

ԵՐԵՒԱՆՆԵՐԻ ԿՐՈՆԻ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ՎԱՐՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ

Ամփոփում

Նպատակ.

Կրոնի հիվանդությունը (ԿՀ) երեխաների և դեռահասաների մոտ ունի ավելի բարդացած ընթացք, ի համեմատ մեծահասակների: ԿՀ պոտենցիալ ազդեցությունը հիվանդների աճի, սեռական և էմոցիոնալ զարգացման վրա, ընդգծում է մանկական հասակում ի հայտ եկած ԿՀ հատուկ ստրատեգիայի անհրաժեշտությունը: Այս ուղեցույցը միտված է տալու գործնական (ինարավորության դեպքում ապացուցողական հիմքով) պատասխաններ գաստրոէնտերոլոգներին, որոնք վարում են ԿՀ ունեցող երեխաներին և դեռահասաներին: Ուղեցույցի նպատակն է տրամադրել արդի ապացուցողական տեղեկատվություն երեխաների շրջանում ԿՀ ախտորոշման համար:

Մեթոդներ.

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Մանկական բժշկների հայկական ասոցիացիայի մանկական գաստրոէնտերոլոգների աշխատանքային խմբի կողմից: Փաստաթղթի հիմք է հանդիսացել Եվրոպական մանկական գաստրոէնտերոլոգների, հեպատոլոգների և նուտրիցիոլոգների ասոցիացիայի վերանայված ԿՀ ունեցող երեխաների և դեռահասաների դեղորայքային բուժման և երկարատև կառավարման վերաբերյալ ուղեցույցները, ներառյալ անհատականացված բուժման ալգորիթմները, տարբեր կլինիկական սցենարների դեպքում՝ օգուտ-ռիսկ վերլուծության համաձայն (Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease, Journal of Crohn's and Colitis (2014) 8, 1179–1207): Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս սկզբնաղբյուր հանդիսացող փաստաթղթում հիմք է ընդունվել Օքսֆորդի Ապացուցողական բժշկության կենտրոնի ապացույցների դասակարգման [2011թ.Ֆիլադելֆիա](#) (Oxford (UK) CEBM Levels of Evidence): Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման բացակայության վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել մանկական գաստրոէնտերոլոգների աշխատանքային խմբի կողմից (արձանագրությունը կցվում է): Ուղեցույցը նախատեսված է մանկական գաստրոէնտերոլոգների, ըդհանուր մանկաբույժների և ընտանեկան բժշկների, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Արդյունքներ.

Ձևակերպվել է ԿՀ տառապող մանկահասակ պացիենտների շրջանում 23 խորհուրդ: Մանավորապես ներկայացվել են ախտորոշիչ մեթոդների հավաստիության գնահատականը ապացուցողական բժշկության վերջին տվյալների հիման վրա:

Եզրակացություն.

Բազմաբնագավառ մոտեցումը և ապացուցողական խորհուրդներին հետևելը համակցված կիրառվող միջամտությունների օգուտ/վնաս հարաբերությունների վերլուծության հետ, դա մանկական տարիքում ԿՀ ճշգրիտ ախտորոշման բարելավման բանալիներն են:

Բանալի բառեր

Ապացուցողական բժշկություն, ուղեցույցներ, ցուցումների ուսումնասիրման, սպեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ, աղիների բորբոքային հիվանդություն, Կրոնի հիվանդություն, երեխաներ, դեռահասներ

Պատասխանատու համակարգող

- Ամարյան Գ.Գ.՝ բ.գ.դ, Մ. Հերացու անվան Երևանի Պետական բժշկական համալսարանի Մանկաբուժության թիվ 2 ամբիոնի պրոֆեսոր, «Արաբկիր» ԲՀ-ԵԴԱԻ մանկական գաստրոէնտերոլոգիական և լյարդաբանական ծառայության ղեկավար, ՀՀ Առողջապահության Նախարարության գլխավոր մանկական գաստրոէնտերոլոգ, Եվրոպայի մանկական գաստրոէնտերոլոգների, հեպատոլոգների և նուտրիցիոլոգների միության անդամ:

Աշխատանքային խմբի անդամներ

- Շահինյան Տ.Մ.՝ Մ. Հերացու անվան Երևանի Պետական բժշկական համալսարանի Մանկաբուժության թիվ 2 ամբիոնի ասիստենտ, «Արաբկիր» ԲՀ-ԵԴԱԻ մանկական գաստրոէնտերոլոգիական և լյարդաբանական ծառայության գաստրոէնտերոլոգ:
- Բդոյան Հ.Կ.՝ «Սուրբ Աստվածամոր» ԲԿ գաստրոէնտերոլոգիական բաժանմունքի վարիչ:

- Դավթյան Ռ.Յ՝ «Արաբկիր» ԲՀ-ԵԴԱԻ ընդհանուր մանկաբուժական բաժանմունքի բժիշկ- մանկաբույժ:
- Ղազինյան Հ. Լ.՝բ.գ.թ., «Նորք» ինֆեկցիոն հիվանդանոցի հեպատոլոգիական բաժանմունքի վարիչ, ՀՀ ԱՆ գլխավոր հեպատոլոգ:

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ

Չկան արձանագրված:

Շնորհակալական խոսք՝ մանկական գաստրոէնտերոլոգիական աշխատանքային խումբը իր շնորհակալությունն է հայտնում սույն ուղեցույցի թարգմանչական աշխատանքներին մասնակցելու համար ԵՊԲՀ Մանկաբուժության թ2 ամբիոնի կլինիկական օրդինատոր Ա.Աղաբեկյանին:

Բովանդակություն

Ամփոփում

Նախաբան

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Բուժման նպատակները

Ռեմիսիայի ինդուկցիան

Մննդային թերապիա

Բացառապես էնտերալ սնուցման արդյունավետությունը

Բուժման եղանակները

Արդյունավետությունը ըստ հիվանդության տեղակայման և ընթացքի

Բացառապես էնտերալ սնուցում և լ/թի ապաքինումը

Կորտիկոստերոիդներ

Կորտիկոստերոիդների արդյունավետությունը

Կորտիկոստերոիդները և լ/թ-ի ապաքինումը

Բուժման տարբերակները և արդյունավետությունը կախված հիվանդության տեղակայումից և ընթացքից

Ստերոիդների անվտանգությունը և կողմնակի երևույթները
 Հակաբիոտիկներ
 Հակաբիոտիկների արդյունավետությունը
 Պահպանողական բուժում
 Թիոպուրիններ
 Թիոպուրինների արդյունավետությունը
 Թիոպուրինի անվտանգությունը և կողմնակի երևույթները
 Մետոտրեքսատ
 Մետոտրեքսատի արդյունավետությունը
 Բուժման մեթոդները
 Մետոտրեքսատի անվտանգությունը և կողմնակի երևույթները
 Բիոլոգիական (Հակա- ուռուցք նեկրոզող գործոն (TNF)) բուժում
 Հակա-TNF բուժման արդյունավետությունը
 Պենետրացնող թափածակող հիվանդություն
 Բուժման ազդեցությունը
 Հակա-TNF բուժումը և լ/թ-ի ապաքինումը
 Բուժման ինտենսիվացումը
 Կոմբինացված համակցված բուժում
 Ինֆլիքսիմաբի և ազաթիոպրինի համեմատությունը
 Հակա-TNF –ով բուժման անվտանգությունը և կողմնակի երևույթները
 Պատասխանի կորուստ
 Թալիդոմիդներ
 Ամինոսալիցիլատներ
 5ASA-ի արդյունավետությունը
 Լրացուցիչ էնտերալ սնուցում և սնուցողական սուպլեմենտներ
 Սննդային սուպլեմենտացիայի արդյունավետությունը
 Օմեգա 3 ճարպաթթուների արդյունավետությունը
 Պրոբիոտիկներ
 Պահպանողական բուժումը վիրահատությունից հետո

Բուժման ստրատեգիաները կախված հիվանդության ակտիվությունից

Ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Գրականության ցանկ

Հավելված 1. Օքսֆորդի Ապացուցողական բժշկության կենտրոնի ապացույցների

դասակարգման 2011թ.համակարգ

Հապավումներ

ԱԲՀ՝ Աղիների Բորբոքային Հիվանդության

ԱԼՏ՝ Ալանինամինոտրանսֆերազ

ԲԷՍ՝ Բացառապես էնտերալ սնուցում

ԴԿԱ՝ Դեղի կողմնակի ազդեցություններ

ԿՀ՝ Կրոնի հիվանդություն

ՊԲՎՓ՝ պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկում

ECCO (European Crohn's and Colitis Organization)՝ Կրոնի հիվանդության և կոլիտի եվրոպական կազմակերպություն

ESPGHAN (European Society for pediatric gastroenterology hepatology and nutrition)՝

ԵՄԳՀՆԱ Եվրոպայի մանկական գաստրոէնտերոլոգների, հեպատոլոգների և նուտրիցիոլոգների ասոցիացիայի

IBD (Inflammatory Bowel Disease)՝ ԱԲՀ- աղիների բորբոքային հիվանդություն

PCDAI (Pediatric Crohn's Disease, Activity Index)՝ Մանկական Կրոնի հիվանդության ակտիվության ինդեքս

MAP (Mycobacterium avium paratuberculosis)՝ Պարատուբերկուլյոզի միկոբակտերիա

TPMT (Thiopurine methyl-transferase)՝ թիոպուրին մեթիլտրանսֆերազ

6MP (6-mercaptopurine)՝ 6-մերկապտոպուրին

NASPGHAN (North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)՝ Մանկական գաստրոէնտերոլոգիայի, հեպատոլոգիայի և նուտրիցիոլոգիայի հյուսիս ամերիկյան ասոցիացիա

HSTCL (Hepatosplenic T-cell lymphoma)՝ հեպատոսպլենիկ T-բջջային լիմֆոմա

MTX (Methotrexate)՝ Մետոտրեքսատ

PPD (Purified protein derivative)՝ սպիտակուցի մաքրեցված արտազատուկ

ADA (Adalimumab)՝ Ադալիմումաբ

BSPGHAN (British Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)՝

Մանկական գաստրոէնտերոլոգիայի, հեպատոլոգիայի և նուտրիցիոլոգիայի
Բրիտանական ասոցացիա

ՍԻՌ՝ Սուր ինֆուզիոն ռեակցիաներ

ANA (Anti-nuclear antibodies)՝ հականուկլեար հակամարմիններ

5-ASA (5-aminosalicylic acid)՝ 5-ամինասալիցիլաթթու

MRE (Magnited resonance enterography)՝ մագնիսառեզոնանսային էնտերոգրաֆիա

EL (evidence level)՝ ապացուցողական մակարդակ

1. Նախաբան

Երեխաների մոտ Կրոնի հիվանդության տարածվածությունն աճում է ամբողջ աշխարհում, 2.5-ից մինչև 11.4 100000 բնակչության հաշվով [1], գնահատված տարածվածությունը 58/100,000 է [2]: Մանկական սկզբով ԿՀ –ի դեպքում գենետիկ բաղադրիչը շատ ավելի գերիշխող է և, հետևաբար, ընտանիքում կրկնելիությունը ավելի հաճախ է հանդիպում, քան մեծահասակների մոտ [3,4]: Մանկությունը դինամիկ ֆիզիկական փոփոխությունների, ոսկրային կուտակման և աճի, ինչպես նաև էմոցիոնալ հասունության ժամանակահատված է: Մանկական Աղիների Բորբոքային Հիվանդությունները (IBD) նաև ավելի ընդգրկուն (էքստենսիվ) են և ասոցացվում են հիվանդության ավելի ագրեսիվ ընթացքի հետ, ներառյալ հիվանդության տարածման նկատմամբ ավելի բարձր հակվածությամբ և վաղ իմունոմոդուլյացիայի անհրաժեշտությամբ [5-7]: Բարդացած ԿՀ (օր. խուլակներ, ստրիկտուրաներ) զարգացման գումարային ռիսկը նույնն է ինչ մեծահասակների մոտ , բայց հաշվի առնելով վաղ սկզբով հիվանդության առանձնահատկությունը, երեխաներն ավելի հաճախ են ենթարկվում վիրաբուժական միջամտության վաղ դեռահասության ընթացքում: 30 տարեկան

հասակում վիրաբուժական ռեզեկցիայի ռիսկը մանկական և մեծահասակ տարիքում սկսած ԿՀ դեպքում համապատասխանաբար $48 \pm 5\%$ և $14 \pm 2\%$ է : Կլինիկական հետազոտությունների ընթացքում նոր դեղորայքների զարգացումը կարող է բնական ընթացքը փոխելու ներուժ ունենալ, բայց այն կապված է մեծ ծախսերի և լրացուցիչ տոքսիկության հետ [7]: Ապացուցողական հիմքով կոնսենսուսի Խորհուրդները կարող են ծառայել որպես ուղեցույց այն բժիշկների համար, որոնք գործ ունեն այս խոցելի և բարդ պոպուլյացիայի հետ: Այս ուղեցույցի նպատակը կայանում է առկա ապացույցների համակողմանի վերանայման, ԿՀ ունեցող երեխաների և դեռահասների դեղորայքային բուժման և երկարատև կառավարման վերաբերյալ ուղեցույցների , ներառյալ՝ տարբեր կլինիկական սցենարների դեպքում օգուտ-ռիսկ վերլուծության համաձայն անհատականացված բուժման ալգորիթմների ստեղծման մեջ: Ուղեցույցները նախատեսված են օգնելու և օժանդակելու նման երեխաների և դեռահասների վարման փորձ ունեցող մանկական գաստրոէնտերոլոգներին:

2. Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Մանկական բժիշկների հայկական ասոցիացիայի մանկական գաստրոէնտերոլոգների աշխատանքային խումբի կողմից: Փաստաթղթի հիմք է հանդիսացել Եվրոպական մանկական գաստրոէնտերոլոգների, հեպատոլոգների և նուտրիցիոլոգների ասոցիացիայի վերանայված ԿՀ ունեցող երեխաների և դեռահասների դեղորայքային բուժման և երկարատև կառավարման վերաբերյալ ուղեցույցները, ներառյալ անհատականացված բուժման ալգորիթմները, տարբեր կլինիկական սցենարների դեպքում՝ օգուտ-ռիսկ վերլուծության համաձայն (Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease, Journal of Crohn's and Colitis (2014), 1179–1207): Տեղեկատվության հավաքագրման մարտավարությունը ընդգրկել է բանալի բառերի օգնությամբ իրականացվող բազմաբնագավառ որոնում MEDLINE, PubMed, Cochrane library, National Guideline Clearinghouse և UpToDate շտեմարաններում: Որոնման ժամանակային շրջանակն է՝ 2010 – 2017թթ.: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել

են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ապացուցողական բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն, պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկում (ՊԲՎՓ), ցանկացած խոհուրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն, ապացույցների ուժի և որակի գնահատականներ և այլ), ազգային կամ Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս սկզբնաղբյուր հանդիսացող փաստաթղթում հիմք է ընդունվել Օքսֆորդի Ապացուցողական բժշկության կենտրոնի ապացույցների դասակարգման 2011թվ համակարգը (Oxford (UK) CEBM Levels of Evidence) (մանրամասները տես՝ Հավելված 1.):

Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման բացակայության վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Մանկական գաստրոէնտերոլոգների աշխատանքային խմբի կողմից (արձանագրությունը կցվում է): Ուղեցույցը նախատեսված է մանկական գաստրոէնտերոլոգների, մանկաբույժների, ընտանեկան բժիշկների, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

3. Բուժման նպատակները

Մանկական ԿՀ –ի բուժման նպատակները ավանդաբար ուղղված են եղել ախտանիշների թեթևացմանը ,աճի օպտիմալացմանը և կյանքի որակի բարելավմանը, միաժամանակ նվազեցնելով դեղորայքի տոքսիկությունը: Կան պատկերացումներ այն մասին , որ լրծաթադանթի ապաքինման վերաբերյալ ձեռքբերումները պոտենցիալ ունեն փոխելու հիվանդության բնական ընթացքը և իջեցնելու վիրահատական միջամտության անհրաժեշտությունը,և բերել «խորը ռեմիսիայի» (այն է լրծաթադանթի վերականգնման), որը համդիսանում է

հետաքրքրության կենտրոնը, որպես բուժման թիրախ: Բիոլոգիական և իմունոմոդուլյատոր ազեներտներով վաղ բուժումը բարելավում է լ/թ-ի ապաքինման տեմպերը և կլինիկական ռեմիսիան մեծահասակների մոտ , և կան առաջին վկայությունները, նաև՝ մանկական սկզբով ԿՀ հիվանդների մոտ [8-10]: Ըստ ֆրանսիական GETAID համեմատական հետազոտության [11], մեծահասակ տարիքում սկսած ԿՀ –ով 51 հիվանդների մոտ լ/թ-ի ապքինմանը հասել են 2/18 (11%) Մետոտրեքսատով, 9/18(50%)-ի դեպքում՝ Ազաթիոպրինով, և 9/15(60%) դեպքում Ինֆլիքսիմաբով բուժման դեպքում [12]:

ԿՀ վաղ փուլում Ինֆլիքսիմաբով լ/թ-ի ամբողջական ապաքինման ինդուկցիան կանխատեսում է բավարար կլինիկական ռեմիսիա և առանց ստերոիդի ռեմիսիան մեծահասակների մոտ [13]: Այնուամենայնիվ, թիրախային ռազմավարության վերաբերյալ ռիսկերը և առավելությունները, երբ հիվանդները ռեմիսիայի մեջ են, դեռևս հակասական են , և ապացույցները, որոնց վրա հիմնված են դեղորայքային բուժման էսկալացիան (ուժեղացումը) ցածր ռիսկով հիվանդների մոտ թիրախին հասնելու համար, ինչպես նաև, վաղ ագրեսիվ իմունոթերապիայի համար հիվանդների ընտրությունը իրենից դժվարություն է ներկայացնում: Ավելին , լորձաթաղանթի ապաքինման անհրաժեշտ մակարդակը և տրանսմուրալ ապաքինման անհրաժեշտ խորությունը դեռևս պարզ չեն: Մանակական մագնիսա-ռեզոնանսային տոմոգրաֆիայի վրա հիմնված բորբոքման և վնասման գնահատման միավորները, որոնք համանման են մեծահասակ տարիքում սկսած ԿՀ MaRIA և Lemann միավորներին, գտնվում են մշակման փուլում, և հնարավորություն են տալիս գնահատել ավելին, քան պարզապես լորձաթաղանթի ապաքինումը [14-15]: Լորձաթաղանթի ապաքինման ոչ ինվազիվ բիոմարկերները, ինչպիսիք են ֆեկալ կալպրոտեկտինը , հատկապես օգտակար են երեխաների համար , որպես ինտեստինալ բորբոքման լուծման կամ կրկնության մոնիտորինգի միջոց [16], բայց վերջնական արժեքը, որը յուրաքանչյուր դեպքում պետք է հրահրի վարման փափոխությունը, դեռևս սահմանված չէ: Կյանքի որակի բարելավումը ԿՀ վարման ժամանակ ևս մեկ կարևոր արդյունք է , հատկապես երեխաների համար, բայց սովորաբար կյանքի որակը բարձրանում է , քանի դեռ բորբոքային հիվանդությունը

գտնվում է կոնտրոլի տակ [17]: Մանկական տարիքից սկսած ԿՀ –ով պրեպուբերտատ տարիքի հիվանդների մոտ գծային աճի դանդաղումը յուրահատուկ առանձնահատկություն է ,և հիմնականում՝ քրոնիկ բորբոքման հետևանք է: Ոսկրային զանգվածի գազաթնակետը, որին հասնում են ուշ դեռահասության շրջանում , գործում է որպես «ոսկրի բանկ» ամբողջ կյանքի համար, և ԿՀ –ով երեխաների մոտավորապես կեսի մոտ, հատկապես թերսնուցված հիվանդների մոտ , այն նվազած է [18]: Աճը և ոսկրային խտության վերականգնումը կարող են դիտարկվել որպես հիվանդության կոնտրոլի և հաջողված ամբողջական բուժման նշան , բայց դրան միշտ չէ,որ հասնում են , չնայած իմունոմոդուլյատորների և բիոլոգիական ագենտների վաղ ներմուծմանը : Բորբոքման , գծային աճի և ոսկրային առողջության վերահսկման ձախողումը կարող է հանգեցնել նրան , որ երեխաները չեն հասնում իրենց աճի գենետիկական պոտենցիալին, և ունեն կոտրվացքների

	ավելի	բարձր	ռիսկ:
--	-------	-------	-------

Չնայած կան շատ փաստարկներ լ/թ-ի վերականգնման նպատակով իմունոմոդուլյատորային և բիոլոգիական բուժման վաղ ներմուծման օգտին [19], իդեալական թեկնածուների ընտրությունը, որոնք ունեն հիվանդության վատ ելքի բարձր ռիսկ, պետք է կախված լինի կանխատեսող գործոններից[20-21]: Մեծահասակների մոտ այդ կանխատեսող փոփոխականները ներառում են ` 40 տարեկանից ցածր տարիքը, տարածուն (էքստենսիվ) հիվանդությունը, պերիանալ ախտահարումը, ծխելը և կորտիկոստերոիդների օգտագործումը [22]: Ախտորոշման կամ ռեցիդիվի ժամանակ խորը խոցերի առկայությունը կարող է լինել ռիսկի գործոն [23], բայց սա չի ակնարկվել այլ հետազոտություններում: Մեծ կոհորտային GETAID հետազոտությունը՝ կրտսեր տարիքը, գաստրոինտեստինալ տրակտի վերին և ռեկտալ հատվածի ներգրավումը (բայց ոչ հաստ աղիքի կամ զստաղիքի), կամ պենետրացնող հիվանդությունը առանձնացնում է որպես վատ կանխատեսող գործոններ հիվանդության 15 տարիների ընթացքում, մինչդեռ բարձր կրթվածությունը պաշտպանող գործոն է [24]: Վերը թվարկված գործոնների մեծամասնությունը տեղին չէ երեխաների համար ,որոնց դեպքում միայն տարիքը ընդգրկում է նրանց բարձր ռիսկի խմբում: Ավելին, ծխելը չի վերաբերվում շատ փոքր

երեխաներին և նրանցից շատերը ունեն տարածուն և վերին գաստրոինտեստինալ տրակտի ընդգրկումով հիվանդություն, որը պետք է բուժել բացառապես էնտերալ սնուցումով (ԲԷՍ) :

ESPGHAN –ի PortoIBD աշխատանքային խմբի ընթացիկ հետազոտությունները , և Կրոնի և Կոլիտի Ամերիկյան Հիմնադրամի (Crohn's and Colitis Foundation of American) հովանավորած RISK հետազոտությունը ուղղված են հաստատելու կանխատեսման ավելի ճշգրիտ միջոցներ երեխաների համար:Մինչ դրանք հասանելի կլինեն, վատ ելքի պոտենցիալ կանխատեսող կարող են հանդիսանալ հետևյալ գործոնները `

- էնդոսկոպիկ խորը հաստ աղիքային խոցավորումը
- ծանր կայուն հիվանդությունը , չնայած համապատասխան ինդուկցիոն բուժման
- տարածուն (պանէնտերիկ) հիվանդությունը
- արտայատված աճի հապաղումը $>N-2.5$ ($-2.5 Z$ միավորի բարձրություն),
- ծանր օստեոպորոզ
- հիվանդության սկզբից թափածակող (պենետրացնող) կամ ստրիկտուրացնող հիվանդություն (B2 և/կամ B3 հիվանդության վարքագիծ) [25, 26]
- ծանր պերիանալ հիվանդություն

Այս գործոնները,որոնք վկայում են վատ ելքի մասին, պետք է հանգեցնեն բուժման օպտիմալացման այնպիսի ազենտներով,որոնք կարող են փոխել հիվանդության բնական ընթացքը,ներառյալ իմունոմոդուլյատորները և բիոլոգիական ազենտները,կամ համապատասխան դեպքերում վիրաբուժական մասնահատումը (ռեզեկցիա): Հավանական է ,որ որքան շատ են կանխատեսող գործոնները և որքան բարձր է դրանց ծանրությունը,այնքան մեծ է վատ ելքի հավանականությունը : Տարբեր հետազոտությունների ընթացքում հայտնաբերված կանխատեսող գործոնների բազմազանությունը մինչ օրս անհնարին է դարձնում հստակ չափորոշիչների սահմանումը, որը կարող էր լիազորել բուժման ուժեղացումը(էսկալացիան) : Այդուհանդերձ, վերոհիշյալ կանխատեսող փոփոխականները բժշկի

կողմից պետք է համարվեն որպես ամբողջություն ,անհատական հիմունքներով, հաշվի առնելով տարբեր կլինիկական դեպքերի առկայությունը:

2. Ռեմիսիայի ինդուկցիան

2.1. Սննդային թերապիա

խորհուրդ 1

Քացառապես էստերալ սնուցումը խորհուրդ է տրվում որպես առաջին գծի թերապիա ակտիվ լյումինալ(բարակ աղիքային) ԿՀ ունեցող երեխաների մոտ ռեմիսիան դրդելու համար [EL1]:

խորհուրդ 2

Մասնակի էստերալ սնուցումը չպետք է օգտագործվի ռեմիսիան դրդելու նպատակով [EL2]:

Գործնական կետեր`

1. L/թ-ի ապաքինման, ոսկրային հյուսվածքի միներալային խտության վերականգնման, աճի լավացման նպատակով, քացառապես էստերալ սնուցումը պետք է գերադասվի կորտիկոստերոիդներից, այն բոլոր երեխաների համար, որոնք ունեն բորբոքային լումինալ հիվանդություն , ներառյալ հաստ աղիքային ընդգրկումը : Սակայն չկան հստակ տվյալներ ծանր իզոլացված պանկոլիտի ձևով դրսևորված Կրոնի հիվանդության դեպքում քացառապես էստերալ սնուցման արդյունավետության մասին: Նաև չկան տվյալներ իզոլացված օրալ կամ պերիանալ հիվանդության դեպքում քացառապես էստերալ սնուցման օգտագործման վերաբերյալ:

2. Որպես ինդուկցիոն թերապիա, քացառապես էստերալ սնուցման տևողությունը սովորաբար 6-8 շաբաթ է:

3. Սնուցումը պետք է իրականացվի բերանացի , օգտագործելով լիարժեք սպիտակուցային ֆորմուլա: Էլեմենտալ սնուցումը պետք է օգտագործվի միայն հատուկ բժշկական ցուցումների դեպքում (օր. կովի կաթի սպիտակուցի նկատմամբ

ալերգիա); Ադեկվատ բերանացի ընդունման ձախողման դեպքում կարող է օգտագործվել նազոգաստրալ խողովակ, բայց յուրաքանչյուր դեպքում պետք է հաշվի առնել կյանքի որակը և անհատապես հաշվեկշռել ալտերնատիվ բուժման ընտրությունը:

4. Եթե բացառապես էնտերալ սնուցումը չի դրդել կլինիկական պատասխան 2 շաբաթվա ընթացքում, ապա պետք է մտածել այլընտրանքային բուժման մասին:

5. Չկան ապացույցներ բացառապես էնտերալ սնուցման վերջում նորմալ սննդի վերաներմուծումը ուղղորդելու վերաբերյալ:

Կոնսենսուսը առաջարկում է սննդի աստիճանական վերաներմուծում ֆորմուլայի ծավալի միաժամանակյա իջեցումով յուրաքանչյուր 2-3 օրը, 2-3 շաբաթվա ընթացքում:

