осложнениями.¹⁶⁰

11.2.5.5 Средства третьей линии

В целом, перед направлением на колэктомию следует рассмотреть вопрос только об одной попытке резервной терапии ингибитором кальцинейрина или IFX. Последующая резервная терапия оценивалась в систематическом обзоре литературы, который включал 10 исследований и 314 участников.¹⁶¹ Ответ в короткие сроки и частота ремиссии составили 62,4% и 38,9%, соответственно. Частота колэктомии составила 28,3% через 3 месяца и 42,3% через 12 месяцев. Нежелательные явления наблюдались у 23% пациентов, включая серьезные инфекции в 6,7% случаев и смертность 1%. Эти результаты могут показывать, что риск последующей терапии ЯК, рефрактерного к стероидам, является приемлемым. Однако свидетельства слабые. На основании имеющихся данных нельзя дать рекомендации за [или против] применение последующей резервной терапии. Терапия третьей линии может рассматриваться в специализированных центрах по направлению специалистов в тщательно отобранных случаях, после подробного обсуждения между пациентом, гастроэнтерологом и колоректальным хирургом.

Дополнительная терапия антибиотиками оценивалась в ходе открытого исследования с участием 30 пациентов с ЯК. При ЯК, рефрактерном к стероидам, лечение амоксициллином, тетрациклином и метронидазолом в течение 2 недель оказалось эффективным,¹⁶² однако более раннее слепое РКИ, включавшее 39 пациентов с острым тяжелым колитом, показало отсутствие эффекта при применении метронидазола и тобрамицина.¹⁰³

11.2.6 Токсическая дилатация и осложнения тяжелого язвенного колита

11.2.6.1 Токсический мегаколон

Токсический мегаколон определяется как общая или сегментарная необструктивная дилатация толстой кишки $\geq 5,5$ см, сопровождающаяся системной токсичностью.⁹⁷ Факторы риска включают гипокалиемию, гипомagneзиэмию, подготовку кишечника к операции и применение противодиарейных средств.⁹⁷ Более ранняя диагностика тяжелого колита, более интенсивное лечение и ранняя операция снизили частоту токсического мегаколona и смертность от него как осложнения ЯК. Дополнительно к

внутривенному введению гидрокортизона следует рассмотреть эмпирическое лечение ванкомицином внутрь до тех пор, пока не будет получено подтверждение отрицательного анализа кала на токсин *C. difficile*. В день поступления в стационар требуется мнение опытного колоректального хирурга. Имеется ограниченное окно возможности терапевтического лечения, и при отсутствии быстрого улучшения будет необходима колэктомия.

11.2.6.2 Прободение, кровотечение и тромбоз эмболия

Прободение является наиболее серьезным осложнением острого тяжелого колита и может быть обусловлено ненадлежащей общей колоноскопией или токсической дилатацией, когда колэктомия была нецелесообразно отсрочена. Прободение вызывает смертность до 50%.⁹⁷ Другие осложнения включают массивное кровотечение и тромбоз эмболию, в том числе тромбоз мозгового синуса.^{91,92}

11.2.6.3 Отдаленный исход тяжелого колита

Имеются свидетельства того, что достижение полной клинической ремиссии во время первой госпитализации улучшает отдаленный исход и отсрочивает необходимость колэктомии.¹⁶³ Менее вероятно, что пациентам, нуждающимся в назначении CsA по поводу острого тяжелого колита, которые ранее не получали терапию ИМ и успешно переходят к поддерживающей терапии тиопурином, во время долгосрочного периода наблюдения потребуется колэктомия.^{120, 124, 125} Неудивительно, что независимо от того, применяется ли CsA или IFX в качестве резервного средства, пациентам с клиническими, биохимическими или эндоскопическими подтверждениями более тяжелой болезни при ее возникновении с большей вероятностью потребуется колэктомия.¹⁶⁴

11.2.7 Рефрактерный проктит и дистальный колит

Важно определить этиологию рефрактерного заболевания. Одно объяснение заключается в том, что болезнь является рефрактерной к назначаемому лекарству. Однако альтернативные объяснения включают:

- 1) слабую приверженность к назначенной терапии;
- 2) доставку недостаточной концентрации

действующего вещества к воспаленной слизистой оболочке;

- 3) нераспознанные осложнения [такие как проксимальная констипация или инфекция];
- 4) несоответствующий диагноз [например, синдром раздраженного кишечника, болезнь Крона [БК], пролапс слизистой оболочки, рак].

Поэтому первым этапом является оценка имеющихся симптомов, историю лечения и приверженность терапии. После этого следует выполнить повторную оценку диагноза по результатам посева кала, эндоскопии и биопсии. Следующий этап заключается в том, чтобы гарантировать, что общепринятая терапия [разделы 11.2.1 и 11.2.2] применяется соответствующим образом. Следует концентрировать внимание на препарате для местной терапии и на том, применяется ли он в комбинации с достаточной дозой перорального средства. Для диагностики проксимальной констипации может быть полезной рентгенография брюшной полости, поскольку у пациентов с дистальным колитом нарушенная моторика кишечника вызывает проксимальный стаз в толстой кишке, что может повлиять на доставку лекарства.¹⁶⁵ Если видна фекальная нагрузка, следует рассмотреть вопрос о назначении слабительного.

У пациентов с подтвержденным эндоскопией активным дистальным колитом или проктитом, которые не отвечают на пероральное назначение кортикостероидов в комбинации с пероральной и ректальной терапией 5-ASA, имеет место рефрактерное заболевание. Возможные варианты терапии включают госпитализацию для проведения внутривенного лечения стероидами, которые, как сообщалось, вызывают ремиссию у большей доли пациентов.¹⁶⁶ Альтернативно имеются результаты открытых исследований, часто на основании ретроспективного анализа данных, подтверждающие пользу применения резервных средств, таких как пероральное или ректальное назначение CsA, пероральное или ректальное введение такролимуса или применение IFX.¹⁶⁷⁻¹⁷¹

Если проявления болезни сохраняются, вероятным исходом является операция. РКИ показали положительный эффект клизм с короткоцепочечными жирными кислотами,^{172, 173} хотя трудности производства и доступности ограничивают их применение. Небольшие открытые испытания показали положительный эффект альтернативных местных средств, таких как клизмы с лидокаином, суппозитории с мышьяком, клизмы с эпидермальным фактором

роста, клизмы с аликафорсеном и трансдермальные никотиновые пластыри.¹⁷⁴⁻¹⁷⁸ Ретроспективные когортные исследования показали, что аппендэктомия может улучшить состояние пациентов с рефрактерным проктитом.¹⁷⁹⁻¹⁸² До 10% пациентов, которые переносят колэктомию по поводу рефрактерного ЯК, страдают только дистальным колитом. Исход колэктомии и формирование кармана при дистальном ЯК обычно благоприятные.¹⁸³

11.3 Лечение в соответствии с течением или поведением болезни

11.3.1 Стероидзависимый активный язвенный колит

Положение ЕССО 111

Пациентов со стероидзависимым заболеванием следует лечить тиопурином [EL2], антагонистом ФНО [EL1], [предпочтительно в комбинации с тиопуринами, по крайней мере в случае инфликсимаба [EL2]], ведолизумабом [EL2] или метотрексатом [EL2]. В случае отсутствия эффекта лечения следует рассмотреть вопрос о применении средств второй линии терапии с назначением альтернативного антагониста ФНО [EL4], ведолизумаба [EL2] или проведении колэктомии [EL5].

Азатиоприн является значительно более эффективным, чем 5-ASA, для достижения клинической и эндоскопической ремиссии при стероидзависимом ЯК. В открытом исследовании 72 пациента были рандомизированы на группы, получающие азатиоприн в дозе 2 мг/кг/сутки или перорально 5-ASA в дозе 3,2 г/сутки дополнительно к применению преднизолона в дозе 40 мг/сутки;¹⁸⁴ 53% пациентов, получавших азатиоприн, достигли клинической и эндоскопической ремиссии без применения стероидов через 6 месяцев по сравнению с 21% при назначении 5-ASA [ОШ 4,78, ДИ 95% 1,57–14,5]. Кроме того, по результатам открытого обсервационного когортного исследования 42 пациентов со стероидзависимым заболеванием отмечалась ремиссия без применения стероидов при назначении азатиоприна через 12, 24 и 36 месяцев в 55%, 52% и 45% случаев, соответственно.¹⁸⁵ Эти исследования показывают, что тиопурины являются эффективными у пациентов, у которых возникает обострение при отмене стероидов.

Бесстероидная ремиссия являлась вторичной конечной точкой базовых исследований антагониста ФНО при ЯК. В случае IFX каждое из исследований АСТ-1 и АСТ-2 включало 364 пациента с эндоскопически подтвержденным умеренным/тяжелым колитом, несмотря на

лечение кортикостероидами и/или тиопуринами [АСТ-1] или кортикостероидами и/или тиопурином и/или 5-ASA [АСТ-2]. Все участники ранее не получали антагонистов ФНО и были рандомизированы на группы, получающие плацебо или IFX; 56% пациентов были включены в комбинированные исследования во время лечения стероидами, включая 38%, которые принимали дозу, эквивалентную ≥ 20 мг преднизолона в сутки. Среди тех участников, которые получали кортикостероиды на момент начала исследования, 21,5% пациентов, получавших IFX, достигли ремиссии без применения стероидов к 30-й неделе по сравнению с 7,2% пациентов, получавших плацебо [$p = 0,007$].¹⁸⁶ Когортные, но не РКИ, показали эффективность IFX у пациентов со стероидзависимым заболеванием.^{148, 187}

В ULTRA 2, базовое РКИ адалимумаба у пациентов с ЯК средней и тяжелой степени, 494 взрослых пациента с колитом с умеренной/выраженной активностью, подтвержденным эндоскопией, несмотря на лечение кортикостероидами и/или тиопуринами, были рандомизированы на группы, получавшие адалимумаб в дозе 160 мг на 0 неделе, 80 мг на 2 неделе и затем 40 мг каждую вторую неделю, начиная с 4-й недели.¹⁸⁸ В целом 59% участников были включены в исследование во время терапии кортикостероидами, и у 40% участников предшествующая терапия антагонистом ФНО была неэффективной. В целом 31% участников, которые получали адалимумаб, не требовалось применение стероидов на 16 неделе по сравнению с 16% пациентов, рандомизированных в группу, получавшую плацебо [$p < 0,05$]. На 52-й неделе 13,3% участников в группе, в которой назначался адалимумаб, получавших кортикостероиды на момент начала исследования, находились в состоянии бесстероидной ремиссии по сравнению с 5,7% в группе, получавшей плацебо [$p = 0,035$].

