

Abstract. The review presents modern ideas about the importance of neurotransmitters for the functioning of the nervous system. Neurotransmitters are synthesized by neurons, released into the synaptic cleft, and affect the receptors of the postsynaptic membrane. There are different classifications of neurotransmitters. New substances that participate in neurotransmission have been discovered. For example: Nitric oxide (NO) and endocannabinoid signals in the brain, which have been classified as atypical neurotransmitters. Thus, Nitrogen oxide (II) is able to transfer information in chemical synapses not only from the presynaptic neuron to the postsynaptic neuron, but also vice versa. In addition, Nitric oxide (II) does not require special transmembrane receptors. It can transmit information between several closely located neurons at the same time.

Neurotransmitters and neuromodulators perform a wide range of key roles in the functioning of the nervous system, which ensures the physical and mental functions of the body. Virtually all physiological functions of various organ systems are regulated by the brain in the presence of neurotransmitters. This also applies to the management of feelings, emotional and cognitive functions. Neurotransmitters exert their influence during all age periods of human ontogenesis.

The mechanisms of action of neurotransmitters are quite complex. Physical and mental health is directly related to the number of different neurotransmitters synthesized by neurons. Deviation from the norm causes the development of diseases. Neurotransmitters interact with each other. The ratio of various CNS neurotransmitters is also important for physical and mental health. For example, the balance between GABA and glutamate is important for physical and mental health, as well as for good mood. Both low and excessive levels of neurotransmitters have negative health consequences.

Scientists are constantly opening new horizons in understanding the problems of the functioning of neurotransmitters. This also applies to the study of the effects of various environmental factors on the functioning of neurotransmitters and the administration of various psychoactive drugs that change the state of consciousness due to the effect on neurotransmitters in the central nervous system.

Tools for minimally invasive, large-scale and long-term monitoring of neurotransmitters and neuromodulators are being searched for.

Key words: neurotransmitters, neurons, receptors, nervous system.

ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Babak S. V.: [0000-0002-6985-1394](https://orcid.org/0000-0002-6985-1394) ^{ABDEF}

Rogochiy M. S.: [0009-0002-6125-3557](https://orcid.org/0009-0002-6125-3557) ^{ABD}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare that there is no conflict of interest in this article. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів в даній статті.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Babak Svitlana Vitaliivna / Бабак Світлана Віталіївна

National University of Ukraine on Physical Education and Sport / Національний університет фізичного виховання і спорту України

Ukraine, 03150, Kyiv, 1 Fizkultury str. / Адреса: Україна, 03150 м. Київ, вул. Фізкультури 1

Tel.: +380638335443 / Тел.: +380638335443

E-mail: s.babak.s.1234@gmail.com

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статистичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 12.03.2023 / Стаття надійшла 12.03.2023 року
Accepted 25.08.2023 / Стаття прийнята до друку 25.08.2023 року

DOI 10.29254/2077-4214-2023-3-170-28-39

UDC 616.345-002.44

Briukhanova T. O., Nakonechna O. A., Babenko O. V.

CURRENT STATUS, PROBLEMS AND PROSPECTS OF ULCERATIVE COLITIS MEDICAL CORRECTION (LITERATURE REVIEW)

Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

to.briukhanova@knmu.edu.ua

The article highlights modern data on the prevalence, pathogenesis and mechanisms of development of ulcerative colitis, its forms and classification criteria. Ulcerative colitis has a high medical and social significance due to the rapid rate of spread, especially among young people of working age. In addition, this disease is characterized by rapid progression, accompanied by a significant decrease in the quality of life and, in some cases, leads to disability.

The goal is to analyze the features of pharmacotherapy schemes available in open sources of scientific information (guidelines, recommendations, clinical guidelines, results of randomized clinical trials, etc.), key features of the

main groups of drugs - their advantages and disadvantages for use in different forms of ulcerative colitis by severity, their feasibility use in specific clinical situations.

An analytical comparison of different groups of drugs (5-aminosalicylic acid, corticosteroids, calcineurin inhibitors, cytostatics, infliximab, etc.) for use in ulcerative colitis pharmacotherapy regimens was conducted: criteria for choosing a particular pharmacotherapeutic group, application features, safety profile of therapy. The authors elaborated modern clinical recommendations, instructions and results of clinical studies regarding the practicality and prospects of using current drugs for the treatment of ulcerative colitis, analyzed the safety profile of the therapy and the impact on the further prognosis - regarding the progression of the pathology and the need for surgical treatment. It was revealed that, despite the relatively wide arsenal of drugs for the therapy of ulcerative colitis, specialists in clinical practice face difficulties that mainly relate to insufficient treatment efficiency, the presence of severe side effects or low patient compliance, which in general, significantly affects the quality of pharmacotherapy and the prognosis. Accordingly, the urgent problem is the further search and research of new areas of pharmacological correction of ulcerative colitis, which could improve existing therapy schemes.

Conclusions were made about the prospects for further research in this direction.

Key words: ulcerative colitis, infliximab, therapy, corticosteroids.

Connection of the publication with planned research works.

The research was carried out within the framework of the initiative scientific topic "Biochemical mechanisms of induction of intestinal inflammation and means of its correction", state registration number 0120U102645

Introduction.

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory disease characterized by damage mainly to the mucous membrane of the large intestine. Most often, UC is diagnosed in patients aged 15 to 35, but the disease can develop at any age and regardless of gender. According to official statistics, the annual incidence of UC in Europe and the USA is six to eight cases per 100,000 people, but it should be noted that the prevalence of UC reaches 70–150 cases per 100,000 people [1-2].

As a rule, the course of the disease has a relapsing-remitting character, in which gastrointestinal symptoms are insignificant or absent between symptomatic exacerbations (relapses). A typical feature of UC is significant differences in the course of the disease and its severity, which vary significantly among patients. That is why the key approach should be individual diagnosis and personalized selection of therapeutic tactics [1-3].

The main reasons for the development of UC remain not fully elucidated; however, overstimulation of inadequately regulated intestinal mucosal immunity is a major pathophysiological pathway, possibly in response to changes in the quantitative and/or qualitative composition of the colonic microbiota. Given that the exact leading cause of UC remains unknown, therapy aims to correct symptoms and maintain the duration of the remission period [1, 4-5].

The main problems in the treatment of UC remain the low adherence of patients to therapy, which is due to several reasons, among which the need for long-term, often life-long administration of drugs (even during remission), often low or insufficient effectiveness of pharmacotherapy, complex and/or inconvenient dosing regimen, etc. It is evident that, under such conditions, low patient compliance can lead to an exacerbation of the disease, an increase in the frequency of relapses, a worsening of the course, and a deterioration of the long-term perspective, which will result in a decrease in the quality of life, as well as the need for an additional volume of outpatient or inpatient treatment [1, 3-5].

Indeed, "real" compliance rates for patients with chronic conditions requiring long-term pharmacother-

apy are typically around 50% and may even be as low as 30% under certain conditions. There is no doubt that the prevalence of UC and the imperfection of existing treatment methods require the search and research of new approaches to therapy. In addition, an urgent problem remains - the improvement of the applied schemes of pharmacological correction to increase the efficiency and safety of treatment in order to reliably control the course of the disease and prevent progression and exacerbations [1-2, 4-5].

We have already mentioned that UC is characterized by differences in the course of the disease, which are determined by several components. Such essential factors include extraintestinal manifestations of pathology in patients, age, presence/absence of concomitant diseases, surgical interventions in the anamnesis, intolerance of drugs used in therapy schemes, which makes their use impossible, lifestyle, etc. Given such many factors, the possible treatment options will amount to thousands of possible regimens. Thus, clinical guidelines can only aim to consider key individual characteristics without defining a single acceptable therapeutic approach. In this case, it would be more appropriate to have a flexible approach and the selection of therapy which maximally considers the personal characteristics and needs of the patient in each clinical case [1, 4, 6-7].

The aim of the study.

To find out and analyze the available data on various methods of ulcerative colitis therapy based on a scientific analysis of modern literary data.

Object and research methods.

During three months (March-May 2023), we conducted an analytical review of open literary sources, presented in particular, but not exclusively, in the following electronic databases: PubMed, MEDLINE, U.S. National Library of Medicine Clinical Trials, Research Gate and Cochrane Library.