2.1.1. Բացառապես էնտերալ սնուցման արդյունավետությունը

Մինչ օրս , ԿՀ-ով երեխաների մոտ չի իրականացվել հեղուկ ֆորմուլայով բացառապես էնտերալ սնուցման վերաբերյալ ոչ մի պլացեբո վերահսկվող ռանդոմիզացված հետազոտություն, բայց առկա են մի շարք ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություններ, որտեղ բացառապես էնտերալ սնուցումը համեմատվում է ստանդարտ բուժման հետ : Դրանք ամփոփված են 3 մետաանալիզներում [27-29]: Ընդհանուր համակցված ռեմիսիայի հաճախությունը պեդիատրիկ ԿՀ դեպքում 73% է (հարաբերական ռիսկը (RR) 0.95, 95% վստահելիության ինտերվալ (CI) 0.67–1.34 [28] և RR 0.97, 95% CI 0.7–1.4 [29]): Ամենավերջին մետա անալիզում ,7 ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություններ (2 ոչ գրախոսվող հետազոտություններ), որտեղ ներառված էին ընդհանուր առմամբ 204 մասնակից, (100-ը կորտիկոստերոիդային խմբում, 104-ը էնտերալ սնուցման խմբում, տարիքը՝ 4-18.6 տարեկան), համեմատել են էլեմենտալ [30-32], մասնակի էլեմենտալ [33-34] կամ պոլիմերային հեղուկով սննդակարգը կորտիկոստերոիդային թերապիայի հետ [35-36]: Կար զգալի հետերոգենություն կապված բուժման տևողության (տատանվում էր 3ից 10 շաբաթ), հիվանդության տեղակայման և տևողության (նոր սկիզբ կամ ռեցիդիվող հիվանդություն) հետ,

կամ՝ պայմանավորված բուժմամբ: Սակայն, ընդհանուր առմամբ, եզրակացությունն այն էր, որ պեդիատրիկ ԿՀ դեպքում բացառապես էնտերալ սնուցումումը ի համեմատ կորտիկոստերոիդների, ունի ռեմիսիայի դրդման հավասարազոր ազդեցություն:

Այդ ժամանակվանից ի վեր, հրատարակվել են հետագա պեդիատրիկ ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություններ [37], ինչպես նաև հետերոգեն բաց հետազոտություններ [38, 39]: Հրատարակված հետազոտությունների ճնշող մեծամասնությունը օժանդակում են բացառապես էնտերալ սնուցումը, որպես ԿՀ ռեմիսիան դրդող բուժում, որը արտահայտվում է կլինիկական և բիոքիմիական պատասխանով ,և նկատվում է ԲԷՍ սկսելուց հետո ընդամենը մի քանի օրվա ընթացքում [40, 41]: 2 մեծ միակենտրոն կոհորտային հետազոտություններ, որոնք պարունակում են ավելի քան 100 մասնակից, հաստատում են մոտավորապես 80% բուժման արդյունավետություն [42, 43]: Մեկ ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություն ցույց է տվել բացառապես էնտերալ սնուցման առավելությունը մասնակի էնտերալ սնուցման դեպքում դրդած ռեմիսիայի հաճախականության նկատմամբ, օգտագործելով մանկական Կրոնի հիվանդության ակտիվության ինդեքսը (PCDAI), որպես ելքի գնահատման միջոց 6 շաբաթում (10/24[42%]vs.4/26[15%], $p = 0.035$) [44].

2.1.2. Բուժման եղանակները

Ըստ ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտությունների [37, 45-47], երեխաների մոտ իրականացված label հետազոտությունների [48] և մեծահասակների մոտ իրականացված մետա-անալիզի տվյալների [27], սպիտակուցի սննդային աղբյուրը (պոլիմերային ֆորմուլաները ի համեմատ էլեմենտալի) ազդեցություն չունի արդյունավետության վրա: Ավելին, պոլիմերային սնուցումը ավելի լավ է հանդուրժվում, ավելի շահութաբեր է, և ավելի քիչ դեպքերում է պահանջում նազոգաստրալ սնուցում [43, 48]: Բերանացի բացառապես էնտերալ սնուցումը թվում է նույնքան արդյունավետ, որքան շարունակական նազոգաստրալ խողովակով սնուցումը [43]: Բացի այդ, չնայած բացառապես էնտերալ սնուցումը ԿՀ

երեխաների մոտ ցույց է տվել կյանքի որակի բարձրացում [49-50], նազոգաստրալ խողովակի օգտագործումը կարող է նվազեցնել այդ բարելավումը որոշ հիվանդների մոտ: Այդ պատճառով, հիվանդներն ի սկզբանե պետք է ստանան օրալ սնուցում պոլիմերային ֆորմուլայով, և պետք է բուժվեն նազոգաստրալ զոնդով, միայն եթե ի վիճակի չեն հասնել համարժեք կալորիաների ընդունման՝ օրվա կալորիական պահանջի մոտավորապես 120% [51]: Չկան հակասական հետազոտություններ, որոնք գնահատում են բացառապես էնտերալ սնուցումով բուժման նախընտրելի կամ օպտիմալ տևողությունը, կլինիկական հետազոտություններում այդ միջակայքը տատանվում է 2-ից 12 շաբաթ, առավել օգտագործելով 6-8 շաբաթ միջակայքը [52]:

2.1.3. Արդյունավետությունը ըստ հիվանդության տեղակայման և ընթացքի

Պատմականորեն, բացառապես էնտերալ սնուցումը համարվել է ավելի արդյունավետ բարակ աղիքային ախտահարումով հիվանդների մոտ քանի որ հետազոտությունները ցույց էին տվել զստաղու և հաստ աղու լորձաթաղանթների միջև ապաքինման տարբեր տեմպեր [53, 54]: Այնուամենայնիվ, շատ այլ հետազոտություններ և Cochrane մետա-անալիզը աջակցում են բացառապես էնտերալ սնուցումը լյումինալ հիվանդություն ունեցող բոլոր հիվանդների մոտ ռեմիսիան դրդելու համար, անկախ բորբոքման տեղակայումից [27, 42, 43, 55, 56]: Հետազոտությունների տվյալները, որոնք հստակորեն գնահատել են իզոլացված հաստ աղիքային ախտահարումով հիվանդներին, չեն նշում ռեմիսիայի հաճախության տարբերություններ՝ կապված հիվանդության տեղակայման հետ: Այդուհանդերձ, այս հետազոտությունը ներառում է հաստ աղիքային ներգրավմամբ բազմազան հիվանդների և հնարավոր չէր լիովին պարզաբանել, արդյոք բացառապես էնտերալ սնուցումը այնքան արդյունավետ է ,որքան կորտիկոստերոիդները, նաև իզոլացված ծանր Կրոնի կոլիտի դեպքում: Մինչ օրս չկան տվյալներ օժանդակելու բացառապես էնտերալ սնուցման օգտագործումը ակտիվ արթրիտի, այլ արտաաղիքային դրսևորումների և պենետրացնող (թափածակող) հիվանդության ժամանակ:

2.1.4. Բացառապես էնտերալ սնուցում և լ/թի ապաքինումը

Ըստ 6 հետազոտությունների տվյալների, բացառապես էնտերալ սնուցմամբ բուժված երեխաների մոտ լ/թ-ի ապաքինումը կազմում է 19%-ից 75% [36,43,49,53,57,58]: Լ/թ-ի ապաքինման սահմանումների տարբերությունները սահմանափակում են արդյունքների ամփոփման հնարավորությունը: Միակ ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտությունը, որը ներառում է լ/թ-ի ապաքինման բարելավումը որպես ԲԷՍ, համեմատած կորտիկոստերոիդների բուժման արդյունքի հետ ,ցույց է տվել 10 շաբաթ տևողությամբ ԲԷՍ-ի հստակ գերազանցությունը՝ համապատասխանաբար 74% ընդդեմ 33% [36]:

ԲԷՍ –ից հետո ռեմիսիայի տևողության վերաբերյալ տվյալները գրականության մեջ հակասական են, ըստ որոշ հետազոտությունների այն կարճատև է [30, 32], իսկ ըստ որոշների՝ ռեցիդիվների միջև ինտերվալը ավելի մեծ է, համեմատած կորտիկոստերոիդների հետ [57]: ԲԷՍ –ից 10 ամիս անց, հիվանդների 39% -ի մոտ դիտվում է ռեցիդիվ [53]: Ըստ վերջին հետազոտությունների շարքերի , ԲԷՍ-ից 6 շաբաթ անց ,պոլիմերային սննդակարգով հիվանդների 1/3 –ի մոտ ռեմիսիան պահպանվում է 2 տարի [59] և ռեցիդիվի առաջացման միջին օրը 162 օրն է (սահմանները 53-301 օր) [37]:

2.2. Կորտիկոստերոիդներ

խորհուրդ 3

Օրալ կորտիկոստերոիդները խորհուրդ են տրվում միջինից ծանր,ակտիվ լյումինալ ԿՀ ունեցող երեխաների մոտ ռեմիսիան ինդուկցելու համար, եթե ԲԷՍ-ը տարբերակ չէ [EL2 (Pediatrics), EL1 (Adults)]

խորհուրդ 4

Միջինից ծանր ռետրոիլիեոցեկալ ԿՀ –ով երեխաների մոտ Բուդեսոնիդը կարող է օգտագործվել ռեմիսիայի ինդուկցման համար, որպես համակարգային կորտիկոստերոիդների այլընտրանք [EL2 (Pediatrics) EL2 (Adults)]:

խորհուրդ 5

Կորտիկոստերոիդները չպետք է օգտագործվեն որպես պահպանողական թերապիա (EL4):

Գործնական կետեր

1.Օրալ պրեդնիզոն/պրեդնիզոլոնի (կամ համարժեք) խորհուրդ տրվող դեղաչափը մանկական ակտիվ ԿՀ ժամանակ երեխաների մեծամասնության մոտ կազմում է 1մգ/կգ օրը մեկ անգամ (առավելագույնը 40մգ/օր) :Դեղաչափի կարող է բարձրացվել 1.5 մգ/կգ մինչև առավելագույն 60մգ/օրը ,եթե պատասխանը անբավարար է :

2.Երբ օրալ կորտիկոստերոիդների ընդունումը ձախողվում է ,ն/ե կորտիկոստերոիդները կարող են լավացնել արդյունավետությունը որոշ հիվանդների մոտ :

3.Բուդեսոնիդի սկզբնական դեղաչափը 9մգ է,դեղաչափի բարձրացումը 12 մգ երեխաների մոտ կարող է օգտագործվել առաջին 4 շաբաթում ռեմիսիայի դրդման նպատակով: Բուդեսոնիդի դեղաչափը կարելի ի իջեցնել 10-12 շաբաթում :

4.Ստերոիդի իջեցման սխեման ներկայացված է մանկական ԽԿ ուղեցույցներում, և պետք է օգտագործվի նաև ԿՀ դեպքում (աղյուսակ 1); աղյուսակը հիմնված է ընդհանուր փորձի և կոնսենսուսի վրա [60]:

Աղյուսակ1 Ստերոիդի դեղաչափի աստիճանական իջեցումը ինտուկցիայի ժամանակ

շաբաթ1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
40	40	30	30	25	25	20	15	10	5	0
35	35	30	30	25	20	15	15	10	5	0
30	30	30	25	20	15	15	10	10	5	0
25	25	25	20	20	15	15	10	5	5	0
20	20	20	15	15	12.5	10	7.5	5	2.5	0
15	15	15	12.5	10	10	7.5	7.5	5	2.5	0

2.2.1. Կորտիկոստերոիդների արդյունավետությունը

Դեռևս կան մի քանի հետազոտություններ, որոնք հայտնում են մանկական Աղիների բորբոքային հիվանդությունների(ԱԲՀ) դեպքում կերտիկոստերոիդների օգտագործման մասին, բուժման ստրատեգիաները երեխաների մոտ հիմնականում էքստարապոլյացվում են (տարածվում են) ելնելով մեծահասակների փորձից [39, 61]: 2 պեդիատրիկ ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություններ [62, 63] համեմատել են պրեդնիզոնը բուդեսոնիդի նկատմամբ և մեկը [64] համեմատել է պրեդնիզոնը պրեդնիզոն գումարած 6-մերկապտոպուրինի(ՄՊ) հետ , նոր ավստրոռզված ԿՀ-ով երեխաների մոտ : Ի լրացում, մանկական ԱԲՀ-ռեգիստրները և դեմոգրաֆիկ հետազոտությունները մեծ ավանդ են ներդրել լրացուցիչ տվյալների վերաբերյալ: 30 օր տևողությամբ ռեմիսիայի հաճախությունը պրեդնիզոնի համար պեդիատրիկ հետազոտություններում կազմում է 57% [63], 79% [64] ռանդոմիզացված հետազոտություններում և 62% դեմոգրաֆիկ հետազոտություններում [65]: Հետազոտություններում օգտագործված դեղաչափի իջեցման ժամանակահատվածը կազմում է ավելի քան 8-12 շաբաթ [62, 64]: Կլինիկական պրակտիկայում , կորտիկոստերոիդների ներմուծումը կամ հանումը ստանդարտացված չէ և որոշվում է բժշկի փորձով [39, 60, 66]:

Միանվագ ընդհանուր օրալ դեղաչափի ընդունումը առավոտյան իջեցնում է պոտենցիալ վատ ազդեցությունը աճի վրա [67]: Ն/ե կորտիկոստերոիդների օգտագործումը սահմանափակ է՝օգտագործվում է ծանր,ակտիվ հիվանդության դեպքում [68, 39, 69]:

2.2.2. Կորտիկոստերոիդները և լ/թ-ի ապաքինումը

Կլինիկական պատասխանը չի կորելացվում էնդոսկոպիկ լավացման հետ և մանկական ԿՀ [70] հիվանդների մոտ էնդոսկոպիկ պատասխանը կորտիկոստերոիդներին գնահատվել է միայն 2 հետազոտություններում ` Berni Canani -ին [57] ցույց է տվել էնդոսկոպիկ լավացում 10-ից 4 հիվանդների մոտ , բայց լ/թ-ի ապաքինում բուժումից 8 շաբաթ անց չի նկատվել ոչ ոքի մոտ: Ըստ Borrelli et al-ի [36] հետազոտության՝10 շաբաթ կորտիկոստերոիդների ընդունման պայմաններում լ/թ-ի մասնակի ապաքինում դիտվել է 18 հիվանդներից 6 -ի մոտ:

Նույնն է մեծահասակների մոտ , լ/թ-ի ապաքինումը ներկայացվում է գլյուկոկորտիկոիդներով բուժվող ԿՀ –ով հիվանդների 25% և 29% -ի մոտ, որոնց մոտ կլինիկական ռեմիսիան սկսվել է համապատասխանաբար 7 և 9 շաբաթներում [70, 71]: Ըստ մեկ տարվա հետազոտությունների տվյալների, լիարժեք կամ ոչ լիարժեք էնդոսկոպիկ ապաքինման հասել են միայն բուդեսոնիդ ստացողների 24% ը ի համեմատ ազաթիոպրին ստացողների, որոնց մոտ նույն ցուցանիշը 83% է [72]:

2.2.3. Բուժման փարբերակները և արդյունավետությունը կախված հիվանդության տեղակայումից և ընթացքից

Ինչպես մեծահասակների մոտ, պեդիատրիկ հիվանդների մոտ ևս հիվանդության ֆենոտիպը կամ տեղակայումը, ըստ երևույթին, չի որոշում կորտիկոստերոիդների նկատմամբ պատասխանը [65, 73-75]: Սակայն միջինից թեթև ակտիվությամբ զստադիքային հիվանդությունով հիվանդների մոտ (կամ վերել հաստադիքային հիվանդության դեպքում), բուդեսոնիդ կարող է հանդիսանալ որպես պրեդնիզոնի այլընտրանքային բուժում [63, 76, 62, 77, 78]: Օրալ բուդեսոնիդի 2 դեղաձևերը, pH-կախված (Budenofalk®) [78, 79] և վերահսկվող իլեալ արտազատումով ռեալիսե (Entocort®) ունեն բարձր տեղային գլյուկոկորտիկոիդային ակտիվություն , ցածր համակարգային կենսամատչելիությամբ (10%)։ Levine –ի հետազոտության մեջ ընդգրկվել են լյարդային ծնկից պրոքսիմալ տեղակայված հաստ աղու բորբոքմամբ հիվանդներ: 2 պեդիատրիկ հետազոտություններում 8 շաբաթվա ընթացքում ռեմիսիայի դրդման արդյունավետությունը տատանվում է 42% -ից [63] 55% [62], զգալիորեն ավելի ցածր քան պրեդնիզոնի դեպքում, բայց ավելի քիչ կողմնակի երևույթներով : Levine et al [80] դիտարկողական հետազոտությունը հայտնում է ավելի լավ 7 շաբաթ ռեմիսիայի և պատասխանի մասին 12 մգ դեզաչափով, ի համեմատ ստանդարտ 9 մգ դեզաչափի (66% և 74% ընդդեմ 42% և 51%, համապատասխանաբար) 7 շաբաթվա ընթացքում : Դիստալ հաստ աղիքային հիվանդության դեպքում, ստերոիդային հիմքով հոգնաները կարող են օգտագործվել, ինչպես մեծահասակ հիվանդների մոտ [81]: Բուդեսոնիդի դեզաչափը պետք է համապատասխանեցվի փոքր երեխաների տարիքին և քաշին :

Չկան ապացուցողական հիմքով հետազոտություններ օրալ կորտիկոստերոիդների հանման համար,բայց ըստ ընդհանուր պրակտիկայի դեղաչափը իջեցվում է 2-4 շաբաթ սկզբնական ներմուծման շրջանից հետո 7-10 օր ինտերվալներով [64, 60]: Կորտիկոստերոիդներով պահպանողական ռեմիսիան խորհուրդ չի տրվում և ստերոիդ –խնայող ստրատեգիան պարտադիր է ստերոիդային կախվածության դեպքերում [62, 75]:

2.2.4. Ստերոիդների անվտանգությունը և կողմնակի երևույթները

Ինչ վերաբերվում է կողմնակի երևույթներին ,մակերիկամի ընկճումը կարող է դիտվել ավելի վաղ,քան բուժումը սկսելուց 1 շաբաթ անց [82]: Կողմնակի երևույթների ռիսկը կախված է դեղաչափից և բուժման տևողությունից [83], բայց զգայունությունը անհատների մոտ կարող է մեծապես տարբերվել: Կողմնակի երևույթները ավելի հազվադեպ են, բայց դեռ կարող է դիտվել բուդեսոնիդ ստացող երեխաների մոտ, ի համեմատ պրեդնիզոնի [63, 62]: Ցավոք, դեռևս չկա որևէ հասանելի բիոմարկեր, կողմնակի երևույթների զարգացման ռիսկը կանխատեսելու համար [84, 85, 66, 86]: ԿՀ-ով երեխաների բուժման համար կորտիկոստերոիդների օգտագործման հիմնական խնդիրը աճի դանդաղեցումն է: Հետևաբար, հասանելիության դեպքում, ստերոիդ –խուսափողական կամ խնայող բուժման ստրատեգիան նախընտրելի է:

2.3. Հակաբիոտիկներ

Խորհուրդ 6

Հակաբիոտիկները, ինչպիսին են Մետրոնիդազոլը կամ Ցիպրոֆլոքսացինը , խորհուրդ են տրվում պերիանալ խուղակային հիվանդության բուժման համար (EL3(պեդիատրիկ) , EL1(մեծահասակներ):

Խորհուրդ 7

Ավելի ծանր պերիանալ խուղակային հիվանդության դեպքում,հակաբիոտիկները պետք է կիրառվեն որպես ադյուվանտ (EL3):

Գործնական կետեր

1. Պերիանալ հիվանդության դեպքում, մետրոնիդազոլ/ցիպրոֆլոքսացին –ի հիմքով բուժումը ունի լավ կարճատև պատասխան և կարող է կամուրջ հանդիսանալ իմունոսուպրեսիվ բուժման համար :

2. Սովորական ամենօրյա դեղաչափը մետրոնիդազոլի համար 10-20մգ/կգ է, և ցիպրոֆլոքսացինի համար 20մգ/կգ :

3. Ազիտրոմիցինը և ռիֆամպիցինը կարող են օգտակար լինել թեթևից միջին աստիճանի լյումինալ պեդիատրիկ ԿՀ –ով երեխաների մոտ ինդուկցիայի դրդման համար :

4. Չկան ապացույցներ անտիմիկոբակտերիալ հակաբիոտիկների կիրառումը խորհուրդ տալու համար :

2.3.1. Հակաբիոտիկների արդյունավետությունը

2.3.1.1. *Թափածակող պենետրացնող հիբվանդություն.* ակտիվ պերիանալ ԿՀ –ի դեպքում հակաբիոտիկների արդյունավետության գնահատման վերաբերյալ առաջին պլացեբո վերահսկվող փորձը ցույց տվեց, որ ռեմիսիան (բոլոր խուլակների փակումը) դիտվում է ցիպրոֆլոքսացինով բուժվող 10 հիվանդներից 3–ի, մետրոնիդազոլով բուժվող 8 հիվանդներից 0-ի և պլացեբո ստացող 7 հիվանդներից 1-ի մոտ 10 շաբաթվա ընթացքում : ($P = 0.41$) [87]: Ըստ 3 հետազոտությունների մետա անալիզները, որոնք ընդգրկում էին ԿՀ պերիանալ խուլակներ ունեցող 123 մեծահասակ հիվանդներ, 88-ը ցույց են տվել վիճակագրորեն զգալի արդյունավետություն խուլակի դրենաժի նվազեցման առումով, օգտագործելով ցիպրոֆլոքսացին կամ մետրոնիդազոլ ($RR = 0.8; 95\%CI = 0.66–0.98$), բուժման անհրաժեշտություն ունեցողների թիվը 5 է ($95\% CI = 3–20$): Մինչև հիմա ոչ մի պեդիատրիկ հետազոտություն չի իրականացվել: ԿՀ դեպքում որովայնային արքցեսի վարումը միայն հակաբիոտիկներով փոքր արքցեսների դեպքում բուժման լավ տարբերակ է, հատկապես նրանց համար, որոնք չունեն ասոցացված խուլակներ և այն դեպքում, երբ արքցեսը առաջանում է իմունոմոդուլյատորով չբուժված հիվանդների մոտ: Մյուս դեպքերում վիրաբուժական

բուժման արդյունքները ավելի լավն են, չնայած միջմաշկային դրենաժի միջոցով որոշ հիվանդների մոտ կարելի է խուսափել վիրահատական բուժումից:

Bermejo et al [89] վերլուծել են ԿՀ-ով որովայնային աբսցեսով 128 մեծահասակ հիվանդների: Ամենամեծ 1 տարի արդյունավետության հասել են վիրահատության միջոցով (91%) համեմատած հակաբիոտիկով մոնոթերապիային (63%) կամ հակաբիոտիկի և պերկուտանեալ (միջմաշկային) դրենաժի զուգակցման (30%): Սկզբնական հակաբակտերիալ թերապիայի ձախողումը կապված է ախտորոշման ժամանակ իմունոմոդուլյատոր թերապիայից, (OR:8.45;95%CI1.16–61.5;P = 0.03), խուղակի առկայությունից (OR 5.43; 95% CI 1.18–24.8; P = 0.02), և աբսցեսի չափերից (OR1.65;95%CI1.07–2.54;P = 0.02):

2.3.1.2. *Լյումինալ հիվանդություն:* Դժբախտաբար, չկան պեդիատրիկ ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություններ ԿՀ-ի ժամանակ լյումինալ բորբոքումը վերահսկելու հակաբիոտիկների ազդեցության վերաբերյալ: Մեծահասակների մոտ խաչաձև հետազոտությունները ցույց չեն տվել մետրոնիդազոլի կլինիկական արդյունավետությունը ի համեմատ սուլֆասալազինի [90] , ակտիվ լյումինալ ԿՀ ունեցող 78 մեծահասակ հիվանդների մոտ (25% ռեմիսիայի հաճախություն յուրաքանչյուր կողմում). Նմանապես, ճշաբաթ տևողությամբ ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտությունում [91] ցիպրոֆլոքսացինը նույնքան արդյունավետ է (56% ռեմիսիա) , որքան մեսալազինը (55%) : Պլացերո-վերահսկվող փորձը հակա - Mycobacterium avium paratuberculosis (MAP) կոկտեյլով (կլարիտրոմիցին, ռիֆաբուտին կլոֆազիմին ընդդեմ պլացերոյի, աստիճանական ստերոիդային պրոտոկոլի հետ միասին) ԿՀ-ով 123 մեծահասակ հիվանդների մոտ ցույց տվեց զգալի տարբերություն հակաբակտերիալ խմբում ի համեմատ պլացերո խմբի (50%; P = .02) : Սակայն, պահպանողական թերապիայի ընթացքում, ռեցիդիվի հաճախությունը հակաբակտերիալ և պլացերո խմբերում համապատասխանաբար կազմում էր 39 ընդդեմ 56% -ի առաջին տարվա ընթացքում, 26 ընդդեմ 43% -ի երկրորդ տարվա ընթացքում, և 59 ընդդեմ 50% 3-րդ տարվա ընթացքում: Հակամիկոբակտերիալ բուժման վերաբերյալ 6 հետազոտությունների մետա անալիզները ցույց են տվել, որ 2 փորձերի ընթացքում

ռեմիսիայի դրդման նպատակով կորտիկոստերոիդների ներառումը ազդել է հիվանդության ընթացքի վրա: Չնայած մետա-անալիզները ցույց են տվել, որ նիտրոիմիդազոլներով կամ կլոֆազիմինով երկարատև բուժումը ունի որոշակի օգուտ ԿՀ-ի ժամանակ ռեմիսիայի պահպանման համար, *Clostridium difficile* ինֆեկցիայի ռիսկը, բակտերիալ ռեզիստենտականության զարգացումը և կողմնակի երևույթները սահմանափակում են դրանց երկարաժամկետ օգտագործումը: Ակտիվ ԿՀ վերաբերյալ վերջին համակարգված դիտարկումները և մետա-անալիզները ներառում են 10 ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություններ (1160 հիվանդներ) [88]: Կար հակաբիոտիկների վիճակագրորեն նշանակալի ազդեցություն, որը գերազանցում է պլացեբոն (RR ռեմիսիայի մեջ չգտնվող ակտիվ ԿՀ = 0.85; 95% CI 0.73–0.99, P = 0.03): Օգտագործվել են տարբեր հակաբիոտիկներ (հակա-տուբերկուլյոզային թերապիա, մակրոլիդներ, ֆլյուրոկվինոլոններ, 5- նիտրոիմիդազոլներ և ռիֆակսիմին) կամ մոնո- կամ էլ զուգակցված բուժման տեսքով: Ռիֆամիցինի ածանցյալները, միայնակ կամ այլ հակաբիոտիկների հետ կոմբինացված, ցույց են տալիս զգալի արդյունավետություն ակտիվ ԿՀ ռեմիսիայի դրդման առումով [88]: Երեխաների մոտ Levine and Turner -ը [94] անցկացրել են ԿՀ-ով 32 երեխաների հետահայաց վերլուծություն, որոնք բուժվել են կոմբինացված ազիթրոմիցինի և մետրոնիդազոլի համանման 8 շաբաթ կուրսով: Ազիթրոմիցինի վրա հիմնված բուժումը կիրառվել է իր ապոպտոզը դրդելու ուժի (Bcl-xL իջեցման կարգավորում down regulation) և բիոթաղանթի և ներքջջային բակտերիայի դեմ արդյունավետության պատճառով: Ազիտրոմիցինը տրվում է 7.5-10 մգ/կգ դեղաչափով, օրական 1 անգամ (առավելագույն դեղաչափը՝ 500 mg), 5 հաջարդական օր / 4 շաբաթվա ընթացքում 1 շաբաթ և հաջորդող 4 շաբաթվա ընթացքում շաբաթական 3 անգամ, մետրոնիդազոլի հետ համատեղ: Բուժումից 8 շաբաթ անց, 32-ից 21 (66%) հիվանդներին մոտ դիտվել է լրիվ կլինիկական ռեմիսիա, և նրանցից 54% ունեին նորմալացված C-ռեկտիվ սպիտակուց: Արդյունավետությունը ավելի բարձր է միջին աստիճանի հիվանդության դեպքում: Աղիների բորբոքային հիվանդություններով 23 երեխաների (12-ը ԿՀ -ով) վերաբերյալ հետահայաց զեկույցը ցույց է տվել, որ