В испытаниях PURSUIT была установлена эффективность голимумаба у пациентов с ЯК с умеренной/выраженной активностью, подтвержденным эндоскопией и рефрактерным к стероидам и/или 5-ASA и/или тиопуринам.^{189, 190} Все участники ранее не получали антагонисты ФНО. В этих исследованиях оценки начальной и поддерживающей терапии были отдельными, с рядом плацебо-контролируемых рандомизированных испытаний начальной терапии с разными схемами назначения голимумаба. В ходе испытания PURSUIT-M 464

пациента, показавшие признаки ответа на начальную терапию на 6-й неделе, затем были рандомизированы на группы, получающие поддерживающее лечение или плацебо, или голимумабом; 51,5% пациентов были включены в испытание PURSUIT-M в период терапии кортикостероидами, включая 36%, получавших 20 мг и более преднизолона в сутки. Конкретно среди тех пациентов, которые были включены в испытание PURSUIT-M во время терапии кортикостероидами, 34,4% тех, кто получал голимумаб, и 20,7% тех, кто получал плацебо, достигли ремиссии без применения стероидов к 54-й неделе [$p = 0,024$].¹⁸⁹

Все вместе взятые, эти антагонисты ФНО являются более эффективными, чем плацебо, в отношении получения и поддержания бесстероидной ремиссии у пациентов, получавших кортикостероиды на момент начала исследования. Важным вопросом является полезность комбинированной терапии антагонистом ФНО и ИМ. Исследование UC-SUCCESS показывает, что комбинация IFX и азатиоприна является более эффективной, чем применение только IFX.¹⁹¹ Это было 16-недельное рандомизированное, двойное слепое, контролируемое исследование у пациентов, ранее не получавших биологические препараты, с ЯК в степени от умеренной до тяжелой, которые, в основном, ранее не получали ИМ. Бесстероидная ремиссия на 16-й неделе была достигнута у 39,7% [31 из 78] пациентов, получавших IFX /азатиоприн, по сравнению с 22,1% [17 из 77] пациентов, получавших только IFX [$p = 0,017$], и 23,7% [18 из 76], получавших только азатиоприн [$p = 0,032$]. В рамках РКИ не оценивалась комбинированная терапия с включением адалимумаба или голимумаба или у пациентов, ранее получавших ИМ [см. раздел 11.3.3].

Другим важным вопросом является эффективность второго антагониста ФНО после неэффективности первого. В испытании ULTRA-2 ко-первичная конечная точка клинической ремиссии через 8 недель не была достигнута в популяции, в которой терапия антагонистом ФНО оказалась неэффективной. Другая ко-первичная конечная точка клинической ремиссии на 52-й неделе в этой популяции была достигнута [10,2% при применении адалимумаба vs 3,0% при назначении плацебо, $p = 0,039$], хотя разница по сравнению с плацебо для этой, а также ряда других вторичных конечных точек была меньше в популяции, в которой терапия антагонистом ФНО

была неэффективной, чем в популяции, ранее не получавшей антагонист ФНО. В популяции, в которой терапия антагонистом ФНО оказалась неэффективной, вторичная конечная точка бесстероидной ремиссии на 52-й неделе у пациентов, получавших стероиды на момент начала исследования, не была достигнута. В недавнем мета-анализе рассматривалась частота клинического эффекта второго антагониста ФНО после неуспеха применения первого у пациентов, получавших [или не получавших] стероиды. Было включено 8 исследований, касающихся ЯК, во всех из которых был осуществлен переход с IFX на адалимумаб. Частота ответа находилась в диапазоне от 23% до 92%, в то время как частота ремиссии варьировала от 0% до 50%.¹⁹² Однако вследствие разнородности дизайна исследований не представлялось возможным оценить общую эффективность путем формального мета-анализа.

Бесстероидная ремиссия также являлась вторичной конечной точкой базового исследования ведолизумаба при эндоскопически подтвержденном ЯК с умеренной/выраженной активностью, GEMINI 1.¹⁹³ Аналогично уже обсуждавшимся исследованиям PURSUIT, исследование GEMINI 1 включало исследование начальной терапии у 374 пациентов, с последующей повторной рандомизацией пациентов, реагирующих на лечение к 6-й неделе, на группы, получающие ведолизумаб или плацебо во время фазы поддерживающей терапии. Дополнительные пациенты, реагирующие на начальную терапию, для фазы поддерживающей терапии с рандомизацией были привлечены из второй когорты, которая получала начальную терапию ведолизумабом в ходе открытого исследования.¹⁹³ Участники были рефрактерными к стероидам и/или тиопуринам и/или терапии антагонистом ФНО. В целом в испытании GEMINI 1 53,7% пациентов получали глюкокортикоиды в начале исследования, и у 48% предшествующая терапия антагонистом ФНО оказалась неэффективной. У тех, которые получали кортикостероиды на момент начала исследования, реагировали на начальную терапию и были повторно рандомизированы в группу терапии ведолизумабом, 38,5% достигли ремиссии без применения стероидов на 52-й неделе по сравнению с 13,9% пациентов, повторно рандомизированных в группу, получавшую плацебо [$p < 0,001$]. На эффективность ведолизумаба в фазы начальной или поддерживающей терапии не влияло ни

одновременное лечение кортикостероидами, ИМ, ни предшествующее лечение антагонистами ФНО, что указывает на то, что у пациентов со стероидзависимым заболеванием или предшествующей неэффективностью антагониста ФНО наблюдается сравнимый исход. По результатам когортного исследования в Германии сообщалось, что 25% пациентов с ЯК и БК находились в состоянии клинической ремиссии через 14 недель.¹⁹⁴ Данных по применению антагониста ФНО после первичного отсутствия эффекта ведолизумаба в настоящее время нет.

Метотрексат изучался в ходе многоцентрового исследования, включавшего 111 пациентов со стероидзависимым ЯК.¹⁹⁵ Первичная конечная точка, бесстероидная ремиссия на 16-й неделе [определявшаяся как оценка Mayo ≤ 2 , при отсутствии суб-оценки > 1 , и полная отмена стероидов], была достигнута у 31,7% пациентов, распределенных в группу с назначением метотрексата [MTX], и 19,6% пациентов, получавших плацебо [$p = 0,15$]. Частота бесстероидной клинической ремиссии на 16-й неделе [определявшейся как оценка Mayo ≤ 2 при отсутствии суб-оценки > 1] составила 41,7% при применении MTX и 23,5% при назначении плацебо [$Pp = 0,04$]. В данном исследовании не удалось показать, что парентеральное введение MTX является полезным для индукции бесстероидной ремиссии при ЯК. Однако MTX вызывал бесстероидную клиническую ремиссию на 16 неделе более часто, чем плацебо, и коррелировал с лучшим контролем симптомов, обусловленных болезнью.

11.3.2 Активный язвенный колит, рефрактерный к пероральным стероидам

Положение ЕССО 11J

Болезнь средней тяжести, рефрактерную к пероральным стероидам, следует лечить или внутривенным введением стероидов [EL4], или антагонистом ФНО [EL1], предпочтительно в комбинации с тиопуринами, по крайней мере в случае инфликсимаба [EL2], ведолизумаба [EL2] или такролимуса [EL2]. Возможным вариантом может быть терапия второй линии другим антагонистом ФНО [EL4], или ведолизумабом [EL2]; также следует рассмотреть вопрос о колэктомии.

У пациентов с активным ЯК, рефрактерным к стероидам, следует рассмотреть другие причины сохраняющихся симптомов, такие как сопутствующий цитомегаловирус, болезнь, вызванная *S. difficile*, или рак. Стероиды в/в по-прежнему являются возможным вариантом у пациентов с подтвержденным, активным ЯК, рефрактерным к стероидам, даже если пациенты с умеренно активным ЯК предпочтительно не получают лечение в стационаре. В ретроспективном исследовании, включавшем 110

эпизодов болезни, рефрактерной к пероральным стероидам, было показано, что внутривенно вводимые стероиды являются более эффективными.^{109, 196} Однако в этом исследовании почти у половины пациентов рано развилась зависимость от стероидов.

Как уже обсуждалось, терапия антагонистом ФНО и ведолизумабом показали четкое свидетельство положительного эффекта у пациентов с кортикостероидной зависимостью путем достижения бесстероидной ремиссии у пациентов, получавших стероиды на момент начала исследования.^{186, 188-190, 193, 197} Все базовые исследования включали болезнь, рефрактерную к кортикостероидам, как потенциальный критерий включения, и показали эффективность терапии биопрепаратами по ряду конечных показателей. Однако, хотя частота применения кортикостероидов на момент начала исследования и некоторые пороги дозы были указаны, дозы стероидов, назначавшиеся до включения, могли быть субоптимальными, и не всегда возможно дифференцировать всех стероид-зависимых и стероид-рефрактерных пациентов и оценить результаты испытания отдельно для этих групп по всем испытаниям.