The study of scientific data available in the literature was mainly focused on the processing of results devoted to the specifics of the treatment of various manifestations of UC in terms of localization and severity. In addition, the benefits, most common side effects, and alternatives to existing drug therapy regimens are separately outlined.

Main part.

This literature review will present therapeutic approaches that are based on published consensus clinical guidelines and recommendations at national and inter-

national levels – including, but not limited to, the German Society of Gastroenterology (Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten – DGVS), the American College of Gastroenterology (ACG), European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), data available in the publications of individual scientists [1, 4-5, 8-11].

The goal of medical treatment of UC is the rapid induction of steroid-free remission and the prevention of complications of the disease and its treatment. Crohn's disease experts currently cannot agree on the usefulness of the "top-down" strategy, which involves prescribing the most potent drugs in the early stages of the disease to prevent complications. In contrast, the guidelines for UC, a potentially curable disease (by colectomy), still recommend a "pyramid" approach, in which 5-aminosalicylic acid is the basic drug, and steroids and immunomodulators are prescribed to enhance therapy when the basic therapy is insufficiently effective. Infliximab, calcineurin inhibitors [cyclosporin A, tacrolimus] or surgery are considered "salvage therapy" [1, 12, 8-11].

Management of patients with UC

Symptoms of new-onset or recurrent UC usually include abdominal pain and diarrhoea with blood and/or mucus. Severe cases are accompanied by weight loss, tachycardia, fever, anaemia and intestinal distension.

Before starting pharmacotherapy of colitis/enteritis of other aetiology, in particular, infectious origin [caused by *Clostridium difficile*, cytomegalovirus infection (CMV)], toxic origin (for example, on the background of antibiotic therapy, NSAID-induced colitis, etc.), mesenteric ischemia or malignant neoplasms should be excluded. Intestinal opportunistic infections (e.g., CMV infection) must be ruled out before starting therapy, especially in patients receiving immunosuppressive therapy with a course refractory to corticosteroids [1-2, 4-5, 8-11].

To date, there is no "gold standard" of a set of diagnostic procedures for establishing a diagnosis of UC. However, a minimum list of diagnostic studies should be performed, which includes an anamnesis collection, an assessment of the clinical picture (focusing on extraintestinal manifestations), a general blood test, the level of C-reactive protein (CRP), stool microbiota, ultrasound and endoscopy with biopsy of the intestinal mucosa. In the case of a doubtful diagnosis in the acute period, endoscopic and histological examination should be repeated after a certain period [6-7, 8-11].

The choice of therapeutic strategy depends on the degree of activity, spread (proctitis, left-sided or extensive colitis), course of the disease, frequency of relapses, extraintestinal manifestations, history of previous treatment, tolerability of pharmacotherapy (presence or absence of side effects, patient compliance, convenience of taking drugs for the patient, etc.) and individual wishes of the patient [1, 4-5, 6-7].

The degree of disease activity is mainly determined according to the Montreal classification as:

- remission (S0): 3 or fewer acts of defecation per day without blood admixture or increased urgency of defecation;
- mild (S1) degree: up to 4 acts of defecation per day, blood in the stool may be present, pulse, temperature, haemoglobin content and ESR are normal;

- moderate (S2) degree: from 4 to 6 acts of defecation every day, with the presence of blood in the stool, without signs of systemic damage;

- severe (S3) degree: more than 6 acts of defecation per day, with the presence of blood in the stool, signs of systemic damage (temperature above 37.5°C, heart rate above 90/min, haemoglobin concentration below 105 g/l or ESR above 30 mm/ hours) [1-2, 8-11].

The localization of the pathological process is also determined by the Montreal classification (depending on the affected part of the intestine): proctitis (E1), left-sided colitis (E2, limited to the sigmoid and descending colon) or extensive colitis (E3, also known as pancolitis) [8-11].

Thus, drug therapy selection is based on colitis severity and the pathological process's localization. There are no significant differences in approaches to pharmacotherapy. However, certain features must be considered to achieve the maximum effectiveness of therapy in the shortest possible time [1-2, 4-5].

Proctitis/distal colitis

Pharmacotherapy of colitis localized in the rectum of a mild or moderate degree of activity should be started with topical agents. In this case, the first line of therapy drug will be 5-ASA in the form of suppositories (ECCO EL 1b, RG B; DGVS EL A). According to the available scientific data, topical 5-ASA induces remission in 31-80% of patients compared to 7-11% in the placebo group. In case of no response to topical therapy at a dose of 1 g/day, further increase in dose is impractical, as it does not correlate with increased effectiveness. However, it is accompanied by an increased risk of unwanted effects [1, 13-14].

Foam enemas with 5-ASA are an alternative, but suppositories are a more advanced dosage form and provide more effective delivery of the active substance and its release, so the use of suppositories is more effective. In addition, suppositories are often better tolerated by patients due to their smaller volume and features of use [1-2, 13-14].

Topical corticoids (budesonide 2-8 mg/day, hydrocortisone 100 mg/day) are less effective than topical 5-ASA. In the absence of a therapeutic effect, the use of second-line therapy is recommended, which involves the use of combined therapy: oral forms of 5-ASA (2-6 g/day for induction), together with topical forms of 5-ASA (mesalazine) and/or local steroids (ECCO EL 1b, RG B; DGVS A) [1, 15, 8-11].

In the absence of regression of symptoms within 2-4 weeks, assessing whether the patient is following the treatment recommendations is necessary. In addition, it is recommended to repeat the exclusion of infectious colitis and endoscopic confirmation of persistent inflammatory proctitis, which can be useful for determining a further therapeutic approach [8-11].

Left-sided UC

Treatment of mild to moderate left-sided active UC should include topical aminosalicylates (ECCO EL1b, RG B; ACG EL A) in combination with mesalazine > 2 g/day orally [8-11].

Comparative studies showed a dose-response relationship with oral mesalazine (< 2.4 g vs 4.8 g/day), with more rapid clinical improvement and cessation of rectal bleeding in patients taking the higher dose (16 days vs 9 days, $p < 0.05$), but it was not possible to detect sig-

nificant differences in remission rates of 20.2% versus 17.7%. Therapy can be escalated by combining topical mesalazine with oral 5-ASA and/or topical steroids (ECCO EL 1b, RG B) [1, 8-11, 16-17].

In the case of persistent rectal bleeding after 10-14 days despite combined treatment, the next step of therapy should be using systemic steroids (ECCO EL 1b, RG C; DGVS EL B; ACG EL C). The initial dose of steroids is 40-60 mg orally once daily. No significant differences between initial doses of 40 and 60 mg were found regarding the effectiveness of therapy (DGVS EL A). Considering that corticosteroids have several undesirable side effects, the frequency and severity of which in most cases are dose-dependent, using the lowest possible dose (40 mg) of prednisolone daily for one week should be preferred. Then, it is recommended to reduce the dose according to the following scheme: 30 mg/day for one week and 20 mg/day for one month, then reduce the dose to 5 mg/day for a week [1, 8-11, 13, 17].

Concerns about the possible side effects of steroids have led to the search and development of new oral steroids with preferential colonic release and low systemic bioavailability (e.g., beclomethasone dipropionate, budesonide). Therefore, at present, preference is mainly given to the mentioned medicines. It should also be noted that severe left-sided colitis is usually an indication for hospitalization and systemic therapy (ECCO EL 1b, RG B) [1-2, 16-17, 14].

Extensive UC

Mild to moderate disseminated UC requires first-line therapy that includes oral sulfasalazine titrated to 4-6 g/day (ACG EL A) or a combination of oral and topical mesalazine (ECCO EL 1a, RG A; DGVS EL A). According to the results of retrospective and other clinical studies, oral forms of 5-ASA cause remission in only about 20% of patients [1, 13, 17, 8].

Patients who do not respond to therapy within 10-14 days or are already receiving appropriate maintenance therapy require an additional course of oral steroids (ECCO EL 1b, RG C; ACG EL B). In case of steroid dependence (ECCO EL 1a, RG A) or a refractory course of steroids (ECCO EL 1a, RG B, ACG A), azathioprine (2.5 mg/kg per day) or 6-mercaptopurine (1.5 mg/kg per day) for induction of remission and/or maintenance of remission [1-2, 8-11, 18].