դիֆակսիմինը 10-ից 30մգ/կգ դեղաչափով 4 շաբաթվա ընթացքում բարելավում է ակտանիշները մոտավորապես 12 հիվանդների մոտ (60%) [95]:

3. Պահպանողական բուժում

3.1. Թիոպորիններ

խորհուրդ 8

Թիոպորինները (ազաթիոպրին կամ 6 –մերկապտոպորին) խորհուրդ են տրվում որպես ստերոիդից ազատ ռեմիսիայի մի տարբերակ, հիվանդության վատ ելքի ռիսկով երեխաների մոտ: [EL2(մանկաբուժական), EL1 (մեծահասակներ)]

խորհուրդ 9

Թիոպորիններով մոնոթերապիան խորհուրդ չի տրվում որպես ինդուկցիան թերապիա (EL3)

Գործնական կետեր

1. Թիոպորինների առավելագույն արդյունավետությունը դրսևորվում է 8-14 շաբաթում:
2. Նորմալ նյութափախանակությամբ հիվանդների մոտ խորհուրդ տրվող դեղաչափը ազաթիոպրինի համար 2.0-2.5մգ/կգ է և նրա նախադեղի՝6 մերկապտոպորինի համար 1.0-1.5 մգ/կգ, օրական 1 անգամ,
3. Ի սկզբանե կարելի է նշանակել թիոպորինի ամբողջական դեղաչափը , առանց դեղաչափի աստիճանական բարձրացման անհրաժեշտության: Դեղաչափի իջեցումը սովորաբար անհրաժեշտ է այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն թիոպորին մեթիլտրանսֆերազ գենի (TPMT) հետերոզիգոտ ձև կամ միջանկյալ մեջընդմիջվող ֆերմենտային ակտիվություն: Թիոպորինները հակացուցված են հազվադեպ հոմոզիգոտ հիվանդների մոտ կամ ծայրահեղ ցածր ֆերմենտային ակտիվության դեպքում
4. TPMT ակտիվության որոշումը (գենոտիպ կամ ֆենոտիպ) օգնում է հայտնաբերել վաղ խորը միելոսուպրեսիայի բարձր ռիսկ ունեցող հիվանդներին և հասանելիության դեպքում այն խորհուրդ է տրվում իրականացնել բուժումից առաջ

,սակայն ցիտոպենիա կարող է առաջանալ չնայած TPMT –ի բնականոն ակտիվությանը որը նույնպես չի առանձնացնում այլ տոքսիկ և ալերգիկ կողմնակի երևույթների զարգացման ռիսկ ունեցող հիվանդներին : Ֆերմենտի ակտիվության փաստացի արժեքը հավաստի չէ, եթե հիվանդը նախորդող 3 ամիսներին ստացել է արյան կարմիր բջիջների տրանսֆուզիա

5.Արյան ընդհանուր քննության և լյարդային ֆերմենտների պարբերաբար վերահսկումը պարտադիր է առաջին ամսվա ընթացքում, սկզբնական 1-2 շաբաթ պարբերականությամբ, հետագա հաճախականության իջեցումով ,բայց բուժման ընթացքում թիոպուրին ստացող բոլոր հիվանդների մոտ պետք է լինի շարունակական՝ յուրաքանչյուր 3 ամիսը մեկ անգամ (անկախ TPMT-ի կարգավիճակից)

6. Թիոպուրինների ներմուծումից հետո վաղ շրջանում (առաջին 6 շաբաթվա ընթացքում) կարող է զարգանալ պանկրեատիտ, որը դեղաչափից անկախ է և սովորաբար պահանջում է դեղորայքի դադարեցում: Մեծ ուշադրություն, զգուշություն է պետք իսկական , թիոպուրինով պայմանավորված տոքսիկությունը Աղիների բորբոքային հիվանդության պանկրեատիտի տեսքով արտացոլված արտասաղիքային դրսևորումից տարբերակելու համար

7. Ազաթիոպրինի և 6-մերկապտոպուրինի միջև անցումը կարելի է դիտարկել այն հիվանդների մոտ , որոնք զարգացրել են գրիպանման կամ գաստրոինտեստինալ ախտանիշներ

8. Տրանսամինազների նորմայի վերին սահմանից 2 անգամ բարձրացումը կարող է լինել անցողիկ կամ անցնել դեղաչափի իջեցումից կամ դադարեցումից հետո:

9. Թիոպուրինների մետաբոլիտների (6TGN և 6MMP) որոշումը պետք է իրականացնել այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն բարձրացած Ալանին տրանսամինազ (ALT), ցիտոպենիա , կամ սուբօպտիմալ պատասխան և գանգատների վերահսկման նպատակով : Աղյուսակ 2

10. Ալլոպուրինոլ ավելացնելու դեպքում, թիոպուրինի դեղաչափը պետք է իջեցվի մինչև սկզբնական դեղաչափի 25–33% -ը և վերագնահատվեն մետաբոլիտները : Մեծահասակների համար ալլոպուրինոլի ստանդարտ դեղաչափը կազմում է

100մգ/օր , երեխաների դեպքում դեղաչափը պետք է իջեցվի (50–75 մգ կախմած մարմնի քաշից)

11.Ողջ կյանքի ընթացքում արևից պաշտպանվելը և մաշկաբանի կանոնավոր այցելությունները խորհուրդ են տրվում ներկայումս կամ նախկինում թիոպուրիններ ստացող բոլոր հիվանդներին :

3.1.1. Թիոպուրինների արդյունավետությունը

Կան երեխաների մոտ իրականացված 1 պլացեբո-վերահսկվող հետազոտություն և մի քանի դիտարկողական հետազոտություններ, որոնք գնահատում են թիոպուրինների օգտագործումը ԿՀ –ով երեխաների մոտ ռեմիսիայի պահպանման նպատակով : Markowitz [64] ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտությունում ռեցիդիվի հաճախությունը կազմում է 4 և 9% 6-մերկապտոպուրինի խմբում (n = 27 հիվանդ) և 26 և 47% պլացեբո խմբում (n = 28 հիվանդ) նոր ախտորոշված միջինից ծանր աստիճանի ԿՀ դեպքում պրեդնիզոնով դրդված ռեմիսիայից համապատասխանաբար 6 և 12 ամիս անց : Դեպքերի հետահայաց ռետրոսպեկտիվ հետազոտություններում ,ազաթիոպրինը ասոցացվում է ռեմիսիայի երկարատև պահպանման ,հոսպիտալացման ,կորտիկոստերոիդների օգտագործման ,և վիրահատության ցածր հաճախության հետ [6, 96-99]: Սակայն մոտ 18 ամսվա ընթացքում 90% ռեմիսիայի հաճախությունը,որը նկատվել է Markowitz հետազոտությունում,չի կրկնվել ոչ հետահայաց պեդիատրիկ հետազոտություններում,որոնք հայտնում են մոտ ~60% ռեմիսիայի հաճախություն [96-98] և ոչ էլ մեծահասակների ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություններում (տես ստորև) :Վերջերս ոչ ակտիվ ԿՀ –ով մեծահասակների մոտ իրականացված Cochrane վերանայումը [100], որը ներառում է 8 հետազոտություն [101-108] և ընդհանուր 550 հիվանդ (208 –ը ազաթիոպրին , 47 6-մերկապտոպուրին ստացող 295 պլացեբո). եզրակացրել է,որ թիոպուրինները դրական ազդեցություն ունեն ռեմիսիայի պահպանման հարցում: Ընդհանուր առմամբ, 1 տարի ռեմիսիայի հաճախությունը կազմում է 71% (95%CI 64–77%)

ազաթոպրինով բուժման և 51% (36–66%) 6-մերկապտոպրինով բուժման դեպքում (ցածր դեղաչափերով 50 մգ/օր), ի համեմատ 55%(95%CI49–61%) պլացեբոյի:

Ազաթոպրինի ավելի բարձր դեղաչափերը՝ 2.5 մգ/կգ/օր ավելի արդյունավետ են, քան ցածր դեղաչափերը՝ 1.0 կամ 2.0 մգ/կգ/օրը: Մեծահասակների մոտ դիտարկողական հետազոտությունները ցույց են տվել վիրաբուժական միջամտության նվազեցում, պերիանալ հիվանդության կանխարգելում, հատկապես եթե բուժումը սկսվել է վաղ [109-111], բայց վերջերս իրականացված մյուս հետազոտությունները վիճարկում են թիոպուրինների արդյունավետությունը ռեմիսիայի պահպանման հարցում [112-113]: Տվյալները թիոպուրինի և գծային աճի մասին աղքատիկ են: Ազաթոպրինը մեծ դեղաչափով 3մգ/կգ հանգեցնում է z-միավորների բարձրացման, որը պահպանվում կամ բարելավվում է ԿՀ-ով երեխաների 36%-ի մոտ [114]: Markowitz et al.-ը [64] բուժումից 18 ամիս անց չի գտել աճի մեջ որևէ տարբերություն 6-մերկապտոպրինով բուժվող խմբի և պլացեբո խմբի միջև: Այդուհանդերձ, աճը սովորաբար հետևում է լ/թ-ի ապաքինմանը: D'Haens et al –ը [115] հայտնում են ազաթոպրինով բուժումից 24.4 ± 13.7 ամիս անց 70% լիարժեք կոլոնիկ լ/թ ապաքինում, մինչդեռ Mantzariset al. [72] հայտնում է 58% լ/թ ապաքինում ազաթոպրինով բուժման դեպքում , ի համեմատ բուդեսոնիդի՝ 15% , բուժումից 1 տարի անց: SONIC հետազոտությունը իրականացրել է մեծ թվով ԿՀ – ով մեծահասակ հիվանդների մոտ լ/թ ապաքինման վերաբերյալ հետազոտում: Հիվանդների մոտ, որոնք ընդունում են ազաթոպրին , լ/թ ապաքինումը (խոցերի լավացում) նկատվում է 16.5%.դեպքերում [116]:

3.1.2. Թիոպուրինի անվրանգությունը և կողմնակի երևույթները

Դեղի կողմնակի ազդեցությունները (ԴԿԱ) թիոպուրինի դեպքում հաղորդվել է բուժում ստացող հիվանդների 15–46%-ի մոտ [117-119]: ԴԿԱ—ի 8%–28% -ը հանգեցնում է դեղաչափի իջեցման և 18%–43% դեպքերում բուժումը դադարեցվում է : Աղիների բորբոքային հիվանդությունով երեխաներին տրվող ազաթոպրինի բարձր դեղաչափերը 3մգ/կգ/օրը, 30% հաճախությամբ պատճառ է հանդիսանում դեղորայքի դադարեցման [114]: Դեղաչափ կախյալ տոքսիկությունը կարող է

դրսևորվել բուժումը սկսելուց շաբաթներից տարիներ անց և ներառում է հեպատոտոքսիկությունը և միելոսուպրեսիան :Ընդունված դեղաչափի դեպքում տոքսիկությունը առաջանում է 1.8%-13.7% հիվանդների մոտ [117-119]: Ինֆեկցիաների ռիսկը մոտ 8% է [119], բայց ըստ վերջին լայնածավալ մանկաբուժական DEVELOP և մեծահասակների TREAT ռեգիստրների, իմունոմոդուլյատորները չեն ասոցացվում ինֆեկցիաների բարձր ռիսկի հետ, այն դեպքում, երբ բիոլոգիական ազենտների դեպքում այդ ռիսկը կրկնակի է [120, 121]:

Դեղաչափ-անկախ տոքսիկությունը սովորաբար առաջանում է բուժման առաջին շաբաթվա ընթացքում:Պանկրեատիտը ավելի հաճախ հանդիսանում է գերզգայունության ռեակցիա, որը դիտվում է հիվանդների 3-4%ի մոտ:

Դեղաչափ անկախ կողմնակի այլ երևույթները ներառում են՝ գաստրոինտեստինալ անտանեխիությունը (5-8%),տենդ, գրիպանման երևույթները, մկանացավը, հոդացավը և ցանը (դիտվում է մոտ 9%-ի մոտ): Անցումը 6-մերկապտոպորինի կարող է հաջողված լինել՝ ազաթիոպրինի անտանեխիություն ունեցող հիվանդների մոտ 50%-ի մոտ , հատկապես մկանացավի և հոդացավի դեպքում, բայց կարող է արդյունավետ լինել նաև հեպատոտոքսիկությանգաստրոինտեստինալ ախտանիշների,գրիպանման հիվանդության և ցանի դեպքում [118]: Վերջին փոքր դեպքերի շարքը ենթադրում է,որ ազաթիոպրինով ինդուկցված պանկրեատիտով որոշ երեխաների դեպքում 6-մերկապտոպորինի ներմուծման փորձը կարող է անվտանգ և հաջողված լինել , բայց դա դեռևս համընդհանուր գործելակերպ չէ [122]: ԱԲՀ-ով հիվանդների մոտավորապես 9%-ը չեն պատասխանում թիոպորիններին [123], և բարձր TPMT (N14 U/ml RBC)-ով հիվանդները լավացման ավելի քիչ հավանականություն ունեն [124]: Մանկական գաստրոէնտերոլոգիայի, հեպատոլոգիայի և նուտրիցիոլոգիայի հյուսիս ամերիկյան ասոցիացիայի (NASPGHAN) վերջին Խորհուրդը ամփոփում է, որ հնարավորության դեպքում TPMT ակտիվությունը պետք է որոշվի թիոպորինի ներմուծումից առաջ, և որ բիոքիմիական ֆերմենտների ակտիվության որոշումը ավելի վերադաս է գենետիկ գնահատումից [125]: Ի լրացում, ԱԲՀ-իվերաբերյալ հետազոտությունները ցույց են տվել ,որ TPMT-ի որոշումը էկոնոմիկ առումով արդյունավետ է [126-128]:

Մանկական ԱԲՀ-ով երեխաների մոտ արդյունավետությունը զգալիորեն ավելի բարձր է, երբ թիոպորինի մետաբոլիտ 6- TGN-ի մակարդակը $>235 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ էրիթրոցիտ է, մինչդեռ, հեպատոտոքսիկությունը կորելացվում է բարձրացած 6-մեթիլմերկապտոպորինի մակարդակի հետ (N 5700 pmol/ 8×10^8 էրիթրոցիտներ) [129]: 6 հետազոտությունների մետա-անալիզը ցույց է տվել, որ 6-TGN-ի մակարդակը ասոցացվում է դեղորայքի նկատմամբ կլինիկական պատասխանի հետ OR 3.27(95%CI 1.7–6.3) [130]:

Մետաբոլիտների մակարդակի որոշումը կարող է հայտնաբերել թերդեղաչափավորումը և նրանց, որոնք ունեն TPMT -ի հիպերմետաբոլիկ ակտիվություն (Table 2). Նրանց մոտ թիոպորինի դեղաչափի իջեցման հետ միաժամանակ ալլոպորինոլի ավելացումը կարող է հաջողությամբ վերականգնել ցանկալի 6-TGN/6-MMP բալանսը և կլինիկական արդյունավետությունը [131, 132]: Եթե բուժմանը ավելացվում է ալոպորինոլ, ապա թիոպորինի դեղաչափը պետք է իջեցվի սկզբնական դեղաչափի 25–33% -ի չափով և հասանելիության դեպքում պետք է վերազնահատել մետաբոլիտների մակարդակը: Վերջին ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունը ենթադրում է, որ թիոպորինի դեղաչափի բաժանումը օրվա մեջ նույնպես կարող է վերականգնել բալանսը որոշ հիվանդների մոտ, բայց դա կարիք ունի հետագա հաստատման [133]:

Ինչ վերաբերվում է կողմնակի երևույթներին, լիմֆոմաների զարգացման հարաբերական ռիսկը, ըստ հաշվարկների, թիոպորիններ ստացող ԱԲՀ -ով հիվանդների մոտ, հատկապես տղաների, մոտավորապես 4 անգամ ավելի բարձր է, բայց բացարձակ ռիսկը երեխաների և մեծահասակների մոտ ավելի փոքր է [136, 137]: Երեխաների մոտ ռիսկը հաշվարկվում է տարեկան 4.5 դեպք/10,000 հիվանդներից [138] և ռիսկը գրանցվել է նաև պեդիատրիկ DEVELOP ռեգիստրում [139]: Ի լրացում, ֆատալ, հեպատոսպլենիկ T-բջջային լիմֆոման (HSTCL) դիտվել է մոտավորապես 40 դեռահաս և երիտասարդ ԱԲՀ-ով հիվանդների մոտ: Բոլորը տղաներ էին, և 50%-ը նեոպլազիայի զարգացման ժամանակ 20 տարեկանից փոքր էին: Հիվանդների մոտավորապես կեսը բուժում էր ստացել միայն երկարատև թիոպորիններով, և մյուս կեսը՝ երկարատև թիոպորիններով և հակա ուռուցք-

նեկրոզող-գործոն -h/մ –ով [140], տարբեր տևողությամբ :Թիոպորինները ասոցացվում են նաև մաշկի ոչ մելանոմային քաղցկեղի զարգացման 4-5 անգամ բարձր ռիսկի հետ, նույնիսկ մինչև 50 տ. հասակը [141, 142]: Հետաքրքրական է , վերջերս ցույց է տրվել,որ թիոպորինները իջեցնում են կոլոռեկտալ նեոպլազիայի ռիսկը և ԿՀ և ԽԿ –ի դեպքում և քիմիոպրոֆիլակտիկ էֆեկտը թվում է ավելի լավ, քան 5-ASA-ով բուժման դեպքում [143]: Պետք է ջանգեր գործադրվեն EBV ինֆեկցիայի ժամանակ թիոպորիններից խուսափելու համար,պայմանավորված EBVասոցացված լիմֆոմայի ռիսկով:

3.2. Մետոտրեքսատ

խորհուրդ 10

Մետոտրեքսատը խորհուրդ է տրվում որպես ստերոիդ-ազատ ռեմիսիայի պահպանման տարբերակ հիվանդության վատ ելքի ռիսկով երեխաների մոտ:

(EL4 (Մանկական), EL1 (մեծահասակ))

խորհուրդ 11

Մետոտրեքսատը կարող է օգտագործվել որպես առաջնային պահպանողական թերապիա կամ թիոպորինի ձախողման դեպքում, (EL 4 (Pediatrics), EL1(Adults))

Գործնական կետեր:

- 1.Մետոտրեքսատը (MTX) պետք է նշանակվի 15 մգ/մ² (մարմնի մակերես)դեղաչափով , շաբաթը մեկ անգամ, առավելագույն դեղաչափը 25մգ
2. Մի քանի ամիս կայուն, նորմալ բորբոքային ցուցանիշներով ռեմիսիայից հետո, կարելի է փորձել նվազեցնել դեղաչափը մինչև 10մգ/մ² շաբաթը 1 անգամ, առավելագույն դեղաչափը 15մգ :
- 3.Մետոտրեքսատը սովորաբար նշանակվում է ենթամաշկային ներարկումների տեսքով , որն էլ,ամենայն հավանականությամբ,նույնքան արդյունավետ է,որքան միջմկանային ներմուծումը ;Օրալ մետոտրեքսատի կենսամատչելիությունը խիստ փոփոխական է և չկան համեմատական հետազոտություններ պարէնտերալ ներմուծման վերաբերյալ:

4. Նպատակահարմար է ֆոլաթթվի օրալ ներմուծումը (5 մգ մետոտրեքսատի ներմուծումից 24–72 ժամ անց, շաբաթը 1 անգամ, կամ 1մգ/օր շաբաթվա մեջ 5 օր) :

5. Կայուն ռեմիսիայով հիվանդների մոտ պետք է պարբերաբար վերահսկել արյան ընդհանուր քննությունը, ԱԼՏ :Մետոտրեքսատի օգտագործումը չի պահանջում լյարդի բիոպսիա, եթե ԱԼՏ և ԱՍՏ –ի ցուցանիշները հաստատուն նորմայի սահմաններում են :

6.Մետոտրեքսատը խստորեն հակացուցված է հղիության ընթացքում,ինչպես նաև զուգընկերոջ համար և անհրաժեշտության դեպքում պետք է կիրառվի ծնելիության վերահսկման արդյունավետ մեթոդը :

7. Ի սկզբանե օնդանստերոնի նշանակումը ներարկումից մեկ ժամ առաջ կարող է իջեցնել սրտխառնոցը և բարելավել տանելիությունը :

3.2.1. Մետոտրեքսատի արդյունավետությունը

7 մանկաբուժական ռետրոսպեկտիվ կոհորտային հետազոտություններ վկայում են ,որ մետոտրեքսատը արդյունավետ է 50-80% երեխաների դեպքում , որոնց մոտ թիոպորինով բուժման պատասխանը ձախողվել է [144-150], կամ դիտվել է անտանելիություն, ռեմիսիայի հաճախությունը կազմում է 37–62% և 25–33% համապատասխանաբար 6 և 12 ամիս անց , 16–35% `1 տարի անց : Մեծահասակների մոտ ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտությունների Cochrane մետա-անալիզը հայտնում է ,որ ռեմիսիայի հաճախություն 16 շաբաթ անց կազմում է19% -ից 67% [151, 152]: Ըստ 3 հետազոտություններ ներառող (n = 98 հիվանդ) զեկույցի և ընդհանրացված վերանայման եզրակացության , միջմկանային մետոտրեքսատի ինդուկցիայի համար օգտագործվող դեղաչափից ավելի ցածր դեղաչափը (15 մգ/շաբաթը) առավել արդյունավետ է,քան պլացեբոն (OR 3.11; 95%CI 1.31–7.41; NNT = 4). 2 փոքր ուսումնասիրությունների (n = 50) ընդհանրացված վերանայումը ցույց է տվել ,որ ռեմիսիայի պահպանման համար չկան տարբերություններ մետոտրեքսատի և 6-մերկապտոպորինի միջև (OR 2.63; 95%CI 0.74–9.37; P = 0.14). Մետոտրեքսատի լ/թ-ի ապաքինման առաջացնելու ներուժը չի գնահատվել, բացառությամբ մեծահասակների մոտ անցկացված 1

հետազոտության, որը հայտնաբերել է լ/թ-ի ապաքինում The potential of 2/18 (11%) մետոտրեքսատի դեպքում, 9/18 (50%) ազաթիոպինի դեպքում, (P = 0.011 vs. MTX) և 9/15 (60%): Ինֆլիքսիմաբով բուժման դեպքում (P= 0.008 vs. MTX). չկան հասանելի մանկաբուժական հետազոտություններ [12]: Ըստ մեկ պեդիատրիկ կոհորտային հետազոտության [144], որը ներառում է Մետոտրեքսատի նկատմամբ կլինիկական պատասխանը, ասոցացվում է գծային աճի զգալի բարելավման հետ , այն կարող է հանդիսանալ լրրձաթաղանթային բորբոքման կոնտրոլի անուղղակի ցուցանիշ :

3.2.2. Բուժման մեթոդները

Մետոտրեքսատի արդյունավետ դեղաչափը 15մգ/մ² է (մինչև 25 մգ), որը նշանակվում է միջմկանային [151, 152] կամ ենթամաշկային ներարկումների տեսքով շաբաթը 1 անգամ: Ենթամաշկային ուղին համարվում է նույնքան արդյունավետ [153]: Կան մի քանի զեկույցներ մանկական ԿՀ հիվանդների մոտ օրալ ներմուծման վերաբերյալ , որոնք ավելի հաճախ ներառում են հիվանդության համեմատաբար ցածր ակտիվությամբ հիվանդներին (ավելի ցածի բազիսայինից PCDAI [144]), կամ հիվանդներին, որոնք ենթամաշկային ներարկումներից անցել են օրալ ընդունման , երբ նրանք կայուն են և գտնվում են ռեմիսիայի շրջանում [149]: Ֆոլաթթվի համատեղ ներմուծումը կարող է իջեցնել կողմնակի երևույթները և խորհուրդ է տրվում բոլոր հիվանդներին: Չկան տվյալներ, որոնք աջակցում են ֆոլաթթվի շաբաթական կամ օրական ընդունումը : Մետոտրեքսատի նշանակումը հղիության ընթացքում , կամ հղիությունը պլանավորելուց 3 ամիս առաջ հակացուցված է ինչպես կանանց, այնպես էլ նրանց զուգընկերների համար, և պետք է կիրառվեն հակաբեղմնավորիչ միջոցառումներ: Ի տարբերություն թիոպուրինների , մետոտրեքսատը հստակորեն չի ասոցացվում չարորակացման հետ , բայց զեկույցվել են Մետոտրեքսատի բուժման ընթացքում EBV-ասոցացված լիմֆոմաների հազվադեպ դեպքերի մասին [154]:

3.2.3. Մեդիոտրեքսատի անվտանգությունը և կողմնակի երևույթները

Կողմնակի երևույթները, ներկայումս հանդիսանում են այն գործոնները, որոնք խոչընդոտում են մետոտրեքսատի համատարած օգտագործումը : Դրանք ներառում են սրտխառնոց/փսխում, գրիպանման երևույթները, լյարդաբջջային հիվանդությունը

, և ավելի հազվադեպ միելոսուպրեսիան [154]: Սրտխառնոցի և փսխումների հարցը կարող է շատ մտահոգիչ լինել և սովորաբար հանգեցնում է մետոտրեքսատի դադարեցման : Ըստ Uhlen et al.-ի [145] անցկացրած հետազոտության սրտխառնոց/փսխումը դիտվում է 7/61 (11%) դեպքերում և Turner et al. –ը [144] այս կողմնակի երևույթը նկատում է 4/17 (24%) այն խմբի երեխաների մոտ, որոնք դեղորայքը ստանում են օրալ ճանապարհով , 6/39 (15%) ենթամաշկային ներմուծման խմբում : Սրտխառնոցը և փսխումը կարող է կանխվել Սերոտոնին 5-հիդրոքսիտրիպտամին ընկալիչի անտագոնիստ դեղորայքի (ondansetron) կանխարգելիչ ընդունման միջոցով [155]: Պոլմոնար տոքսիկությունը շատ լուրջ ,բայց մետոտրեքսատով բուժման չափազանց հազվադեպ բարդություն է,որը երբևէ չի զեկուցվել մանկական ԿՀ –ի դեպքում: Լյարդի ֆերմենտների բարձրացումը կարող է դիտվել ավելի քան 30% հիվանդների մոտ և սովորաբար պատասխանում է մետոտրեքսատի ժամանակավոր դադարեցմանը և/կամ դեղաչափի իջեցմանը: Երեխաների մոտ նշանակալի ֆիբրոզիկամ ցիրոզի զարգացումը չափազանց հազվադեպ է , հետևաբար, ռուտին լյարդի բիոպսիան անհիմն է , եթե լյարդային ֆերմենտները կայուն պահպանվում են նորմալ ցուցանիշների վրա [154]: Համակարգված վերանայումը հայտնաբերել է 12 բարձր որակավորված հետազոտություններ , որոնք ուսումնասիրել են պեդիատրիկ ԱԲՀ –ի բուժման նպատակով մետոտրեքսատի նշանակումից հետո առաջացած հեպատոտոքսիկությունը [156]: Հեպատոտոքսիկությունը,որը ախտորոշվում է լյարդային բիոքիմիական անոմալ ցուցանիշների միջոցով , դիտվել է 10 հիվանդներից մեկի մոտ,15-ից մեկի մոտ պահանջվել է դեղաչափի իջեցում , և 22-ից մեկի մոտ ` մետոտրեքսատի դադարեցում: Դիտարկման միջին 0.6 տարվա ընթացքում (սահմանը ,0–4.1 տարի), հիվանդների 49%-ի մոտ դիտվել է կողմնակի երևույթներ ,և նրանցից 13 (14%) –ի մոտ դեղորայքը դադարեցվել է: Սակայն ոչ մի լուրջ կողմնակի երևույթ չի դիտվել և բոլոր երևույթները լուծվել են դեղորայքի դադարեցումից կամ դեղաչափի փոփոխումից հետո: Ֆոլաթթվի սուալիմենտացիան չի կանխում սրտխառնոցը կամ փսխումը (ֆոլաթթվով:24% vs.21%) [150]:

3.3. Բիոլոգիական (Հակա- ուռուցք նեկրոզող գործոն (TNF)) բուժում

խորհուրդ 12

Հակա -TNF բուժումը խորհուրդ է տրվում ռեմիսիայի ինդուկցիայի և պահպանման համար այն երեխաների մոտ ,որոնք ունեն քրոնիկ ակտիվ լյումինալ ԿՀ , չնայած ստացած օպտիմալ իմունոմոդուլյատոր թերապիայի [EL2]

խորհուրդ 13

Հակա –TNF բուժումը խորհուրդ է տրվում ռեմիսիայի ինդուկցման համար այն երեխաների համար ,որոնք ունեն ակտիվ ստերոիդ ռեֆրակտեր հիվանդություն (EL2):

խորհուրդ 14

Հակա- TNF բուժումը խորհուրդ է տրվում որպես առաջնային ինդուկցիոն և պահպանողական թերապիա ակտիվ պերիանալ խուլակային հիվանդությունով երեխաների մոտ, համապատասխան վիրաբուժական միջամտության հետ համատեղ [EL2]

խորհուրդ 15

Կանոնավոր հերթական և ոչ էպիզոդիկ բուժումը պետք է օգտագործվի ռեմիսիայի պահպանման համար ,այն հիվանդների մոտ , որոնք պատասխանում են հակա- TNF ազենտներով ինդուկցիոն թերապիային [EL2]

Գործնական կետեր :

1. Հակա-TNF բուժումը նախընտրելի ստրատեգիա է ակտիվ պերիանալ ֆիստուլացնող հիվանդության բուժման համար, պերիանալ ախտահարումների համապատասխան դեղորայքային (հակաբիոտիկներ) և վիրաբուժական (օր.խուլակ /աբսցեսի դրենաժ, seton-ի տեղադրում) միջոցառումներից հետո
2. Հակա-TNF բուժումը կարող է համարվել որպես առաջնային ինդուկցիոն թերապիա հատուկ ընտրված երեխաների համար, որոնք ունեն վատ ելքի բարձր ռիսկ (տես կանխատեսող ցանկը վերևում)
3. Հակա-TNF-ազենտները պետք է վաղ ներմուծվեն ծանր էքստրաինտեստինալ դրսևորման բուժման պլանի մեջ (օր. ծանր արթրիտ, pyoderma gangrenosum).
4. Հակա-TNF բուժման առաջնային արդյունավետությունը պետք է գնահատել

երկրորդ կամ երրորդ դեղաչափի ներմուծումից հետո, և պետք է դադարեցնել, եթե նշանակալի պատասխան չի դիտվում (օր.առաջնային բուժման ծախսողում) 5.Ըստ հասանելի տվյալների ,որոնք նախկինում չեն ստացել հակա- TNF բուժում, և՛ հնֆլիքսիմաբ և ադալիմումաբ ստացած հիվանդները,ցույց են տվել համեմատելի արդյունավետություն և կաղմնակի երևույթների պրոֆիլ և կարող են առաջարկվել հիվանդին ,կախված հասանելիությունից, արժեքից, հիվանդի նախընտրությունից, և տեղական կանոնակարգերի :

6.Փաստերը անբավարար են սահմանելու համար ռիսկ/օգուտ հարաբերակցությունը մոնո կամ կոմբինացված բուժման դեպքում ԿՀ-ով բոլոր երեխաների մոտ,մինչդեռ թվում է , որ առաջին 6 ամիսների ընթացքում կոմբինացված բուժումը կարող է ասոցացված լինել հակամարմինների ձևավորման և պատասխանի կորստի ցածր ռիսկի հետ ,այս առավելությունը պետք է կշռադատել ընդդեմ լիմֆոմայի զարգացման ռիսկի : Ցածր դեղաչափով Մետոտրեքսատի զուգահեռ օգտագործումը , կարող է ավելի անվտանգ լինել, բայց այն ավելի քիչ է հիմնված փաստերի վրա :

7. Ացետամինոֆենոլ,կորտիկոստերոիդներով , կամ հակահիստամիններով ռուտին կերպով պրեմեդիկացիան սովորաբար ցուցված չէ նախքան հակա-TNF բուժումը

8. Տուբերկուլյոզի համար թեստավորումը (կրծքավանդակի ռենտգենոգրաֆիա, զտված սպիտակուցի ածանցյալ purified protein derivative (PPD) մաշկային թեստ և/կամ ինտերֆերոն գամմայի արտազատման գնահատում) նախքան հակա-TNFբուժումը պարտադիր է :

9. Ինֆլիքսիմաբը պետք է նշանակվի 5 մգ/կգ 3 ինդուկցիոն դեղաչափով , 6 շաբաթ ժամկետով, հաջորդող պահպանողական թերապիան յուրաքանչյուր 8 շաբաթը մեկ 5մգ/կգ դեղաչափով :Բարձր դեղչափերը ` մինչև 10մգ/կգ և/կամ յուրաքանչյուր 4 շաբաթների միջև կարճ ինտերվալները պետք է ներմուծվեն դեղորայքի նկատմամբ ծախսողված պատասխանի կամ դեղորայքի ցածր նվազագույն շիճուկային մակարդակի դեպքում :Բժիշկը պետք է իջեցնի Ինֆլիքսիմաբի դեղաչափը , եթե դեղորայքի մակարդակը երբ 8–10μg/ml-ից բարձր է և առկա է ռեմիսիա :

10. Ադալիմումաբ ADA պետք է ներմուծվի որպես ինդուլցիոն թերապիա 2.4մգ/կգ (առավելագույնը 160 մգ) բազային դեղաչափով, 1.2 մգ/կգ (առավելագույնը 80 մգ) 2-րդ շաբաթվա ընթացքում, որին հաջորդում է 0.6 մգ/կգ (առավելագույնը 40 մգ) յուրաքանչյուր հաջորդ շաբաթ:Այլ տարբերակում, առաջարկվում է հետևյալ դեղաչափավորման ռեժիմը՝ 40կգ-ից ցածր քաշ ունեցող հիվանդներին 80-40-20 մգ , և 40կգ-ից բարձր քաշ ունեցող հիվանդների դեպքում՝160-80-40 մգ.: Ամենշաբաթյա ներարկումները պետք է օգտագործվի դեղորայքի նկատմամբ վատ պատասխանի կամ ցածր մակարդակի դեպքում:

11. Մասնակի կամ վատ պատասխանի դեպքում,շիճուկում դեղորայքի մակարդակի և Ինֆլիքսիմաբի և ADA-ի նկատմամբ հ/մ-ի որոշումը կարող է նպաստել որոշման կայացմանը՝ արդյոք օպտիմալացնել,թե դադարեցնել բուժումը :

12. Մեկ TNF ազենտից մյուսին անցումը կարող է օգտագործվել այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն անտանելիություն, կամ ունեն վատ պատասխան տվյալ ազենտի նկատմամբ, սակայն , պատասխանի տեմպը ավելի ցածր է քան TNF չստացած հիվանդի մոտ :

13. Հիվանդները,որոնք հասել են կայուն ռեմիսիայի ,կամ պետք է շարունակեն հակա-TNF բուժումը , կամ աստիճանաբար նվազեցնեն մինչև դեպի թիոպորիններ կամ մետոտրեքսատ, հատկապես դեղորայքը երբևէ չստացածների մոտ և նրանց մոտ,ովքեր ունեն երկարատև կայուն խորը ռեմիսիա , (հաստատված էնդոսկոպիայով, ֆեկալ կալպրոտեկտինի ցուցանիշով և/կամ վիզուալիզացիոն մեթոդով)

14. Biosimilars համարվում են նորարար բիոֆարմակոլոգիական արտադրանքի հետագա տարբերակ, որը ստեղծվել է այլ հովանավորի կողմից, նորարար արտադրանքի պատենտի ժամկետը լրանալուց հետո: Եվ ինֆլիքսիմաբի և ադալիմումաբի կենսանմանները համարվում են արագ զարգացող և հաստատվել են ԱԲՀ-ի համար EMA (երեխաների և մեծահասակների)և and Health Canada (միայն մեծահասակների համար) կողմից:Վերջերս, սակայն, կան տվյալներ միայն ռևմատոլոգիայում, դատելու համար կենսանմանների արդյունավետությունը և հետևաբար, ուղեցույցները չեն ներառում սպեցիֆիկ համձնարարականներ: Այս խնդիր,հավանաբար, կենթարկվի հետագա պարզաբանման , մոտ ապագայում :

3.3.1. Հակա-TNF բուժման արդյունավետությունը

3.3.1.1. Լյումինալ հիվանդություն:

Որոշ բարձր որակավորում ունեցող հետազոտություններ հաստատում են ինֆլիքսիմաբի արդյունավետությունը որպես ինդուկցիոն և պահպանողական բուժում ԿՀ-ով երեխաների մոտ [157]: Ռանդոմիզացված REACH հետազոտությունում, 6-ից 17 տարեկան ակտիվ ԿՀ ունեցող 157 երեխաներ, չնայած նախկինում ստացած կորտիկոստերոիդային և իմունոմոդուլյատորային բուժմանը ստացել են ինֆլիքսիմաբ 0,2 և 6-րդ շաբաթում : 112 հիվանդներից 99 –ը (88%) պատասխանել են բուժմանը, և 10-րդ շաբաթում 59% գտնվել են կլինիկական ռեմիսիայի շրջանում: 10-րդ շաբաթում պատասխանողները ռանդոմիզացվել են յուրաքանչյուր 8 կամ 12 շաբաթը մեկ 5մգ/կգ ինֆլիքսիմաբ ստանալու և զուգակցված իմունոմոդուլյատոր բուժման (սովորաբար թիոպուրին) շարունակման նպատակով : 8շաբաթյա ինտերվալներով դոզավորումը ավելի արդյունավետ է, քան 12շաբաթյա ինտերվալները , 56% և 24% պատասխանողների մոտ ռեմիսիան սկսվել է 54-րդ շաբաթում , առանց դեղաչափի էսկալացիայի անհրաժեշտության : Ֆրանսիական մանկաբուժական ռանդոմիզացված GFHGNP հետազոտությունը ցույց է տվել համեմատական պատասխան 85% (34/40 հիվանդներ) ռեմիսիայի հաճախություն 10-րդ շաբաթում [158] : Ռեմիսիայի հաճախությունը 60 շաբաթ անց ռանդոմիզացիայից հետո կազմել է 61% vs 23% ինֆլիքսիմաբի պլանավորված ընդդեմ պահանջված ինֆուզիայի դեպքում: Այլ փաստերը, որոնք վերցվել են ոչ ռանդոմիզացված կոհորտային հետազոտություններից օժանդակում են ինֆլիքսիմաբի օգտավետությունը միջինից ծանր աստիճանի ԿՀ բուժման հարցում [11, 159-166]: Հիվանդության բուժման կուրսի վաղ փուլում ինֆլիքսիմաբի օգտագործումը ընտրված բարձր ռիսկով հիվանդների մոտ կարող է հանգեցնել ավելի լավ ելքի [160-163], բայց այդ չվերահսկվող հետազոտությունների տվյալները կարիք ունեն հաստատման կլինիկական հետազոտություններում , որոշելու համար օգուտ /ռիսկ / ծախս հարաբերակցությունը և հայտնաբերելու առավել համապատասխան հիվանդներին վաղ բուժման համար: Մանկաբուժական ինֆլիքսիմաբի վերաբերյալ տվյալները համարժեք են ԿՀ-ով մեծահասակների

տվյալներին , որոնք ամփոփվել են վերջին մետա-անալիզում [167]: IMAGINE հետազոտությունը համարվում է առաջին կրկնակի կույր ռանդոմիզացված հետազոտություն, որը գնահատում է ADA 6-17 տարեկան միջինից ծանր աստիճանի ԿՀ-ով (PCDAIN 30) երեխաների մոտ, չնայած օրալ կորտիկոստերոիդներով և /կամ իմունոմոդուլյատորներով մրցակից բուժմանը [168]: Նախկինում ինֆլիքսիմաբով բուժմանը պատասխանողները, որոնք այլևս չեն պատասխանում բուժմանը , կամ դեղորայքի նկատմամբ անտանելիություն ունեցողները նույնպես ընտրելի են: Բաց ազատ ինդուկցիոն ֆազայից հետո, երեխաները ռանդոմիզացվել են 2խմբի՝ ADA-ի բարձր և ցածր դեղաչափի ստացող խմբերի . բարձր դեղաչափի ստացող խմբում 93-ից 31 երեխաները (33.3%) 54-րդ շաբաթում գտնվում էին կլինիկական ռեմիսիայի մեջ (ի համեմատ, ցածր դեղաչափի ստացող խմբում կլինիկական ռեմիսիան դիտվել է 95 երեխաներից 22 –ի մոտ (23.2% P = 0.1) [157]: Բարձր դեղաչափի ստացող խմբում , 54-րդ շաբաթում նախկինում ինֆլիքսիմաբ չստացած 51 հիվանդների մոտ ռեմիսիայի հաճախությունը 45.1% (համեմատած 19% 42 երեխաների մոտ , որոնք նախկինում ունեցել են ինֆլիքսիմաբի նկատմամբ ծախողված պատասխան կամ անտանելիություն): Նմանապես, ըստ 115 մանկաբուժական ԿՀ ռետրոսպեկտիվ բազմակենտրոն հետազոտության, հիվանդների մոտ , որոնք ստացել են գոնե մեկ դեղաչափի ADA (95% նախկինում ստացել են IFX), 1 -ամյա ստերոիդ- ազատ ռեմիսիան կազմում է 42% [169]: Մանկական գաստրոէնտերոլոգիայի , հեպատոլոգիայի և նուտրիցիոլոգիայի Բրիտանական ասոցացիան (BSPGHAN) հրատարակել է ADA –ով բուժվող 70 երեխաների վերաբերյալ ռետրոսպեկտիվ վերլուծություն (94% նախկինում ստացել էին Ինֆլիքսիմաբ) որտեղ 1 , 6 և 12 ամիս ռեմիսիայի հաճախությունը դիտվել էր համապատասխանաբար 24%, 58% և 41%-ի մոտ [170]: Մանկաբուժական տվյալները համադրելի են մեծահասակների մոտ իրականացված ADA փորձարկումների հրատարակված տվյալներին ; մեծահասակների ԿՀ վերաբերյալ իրականացված CLASSIC հետազոտությունը հիմնված էր նախկինում հակա -TNF չստացած հիվանդների վրա , կլինիկական ռեմիսիան գրանցվել է 36%-ի մոտ [171]: GAIN հետազոտությունը ցույց է տվել , որ ADA ինդուկցում է ռեմիսիան 4-րդ շաբաթվա