Применение такролимуса изучалось в двух рандомизированных, двойных слепых, контролируемых испытаниях. В первом исследовании 60 пациентов с ЯК, рефрактерных к кортикостероидам, были рандомизированы на группы, получавшие такролимус внутрь при высоких уровнях минимальной концентрации в сыворотке [10–15 нг/мл; $n = 19$] или низких уровнях минимальной концентрации в сыворотке [5–10 нг/мл; $n = 21$] или плацебо [$n = 20$].¹²⁷ Через две недели после лечения частота клинического ответа составила 68,4% и 38,1% в группах с высокими и низкими минимальными концентрациями, соответственно, и 10,0% в группе, получавшей плацебо. В РКИ, которое включало 62 пациента с ЯК степени от средней до тяжелой, рефрактерным к кортикостероидам,¹²⁸ оценивалось применение такролимуса внутрь при минимальных уровнях в сыворотке, установленных на 10–15 нг/мл; был получен результат, аналогичный первому исследованию, при этом через 2 недели частота клинического ответа составила 50,0% в группе, получавшей такролимус, и 13,3% в группе, получавшей плацебо, [$p = 0,003$]. Сообщалось о нескольких ретроспективных когортных исследованиях.¹⁷¹ По результатам недавнего систематического обзора и

мета-анализа сообщалось, что клинический ответ через 2 недели был значительно более высоким при применении такролимуса, чем при назначении плацебо [ОР 4,61, ДИ 95% 2,09–10,17; $p = 0,15 \times 10^{-3}$]. Доля пациентов, которым не проводилась колэктомия, через 1, 3, 6 и 12 месяцев составила 0,86, 0,84, 0,78 и 0,69, соответственно.¹²⁹ В открытом исследовании с участием 100 пациентов с ЯК степени от средней до тяжелой сравнивалось применение такролимуса и антагониста ФНО, при этом были получены аналогичные оценки эффективности и безопасности.¹⁹⁸

В двух исследованиях 3 фазы изучалась эффективность назначаемого внутрь тофацитиниба [ингибитор янус-киназы, 10 мг 2 раза в сутки] в качестве начальной терапии у 1139 пациентов с активным ЯК степени от средней до тяжелой.¹⁹⁹ У включенных пациентов терапия кортикостероидами, азатиоприном или антагонистом ФНО оказалась неэффективной [53–58% пациентов ранее получали терапию]. Ремиссия через 8 недель была достигнута у 18,5% и 16,6% в группах, получавших тофацитиниб, по сравнению с 8,2% и 3,6% в группах, получавших плацебо; в обоих случаях различие было статистически значимым. При применении тофацитиниба наблюдались повышенные уровни холестерина и креатинкиназы в сыворотке. В Европе препарат еще не лицензирован для применения.

Другое недавнее рандомизированное испытание 2 фазы с применением озанимода [модулятор рецепторов сфингозин-1-фосфата, подтипов 1 и 5] показало, что 16% пациентов, которые получали озанимод в дозе 1 мг/сутки и 6% пациентов, которые получали плацебо, достигли клинической ремиссии через 8 недель [$p = 0,048$].²⁰⁰ Необходимы более крупные исследования для изучения эффективности и безопасности озанимода при ЯК степени от средней до тяжелой.

11.3.3 Язвенный колит, рефрактерный к иммуномодуляторам

Положение ЕССО 11К

Пациентов с колитом средней тяжести, рефрактерным к тиопуринам, следует лечить антагонистом ФНО [EL1], предпочтительно в

комбинации с тиопуринами, по крайней мере в случае инфликсимаба [EL2], или ведолизумабом [EL2]. При отсутствии эффекта лечения следует рассмотреть вопрос о назначении другого антагониста ФНО [EL4] или ведолизумаба [EL2] и рекомендовать колэктомию, если дальнейшая терапия не позволяет достичь четкого клинического улучшения [EL5]

Заблевание, рефрактерное к ИМ, лучше всего оценивается эндоскопией и биопсией для подтверждения диагноза и исключения осложнений. В случае активного ЯК, рефрактерного к тиопуринам, другие причины сохраняющихся симптомов включают сопутствующий цитомегаловирус или болезнь, вызванную *C. difficile*. Необходимо обсудить с пациентом лечебную стратегию для индукции и поддержания бесстероидной ремиссии. При отсутствии противопоказаний следует рассмотреть вопрос о терапии биопрепаратами. Инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и ведолизумаб оценивались для применения при ЯК, рефрактерном к тиопуринам. Также показано, что тофацитиниб является эффективным в этой популяции пациентов.^{199, 201}

Исследования АСТ 1 и АСТ2 включали 334/728 [46%] пациентов с активным заболеванием, несмотря на сопутствующую терапию ИМ.¹⁸⁶ Инфликсимаб в любой из двух доз [5 или 10 мг/кг] позволил достичь клинической ремиссии через 8 недель у значительно большей доли пациентов, чем при применении плацебо, хотя об ответе в подгруппе пациентов, рефрактерных к ИМ, не сообщалось. В кохрейновском систематическом обзоре базы данных, включавшем семь исследований применения IFX для лечения пациентов с ЯК степени от средней до тяжелой, рефрактерным к кортикостероидам и/или ИМ, был сделан вывод, что IFX [три внутривенных инфузии через 0, 2 и 6 недель] оказался более эффективным, чем плацебо, в отношении индукции клинической ремиссии через 8 недель [ОР 3,22, ДИ 95% 2,18–4,76].²⁰² В данном обзоре не сообщалось о положительном эффекте в подгруппе пациентов, рефрактерных к терапии ИМ.

В испытании ULTRA-1, показавшем более высокую эффективность адалимумаба по сравнению с плацебо, в отношении индукции ремиссии ЯК [см. положения 11G и 11H], 154 из 390 [39%] пациентов на момент начала

исследования получали одновременную иммуносупрессивную терапию.^{203, 204} У пациентов, получавших одновременно ИМ без кортикостероидов, адалимумаб вызывал клиническую ремиссию через 8 недель у 8/53 [15,1%] пациентов, по сравнению с 0/18 пациентов, получавших плацебо [0%]; у пациентов, одновременно получавших ИМ с кортикостероидами, частота ремиссии через 8 недель составила 6/49 [12,2%] при применении адалимумаба по сравнению с 2/34 [5,9%] при назначении плацебо. В исследовании ULTRA-2 173 из 494 пациентов [35%] получали сопутствующую иммуносупрессивную терапию.¹⁸⁸ Об анализе по отдельным подгруппам этих пациентов не сообщается.

Адалимумаб, в дозе 160 мг/ 80 мг/ 40 мг, назначавшийся каждую вторую неделю, вызывал клиническую ремиссию через 8 недель у 8/53 [15,1%] пациентов, по сравнению с 2/52 пациентов, получавших плацебо [3,8%]. В проспективном когортном исследовании 53 пациентов, получавших или IFX, или адалимумаб при ЯК с умеренной активностью, выявлен краткосрочный клинический ответ у 88,7% пациентов при отсутствии значимой разницы в отношении частоты ответа при применении двух препаратов.²⁰⁵ У всех пациентов, включенных в исследование, терапия ИМ была неэффективной или они не переносили ее, хотя только 5/25 пациентов, получавших адалимумаб, и 15/28 пациентов, получавших IFX, получали сопутствующую терапию ИМ на момент начала исследования.

Исследование PURSUIT препарата голимумаб включало 31,2% пациентов, страдавших болезнью с активностью от умеренной до высокой, получавших тиопурины.¹⁸⁹ Одновременное лечение ИМ не влияло на эффективность.

Обычным вопросом является то, продолжать ли лечение ИМ при начале терапии антагонистом ФНО у пациентов с колитом, рефрактерным к ИМ. Исследование UC-SUCCESS¹⁹¹ включало только пациентов с стероид-рефрактерным заболеванием, которые должны были или ранее не получать ИМ [что имело место в 90% случаев], или получать терапию ИМ в последний раз в период более чем за 3 месяца до включения. Таким образом когорта представляла в значительной степени популяцию, ранее не получавшую ИМ, на основании которой не представляется возможным осуществить непосредственную экстраполяцию для того,

чтобы дать рекомендации по терапии у пациентов, рефрактерных к ИМ. Поэтому рекомендация, данная относительно комбинированного применения IFX и тиопуринов у пациентов, рефрактерных к ИМ, основана на косвенных данных, показывающих, что сопутствующая иммуносупрессивная терапия может уменьшать выработку антител и/или повышать минимальные уровни IFX и эффективность лечения.^{206, 207} Представляется, что ни анализ клинических испытаний по подгруппам, ни ретроспективный анализ образцов фармакокинетики не подтверждает аналогичное заключение в отношении адалимумаба или голимумаба.^{189, 208}

Исследование GEMINI 1 включало 17,8% пациентов, получавших ИМ и 16,6% пациентов, получавших глюкокортикоиды и ИМ.¹⁹³ В анализе ответа на начальную терапию по подгруппам не сообщалось об общей когорте пациентов с предшествующим отсутствием эффекта на ИМ, а только о пациентах с предшествующим отсутствием эффекта на ИМ при отсутствии в анамнезе неэффективности антагониста ФНО, у которых наблюдалась тенденция к преимуществу ведолизумаба по сравнению с плацебо, но эта тенденция не достигала уровня статистической достоверности [49% против 34,5%; $p = 0,08$]. Анализ по подгруппам при проведении исследования поддерживающей терапии с использованием того же самого определения предшествующей неэффективности ИМ без наличия в анамнезе отсутствия эффекта антагониста ФНО показал значительно более высокую частоту ремиссии через 1 год у тех пациентов, реагирующих на начальную терапию, которые были повторно рандомизированы в группу, получавшую поддерживающую терапию ведолизумабом [44,6% пациентов, получавших ведолизумаб каждые 8 недель [$p = 0,001$ vs плацебо]; 50% пациентов, получавших дозу каждые 4 недели [$p < 0,001$ vs плацебо]. Продолжающаяся сопутствующая терапия ИМ существенно не влияла на эффективность ведолизумаба.

Как описано в разделе 11.3.1, данные по терапии второй линии вторым антагонистом ФНО после неэффективности применения первого антагониста ФНО ограничены [см. положение 11G]. Что касается ведолизумаба, то испытание GEMINI 1 включало 48% пациентов, ранее получавших терапию антагонистом ФНО; при эксплоративном субанализе в этой группе

пациентов конечные показатели значимо не отличались, показывая, что у пациентов с неэффективностью антагониста ФНО в анамнезе могут быть результаты, сравнимые с таковыми у пациентов, ранее не получавших антагонист ФНО.

Исследования OStAVE 1 и 2 по применению тофацитиниба¹⁹⁹ включали пациентов, которые не реагировали на лечение азатиоприном. Поэтому тофацитиниб может являться возможным вариантом у пациентов с ЯК степени от средней до тяжелой, рефрактерным к тиопуринам, как только будет разрешен Европейским агентством по лекарственным средствам.