Severe form of UC

Patients with a severe form of UC are subject to hospitalization for intensive treatment and observation (ECCO EL 5, RG D) - for timely diagnosis and prevention of the development of toxic megacolon and perforation, which are potentially life-threatening conditions [1, 8-11, 13, 17].

The mainstay of therapy for severe cases remains intravenous steroids (e.g., methylprednisolone 60 mg/day or hydrocortisone 400 mg/day) to induce remission (ECCO EL 1b, RG D; DGVS C). In patients who are resistant to maximum therapeutic oral doses of prednisolone and 5-ASA, the tumour necrosis factor (TNF)- α blocker infliximab at a dose of 5 mg/kg (ACG EL A) may be recommended [1, 4, 6, 19].

At the same time, the percentage of patients who undergo colectomy reaches 29% among those who require intravenous corticosteroids. Thus, it is recommended to consult a colorectal surgeon on the day of hospitalization [1, 8-11].

In case of deterioration of the condition or lack of positive dynamics within three days of steroid therapy, the practicality of performing colectomy should be considered since the continuation of steroid therapy for more than seven days without a clinical effect is not advisable due to the high risk of unwanted side effects. The response to intravenous steroid therapy is best evaluated by the frequency of defecation, CRP and the abdominal cavity radiography results on third day (ECCO EL 2b, RG B) [1, 6-7, 18-19].

In case of ineffectiveness or insufficient effectiveness of steroid therapy or colectomy, second-line therapy may be recommended - calcineurin inhibitors (CsA, tacrolimus) and infliximab. If effective, permanent intravenous CsA monotherapy at a dose of 4 mg/kg per day may be an alternative for patients with contraindications to corticosteroids (e.g., history of steroid psychosis, DGVS EL A). After successful induction of remission, immunosuppressants, in particular, azathioprine (2.5 mg/kg per day), should be added to the regimen, and a stepwise transition to oral tacrolimus with a gradual dose reduction over 3-6 months should be performed (DGVS C). According to the data from clinical studies, achieving the therapeutic effects of azathioprine and 6-mercaptopurine will require up to 3 months [1, 8-11, 20, 21-22].

It should be noted that neither CsA nor tacrolimus is indicated as a means of maintenance therapy. Intravenous use of CsA achieves noticeable short-term responses in 50-80% of patients. However, long-term outcome studies have shown that 58-88% of these patients underwent colectomy within the next seven years. One of the main advantages of CsA over infliximab as a "salvage therapy" is its short half-life [1, 8-11, 21-22].

Tacrolimus is another calcineurin inhibitor, administered orally at 0.1-0.2 mg/kg per day or 0.01-0.02 mg/kg per day intravenously to achieve minimum blood concentrations of 10-15 ng/ml. In a retrospective uncontrolled study, lower trough concentrations of 4-8 ng/mL were found to have comparable efficacy but were associated with fewer adverse effects. It should be considered that in patients receiving immunosuppressant therapy, chemoprophylaxis is recommended (trimethoprim-sulfamethoxazole 160/800 mg twice a week or, in case of intolerance, inhalation of pentamidine 300 mg once a month) [4-5, 8-11, 21].

According to ECCO and the new ACG guidelines, infliximab may effectively prevent colectomy. This drug is the second choice in clinical practice due to its long half-life compared to CsA. Infliximab is administered intravenously once at a 5 mg/kg dose by scheduled infusions on weeks 2 and 6, then every eight weeks after that [8-11, 23-24].

A controlled trial of 45 patients with severe corticosteroid-refractory colitis compared infliximab therapy with continued intravenous betamethasone. Significantly fewer patients, 7/24 vs. 14/21 ($P=0.017$; odds ratio, 4.9; 95% confidence interval (CI), 1.4-17), required colectomy within three months in the infliximab group [1, 8-11, 25-27].

In another study of infliximab as "salvage therapy" in tacrolimus-resistant patients with active UC, approximately a quarter of patients (6 of 24) responded to infliximab therapy. However, data on the effectiveness and reduction in the frequency of subsequent colectomy are

quite contradictory due to significant differences in the percentage of patients who underwent colectomy in different sources (from 20% to 75%) [1, 8-11, 26-31].

Maintenance of remission

The main goal of maintenance therapy is the maintenance of steroid-free remission, which is due, first of all, to the high frequency and severity of side effects, including those delayed during treatment with corticoids. Continuing drug therapy that does not achieve this goal is impractical [1, 8-11].

More than half of patients with UC experience a relapse within a year after stopping the exacerbation.

These data are confirmed in a population study conducted in Copenhagen with the participation of 1575 patients with newly diagnosed UC. 13% of patients did not relapse during the next five years, 74% had fewer than five relapses, and 13% had an aggressive course with more than one relapse per year. Therefore, maintenance therapy is recommended for all patients (ECCO EL 1a, RG A), but intermittent therapy is also acceptable for a few patients with an indolent course [8-11, 30, 32-33].

First-line therapy to maintain remission includes using 5-ASA orally or (in the case of left-sided colitis) rectally. Sulfasalazine, a combination of mesalazine and sulfapyridine, show comparable or even higher effectiveness. In European guidelines, this combination is recommended for induction and maintenance therapy in patients with additional joint manifestations due to its higher toxicity (ECCO EL 1a, RG A). First-line drug therapy for proctitis and left-sided colitis consists of topical application of 5-ASA in a minimum dose of 1 g 3 times a week (ECCO EL 1b, RG B; ACG EL A) [1, 8-11, 13-14, 17].

Oral forms of mesalazine are the first-choice therapy for extensive disease. It is effective and well tolerated at doses > 800 mg/day for maintenance of remission, although a clear dose-response effect has not been established.

Adherence to the therapy regimen is a key factor in controlling the maintenance of disease remission. In a survey of 1,595 UC patients receiving 5-ASA therapy, the main reasons for low compliance and nonadherence to treatment were identified as "too many pills" and "taking too many times a day." This problem can be partially solved due to the development of salicylates with prolonged release, which need to be taken once a day, which can partially increase patient compliance [1-2, 8-11, 16-17].

Azathioprine and 6-mercaptopurine are indicated as steroid-sparing agents for steroid-dependent patients or for patients in whom the effectiveness of maintenance therapy is insufficient and/or with frequent relapses when treated with aminosaliclates (ECCO EL 5, RG D; ECCO EL A). The optimal dose is 1.5-2.5 mg/kg per day, which can be taken once a day. During therapy, periodic control of clinical blood analysis with determination of the level of leukocytes should be performed. In the case of successful remission, it is recommended to continue maintenance therapy for at least 3-5 years, although there is currently no evidence regarding the optimal duration of treatment [1, 8-11, 13-14, 17].

The most frequent side effects are bone marrow suppression and toxic pancreatitis (usually during the first weeks), which requires immediate discontinuation of azathioprine treatment. The risk of opportunistic in-

fection increases three times during azathioprine therapy, especially when used with infliximab and steroids [1, 8-10, 26, 31].

Infliximab effectively maintains remission, so it is recommended for patients who respond to a remission induction regimen with this drug (ECCO EL 1b, RG A). The standard dose of infliximab is 5 mg/kg [8-11, 20, 29-31].

For maintenance therapy, scheduled intravenous administration every eight weeks is more effective and safer than intermittent administration, likely due to reduced antibody formation against anti-TNF agents. Most adverse reactions are mild to moderate and include flushing, headache, dizziness, chest pain, shortness of breath, fever, or itching. Stopping or slowing the infusion rate often provides relief. In order to prevent the development of adverse reactions and the formation of blood pressure, premedication with steroids (ECCO EL 2, RG C) is recommended. Given that the risk of opportunistic infections increases approximately 3-fold with the use of infliximab, it is necessary to rule out latent tuberculosis and hepatitis B by conducting chest X-rays, serological studies, skin tests, and/or lymphocyte stimulation tests to prevent re-development of latent infection. There are no recommendations for the duration of infliximab treatment in stable remission [1-2, 26, 29-31].

The cytostatic methotrexate is also considered a maintenance therapy drug in certain cases, especially in patients with intolerance to other immunosuppressants. However, the data obtained in several studies using methotrexate have conflicting data regarding the practicality of its use [1-2, 8-11, 34].

Conclusions.

Thus, depending on the localization and degree of severity, drug therapy of UC has quite significant differences and, accordingly, features. A frequent problem in the treatment of colitis is the presence of unwanted side reactions and inconvenient drug regimens, which significantly reduce patient compliance and ultimately affect the effectiveness of pharmacotherapy. The above indicates the urgency of finding and developing new drug correction methods that will solve these problems.