Имеются данные о серии случаев, подтверждающие пользу применения такролимуса,^{209, 210} но ни одно контролируемое клиническое испытание не включало эту группу пациентов. Необходимо подробное обсуждение с пациентами касательно относительных рисков и пользы иммуносупрессивной терапии по сравнению с колэктомией, которая может быть более соответствующим вариантом для некоторых пациентов.

11.4 Биосимиляры

Существующие в настоящее время биосимиляры инфликсимаба имеют структуры молекулы, очень близкие к таковым референтного препарата. И биосимиляры, и референтный препарат [IFX] обладают сходными физико-химическими свойствами, биологической активностью, фармакокинетикой и токсичностью при исследовании на животных и с участием здоровых добровольцев. Испытания 3 фазы показали, что биосимиляры IFX и IFX обладают сходной эффективностью, токсичностью и иммуногенностью при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилоартрите.^{211, 212} Открытые исследования указывают на то, что биосимиляры IFX являются эффективными при ЯК.²¹³⁻²¹⁷ В настоящее время проводятся сравнительные испытания 3 фазы. На основании доклинических и клинических данных Европейское агентство по лекарственным средствам разрешило использование биосимиляров IFX для лечения ревматоидного артрита, спондилоартрита, ЯК и БК. Положение о позиции ЕССО относительно биосимиляторов было недавно обновлено.²¹⁸

Раздел 12. Поддержание ремиссии

12.1.1 Цель поддерживающей терапии

Положение ЕССО 12А

Целью поддерживающей терапии при язвенном колите является поддержание бесстероидной ремиссии, определяемой клинически [EL1] и эндоскопически [EL2]

Конечным показателем, который имеет наибольшее значение для пациентов, является бесстероидная клиническая ремиссия. Клинический рецидив, определяемый как увеличение частоты стула и возобновление ректального кровотечения и подтвержденный эндоскопией, является не единственным подходом к оценке поддерживающей терапии, и в ряде базовых испытаний рассматривались другие конечные показатели. В частности, в дизайне недавних испытаний имела место тенденция оценивать и начальную, и последующую поддерживающую терапию в одном и том же исследовании. При использовании данного подхода клинический ответ на начальную терапию определялся как первичный конечный показатель, при этом эффективность поддерживающей терапии оценивалась как вторичный конечный показатель,¹⁸⁶ или как ко-первичный конечный показатель,²¹⁹ или как конечный показатель для оценки только у тех пациентов, которые реагировали на терапию и прошли повторную рандомизацию по окончании начальной терапии.^{189, 193} Кроме того, определение ремиссии варьировало, что осложняло работу по выполнению значимых сравнений между разными испытаниями.^{220, 221}

12.1.2 Влияние ремиссии на отдаленный исход

Положение ЕССО 12В

Почти всем пациентам рекомендуется длительное поддерживающее лечение [EL1]. У некоторых пациентов с проктитом допустима прерывистая терапия [EL3]

Исследования, касающиеся долгосрочного прогноза, показывают низкую частоту ремиссии [$< 50\%$ пациентов]. Продолжающееся лечение 5-ASA, тиопуринами или биологическими препаратами повышает частоту долгосрочной ремиссии.^{19, 222, 223} Строгий конечный показатель ремиссии [клиническая и эндоскопическая ремиссия] связан с большей длительностью ремиссии. Например, эндоскопическая оценка 0 [определяемая как полное заживление слизистой оболочки], применявшаяся при анализе post-hoc в исследованиях АСТ 1 и 2, показала, что пациенты с заживлением через 8 недель имеют в 4 раза

большую вероятность ремиссии на 30-й неделе лечения IFX.^{224, 225} В то время как заживление слизистой оболочки коррелирует с более благоприятными клиническими исходами,^{225, 226} не было продемонстрировано, что подходы к лечению, конкретно нацеленные на заживление слизистой оболочки как конечный показатель, сами по себе связаны с более благоприятными клиническими исходами, и возможно, что пациенты, достигающие заживления слизистой оболочки в таких исследованиях, представляют подгруппу с менее агрессивным заболеванием.

12.1.3 Факторы риска развития рецидива

Положение ЕССО 12С

Выбор поддерживающей терапии определяется распространенностью болезни [EL1], течением болезни [частотой и интенсивностью обострений] [EL5], неэффективностью и нежелательными явлениями предшествующей поддерживающей терапии [EL5], тяжестью последнего обострения [EL5], лечением, проводившимся для индукции ремиссии при последнем обострении [EL5], безопасностью поддерживающего лечения [EL1] и профилактикой рака [EL2].

В нескольких проспективных исследованиях оценивались факторы риска развития рецидива у пациентов с неактивным ЯК.²²⁷⁻²³¹ В одном исследовании на 92 пациентах прогностическими факторами последующего рецидива являлись меньшая длительность текущей ремиссии и более высокая частота рецидивов.²²⁷ В исследовании 64 пациентов частота предшествующих рецидивов, внекишечные проявления и диета с низким содержанием волокон являлись независимыми переменными, коррелирующими с повышенным риском рецидива.²²⁸ В исследовании 74 пациентов, включавшем различные биомаркеры и клинические показатели, независимыми предикторами рецидива были более молодой возраст, многочисленные предшествующие рецидивы [у женщин] и базальный плазмоцитоз в биоптатах прямой кишки.²²⁹ Это исследование не подтвердило двукратное увеличение частоты рецидивов у пациентов с персистирующим активным воспалением [полиморфноядерные

лейкоциты в слизистой оболочке прямой кишки], наблюдавшееся в двух более ранних гистопатологических исследованиях.^{232, 233} Недавно отмечено, что гистологический уровень наиболее сильно коррелирует с риском развития клинического рецидива у пациентов с ЯК, находящихся в состоянии клинической ремиссии.²⁴³ Приверженность терапии по-прежнему представляется важнейшим фактором, коррелирующим с развитием рецидива, поскольку риск рецидива был более чем в пять раз выше [ОШ 5,5, ДИ 95% 2,3–13,0] среди 99 пациентов, которые собрали менее 80% своих рецептов на 5-ASA для поддерживающей терапии.²³⁶

У пациентов, страдающих болезнью, требующей применения стероидов, вероятно, имеет место другой исход по сравнению с общей популяцией пациентов с ЯК. В ходе популяционного исследования анализировался исход через 1 год первого курса стероидов у 183 пациентов с ЯК, диагностированным в период 1970-1993 гг.²³⁶ Среди 63/183 пациентов, получавших кортикостероиды, у 49% был продолжительный ответ, 22% являлись стероидзависимыми и 29% в итоге потребовалась колэктомия, но только 3/183 получали лечение тиопуринами.

На ключевой исход колэктомии влияет и заживление слизистой оболочки, и предшествующий эпизод острого тяжелого колита. В популяционном исследовании, проведенном на юго-востоке Норвегии, через 10 лет были доступны для анализа данные по 423/519 пациентам с ЯК [53 пациента умерли, и 43 были потеряны для наблюдения].²³⁷ Общая доля колэктомии через 10 лет составила 9,8% [ДИ 95% 7,4-12,4]. Начальное проявление в виде распространенного колита или острого тяжелого колита в три раза увеличивали риск последующей колэктомии [ОШ 3,57, ДИ 95% 1,60–7,96], в то время как возраст ≥ 50 лет на момент постановки диагноза снижал риск в 3 раза [ОШ 0,28, ДИ 95% 0,12-0,65]. Рецидив болезни возник у 83%, но у половины [48%] пациентов в течение последних 5 лет рецидива не наблюдалось. Заживление слизистой оболочки ко времени 12 месяцев после постановки диагноза коррелировало с меньшей частотой колэктомии [2% vs 8% без заживления слизистой, $p = 0,02$].²³⁷ При мета-анализе клинических предикторов колэктомии у пациентов с ЯК мужского пола распространенное заболевание, необходимость назначения кортикостероидов, отсутствие курения и

госпитализация по поводу ЯК были определены как значимо коррелирующие с риском колэктомии.²³⁸ Недавний систематический обзор подтвердил корреляцию между заживлением слизистой оболочки и избеганием колэктомии, бесстероидной ремиссией и клинической ремиссией.²²⁵

12.2 Препараты для поддержания ремиссии

Положение ЕССО 12D

Возможные варианты поэтапного наращивания поддерживающей терапии включают повышение дозы пероральных/ректальных аminosалицилатов [EL1], добавление тиопуринов [EL2] и терапию антагонистом ФНО или ведолизумабом [EL1].

12.2.1 Аminosалицилаты

Положение ЕССО 12E

Соединения месалазина являются средством поддерживающей терапии первой линии у пациентов, реагирующих на месалазин или стероиды [внутрь или ректально] [EL1]. Месалазин, назначаемый ректально, представляет собой средство поддерживающей терапии первой линии при проктите и альтернативное средство при левостороннем колите [EL1]. В качестве средства поддерживающей терапии второй линии может применяться комбинация перорального и ректального назначения месалазина [EL1]

12.2.1.1 Препараты 5-ASA, назначаемые внутрь

Кохрейновский мета-анализ показал, что относительный риск неудачи в поддержании клинической или эндоскопической ремиссии [определяемой отменой или рецидивом] при назначении внутрь 5-ASA по сравнению с плацебо составил 0,69 [ДИ 95% 0,62–0,77].²⁴ Проведены многочисленные РКИ, имевшие целью оценить эффективность перорального

назначения 5-ASA, включая сульфасалазин, различных препаратов 5-ASA, олсалазина и балсалазида, для поддержания ремиссии.²³⁹⁻²⁴⁸

12.2.1.2 Ректальное назначение 5-ASA

В ряде РКИ сравнивалось ректальное применение 5-ASA в форме разных препаратов и по разным схемам с использованием плацебо для поддержания ремиссии при дистальном ЯК.²⁴⁹⁻²⁵⁵ Через 12 месяцев неэффективность в отношении поддержания клинической или эндоскопической ремиссии составила 20–48% в группах, получавших активный препарат, по сравнению с 47–89% в группах, получавших плацебо. Во всех исследованиях за исключением одного различия в неэффективности в отношении поддержания ремиссии между группами, получавшими активный препарат, и группами, получавшими плацебо, оказались статистически значимыми. Мета-анализ, который включал четыре плацебо-контролируемых испытания, показал более высокую эффективность ректального применения 5-ASA по сравнению с плацебо для поддержания ремиссии в течение 1 года [ОР 2,22; ДИ 95% 1,26–3,90].²⁵⁶

12.2.1.3 Комбинирование пероральной и местной терапии 5-ASA

Проведено два РКИ по сравнению комбинированного лечения 5-ASA, назначаемой внутрь, плюс прерывистое назначение клизм с 5-ASA с только пероральным назначением 5-ASA для поддержания ремиссии. Частота ремиссии оказалась выше у пациентов, получавших комбинацию.^{252, 257}

Пероральное или ректальное применение 5-ASA более эффективно, чем плацебо для поддержания ремиссии при ЯК. При дистальном ЯК ректальное применение 5-ASA обладает эквивалентной или несколько большей эффективностью по сравнению с пероральным назначением 5-ASA. Представляется, что комбинация перорального применения 5-ASA и прерывистого ректального назначения 5-ASA обеспечивает дополнительный положительный эффект.

Хотя долгосрочная переносимость и приемлемость ректального применения препарата является вариабельной,²⁵⁸ добавление ректальной терапии является возможным вариантом лечения у пациентов, у которых возник рецидив при назначении только 5-ASA внутрь, хотя следует рассмотреть приверженность к назначенной терапии. Обоснованной альтернативой является применение препаратов, которые, как показано, обеспечивают значительные уровни 5-ASA в дистальном отделе толстой кишки. Это было продемонстрировано при высокой эффективности для более новых препаратов 5-ASA в форме гранул и месалазина ММХ, которые при дистальном ЯК оказываются более эффективными, чем традиционные препараты 5-ASA с высвобождением в подвздошной кишке.^{13, 246, 259}

Положение ECCO 12F

Эффективная доза назначаемого внутрь месалазина для поддержания ремиссии составляет 2 г/сутки [EL1]. При ректальном применении может быть достаточно 3 г/неделю, разделенными дозами. Предпочтительной схемой применения месалазина является назначение препарата один раз в сутки [EL2]. Хотя сульфасалазин обладает равной или несколько большей эффективностью [EL1], для снижения токсичности предпочтительными являются пероральные препараты месалазина. Все пероральные препараты месалазина являются эффективными [EL1]

12.2.1.4 Эффект доза-ответ

Четкая зависимость доза-ответ при поддержании ремиссии назначением 5-ASA не установлена. По частоте рецидивов через 1 год при назначении 5-ASA в дозе 1,2 г/сутки по сравнению с 2,4 г/сутки различий не выявлено.²⁶⁰ Пациенты, получавшие более высокую дозу, находились в состоянии ремиссии дольше, чем пациенты, получавшие более низкую дозу [медиана времени в состоянии ремиссии 175 дней vs 129 дней, $p < 0,001$]. Однако у пациентов с распространенным ЯК положительный эффект более высокой дозы оказался более длительным [143 дня vs 47 дней, $p < 0,005$]. Когда результаты в отношении пациентов в состоянии ремиссии через 12 месяцев

были проанализированы после стратификации по болезни с частыми рецидивами [более 3 рецидивов в год] против болезни с менее частыми рецидивами, доза 2,4 г/сутки также оказалась значимо более эффективной, чем 1,2 г/сутки [75% против 33%, соответственно]. Систематический обзор семи РКИ¹⁹ подтвердил более выраженный положительный эффект доз по меньшей мере 2 г/сутки [исследования включали месаламин, олсалазин, сульфасалазин и балсалазид] по сравнению с меньшими дозами. Более высокие дозы [≥ 2 г /сутки] не коррелируют с большим числом нежелательных явлений.²⁶¹ В недавнем Канадском руководстве в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ЯК в состоянии ремиссии рекомендуется 5-ASA в дозе 2 г/сутки.²⁶² Возможно, что пациенты, которым требуются более высокие дозы пероральной 5-ASA для индукции ремиссии, или пациенты с часто рецидивирующим заболеванием также нуждаются в более высоких поддерживающих дозах, но в настоящее время четкие свидетельства для подтверждения этого отсутствуют.²⁶³ Также нет данных, подтверждающих зависимость доза-ответ при ректальном применении 5-ASA для поддержания ремиссии при дистальном ЯК, и что требуется не более 1 г/сутки.

В нескольких исследованиях^{25, 241, 242, 246, 264} сравнивались разные схемы назначения различных препаратов 5-ASA. Во всех этих исследованиях без исключения был сделан вывод, что назначение один раз в сутки является по крайней мере таким же эффективным, как и применение два или три раза в сутки. Сравнимая эффективность при сопоставлении схем с назначением препарата раз в сутки и применением разделенных доз при поддерживающей терапии ЯК, полученная при применении разных препаратов 5-ASA, показывает, что этот эффект является общим для 5-ASA, а не специфичным для конкретного соединения. Интересно то, что ни в одном из этих исследований не было выявлено, что назначение 5-ASA раз в сутки коррелирует с повышенной частотой побочных эффектов. В сочетании с вероятно большим удобством для пациента и приверженностью к лечению это делает назначение соединений 5-ASA один раз в сутки вариантом первого выбора при поддерживающей терапии у пациентов с ЯК.

12.2.1.5 Сравнение пероральных

препаратов 5-ASA

В кохрейновском мета-анализе²⁴ сравнивались сульфасалазин и другие препараты 5-ASA. Отношение шансов составило 1,14 [ДИ 95% 1,03–1,27], что указывает на большую терапевтическую эффективность сульфасалазина, хотя это не подтверждалось ни при ограничении анализа теми исследованиями, в которых сообщалось о конечных показателях через 12 месяцев [ОР 1,10; ДИ 95% 0,98–1,23]; ни при исключении олсалазина [ОР 1,08, ДИ 95% 0,92–1,26], препарата, применение которого ограничивается нежелательными явлениями. В целом, нежелательные явления при приеме 5-ASA, не отличаются от сульфасалазина [ОР 1,07, ДИ 95% 0,82–1,40]. Однако большинство исследований включало сульфасалазин-переносящих пациентов, что минимизировало нежелательные явления, связанные с сульфасалазином. При анализе обобщенных исследований, в которых сравнивались разные препараты 5-ASA, не выявлено значимых различий по эффективности или частоте развития нежелательных явлений.

12.2.1.6 Приверженность к лечению 5-ASA

Приверженность к терапии 5-ASA улучшает исход у пациентов с ЯК. Частота приверженности у 94 амбулаторных пациентов, принимающих 5-ASA, с клинически латентным ЯК в течение по крайней мере 6 месяцев составила 40%, и медиана количества лекарства, отпущенного на пациента, равнялась 71% [8–130%] от назначенного.²⁶⁵ Методом логистической регрессии выявлено, что наличие в анамнезе четырех или более назначений или мужской пол повышали риск отсутствия приверженности. В предварительном исследовании пациенты были рандомизированы на группы, получающие 5-ASA либо один раз в сутки, либо по общепринятой схеме [два или три раза в сутки] для поддержания ремиссии при ЯК.²⁶⁶ Через 6 месяцев пациенты в группе, получавшей препарат один раз в сутки, оказались более удовлетворенными своей схемой и употребили больше лекарства, чем в пациенты в группе, получавшей препарат по традиционной схеме [90% против 76%; $p = 0,07$]. Авторы сделали вывод, что пероральные препараты 5-ASA, назначаемые один раз в сутки, вероятно, являются лучшим возможным вариантом терапии при сравнимой эффективности и улучшении

приверженности. Простое, слепое в отношении исследователей, исследование 362 пациентов, рандомизированных на группы, получавших 5-ASA с оболочкой из этилцеллюлозы в дозе 2 г один раз в сутки или 1 г два раза в сутки, показало повышение частоты ремиссии через 1 год на 12% [73,8% vs 63,6%, соответственно] в группе, получавшей препарат 1 раз в сутки.²⁴¹ Опросники пациентов показали значительно больший комплаенс [$p < 0,05$] и приемлемость [$p < 0,001$] в группе, получавшей препарат 1 раз в сутки. Учитывая сравнимую эффективность схем назначения препарата 1 раз в сутки и разделенной на дозы при лечении активного ЯК другими препаратами 5-ASA, можно полагать, что данный эффект, вероятно, является скорее общим, чем специфическим для конкретного соединения.^{241, 242, 246, 264}

12.2.2 Тиопурины

Положение ЕССО 12G

Тиопурины рекомендуются для: пациентов с активностью болезни от слабой до умеренной, перенесших ранние или частые рецидивы при назначении месаламина в оптимальной дозе или не переносящих месаламин [EL5]; пациентов, являющихся стероидзависимыми [EL2]; и пациентов, реагирующих на циклоспорин или такролимус [EL3].

12.2.2.1 Эффективность тиопуринов для поддержания ремиссии

Проведено несколько РКИ с целью оценки эффективности тиопуринов (азатиоприн и меркаптопурин [MP]) для поддержания ремиссии при ЯК.^{184, 267-272} В кохрейновском мета-анализе было рассмотрено семь из этих исследований на 302 пациентах.²²² Качество исследований было оценено как в целом слабое, и данные по применению тиопуринов при ЯК были более слабыми, чем при БК. На основании четырех исследований азатиоприн превосходил плацебо [ОР неспособности поддержать ремиссию 0,68, ДИ 95% 0,54–0,86]. Результаты были сходными, когда анализ ограничивался пациентами, с успешной индукцией ремиссии [имеются данные по двум исследованиям]. В этих исследованиях четких свидетельств эффекта доза-ответ для

сопутствующей терапии 5-ASA не было. Нежелательные реакции возникли у 9/115 пациентов, получавших азатиоприн, включая острый панкреатит [три случая] и угнетение костного мозга [пять случаев].