Prospects for further research.

Since the treatment of UC remains an actual problem, in the future, it is planned to study the practicality of using nanoparticles to treat pathology under experimental conditions.

**СУЧАСНИЙ СТАН, ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ
ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Харківський національний медичний університет (м. Харків, Україна)

to.briukhanova@knmu.edu.ua

У статті висвітлено сучасні дані щодо поширеності, патогенезу та механізмів розвитку виразкового коліту, його форм та критеріїв класифікації. Виразковий коліт має високу медико-соціальну значущість через швидкі темпи поширення, особливо серед працездатних осіб молодого віку. Крім того, дане захворювання характеризується швидким прогресуванням, що супроводжується суттєвим зниженням якості життя та в окремих випадках – призводить до інвалідизації.

Мета-проаналізувати наявні відкриті джерела наукової інформації (гайдлайни, рекомендації, клінічні настанови, результати рандомізованих клінічних досліджень тощо) особливості схем фармакотерапії, ключові особливості основних груп лікарських засобів – їх переваги та недоліки за застосування при різних за тяжкістю формах виразкового коліту, доцільність їх використання в конкретних клінічних ситуаціях.

Проведено аналітичне порівняння різних груп лікарських засобів (5-аміносаліцилова кислота, кортикостероїди, інгібітори кальциневіну, цитостатики, інфліксимаб тощо) за використання у схемах фармакотерапії виразкового коліту: критерії вибору певної фармакотерапевтичної групи, особливості застосування, профіль безпеки терапії. Авторами опрацьовано сучасні клінічні рекомендації, настанови та результати клінічних досліджень щодо доцільності та перспектив застосування сучасних лікарських засобів для терапії виразкового коліту, проаналізовано профіль безпеки терапії та вплив на подальший прогноз – щодо прогресування патології та необхідності хірургічного лікування. Виявлено, що не зважаючи на доволі широкий арсенал лікарських засобів для терапії виразкового коліту, спеціалісти у клінічній практиці стикаються зі складнощами, які переважно стосуються недостатньої ефективності лікування, наявності серйозних побічних ефектів чи низького комплаєнсу пацієнтів, що в цілому суттєво впливає на якість фармакотерапії та прогноз. Відповідно, нагальною проблемою є подальший пошук та дослідження нових напрямків фармакологічної корекції виразкового коліту, які могли б удосконалити існуючі схеми терапії.

Зроблено висновки про перспективи подальших досліджень цього напрямку.

Key words: виразковий коліт, інфліксимаб, терапія, кортикостероїди.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дослідження виконано в рамках ініціативної НДР «Біохімічні механізми індукції запалення кишківника та засоби його корекції», № ДР 0120U102645

Вступ.

Виразковий коліт (ВК) – це хронічне запальне захворювання, яке характеризується ураженням переважно слизової оболонки товстої кишки. Найчастіше ВК діагностується у пацієнтів віком від 15 до 35 років, проте захворювання може розвиватися у будь-якому віці та незалежно від статі. Відповідно до даних офіційної статистики, річна захворюваність на ВК у країнах Європи та США, становить від шести до восьми випадків на 100 000 осіб, але слід зазначити, що поширеність ВК досягає 70–150 випадків на 100 000 осіб [1-2].

Перебіг захворювання, як правило, має рецидивуючий-ремітуючий характер, при якому шлунково-кишкові симптоми незначні або відсутні між симптоматичними загостреннями (рецидивами). Типовою особливістю ВК є суттєві відмінності у перебігу захворювання та його ступеню тяжкості, що значно відрізняються серед пацієнтів. Саме тому, ключовим підходом має бути індивідуальна діагностика та персоналізований підбір терапевтичної тактики [1-3].

Основні причини розвитку ВК залишаються не до кінця з'ясованими; однак надмірна стимуляція неадекватно регульованого імунітету слизової оболонки кишечника є основним патофізіологічним шляхом,

можливо, у відповідь на зміни кількісного та/або якісного складу мікробіоти товстої кишки. Зважаючи на те, що точна провідна причина ВК залишається невідомою, терапія спрямована на корекцію симптомів і підтримання тривалості періоду ремісії [1, 4-5].

Основними проблемами при лікуванні ВК залишаються низька прихильність пацієнтів до терапії, що обумовлено рядом причин, серед яких можна виділити необхідність довготривалого, часто пожиттєвого прийому препаратів (навіть у період ремісії), часто низька або недостатня ефективність фармакотерапії, складний та/або незручний режим дозування тощо. Очевидно, що за таких умов низький комплаєнс пацієнтів може призводити до загострення захворювання, збільшення частоти рецидивів, обтяження перебігу, погіршення довгострокової перспективи, наслідком чого буде зниження якості життя, а також потреба у додатковому обсязі амбулаторного або стаціонарного лікування [1, 3-5].

Дійсно, «реальні» показники комплаєнтності для пацієнтів із хронічними захворюваннями, які потребують довготривалої фармакотерапії, як правило, становлять приблизно 50% і навіть можуть становити близько 30% за певних умов. Не викликає сумніву, що поширеність ВК та недосконалість існуючих методів лікування потребують пошуку та дослідження нових підходів до терапії. Крім того, нагальною проблемою залишається і вдосконалення застосовуваних схем фармакологічної корекції з метою підвищення ефективності та безпеки терапії з метою надійного

контролю перебігу захворювання та попередження прогресування і загострень [1-2, 4-5].

Ми вже згадували, що для ВК характерним є відмінності перебігу захворювання, що визначаються рядом складових. До таких важливих факторів належать, зокрема, позакишкові прояви патології у пацієнтів, вік, наявність/відсутність супутніх захворювань, оперативні втручання в анамнезі, непереносимість лікарських засобів, що використовуються у схемах терапії, що унеможливує їх застосування, спосіб життя тощо. Враховуючи таку значну кількість факторів, можливі варіанти лікування складатиме тисячі можливих режимів. Таким чином, клінічні рекомендації можуть бути спрямовані лише на те, щоб врахувати ключові індивідуальні особливості без визначення єдиного прийнятного терапевтичного підходу. Більш доцільним у цьому випадку буде гнучкий підхід і підбір терапії, що максимально враховує персональні особливості та потреби пацієнта у кожному клінічному випадку [1, 4, 6-7].

Мета дослідження.

З'ясувати та проаналізувати наявні дані щодо різноманітних методів терапії виразкового коліту на основі наукового аналізу сучасних літературних даних.

Об'єкт і методи дослідження.

Протягом трьох місяців (березень-травень 2023 року) нами проведений аналітичний огляд відкритих літературних джерел, що представлені зокрема, але не виключно у наступних електронних базах даних PubMed, MEDLINE, U.S. National Library of Medicine Clinical Trials, Research Gate та Cochrane Library.

Вивчення наявних у літературі наукових даних було зосереджено переважно на опрацюванні результатів, присвячених особливостям лікування різних за локалізацією та тяжкістю проявів ВК. Крім того, окремо окреслено переваги, найпоширеніші побічні ефекти та альтернативи існуючих схем медикаментозної терапії.

Основна частина.

У даному огляді літератури будуть представлені терапевтичні підходи, які базуються на опублікованих консенсусних клінічних настановах та рекомендаціях національних та міжнародних рівнів – зокрема, але не виключно, німецького товариства гастроентерологів (Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten – DGVS), Американського коледжу гастроентерології (ACG), Європейської Організації хвороби Крона та коліту (ECCO), даних, наявних у публікаціях окремих науковців [1, 4-5, 8-11].

Метою медикаментозного лікування ВК є швидка індукція безстероїдної ремісії та профілактика ускладнень самої хвороби та її лікування. Експерти з хвороби Крона наразі не можуть дійти єдиної думки щодо корисності стратегії «top-down» («згоривниз»), що передбачає призначення найбільш потужних препаратів на ранніх стадіях захворювання з метою профілактики ускладнень перебігу. Навпаки, гайдлайни по ВК, потенційно виліковної хвороби (шляхом колектомії), все ще рекомендують дотримуватись підходу «піраміда», в якому 5-аміносаліцилова кислота є базовим препаратом, а стероїди і імунomodulators призначаються для посилення терапії за недостатньої ефективності базисної терапії. Інфліксимаб, інгібітори кальциневрину [циклоспорин А,

такролімус] або хірургічне втручання розглядаються як «терапія спасіння» [1, 12, 8-11].