Данные, подтверждающие пользу применения тиопуринов при ЯК, также получены на основании ретроспективных исследований.²⁷³⁻²⁷⁸ В Оксфордском исследовании общая частота развития ремиссии у 346 пациентов с ЯК, получавших азатиоприн, составила 58%, но увеличилась до 87% среди пациентов, получавших лечение в течение более 6 месяцев. Доля пациентов в состоянии ремиссии через 5 лет составила 62% при применении строгого определения рецидива, или 81% при допущении краткосрочного рецидива с небольшим по длительности курсом кортистероидов. Медиана времени до развития рецидива после прекращения терапии азатиоприном составила 18 месяцев.²⁷⁹ В недавнем ретроспективном исследовании сообщалось о частоте развития рецидивов 36% к 3 годам после прекращения терапии тиопуринами у пациентов в состоянии устойчивой ремиссии, особенно у пациентов с распространенным ЯК, свидетельством биологической активности болезни на момент прекращения лечения или при короткой длительности лечения тиопурином.²⁸⁰

12.2.2.2 Назначение тиопуринов после применения ингибиторов кальцинейрина для индукции ремиссии

Ингибиторы кальцинейрина [CsA, такролимус] являются возможностями резервной терапии при стероид-рефрактерном ЯК. Поскольку их лучше всего отменить в течение 6 месяцев по причине побочных эффектов, эти средства обычно предлагаются в качестве начальной терапии до тех пор, пока действующие медленнее ИМ не проявят эффект. Азатиоприн или меркаптопурин [MP] вводятся, когда пациент еще получает CsA или такролимус, а доза стероидов постепенно уменьшается. Обоснованием назначения тиопуринов в этой ситуации, даже у пациентов, ранее не получавших 5-ASA, является высокая частота выполнения колэктомии [36–69% через 12 месяцев после начала терапии CsA^{119, 120, 281, 282}]. Ретроспективные исследования показали, что тиопурины уменьшают риск колэктомии после начальной терапии CsA.^{119, 120, 283}

После внутривенной терапии CsA переход на

пероральное применение препарата осуществляется, как только достигнут клинический ответ, для действия в качестве «моста» до тех пор, пока не будут достигнуты лечебные эффекты тиопуринов.

12.2.3 Антагонисты ФНО и противоспаечная терапия

Положение ЕССО 12Н

У пациентов, реагирующих на антагонист ФНО, целесообразно поддержание ремиссии путем продолжения терапии антагонистом ФНО вместе с тиопуринами или без них [EL1]. Альтернативным возможным вариантом является применение поддерживающей терапии тиопуринами [EL3].

Положение ЕССО 12I

В качестве биологической терапии первой линии может использоваться антагонист ФНО или ведолизумаб. Ведолизумаб эффективен у пациентов, не реагирующих на антагонист ФНО [EL2]. У пациентов, отвечающих на ведолизумаб, целесообразна поддерживающая терапия ведолизумабом [EL2].

Положение ЕССО 12J

У пациентов с тяжелым колитом, ранее не получавших тиопуринов, реагирующих на стероиды, циклоспорин или такролимус, тиопурины целесообразны для поддержания ремиссии [EL2]. Пациенты, реагирующие на инфликсимаб, должны продолжать лечение инфликсимабом в сочетании с тиопуринами или без них [EL2]; альтернативным возможным вариантом является поддерживающая терапия тиопурином [EL4].

12.2.3.1 Антагонисты ФНО для поддержания ремиссии

В исследованиях АСТ¹⁸⁶ значимо большая доля пациентов показала клинический ответ или ремиссию при применении IFX через 8 и 30 недель [и через 54 недели в испытании АСТ 1] по сравнению с плацебо. В испытании АСТ 1 частота

развития ремиссии через 54 недели составила 35% [5 мг/кг], 34% [10 мг/кг] и 17% [плацебо]. В испытании АСТ 2 частота развития ремиссии через 30 недель составила 26% [5 мг/кг], 36% [10 мг/кг] и 11% [плацебо]. Доля пациентов с устойчивой клинической ремиссией во все временные точки составила 7% [плацебо] и 20% [5 мг/кг] через 54 недели в испытании АСТ 1 и 2% [плацебо] и 15% [5 мг/кг] через 30 недель в исследовании АСТ 2. Частота развития бесстероидной ремиссии у 74 пациентов, получавших кортикостероиды на момент начала исследования, оказалась очень небольшой, хотя еще статистически значимой. В исследовании АСТ 1 бесстероидная ремиссия через 54 недели была достигнута у 24% [5 мг/кг], 19% [10 мг/кг] и 10% [плацебо]. В исследовании АСТ 2 соответствующие значения через 30 недель [7 месяцев] составили 18%, 27% и 3%. Частота развития клинического ответа и ремиссии оказалась сходной при сопоставлении субпопуляций пациентов, которые были «рефрактерными к кортикостероидам» [т.е. которые получали кортикостероиды на момент начала исследования] и которые «не были рефрактерными к кортикостероидам».

При долгосрочном наблюдении данные по 121 амбулаторному пациенту с рефрактерным ЯК, получавшему IFX, были проанализированы на предмет выживаемости без проведения колэктомии. Вторичными показателями являлись устойчивый клинический ответ и серьезные нежелательные явления. Из 81 пациента [67%] с начальным клиническим ответом на IFX у 68% наблюдался устойчивый клинический ответ. Независимых предикторов устойчивого клинического ответа идентифицировать не удалось. За медиану периода наблюдения [межквартильный размах][МКР] 33,0 [17,0–49,8] месяцев 21 пациенту [17%] в итоге потребовалась колэктомия. Независимыми предикторами колэктомии являлись отсутствие непосредственного клинического ответа [отношение рисков 10,8, ДИ 95% 3,5–32,8; $p < 0,001$], уровень СРБ на момент начала исследования 5 мг/л и более [ОР 14,5, ДИ 95% 2,0–108,6; $p = 0,006$] и предшествующее лечение назначением кортикостероидов и/или CsA внутривенно [ОР 2,4, ДИ 95% 1,1–5,9; $p = 0,033$].²⁸⁴ Было независимо показано, что полное заживление слизистой оболочки коррелирует с более низкой частотой проведения колэктомии [у 95% колэктомия не проводилась за период до 54

недели по сравнению с 80% при эндоскопическом суб индексе клиники Mayo = 3; $p = 0,0004$].²²⁴

В исследовании ULTRA 2 значимо большее число пациентов, получавших адалимумаб, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, достигло клинической ремиссии через 8 недель [16,5% vs 9,3%; $p = 0,019$], 52 недели [17,3% vs 8,5%; $p = 0,004$] и в целом после 8 и 52 недель [8,5% vs 4,1%; $p = 0,047$]. Аналогичные значимые результаты наблюдались во все временные точки в отношении клинического ответа и заживления слизистой оболочки. Как уже обсуждалось [раздел 11.3.1], в противоположность исследованиям АСТ и PURSUIT, допускались пациенты, получавшие предшествующую терапию антагонистом ФНО [эта группа составляла 40% конечной исследуемой популяции]. Важно, что положительные эффекты лечения были наибольшими у пациентов, ранее не получавших антагонисты ФНО, поскольку среди пациентов, которые ранее получали антагонисты ФНО, частота развития ремиссии через 8 недель оказалась не большей, чем при применении плацебо, и частота через 52 недели составляла только 10,2% [vs 3% при назначении плацебо, $p = 0,039$]. Данное исследование остается единственным РКИ, в котором изучалась эффективность альтернативной терапии антагонистом ФНО при предшествующей неэффективности лечения. Однако сообщаемая частота поддержания ремиссии через 1 год в исследовании серии случаев после перехода на адалимумаб при неэффективности лечения IFX при ЯК находится в диапазоне от 10% до 50%.¹⁹²

В комбинированной когорте пациентов исследований ULTRA 1 и 2 риск госпитализации от всех причин [0,18 vs 0,26; $p = 0,03$], в связи с ЯК [0,12 vs 0,22, $p = 0,02$] в связи с ЯК или применением лекарств [0,14 vs 0,24; $p = 0,005$] к 52-й неделе оказался значительно ниже у пациентов, получавших адалимумаб по сравнению с плацебо.²⁸⁵ Получены данные по четырехлетнему периоду наблюдения в испытаниях ULTRA 1 и 2 наряду с долгосрочным дополнительным исследованием ULTRA 3.²⁸⁶ У 199 пациентов, наблюдавшихся до 208 недели, частота ремиссии составила 24,7%.

В испытании PURSUIT-M оценивалась эффективность подкожного введения голимумаба для поддержания ремиссии при ЯК от средней до тяжелой степени.¹⁸⁹ Пациенты, ранее не

получавшие антагонист ФНО, и ответившие на начальных стадиях [$n = 464$], были повторно рандомизированы на группы, получавшие плацебо или инъекции голимумаба в дозе 50 мг или 100 мг каждые 4 недели до 52-й недели. Среди подгруппы пациентов, которые достигли ответа к 6-й неделе на начальных стадиях, клинический ответ поддерживался до 54-недели у 47,0% пациентов, получавших голимумаб в дозе 50 мг, 49,7% пациентов, получавших голимумаб в дозе 100 мг, и 31,2% пациентов, получавших плацебо [$p = 0,010$ и $p < 0,001$, соответственно]. Через 30 и 54 недели более высокая доля пациентов, получавших голимумаб в дозе 100 мг, находились в состоянии клинической ремиссии, и с заживлением слизистой оболочки [27,8% и 42,4%, соответственно], чем у пациентов, получавших плацебо [15,6% и 26,6%; $p = 0,004$ и $p = 0,002$, соответственно].¹⁸⁹ Опубликованы данные об устойчивом клиническом положительном эффекте в период до 2 лет.²⁸⁷

12.2.3.2 Терапевтический лекарственный мониторинг

Сообщалось о зависимости доза-ответ касательно всех антагонистов ФНО при сопоставлении уровней препарата в сыворотке и клинических исходов.^{186, 190, 288} В попытке оптимизировать результаты, особенно во время поддерживающего лечения, все больше внедряется терапевтический лекарственный мониторинг.^{289, 290} В испытании TAxIT 263 взрослых с ВЗК [85 с ЯК] были рандомизированы на группы для оптимизации схемы назначения IFX на основании уровня препарата во время поддерживающей терапии и для титрования дозы на основании клинической оценки. Клиническая ремиссия не различалась в двух группах, но в группе с определением схемы лечения на основании концентрации в течение 1 года наблюдалось значительно меньшее число рецидивов; фармако-экономическая оценка показала небольшую общую экономию при применении схемы на основе концентрации.²⁹¹ Ретроспективный обзор данных 247 пациентах [42 с ЯК] показал, что минимальные уровни или антитела к IFX или адалимумабу определяют решения касательно лечения у более чем двух третей пациентов.²⁹² Недавний мета-анализ 13 исследований по использованию противолечательных антител и минимальных уровней IFX показал, что присутствие