Ведення пацієнтів із ВК

Симптоми нової появи ВК або рецидивуючі загострення зазвичай включають біль у животі та діарею з домішками крові та/або слизу. Важкі випадки супроводжуються втратою ваги, тахікардією, лихоманкою, анемією і перерозтягненням кишечника.

Перед початком фармакотерапії колітів/ентеритів іншої етіології, зокрема, інфекційного генезу [викликаного *Clostridium difficile*, цитомегаловірусною інфекцією (CMV)], токсичного походження (наприклад, на тлі терапії антибіотиками, НПЗП-індукований коліт тощо), мають бути виключені мезентеріальна ішемія або злоякісні новоутворення кишечника. Опортуністичні інфекції (наприклад, CMV-інфекція) необхідно виключити до початку терапії, особливо у пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію з рефрактерним до кортикостероїдів курсом [1-2, 4-5, 8-11].

На сьогоднішній день «золотий стандарт» набору діагностичних процедур відсутній для встановлення діагнозу ВК, проте має бути проведений мінімальний перелік діагностичних досліджень, що включає збір анамнезу, оцінку клінічної картини (зосереджується на позакишкових проявах), загальний аналіз крові, рівень С-реактивного білку (СРБ), мікробіоту калу, УЗД та ендоскопію з біопсією слизової оболонки кишечника. У випадку сумнівного діагнозу в гострому періоді, ендоскопічне і гістологічне дослідження слід повторити через деякий період часу [6-7, 8-11].

Вибір терапевтичної стратегії залежить від ступеня активності, поширення (проктит, лівосторонній або поширений коліт), перебігу захворювання, частоти рецидивів, позакишкових проявів, історії попереднього лікування, переносимості фармакотерапії (наявності чи відсутності побічних ефектів, комплаєнтності пацієнта, зручності прийому препаратів для пацієнта тощо) та індивідуальних побажань пацієнта [1, 4-5, 6-7].

Ступінь активності захворювання переважно визначається за Монреальською класифікацією як:

ремісія (S0): 3 або менше актів дефекації на день без домішки крові або збільшення терміновості дефекації;

- легкий (S1) ступінь: до 4 випорожнень на добу, можливо наявність крові у калі, пульс, температура, вміст гемоглобіну і ШОЕ в нормі;

- помірний (S2) ступінь: від 4 до 6 випорожнень щодня, з наявністю крові в калі, без ознак системного ураження;

- важкий (S3) ступінь: більше 6 випорожнень на день, з наявністю крові в калі, ознаки системного ураження (температура вище 37,5°C, ЧСС вище 90/хв, концентрація гемоглобіну нижче 105 г/л або ШОЕ вище 30 мм/год) [1-2, 8-11].

Локалізація патологічного процесу також визначається Монреальською класифікацією (в залежності від ураженого відділу кишечника): проктит (E1), лівосторонній коліт (E2, обмежена сигмовидною і низхідною ободовою кишкою) або обширний коліт (E3, також відомий як панколіт) [8-11].

Таким чином, підбір медикаментозної терапії здійснюється на основі ступеню тяжкості коліту та локалізації патологічного процесу. Суттєвих відмінностей у підходах до фармакотерапії немає, проте,

є певні особливості, які необхідно враховувати з метою досягнення максимальної ефективності терапії у найкоротші терміни [1-2, 4-5].

Проктит/дистальний коліт

Фармакотерапію коліту, локалізованого у прямій кишці легкого або помірного ступеня активності слід розпочинати топічними засобами. У зазначеному випадку препаратом першої лінії терапії буде 5-АСК у формі супозиторіїв (ECCO EL 1b, RG B; DGVS EL A). Відповідно до наявних наукових даних застосування топічної 5-АСК викликає ремісію у 31-80% пацієнтів порівняно з 7-11% у групи плацебо. У випадку відсутності відповіді на топічну терапію у дозі 1 г/добу подальше збільшення дози є недоцільним, оскільки не корелює із підвищенням ефективності, проте, супроводжується зростанням ризику небажаних ефектів [1, 13-14].

Пінні клізми з 5-АСК є альтернативою, але супозиторії є більш досконалою лікарською формою та забезпечують більш ефективну доставку діючої речовини та її вивільнення, тому застосування супозиторіїв є більш ефективним. Крім того, супозиторії часто краще переносяться пацієнтами через їх менший об'єм та особливості застосування [1-2, 13-14].

Місцеві кортикостероїди (будесонід 2-8 мг/добу, гідрокортизон 100 мг/день) менш ефективні, ніж місцеве застосування 5-АСК. У випадку відсутності терапевтичного ефекту, рекомендується застосування терапії другої лінії, що передбачає використання комбінованої терапії: пероральних форм 5-АСК (2-6 г/день для індукції), разом із топічними формами 5-АСК (месалазином) та/або місцевими стероїдами (ECCO EL 1b, RG B; DGVS A) [1, 15, 8-11].

У випадку відсутності регресу симптомів протягом 2-4 тижнів, необхідно обов'язково оцінити, чи дотримується пацієнт наданих рекомендацій щодо лікування. Крім того, рекомендується провести повторне виключення наявності інфекційного коліту та ендоскопічне підтвердження персистуючого запального проктиту, що може бути корисним для визначення подальшого терапевтичного підходу [8-11].

Лівосторонній ВК

Терапія лівостороннього активного ВК легкого та середнього ступеня тяжкості повинна включати місцеві аміносаліцилати (ECCO EL1b, RG B; ACG EL A) у поєднанні з месалазином > 2 г/день перорально [8-11].

Порівняльні дослідження показали залежність від дози перорального прийому месалазину (< 2,4 г проти 4,8 г/день) із більш швидким клінічним поліпшенням і припиненням ректальної кровотечі в пацієнтів, які приймають вищу дозу (16 днів проти 9 днів, $p < 0,05$), але не вдалося виявити істотних відмінностей у показниках ремісії 20,2% проти 17,7%. Ескалації терапії можна досягти шляхом комбінації місцевого застосування месалазину з пероральним прийомом 5-АСК та/або місцевими стероїдами (ECCO EL 1b, RG B) [1, 8-11, 16-17].

У випадку збереження ректальної кровотечі через 10-14 днів незважаючи на комбіноване лікування, наступним етапом терапії має бути застосування системних стероїдів (ECCO EL 1b, RG C; DGVS EL B; ACG EL C). Початкова доза стероїдів становить 40-60 мг перорально одноразово щодня. Суттєвих відмінностей між початковими дозами 40 і 60 мг не

виявлено щодо ефективності терапії (DGVS EL A). Зважаючи на те, що кортикостероїди мають низку небажаних побічних ефектів, частота і тяжкість яких у більшості випадків є дозозалежними, слід віддавати перевагу застосуванню мінімально можливої дози (40 мг) преднізолону щодня протягом 1 тижня. Потім рекомендовано зменшувати дозу за наступною схемою: 30 мг/добу протягом одного тижня та 20 мг/добу протягом 1 місяця, потім – зменшити дозу до 5 мг/добу на тиждень [1, 8-11, 13, 17].

Занепокоєння щодо можливих побічних ефектів стероїдів призвели до пошуку та розробки нових пероральних стероїдів з переважним вивільненням у товстій кишці та низькою системною біодоступністю (наприклад, беклометазону дипропріонат, будесонід). Тому на теперішній час перевага віддається переважно зазначеним лікарським засобам. Слід також зазначити, що важкий лівосторонній коліт зазвичай є показанням до госпіталізації та призначення системної терапії (ECCO EL 1b, RG B) [1-2, 16-17, 14].

Поширений ВК

Поширений ВК легкого та середнього ступеня тяжкості потребує призначення терапії першої лінії, яка включає використання перорального сульфасалазину у титрованих дозі до 4-6 г/день (ACG EL A) або комбінації перорального та місцевого месалазину (ECCO EL 1a, RG A; DGVS EL A). Відповідно до результатів ретроспективних та інших клінічних досліджень, пероральні форми 5-АСК викликають ремісію лише в приблизно 20% пацієнтів [1, 13, 17, 8].

Пацієнти, які не відповідають на терапію протягом 10-14 днів або які вже отримують відповідну підтримуючу терапію потребують додаткового призначення курсу пероральних стероїдів (ECCO EL 1b, RG C; ACG EL B). У разі стероїдної залежності (ECCO EL 1a, RG A) або рефрактерного курсу стероїдів (ECCO EL 1a, RG B, ACG A), мають бути призначені азатіоприн (2,5 мг/кг на добу) або 6-меркаптопурин (1,5 мг/кг на добу) для індукції ремісії та/або підтримки ремісії [1-2, 8-11, 18].

Важка форма ВК

Пацієнти із важкою формою ВК підлягають госпіталізації для інтенсивного лікування та спостереження (ECCO EL 5, RG D) – для вчасної діагностики та попередження розвитку токсичного мегаколону і перфорації, які є потенційно небезпечними для життя станами [1, 8-11, 13, 17].

Основою терапії за важкої форми залишається внутрішньовенне введення стероїдів (наприклад, метилпреднізолон 60 мг/добу або гідрокортизон 400 мг/добу) для індукції ремісії (ECCO EL 1b, RG D; DGVS C). Пацієнтам, які резистентні до максимальних терапевтичних пероральних доз преднізолону і 5-АСК, може бути рекомендований прийом блокатора фактору некрозу пухлини (TNF)- α інфліксімаб у дозі 5 мг/кг (ACG EL A) [1, 4, 6, 19].

В той же час, відсоток пацієнтів, які проходять колектомію досягають 29% серед тих, хто потребує внутрішньовенного введення кортикостероїдів. Таким чином, рекомендовано консультацію колоректального хірурга у день госпіталізації [1, 8-11].

У разі погіршення стану або відсутності позитивної динаміки протягом 3 днів стероїдної терапії, слід розглянути доцільність проведення колектомії, оскільки продовження стероїдної терапії понад 7

днів без клінічного ефекту не є доцільним через високий ризик небажаних побічних ефектів. Реакція на внутрішньовенну терапію стероїдами найкраще оцінюється за частотою дефекації, СРБ і результатами рентгенографії черевної порожнини на 3 добу (ECCO EL 2b, RG B) [1, 6-7, 18-19].

У випадку неефективності або недостатньої ефективності стероїдної терапії або колектомії може бути рекомендована терапія другої лінії – інгібітори кальциневрину (CsA, такролімус) та інфліксимаб. Перманентна внутрішньовенна монотерапія CsA дозою 4 мг/кг на день у разі ефективності може бути альтернативою для пацієнтів із протипоказаннями до застосування кортикостероїдів (наприклад, стероїдний психоз в анамнезі, DGVs EL A). Після успішної індукції ремісії, імунодепресанти, зокрема, азатіоприн (2,5 мг/кг на день) повинні бути додані у схему терапії, а також здійснений ступінчатий перехід на пероральне застосування такролімусу із поступовим зменшенням дози протягом 3-6 місяців (DGVs C). Відповідно до даних клінічних досліджень, досягнення терапевтичних ефектів азатіоприну і 6-меркаптопурина потребує терміну до 3 місяців [1, 8-11, 20, 21-22].

Слід враховувати, що ані CsA, ані такролімус не показані як засоби підтримуючої терапії. Внутрішньовенне застосування CsA досягає помітних короточасних реакцій у 50-80% пацієнтів. Однак дослідження довгострокових результатів показали, що 58-88% цих пацієнтів піддалися колектомії протягом наступних 7 років. Однією з головних переваг CsA перед інфліксимабом як «терапії порятунку» є його короткий період напіввиведення [1, 8-11, 21-22].

Такролімус ще один інгібітор кальциневрину, вводиться в пероральній дозі 0,1-0,2 мг/кг на добу або 0,01-0,02 мг/кг на добу внутрішньовенно для досягнення мінімальних концентрацій 10-15 нг/мл у крові. У ході ретроспективного неконтрольованого дослідження було виявлено, що нижчі мінімальні концентрації 4-8 нг/мл мають співставну ефективність, але пов'язані з меншою кількістю побічних ефектів. Слід враховувати, що у пацієнтів, які отримують терапію імуносупресорами, рекомендована хіміопрофілактика (триметопримсульфаметоксазол 160/800 мг двічі на тиждень або, у разі непереносимості, інгаляції 300 мг пентамідину 1 раз на місяць) [4-5, 8-11, 21].

Відповідно до ECCO та нових рекомендацій ACG, інфліксимаб може бути ефективним у профілактиці колектомії. У клінічній практиці цей препарат відноситься до препарату другого вибору через його тривалий період напіввиведення, порівняно з CsA. Інфліксимаб вводиться внутрішньовенно одноразово в дозі 5 мг/кг шляхом запланованих інфузій на 2 і 6 тиждень, потім – кожні 8 тижнів після цього [8-11, 23-24].

Контрольоване дослідження за участю 45 пацієнтів із тяжкою формою кортикоїд-рефрактерного коліту порівнювало терапію інфліксимабом з продовженням внутрішньовенного застосування бетаметазону. Значно менша кількість пацієнтів, 7/24 проти 14/21 ($P=0,017$; співвідношення шансів 4,9; 95% довірчий інтервал (ДІ), 1,4-17), потребувала проведення колектомії протягом 3 місяців із групи, яка застосувала інфліксимаб [1, 8-11, 25-27].

У іншому дослідженні інфліксимаб як «терапія порятунку» у пацієнтів, резистентних до такроліму-

су з активним ВК, приблизно чверть пацієнтів (6 з 24) відповіли на терапію інфліксимабом. Проте, дані щодо ефективності та зменшення частоти подальшого проведення колектомії є досить протирічними через значні відмінності відсотку пацієнтів, яким була проведена колектомія у різних джерелах (від 20% до 75%) [1, 8-11, 26-31].

Підтримання ремісії

Основною метою підтримуючої терапії є підтримка безстероїдної ремісії, що обумовлено, насамперед, високою частотою та тяжкістю побічних ефектів, в тому числі – відстрокованих при лікуванні кортикоїдами. Продовження медикаментозної терапії, яка не досягає цієї мети є недоцільним [1, 8-11].

Більш ніж у половини пацієнтів з ВК спостерігається рецидив протягом року після купірування загострення.

Ці дані підтверджуються у популяційному дослідженні, проведеному в Копенгагені за участю 1575 пацієнтів з уперше діагнованим ВК. У 13% пацієнтів не було рецидиву протягом наступних 5 років у 74% було менше 5 рецидивів і 13% перенесли агресивний курс з більш ніж одним рецидивом на рік. Тому підтримуюча терапія рекомендується всім пацієнтам (ECCO EL 1a, RG A), але інтермітуюча терапія також прийнятна для кількох пацієнтів з млявим перебігом захворювання [8-11, 30, 32-33].

Терапія першої лінії для підтримки ремісії включає застосування 5-АСК перорально або (у разі ліво-стороннього коліту) ректально. Сульфасалазин, комбінація месалазину та сульфопіридину проявляють співставну або навіть вищу ефективність. У європейських гайдлайнах дана комбінація рекомендована для індукційної та підтримуючої терапії у пацієнтів з додатковими суглобовими проявами через його більш високу токсичність (ECCO EL 1a, RG A). Медикаментозна терапія першої лінії при проктиті та ліво-сторонньому коліті складається з топічного застосування 5-АСК у мінімальній дозі 1 г 3 рази на тиждень (ECCO EL 1b, RG B; ACG EL A) [1, 8-11, 13-14, 17].

При поширеній формі захворювання терапією першого вибору є пероральні форми месалазину. Він ефективний і добре переноситься у дозах > 800 мг/добу для підтримки ремісії, хоча чіткий ефект дозореакція не встановлений.

Дотримання режиму терапії є ключовим фактором у контролі підтримання ремісії захворювання. В опитуванні, проведеному за участі 1595 пацієнтів з ВК, які отримували терапію 5-АСК, основними причинами низького комплаєнсу та недотримання режиму лікування були визначені як «забагато таблеток» та «прийом потрібен надто багато разів на день». Дана проблема може частково бути вирішена за рахунок розробки саліцилатів із пролонгованим вивільненням, які потребують прийому один раз на добу, що може частково підвищити комплаєнс пацієнтів [1-2, 8-11, 16-17].