противолечательных антител коррелировало с большей потерей клинического ответа у пациентов с ВЗК, хотя у пациентов с ЯК это было незначительно.²⁹³

12.2.3.3 Комбинирование антагониста ФНО и иммуномодуляторов

Как обсуждалось выше [разделы 11.3.1 и 11.3.3], в исследовании UC-SUCCESS у пациентов со стероид-рефрактерным заболеванием, ранее не получавших биологические препараты и ИМ, была продемонстрирована более высокая эффективность IFX в комбинации с азатиоприном.¹⁹¹ Хотя в отношении пациентов, рефрактерных к терапии ИМ, как и с БК, аналогичные данные отсутствуют,²⁹⁴ вероятно, комбинация IFX и аналога тиопурина является обоснованной для снижения иммуногенности, которая представляет собой источник реакций на инфузию потери ответа.^{206, 207, 295} В ретроспективном исследовании, проведенном в Италии, комбинированная терапия IFX и тиопуринами являлась независимым предиктором устойчивого клинического ответа [$p < 0,0001$; отношение рисков 3,98, ДИ 95% 1,73–9,14].¹⁴⁸ Неизвестно, является ли последующее прекращение лечения ИМ неблагоприятным при ЯК, хотя косвенные свидетельства при БК, полученные в ходе одноцентрового, открытого, рандомизированного испытания с отменой препаратов показали, что ИМ могут быть отменены через 6 месяцев без потери ответа на IFX в течение 2 лет.²⁹⁶

Хотя в настоящее время данные РКИ отсутствуют, представляется, что ни анализ клинических испытаний по подгруппам, ни ретроспективный анализ образцов для оценки фармакокинетики не подтвердил бы аналогичный вывод в отношении назначения ИМ одновременно с адалимумабом или голимумабом.^{189, 208}

12.2.3.4 Применение ведолизумаба для поддержания ремиссии

В исследовании GEMINI 1 оценивалась эффективность ведолизумаба для поддержания клинической ремиссии у пациентов, реагирующих на начальную терапию.¹⁹³ Через 52 недели 41,8% пациентов, реагирующих на

начальную терапию, которые продолжали получать ведолизумаб каждые 8 недель, и 44,8% пациентов, которые продолжали получать ведолизумаб каждые 4 недели, находились в состоянии клинической ремиссии [оценка ≤ 2 по шкале клиники Mayo и ни одного суб-показателя >1] по сравнению с 15,9% пациентов, которые перешли на плацебо [$p < 0,001$ в обеих группах по сравнению с плацебо]. Частота длительного клинического ответа [определяемого как ответ и через 6, и через 52 недели], длительной клинической ремиссии [ремиссия и через 6, и через 52 недели], заживления слизистой оболочки и ремиссии без применения глюкокортикоидов оказались значительно более высокими у пациентов, распределенных в группу, получавшую ведолизумаб. При сравнении двух схем назначения ведолизумаба не наблюдалось четких различий эффективности, хотя сообщалось, что интенсификация лечения с переходом на назначение дозы каждые 4 недели вновь вызвала клинический ответ у пациентов, утративших ответ на применение препарата каждые 8 недель.²⁹⁷ Одновременное лечение глюкокортикоидами или ИМ существенно не влияло на эффективность ведолизумаба, и, что важно, преимущество по сравнению с плацебо оказалось устойчивым, независимо от предшествующей неэффективности антагониста ФНО.²⁹⁸ В группах, получавших ведолизумаб, и в группе, получавшей плацебо, частота развития нежелательных явлений оказалась сходной. Долгосрочное открытое продолжение исследования GEMINI 1 показало устойчивый положительный эффект в период до 3 лет у значительного числа пациентов, реагировавших на начальную терапию.²⁹⁷ Как и в случае применения антагонистов ФНО ведолизумаб обнаруживает зависимость доза-ответ с клиническими исходами,²⁹⁹ что обуславливает интерес к регулированию дозы на основании определения уровня лекарства.

В настоящее время нет надежных свидетельств для руководства при выборе биологического препарата для поддерживающего лечения при ЯК. Проспективные исследования с непосредственным сравнением отсутствуют. При недавнем сетевом мета-анализе IFX, адалимумаб, голимумаб и ведолизумаб, все оказались более эффективным, чем плацебо, в отношении поддержания ремиссии и ответа; однако

преимущество одного препарата над другим не удалось четко установить,²²¹ и необходимы дальнейшие исследования.

12.2.4 Пробиотики

В трех РКИ сравнивалось применение *E.coli* Nissle [EcN] с 5-ASA для поддержания ремиссии при ЯК. В ходе многоцентрового двойного слепого исследования 120 амбулаторных пациентов получали 5-ASA в дозе 1,5 г/сутки или EcN в дозе 100 мг/сутки [что соответствовало 25×10^9 жизнеспособных бактерий *E. coli*] в течение 4 дней и затем 200 мг/сутки.³⁰⁰ Сопутствующая фармакотерапия не разрешалась. Через 12 недель у 11% пациентов, получавших 5-ASA, и 16% пациентов, получавших пробиотик, наблюдался рецидив. В последующем 116 пациентов с активным ЯК были рандомизированы на группы, получавшие или 5-ASA в дозе 2,4 г/сутки со снижением до 1,2 г/сутки после достижения ремиссии, или EcN в дозе 200 мг/сутки.³⁰¹ Все пациенты также получали начальный 7-дневный курс гентамицина внутрь и стероиды ректально или внутрь, в различных дозах. Частота развития ремиссии составила 75% в группе, получавшей кортикостероиды и 5-ASA, и 68% в группе, получавшей кортикостероиды и EcN [$p = \text{нз}$]. В период наблюдения длительностью 1 год после отмены стероидов рецидив возник у 73% пациентов в группе, получавшей 5-ASA, и у 67% пациентов в группе, получавшей EcN [$p = \text{нз}$]. Наконец, у 327 пациентов с ЯК в состоянии ремиссии длительностью не более 12 месяцев, получавших или 5-ASA в дозе 1,5 г/сутки или EcN в течение 1 года, было проведено исследование эквивалентности.³⁰² Частота развития рецидива составила 45% в группе, получавшей EcN, по сравнению с 36% в группе, получавшей 5-ASA [$p = \text{нз}$]. Был сделан вывод, что EcN не менее эффективен по сравнению с установленным стандартом 5-ASA для поддержания ремиссии при ЯК.

Дополнительно к этим РКИ, в открытом пилотном исследовании изучался клинический положительный эффект EcN для поддерживающей терапии у пациентов молодого возраста с ЯК. В целом 34 пациента с ЯК в состоянии ремиссии в возрасте от 11 до 18 лет были распределены или в группу, получавшую EcN [две капсулы в сутки, $n = 24$], или в группу,

получавшую 5-ASA [медиана 1,5 г/сутки, $n=10$], и наблюдались в течение 1 года. Это небольшое исследование имело недостаточный объем для того, чтобы показать какое-либо различие или эквивалентность, но частота развития рецидива составила 6/24 в группе, получавшей EcN, и 3/10 в группе, получавшей 5-ASA. Данные по общей оценке состояния здоровья и развития пациентов оказались благоприятными, и серьезных нежелательных явлений не наблюдалось.³⁰³ Полезность EcN ограничивается его невысокой доступностью.

До сих пор отсутствуют сообщения о данных, подтверждающих то, что какой-либо другой пробиотик является эффективным для поддержания ремиссии у пациентов с ЯК;³⁰⁴⁻³⁰⁶ подробнее см. Дополнительные материалы (представлены в электронной версии *ECCO-JCC*).

12.2.5 Другие средства

12.2.5.1 Антибиотики

В ходе РКИ 83 пациентам с активным ЯК, рефрактерным к общепринятому лечению, в течение 6 месяцев назначался цiproфлоксацин [1–1,5 г/сутки] или плацебо. Все пациенты сначала получали лечение высокими, но снижающимися дозами преднизолона и 5-ASA. Доля неэффективности лечения составила 21% в группе, получавшей цiproфлоксацин, и 44% в группе, получавшей плацебо [$p = 0,02$]. Однако дизайн исследования может быть подвергнут критике, в том числе критерии включения, отсутствие стандартизованного определения ответа, смешение эффектов сопутствующей терапии, субоптимальное лечение на момент начала исследования и дисбаланс между группами.³⁰⁷ Следовательно, цiproфлоксацин не следует считать эффективным в отношении поддержания ремиссии при ЯК до тех пор, пока это не будет подтверждено дальнейшими исследованиями. В другом двойном слепом, рандомизированном исследовании сравнивалось применение метронидазола [0,6 г/сутки] и сульфасалазина [2 г/сутки] для поддержания ремиссии у 40 пациентов с ЯК в состоянии ремиссии в течение менее 12 месяцев.³⁰⁸ Через 1 год было установлено, что метронидазол является несколько более эффективным, чем сульфасалазин. Эти данные были сочтены Консенсусом недостаточными для того, чтобы рекомендовать антибиотики для поддержания ремиссии при ЯК.