Азатіоприн і 6-меркаптопурин показані як стероїдозберігаючі засоби для стероїдозалежних пацієнтів або для пацієнтів, у яких ефективність підтримуючої терапії є недостатньою та/або з частими рецидивами при лікуванні аміносаліцилатами (ECCO EL 5, RG D; ECCO EL A). Оптимальна доза (1,5-2,5 мг/кг на день), яку можна приймати один раз на день. Під час терапії має проводитись періодичний контроль клінічного

аналізу крові із визначенням рівня лейкоцитів. У випадку успішної ремісії, рекомендується продовжувати підтримуючу терапію протягом щонайменше 3-5 років, хоча наразі відсутні докази щодо оптимальної тривалості лікування [1, 8-11, 13-14, 17].

Найбільш частими побічними ефектами є пригнічення кісткового мозку, токсичний панкреатит (зазвичай протягом перших тижнів), що вимагає негайного припинення лікування азатіоприном. В 3 рази підвищується ризик опортуністичної інфекції при терапії азатіоприном, особливо при застосуванні разом з інфліксимабом та стероїдами [1, 8-10, 26, 31].

Інфліксимаб ефективний у підтримці ремісії, тому рекомендований пацієнтам, які реагують на режим індукції ремісії цим препаратом (ECCO EL 1b, RG A). Стандартна доза інфліксимабу становить 5 мг/кг [8-11, 20, 29-31].

Для підтримуючої терапії було доведено, що планове внутрішньовенне введення кожні 8 тижнів є більш ефективним і безпечним, ніж періодичне застосування, ймовірно, через знижене утворення антитіл проти анти-TNF агентів. Більшість небажаних реакцій є легкими або помірними і включають почервоніння, головний біль, запаморочення, біль у грудях, задишку, лихоманку або свербіж. Зупинення або зниження швидкості інфузії часто приносить полегшення. З метою запобігання розвитку несприятливих реакцій та формування AT, рекомендується премедикація стероїдами (ECCO EL 2, RG C). Зважаючи на те, що за застосування інфліксимабу ризик опортуністичних інфекцій зростає приблизно у 3 рази, для попередження повторного розвитку ла-

тентної інфекції необхідно проводити виключення латентного туберкульозу та гепатиту В шляхом проведення рентгенографії грудної клітки, серологічних досліджень, шкірних проб та/або тесту стимуляції лімфоцитів. Рекомендації щодо тривалості лікування інфліксимабом у стабільній ремісії відсутні [1-2, 26, 29-31].

Також розглядається цитостатик метотрексат як препарат підтримуючої терапії в окремих випадках, особливо у пацієнтів із непереносимістю інших імунодепресантів. Проте дані, отримані у ході ряду досліджень із застосуванням метотрексату мають протиріччі дані щодо доцільності його застосування [1-2, 8-11, 34].

Висновки.

Таким чином, в залежності від локалізації та ступеню тяжкості медикаментозна терапія ВК має досить суттєві відмінності та, відповідно, особливості. Частою проблемою за терапії коліту стає наявність небажаних побічних реакцій, а також незручні схеми прийому препаратів, що у значній мірі знижує комплаєнс пацієнтів і у кінцевому рахунку впливає на ефективність фармакотерапії. Вищезазначене свідчить про актуальність пошуку та розробки нових методів медикаментозної корекції, які дозволять вирішити ці проблеми.

Перспективи подальших досліджень.

Оскільки лікування ВК залишається актуальною проблемою, в подальшому планується вивчення в умовах експерименту доцільності застосування наночастинок для лікування патології.

References / Література

- Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterol.* 2011;17(27):3204-12.
- Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. *Clinical Medicine.* 2021;21(2):135.
- Dulai PS, Jairath V. Acute severe ulcerative colitis: latest evidence and therapeutic implications. *Therapeutic advances in chronic disease.* 2018;9(2):65-72.
- Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative colitis — Diagnostic and therapeutic algorithms. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2020;117(33-34):564-574.
- Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annesse V, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2022;16(1): 2-17.
- Panés J, Alfaró I. New treatment strategies for ulcerative colitis. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2017;13(10):963-973.
- Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2017;11(7):769-784.
- Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:501-523.
- Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut.* 2006;55(1):i36-i58.
- ravis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowery Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut.* 2006;55(1):i16-i35.
- Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut.* 2006;55 (Suppl 1): i1-i15.
- Wu B, Tong J, Ran Z. Tacrolimus therapy in steroid-refractory ulcerative colitis: a review. *Inflammatory bowel diseases.* 2020;26(1):24-32.
- Murray A, Nguyen TM, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Aug 12;8(8):CD000543.
- Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17;10:CD000544.
- George LA, Cross RK. Cross. Treatment of ulcerative colitis with steroids (in whom, how long, what Dose, what form). *Gastroenterology Clinics.* 2020;49(4):705-716.
- Berends SE, Strik AS, Löwenberg M, D'Haens GR, Mathôt RA. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in the treatment of ulcerative colitis. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58:15-37.
- Louis E, Paridaens K, Al Awadhi S, Begun J, Cheon JH, Dignass AU. Modelling the benefits of an optimised treatment strategy for 5-ASA in mild-to-moderate ulcerative colitis. *BMJ Open Gastroenterol.* 2022;9(1) e000853.
- Saha SK, Panwar R, Kumar A, Pal S, Ahuja V, Dash NR, et al. Early colectomy in steroid-refractory acute severe ulcerative colitis improves operative outcome. *International journal of colorectal disease.* 2018;33:79-82.
- Komaki Y, Komaki F, Micic D, Yamada A, Suzuki Y, Sakuraba A. Pharmacologic therapies for severe steroid refractory hospitalized ulcerative colitis: a network meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2017;32(6):1143-1151.
- Kevans D, Murthy S, Mould DR, Silverberg MS. Accelerated clearance of infliximab is associated with treatment failure in patients with corticosteroid-refractory acute ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2018;12(6):662-669.
- Hoffmann P, Wehling C, Krisam J, Pfeifferberger J, Belling N, Gauss A. Performance of tacrolimus in hospitalized patients with steroid-refractory acute severe ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology.* 2019;25(13):1603.

22. Song EM, Oh EH, Hwang SW, Park SH, Yang DH, Byeon JS, et al. Comparison of outcomes of cyclosporine A and infliximab for steroid refractory acute severe ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021;36(9):2463-2470.
23. Ordás I, Domènech E, Mañosa M, García-Sánchez V, Iglesias-Flores E, Peñalva M, et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporine in a cohort of steroid-refractory acute severe ulcerative colitis patients from the ENEIDA registry (1989–2013): a nationwide multicenter study. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2017;112(11):1709-1718.
24. Ollech JE, Dwadasi S, Rai V, Peleg N, Normatov I, Israel A, et al. Efficacy and safety of induction therapy with calcineurin inhibitors followed by vedolizumab maintenance in 71 patients with severe steroid-refractory ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2020;51(6):637-643.
25. Pugliese D, Felice C, Papa A, Gasbarrini A, Rapaccini GL, Guidi L, et al. Anti TNF- α therapy for ulcerative colitis: current status and prospects for the future. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017;13(3):223-233.
26. Pugliese D. Anti TNF- α therapy for ulcerative colitis: current status and prospects for the future. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017;13:223-233.
27. Shah SC, Naymagon S, Panchal HJ, Sands BE, Cohen BL, Dubinsky MC. Accelerated infliximab dosing increases 30-day colectomy in hospitalized ulcerative colitis patients: a propensity score analysis. *Inflammatory bowel diseases*. 2018;24(3):651-659.
28. Sandborn WJ, Vermeire S, Tyrrell H, Hassanali A, Lacey S, Tole S. Etrolizumab for the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease: an overview of the phase 3 clinical program. *Adv Ther*. 2020;37:3417-31.
29. Guo C, Wu K, Liang X, Liang Y, Li R. Infliximab clinically treating ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacological Research*. 2019;148:104455.
30. Oh SJ, Shin GY, Soh H, Lee JG, Im JP, Eun CS, et al. Long-term outcomes of infliximab in a real-world multicenter cohort of patients with acute severe ulcerative colitis. *Intestinal research*. 2021;19(3):323.
31. Choy MC, Seah D, Gorelik A, An YK, Chen CY, Macrae FA, et al. Predicting response after infliximab salvage in acute severe ulcerative colitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2018;33(7):1347-1352.
32. Mizuno S, Ono K, Mikami Y, Naganuma M, Fukuda T, Minami K, et al. 5-Aminosalicylic acid intolerance is associated with a risk of adverse clinical outcomes and dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Intestinal research*. 2020;18(1):69.
33. Hibiya S, Matsuyama Y, Fujii T, Maeyashiki C, Saito E, Ito K, et al. 5-aminosalicylate-intolerant patients are at increased risk of colectomy for ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2021;53(1):103-113.
34. Herfarth H, Barnes EL, Valentine JF, Hanson J, Higgins PDR, Isaacs KL, et al. Methotrexate is not superior to placebo in maintaining steroid-free response or remission in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1098-1108.