12.2.5.2 Метотрексат

Данных по применению МТХ для поддержания ремиссии при ЯК мало. Одно плацебо-контролируемое РКИ было главным образом нацелено на индукцию ремиссии при рефрактерном, активном ЯК, с назначением дозы 12,5 мг/неделю внутрь, что, вероятно, является субтерапевтической дозой.³⁰⁹ Доли пациентов, у которых наблюдался рецидив после первой ремиссии [64% при назначении МТХ vs 44% при

применении плацебо], или у которых через 9 месяцев поддерживалась ремиссия [36% при назначении МТХ vs 54% на плацебо] значительно не различались. В открытом исследовании сравнивались МР, МТХ и 5-ASA у 72 пациентов со стероидзависимыми ВЗК, включая 34 пациента с ЯК.²⁷¹ Пациенты были рандомизированы в отношении 2:2:1 на группы, получавшие МТ в дозе 1 мг/кг, МТХ в дозе 15 мг/неделю внутрь или 5-ASA в дозе 3 г/сутки. Все пациенты, которые достигли ремиссии через 30 недель, затем были включены в исследование поддерживающей терапии, продолжавшееся 76 недель. В группе, получавшей МР, значительно более высокая доля пациентов достигла ремиссии [79%], чем в группе, получавшей 5-ASA [25%], при отсутствии статистических различий по сравнению с группой, получавшей МТХ [58%]. Что касается поддержания ремиссии, то максимальная доля была выявлена в группе, получавшей МР [64%] по сравнению с группой, получавшей МТХ [14%], и группой, получавшей 5-ASA [0%].

Опубликованы результаты нескольких ретроспективных исследований.^{310, 311} У большинства включенных пациентов терапия азатиоприном оказалась неэффективной, или они не переносили ее; эти пациенты получали лечение МТХ в различных дозах и при разных способах введения. Частота ответа или ремиссии находилась в диапазоне от 30% до 80%, когда лекарство вводилось парентерально в дозах от 20 мг до 25 мг, что указывает на то, что некоторые пациенты с ЯК могут реагировать на МТХ. МТХ [медиана пероральной дозы 20 мг/неделю] переносили 27/31 [87%] пациентов, которые не могли переносить азатиоприн. Из числа пациентов, получавших МТХ после неэффективности азатиоприна, 5/11 пациентов перенесли колэктомия по сравнению с 5/31 пациентов, не переносивших азатиоприн.³¹¹ В другом исследовании МТХ вызывал ответ у 65% [15/23] пациентов, которые также ранее обнаружили непереносимость, и у 78% [7/9] пациентов, у которых ранее терапия тиопурином была неэффективной.³¹⁰ Результаты являются неоднородными, и возможно, что доза МТХ представляет собой определяющий фактор эффективности, но Консенсус счел, что в настоящее время имеется недостаточно свидетельств для того, чтобы рекомендовать МТХ для поддержания ремиссии при ЯК. В кохрейновском систематическом обзоре сделан тот же вывод.³¹²

12.3 Длительность поддерживающей терапии

Положение ЕССО 12К

Поддерживающее лечение месалазином должно проводиться длительно [EL3]; это может снизить риск рака толстой кишки [EL3].

12.3.1 Аминосалицилаты

Опубликованы исследования по оценке того, является ли сульфасалазин эффективным для предотвращения рецидива у пациентов с ЯК после ремиссии большой длительности. В одном исследовании авторы не выявили статистически значимого положительного эффекта у пациентов, у которых не отмечалось симптомов при терапии сульфасалазином в течение более года.³¹³ Однако число пациентов было небольшим, длительность наблюдения составляла только 6 месяцев, и пациенты были отобраны с использованием клинических симптомов без применения эндоскопических или гистологических критериев. В другом исследовании при включении назначались сигмоидоскопия и ректальная биопсия.²⁴⁴ Авторы установили, что поддерживающее лечение сульфасалазином в дозе 2 г/сутки уменьшало частоту развития рецидива, даже в подгруппе пациентов, которые получали сульфасалазин в течение более 3 лет. Двойное слепое РКИ отмены препарата, проведенное через 26 лет, включало 112 пациентов с ЯК в состоянии клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии, которые получали сульфасалазин или 5-ASA в течение по крайней мере 1 года.³¹⁴ Пациенты были рандомизированы на группы, получавшие внутрь 5-ASA в дозе 1,2 г/сутки или плацебо в течение 1 года. Несмотря на небольшое число, пациенты были стратифицированы в соответствии с длительностью ремиссии болезни, предшествующей рандомизации. У пациентов с ремиссией болезни в течение 1–2 лет препарат 5-ASA оказался более эффективным, чем плацебо, в отношении профилактики рецидива через 12 месяцев [23% при применении 5-ASA и 49% при назначении плацебо; $p = 0,035$]. Однако у пациентов, находившихся в состоянии ремиссии в течение более 2 лет, не наблюдалось статистически значимой разницы по частоте развития рецидива [5/28 vs 6/23 или 18% vs 26%,

соответственно], но число пациентов было очень небольшим. Результаты данного исследования следует рассматривать с осторожностью не только по причине малого объема, но также в связи с тем, что поддерживающая доза была ниже, чем рекомендуемая в настоящее время [см. раздел 12.2.1].

Положение ЕССО 12L

Учитывая ограниченные данные, не представляется возможным дать рекомендации относительно длительности лечения азатиоприном, антагонистом ФНО или ведолизумабом, хотя может быть необходимо длительное применение этих лекарств [EL4].

12.3.2 Тиопурины

Имеется мало данных по факторам, прогнозирующим ответ на азатиоприн, и существует неопределенность в отношении оптимальной длительности лечения. В ретроспективном анализе, включавшем 622 пациента или с БК, или с ЯК, частота ремиссии через 6 месяцев составила 64% и 87%, соответственно. Доля пациентов, в последующем оставшихся в состоянии ремиссии через 1, 3 и 5 лет, составляла 0,95, 0,69 и 0,55, соответственно. Не наблюдалось различия в отношении частоты развития рецидива между БК и ЯК. После прекращения лечения азатиоприном доля пациентов, оставшихся в состоянии ремиссии через 1, 3 и 5 лет, составила 0,63, 0,44 и 0,35 [из 222 пациентов], соответственно. Длительность лечения азатиоприном не влияла на частоту развития рецидива после прекращения лечения [$p = 0,68$].²⁷⁹ Недавний систематический обзор подтверждает целесообразность продолжения поддерживающей терапии тиопурина у пациентов в состоянии ремиссии.³¹⁵

12.3.3 Терапия антагонистом ФНО и ведолизумабом

В ряде исследований, большинство из которых не были ни проспективными, ни рандомизированными, сообщались данные об отдаленной эффективности при ЯК [обзор в³¹⁶]. Исследования, проведенные дополнительно к клиническим испытаниям, подтверждают устойчивый положительный эффект у пациентов,

первоначально реагирующих на IFX, адалимумаб, голimumаб и ведолизумаб, но интерпретация результатов осложняется различиями дизайна исследований, и, таким образом, прямые сравнения между исследованиями невозможны.^{286, 287, 297, 317} Исследований отмены терапии антагонистом ФНО при ЯК не опубликовано, хотя в многонациональном, ретроспективном когортном исследовании выявлена корреляция между прекращением лечения IFX и повышенным риском рецидива; после возобновления терапии IFX ответ был достигнут у 77%, и ремиссия – в 51% случаев.³¹⁸ Эта проблема была недавно рассмотрена в систематическом обзоре³¹⁹, где сообщалось, что у 28% пациентов с ЯК наблюдался рецидив через 12 месяцев после отмены антагониста ФНО.

12.4 Поддержание ремиссии и переход от лечения в детском возрасте к лечению взрослого

Положение ЕССО 12M

Переход к лечению во взрослом возрасте должен координироваться врачами-педиатрами и врачами, ведущими лечение взрослых. Этот процесс обычно начинается в среднем подростковом возрасте, в зависимости от развития пациента и наличия детских и взрослых гастроэнтерологов [EL5].

Положение ЕССО 12N

Переход является успешным, когда пациент получил навыки самопомощи для посещения и разговора с врачом самостоятельно, понимает процесс ведения заболевания, включая риски и пользу, и привержен к лечению [EL4].

Вопрос об оптимальном времени перехода от педиатрической помощи к лечению ЯК у взрослых должен решаться на индивидуальной основе совместно детскими и взрослыми гастроэнтерологами. Переходный период обычно начинается с возраста 16-18 лет в зависимости от развития пациента и наличия квалифицированных детских и взрослых гастроэнтерологов. Данный вопрос рассмотрен в Тематическом обзоре ЕССО.³²⁰

Конфликт интересов

ЕССО старательно поддерживает политику раскрытия потенциальных конфликтов интересов [КИ]. Заявление о конфликте интересов основано на форме, используемой Международным комитетом редакторов медицинских журналов [МКРМЖ]. Заявление о КИ хранится не только в офисе ЕССО и редакции *JCC*, но также открыто представлено для общественности на сайте ЕССО [<https://www.ecco-ibd.eu/about-ecco/ecco-disclosures.html>], что обеспечивает полный обзор потенциальных конфликтов интересов авторов.

дополнительные данные в электронной версии *ECCO-JCC*.

Заявление об ограничении ответственности

Консенсусное руководство ЕССО основано на международном консенсусном процессе. Любые решения о назначении лечения являются вопросом для отдельного клинициста и не должны основываться исключительно на содержании Консенсусного руководства ЕССО. Европейская организация по изучению болезни Крона и язвенного колита и/или любой из членов ее персонала и/или любой из специалистов, внесших свой вклад в консенсус, не могут нести ответственность за какую-либо информацию, добросовестно опубликованную в Консенсусном руководстве ЕССО.

Благодарности

Рабочие группы [главный автор указан первым]: 1 РГ: Фернандо Марго, Йохан Буриш, Джимми Лимди, Сандро Ардицоне, Корд Лангнер; 2 РГ: Франк Карбоннел, Доминик Беттенворт, Константинос Кармирис, Торстен Кучарзик, Шаджи Себастиан, Хелен Таварес де Суза; 3 РГ: Аксел Дигнасс, Тим Райне, Юрий Копылов, Константинос Катсанос, Тамас Мольнар; 4 РГ: Паоло Гиончетти, Петер Хиндрикс, Аилса Харт, Мануэль Барриеро де Аоста, Генриетте Винд Тайсен; 5 РГ: Флориан Ридер, Кристина Гексе, Джанлука Пеллино, Эдита Загорович, Алессандро Армуцци. Рецензенты, по поручению руководящего комитета: Глен Доерри [Ирландия] и Джионата Фиорино [Италия]; и по поручению Руководящего совета: Джулиан Панес [Испания] и Герассимос Мантцарис [Греция]

Литература

Литература к настоящей статье представлена как