СУЧАСНИЙ СТАН, ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Брюханова Т. О., Наконечна О. А., Бабенко О. В.

Резюме. В огляді літератури наведено сучасні уявлення щодо поширеності та етіопатогенезу запальних захворювань кишечника, зокрема виразкового коліту. Висвітлено ключові фактори, які визначають високу медико-соціальну значущість даної патології. Типовою особливістю виразкового коліту є суттєві відмінності у перебігу захворювання та його ступеню тяжкості, що значно відрізняються серед пацієнтів. Саме тому, ключовим підходом має бути індивідуальна діагностика та персоналізований підбір терапевтичної тактики. Представлено критерії класифікації виразкового коліту за активністю захворювання та, відповідно, тяжкістю перебігу, що визначає особливості підбору медикаментозної терапії (ремісія, легкий виразковий коліт, помірний та важкий) та локалізацією запального процесу у кишківнику (поширений, лівосторонній, дистальний тощо).

Зокрема, проаналізовано сучасні критерії вибору терапевтичної стратегії, основні проблеми, які супроводжують терапію, фактори, які впливають на комплаєнтність пацієнтів.

Відповідно до сучасних рекомендацій, перша лінія терапії зазвичай включає застосування базисної терапії (5-аміносаліцилова кислота) перорально або ректально із подальшою оцінкою ефективності. У випадку недостатньої ефективності, практично всі схеми передбачають застосування кортикостероїдів (топічно або системно в залежності від ступеня тяжкості захворювання). Основною проблемою залишається високий ризик побічних ефектів глюкокортикоїдів. У випадку неефективності або недостатньої ефективності стероїдної терапії або колектомії може бути рекомендована терапія другої лінії – інгібітори кальциневрину (CsA, такролімус) та інфліксимаб. Слід зазначити, що на жаль, лише приблизно чверть пацієнтів відповідають на терапію зазначеними препаратами. Також розглядається цитостатик метотрексат як препарат підтримуючої терапії в окремих випадках, особливо у пацієнтів із непереносимістю інших імунодепресантів.

Таким чином, на теперішній час виразковий коліт має високу поширеність у популяції, що потребує постійного вдосконалення шляхів медикаментозної корекції. Останнє обумовлено тим, що не зважаючи на досить широкий арсенал лікарських засобів, які використовуються для терапії виразкового коліту, вони не можуть забезпечити ефективне та безпечне купірування захворювання у ряді випадків. Це диктує нагальну необхідність пошуку та дослідження нових методів фармакотерапії.

Ключові слова: виразковий коліт, інфліксимаб, терапія, кортикостероїди.

CURRENT STATUS, PROBLEMS AND PROSPECTS OF ULCERATIVE COLITIS MEDICAL CORRECTION (LITERATURE REVIEW)

Briukhanova T. O., Nakonechna O. A., Babenko O. V.

Abstract. The literature review presents modern ideas about the prevalence and etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases, in particular, ulcerative colitis. The key factors that determine the high medical and social significance of this pathology are highlighted. A typical feature of ulcerative colitis is significant differences in the disease's course and its severity, which has significant variety among the patients. Therefore, the key approach should be individual diagnosis and personalization of therapeutic tactics. The criteria for ulcerative colitis classification according to the disease activity and severity (remission, mild ulcerative colitis, moderate and severe colitis), which determine the features of a pharmacotherapy selection are presented. Another criteria for treatment strategy choosing is the localization of the inflammatory process in the intestine (common, left-sided, distal colitis etc.).

In particular, modern criteria for choosing a therapeutic strategy, the main problems that accompany therapy, and factors that affect patient compliance are analyzed by the authors.

According to current guidelines, the first line therapy usually includes the administration of 5-aminosalicylic acid orally or rectally, followed by evaluation of clinical efficacy. In a case of insufficient effectiveness, almost all schemes involve corticosteroid's administration (topically or systemically depending on the severity of the disease). The main problem remains the high risk of glucocorticoids side effects. In case of ineffectiveness or insufficient effectiveness of steroid therapy or colectomy, second-line therapy may be recommended – calcineurin inhibitors (CsA, tacrolimus) and infliximab. It should be noted that, unfortunately, only about a quarter of patients respond to therapy with these medicines. The cytostatic methotrexate is also considered as a medication for therapy maintaining in certain cases, especially in patients with intolerance to other immunosuppressants.

In conclusion, nowadays, ulcerative colitis has a high prevalence in the population, which requires constant improvement of the medical correction ways. The latter is due to the fact that, despite the rather wide arsenal of medicines used for the ulcerative colitis therapy, they cannot provide effective and safe treatment of the disease in a number of cases. This dictates the urgent need to find and research new methods of pharmacotherapy.

Key words: ulcerative colitis, infliximab, therapy, corticosteroids.

ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Briukhanova T. O.: [0000-0002-8042-9063](https://orcid.org/0000-0002-8042-9063) ^{ABDF}

Nakonechna O. A.: [0000-0002-2614-1587](https://orcid.org/0000-0002-2614-1587) ^{AEF}

Babenko O. V.: [0000-0002-6964-1960](https://orcid.org/0000-0002-6964-1960) ^{BD}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Briukhanova Tetyana Oleksandrivna / Брюханова Тетяна Олександрівна

Kharkiv National Medical University / Харківський національний медичний університет

Ukraine, 61001, Kharkiv, 4 Nauky Avenue / Адреса: Україна, 61001, м. Харків, пр. Науки 4

Tel.: +380502112111 / Тел.: +380502112111

E-mail: to.briukhanova@knmu.edu.ua

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 22.03.2023 / Стаття надійшла 22.03.2023 року

Accepted 28.08.2023 / Стаття прийнята до друку 28.08.2023 року

DOI 10.29254/2077-4214-2023-3-170-39-52

UDC 616.831.9-002:616-06:616-082

Zdor O. I., Iziumska O. M., Lymarenko N. P., Poltorapavlov V. A.,

Bodnar V. A., Artemyeva E. V., Koval T. I.

MENINGEAL SYNDROME: DIAGNOSTIC ALGORITHM, TREATMENT TACTICS

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

zdoroleg12@gmail.com

The article analyzes modern data on diagnosing and treating meningeal syndrome and proposes a diagnostic search algorithm and treatment tactics for patient management. General statistical information on the prevalence of bacterial meningitis, one of the causes of the development of meningeal syndrome, is provided. A detailed definition of meningeal syndrome and its differences from meningism are described. The article contains classifications of meningeal syndrome according to various criteria: etiological factors, pathogenesis, severity of the course and localization of the pathological process. The stages of diagnostic search and examination of patients are described in detail using laboratory and instrumental methods of research, which are schematically shown in the form of an algorithm. Attention is paid to possible diagnostic mistakes during the examination of the patient at the pre-hospital stage. The changes in the cerebrospinal fluid depending on the pathomorphology of the inflammatory process are described, and the comparative characteristics of its composition in normal conditions and during the development of serous and purulent inflammation are given. The primary pathogens that can cause serous or purulent meningitis with corresponding changes in the cerebrospinal fluid in the clinic of infectious diseases are characterized. A separate section is devoted to the tactics of managing patients in the clinic of infectious diseases and proposed additional methods of examination depending on the clinical situation. Also described are non-infectious illnesses that can occur with the meningeal syndrome, such as subarachnoid haemorrhages, focal lesions of the central nervous system (abscesses, tumours), metastases of tumours of other localization, systemic connective tissue diseases, vasculitis, etc. The article also provides examples of therapy depending on nosology in the clinic of infectious diseases and suggests monitoring of treatment effectiveness.

Key words: meningeal syndrome, algorithm, diagnosis, treatment.