ընթացքում 21%-ի մոտ (34/159): Ի համեմատ դրան, պլացեբո խմբում, որտեղ ընդգրկված էին միջինից ծանր ակտիվությամբ ԿՀ հիվանդներ, որոնք չէին պատասխանում ինֆլիքսիմաբին, կամ ունեին անտանելիություն, նույն ցուցանիշը 7% է (12/166) [172]:

3.3.1.2. Պենետրացնող թափածակող հիվանդություն

Ֆիստուլացնող խուղակային, ԿՀ-ով երեխաների մոտ ինֆլիքսիմաբի արդյունավետությանը աջակցող տվյալները հիմնված են հիվանդների փոքր քանակության վրա (լրացում աղյուսակ 2) [158, 162, 163, 173]: Զուգակցված պերիանալ հիվանդության դեպքում ինֆլիքսիմաբի արդյունավետության վերաբերյալ 31 հիվանդների սուբպոպուլյացիա ընդգրկող REACH հետազոտության (28%) հետահայաց վերլուծությունները ցույց են տվել, որ միանվագ ինֆուզիայից 2 շաբաթ անց, հիվանդների 41% -ի մոտ դիտվել է խուղակի մասնակի կամ լրիվ լավացում [174]:

Մանկաբուժական GETAID-ի վերջին շարքը նշել է, որ 12 ամսվա ընթացքում ինֆլիքսիմաբով բուժման պատասխանի հաճախությունը կազմում է 75%՝ 76/101 ԿՀ հիվանդներ, 54%-ի մոտ դիտվել է պերիանալ խուղակի լրիվ փակում (Dupont C et al. in revision). Ինչ վերաբերվում է երեխաների մոտ ինֆլիքսիմաբով էնտերո-վեզիկուլյար խուղակի բուժմանը, Teitelbaum –ը [175] հայտնում է բուժում ստացած 5 հիվանդների մոտ խուղակի փակման բացակայության մասին, մինչդեռ Afzal –ը [176] հայտնում է 4 հիվանդներից 3-ի մոտ խուղակի լրիվ փակման մասին: Մանկաբուժական ԿՀ հիվանդների մոտ խուղակի փակման համար ADA-ի օգտագործման վերաբերյալ տվյալները սակավ են: Ըստ IMAGINE ենթախմբային վերլուծության, ցածր դեղաչափ ստացող խմբում հիվանդների 23.8% (5/21) հասել են խուղակի ռեմիսիայի (այսինքն չդրենավորվող խուղակ) և 28.6% (6/21) –ի մոտ դիտվել է լավացում (այսինքն դրենավորվող խուղակների քանակի պակասում 50%-ով) 52-րդ շաբաթվա ընթացքում [168]: Բարձր դեղաչափ ստացող խմբում խուղակի ռեմիսիա դիտվել է հիվանդների 40%-ի մոտ (6/15) (52-րդ շաբաթ): Մեկ մեծահասակների հետազոտություն, որը հատուկ մշակվել է թիրախ ունենալով խուղակի փակումը՝ որպես վերջնակետ, ցույց է տվել ինֆլիքսիմաբի հստակ

արդյունավետությունը (55% հիվանդների մոտ խուղկախ լրիվ փակում, ի տարբերություն պլացոբոյի՝ 13%) ($P = 0.002$) [177]: Ինֆլիքսիմաբի նկատմամբ պատասխանի սկզբի միջին ժամանակահատվածը 14 օր է : Ինչ վերաբերվում է ADA₁₂ շաբաթում խուղակի ապաքինման հաճախությունը 48% է նախկինում հակա-TNF- չստացող հիվանդների մոտ , և 26% Ինֆլիքսիմաբ ստացած հիվանդների մոտ [178]: 24-րդ շաբաթում , խուղակի ապաքինման հաճախությունը զգալիորեն բարձր է հակա- TNF- չստացած խմբում (60% ընդդեմ 28%; $P < 0.01$)։ Ըստ վերջին մեծահասակների ուսումնասիրության (ADAFI) , 12-րդ շաբաթում ADA-ի ցիպրոֆլոքսացինի հետ զուգակցման դեպքում, պերիանալ խուղակի լավացման հաճախությունը ավելի բարձր է , քան ADA զուգակցված պլացեբոյի հետ (65% vs 33%) [179]: Այնուամենայնիվ , Ցիպրոֆլոքսացինով բուժման դադարեցումից հետո (12-րդ շաբաթ), սկզբնական զուգակցման շահավետ արդյունքը նվազում է:

3.3.2. Բուժման ազդեցությունը

Որոշ մանկաբուժական հետազոտություններ՝ ներառյալ REACH հետազոտությունը [180], ֆրանսիական GFHGNP և այլ [158] հետազոտություններ ցույց են տվել Ինֆլիքսիմաբի՝ կորտիկոստերոիդ-խնայող ուժեղ ազդեցությունը [164, 162, 181]: Մեծահասակների հետազոտությունների փաստերը վկայում են ,որ ինֆլիքսիմաբը կարող է արդյունավետ լինել EIM-ի ուժման համար [182]: Ինֆլիքսիմաբի օգտագործումը էքստրաինտեստինալ ախտանիշներով երեխաների մոտ նկարագրվել է pyoderma gangrenosum, օրոֆագիալ ներգրավումով , erythema nodosum-ի , ամորձիների և անդամի մաշկային մետաստատիկ ԿՀ , ուլցերոսի , թոքերի առաջնային ներգրավման , առաջնային սկլերոզացնող խոլանգիտ զուգակցված պանկրեատիտով , դեպքերի զեկույցներում [183-187]: Աղիների բորբոքային հիվանդության հարցաթերթիկը , որը գնահատում է կյանքի որակը, բարելավվել է ինֆլիքսիմաբի միանվագ ինֆուզիայից 4 շաբաթ անց , ի տարբերություն պլացեբո խմբի ($P < 0.001$) [188]: Նմանապես REACH և DeBoeret al. [189] հետազոտությունում , միջին IMPACT III միավորը 10-րդ շաբաթում զգալիորեն լավացել էր սկզբնականից:

3.3.3. Հակա-TNF բուժումը և լ/թ-ի ապաքինումը

Baldassano et al. [161] նկատել է, որ ինֆլիքսիմաբի միանվագ ներարկման հաջորդող 4 շաբաթների ընթացքում էնդեսկոպիկ լավացումը դեղաչափ կախյալ է միայն 7% երեխաների մոտ, որոնք ստանում են 1 մգ/կգ, ցույց տալով լավացում ի համեմատ 69% և 52% , համապատասխանաբար 5մգ/կգ և 10 մգ/կգ դեղաչափ ստացող խմբերում : Borrelli [164] նշում է և էնդոսկոպիկ և հյուսվածքաբանական ցուցանիշների իջեցում 66 % ի մոտ 3 ինֆուզիայից հետո : Վերջին Polish [11] հետազոտությունը ներկայացրել է բուժում ստացած 66 երեխաներից 23%-ի մոտ լ/թ-ի լրիվ ապաքինում 10 -րդ շաբաթում : Ըստ REACH [157], IMAGINE [168], և ֆրանսիական GFHGNP [158] հետազոտությունների լ/թ լավացման այս հաճախությունը բերում է աճի լավացման և ոսկրերի ձևավորման : Malik et al. [190] ներկայացնում է կոհորտային հետազոտություն, ըստ որի ADA-ով բուժված հիվանդների 42% -ը ցույց են տվել գծային աճի լավացում, հատկապես նրանց մոտ, որոնք մտել են ռեմիսիայի մեջ անկախ ստերոիդ –խնայող ազդեցության : Շիճուկային ոսկրային մարկերների որոշումը հակա-TNF բուժումից հետո ցույց է տվել արագ լավացում և մանկաբուժական և մեծահասակների ԿՀ դեպքում [191-194]: Լ/թ ապաքինումը կարող է հանգեցնել նաև հիվանդության ելքի լավացման և կարծիք կա, որ հակա-TNF դեղորայքը կարող է նվազեցնել վիրաբուժական միջամտության անհրաժեշտությունը [110]:

3.3.4. Բուժման ինտենսիվացումը

Կլինիկական պրակտիկայում, մանկական գաստրոէնտերոլոգը պետք է կորեկցի դեղաչափը (5 մգ/կգ-ից մինչև 10 մգ/կգ ինֆլիքսիմաբի համար) և/կամ ինտերվալները (յուրաքանչյուր 8 շաբաթից մինչև 4շաբաթ ինֆլիքսիմաբով բուժվող հիվանդների մոտ , և յուրաքանչյուր 2 շաբաթը մեկից մինչև ամեն շաբաթ ADA-ի դեպքում)ալանավորված պահպանողական բուժման ընթացքում շարունակական կայուն ռեմիսիայի պահպանման նպատակով : Մեծամասնությունը դա դիտարկում է որպես դեղաչափի օպտիմալացում և ոչ թե բուժման ձախողում կամ բուժման նկատմամբ պատասխանի կորուստ : Մեծահասակների մոտ TAXIT հետազոտությունը ներկայացրել է արյան շիճուկում դեղորայքը համապատասխան

մակարդակի վրա պահպանման գնահատման կարևորությունը [195]: TAXIT հետազոտությունում , ինֆլիքսիմաբ ստացող հիվանդները ռանդոմիզացվել են ըստ դեղաչափի օպտիմալացման՝ կախված ինֆլիքսիմաբի մակարդակից (3–8μg/ml) կամ կլինիկական պատասխանի կորստից և բարձրացած Շոեակտիվ սպիտակուցից : Մակարդակ –կախյալ օպտիմալացումը որոշակի առավելությունը նշվել է որոշ վերջնակետերերում, և չի բերում ծախսերի ավելացման : Մակարդակ–կախյալ օպտիմալացման առավելությունը զեկուցվել են վերջերս իրականացված այլ հետազոտություններում ևս [196]:

3.3.5. Կոմբինացված համակցված բուժում

Արդյոք պետք է օգտագործել հակա-TNF մոնոթերապիան թե հակա-TNF բուժումը կոմբինացված իմունոմոդուլյատոր բուժման հետ, մանկաբուժության մեջ դեռևս վիճելի հարց է : SONIC հետազոտությունը , որը իրականացվել է մեծահասակ հիվանդների մոտ, որոնք նախկինում չեն ստացել ոչ՝ իմունոմոդուլյատորային և ոչ էլ ինֆլիքսիմաբով բուժում , ցույց է տվել արդյունավետության չափավոր աճ ինֆլիքսիմաբի և ազաթիոպրիինի կոմբինացված բուժման դեպքում [116]: Սակայն , SONIC –ը չի անդրադարձել այն հարցին, թե արդյոք կոմբինացված բուժումը գերադասելի է նախկինում ազաթիոպրիինով բուժման ծախսողման դեպքում: Ըստ ACCENT I և II հետազոտությունների , իմունոմոդուլյատորներով զուգակցված բուժում ստացողների և ինֆլիքսիմաբով մոնոթերապիա ստացող հիվանդների մոտ , ռեմիսիայի և բուժման նկատմամբ պատասխանի հաճախության միջև տարբերություն չկա [197]: CHARM հետազոտությունը ներկայացնում է նմանատիպ արդյունքներ ADA-ի վերաբերյալ [198]: Ըստ մեծահասակների ԿՀ Leuven [199] հետազոտության ինֆլիքսիմաբի ներմուծումից հետո AZA –ով բուժման շարունակումը չի ասոցացվում կլինիկական արդյունքների լավացման հետ: Մյուս կողմից , մեծահասակների ԱԲՀ 2 կոհորտային հետազոտություններ ցույց են տվել կոմպինացված բուժման չափավոր առավելությունը, հատկապես բուժման առաջին 6 ամիսների ընթացքում [200, 201]: Ըստ ARCT հետազոտության , որտեղ 80 ԿՀ-ով մեծահասակ հիվանդներ 6 ամիս կոմբինացիոն թերապիայից հետո ռանդոմիզացվել են ըստ AZA բուժման շարունակման և ըստ բուժման դադարեցման

, ցույց չի տվել ինֆլիքսիմաբով 2 տարի բուժումից հետո AZA ավելացման առավելություն , ներառյալ կլինիկական ռեմիսիան և լ/թ ապաքինումը [202]: Սակայն, կոմբինացված թերապիայի առավելությունը ցույց տվող հետազոտությունների մեծամասնությունը հայտնել են ինֆլիքսիմաբի նկատմամբ ավելի բարձր հ/մ-ի մասին , և դրանց ցածր մակարդակ մոնոթերապիա ստացող հիվանդների մոտ , որը ասոցացվում է ավելի շատ ինֆուզիոն ռեակցիաների և բուժման ավելի քիչ բարենպաստ արդյունքների հետ [203]: Իսկապես, վերջերս իրականացված այլ հետազոտությունում ,կոմբինացված բուժումը ինֆլիքսիմաբի ներմուծման դեպքում և պատասխանի պահպանումը ասոցացվում է ավելի քիչ ինֆուզիոն ռեակցիաների և ինֆլիքսիմաբի նկատմամբ հ/մ-ի հետ : Jones et al. at Digestive Disease Week (DDW) –ի կողմից ներկայացված հետազոտությունների վերջին մետաանալիզը եզրակացրել է , որ AZA –ով կոմբինացված բուժումը ասոցացվում է կլինիկական արդյունքների լավացման հետ, ի տարբերություն ինֆլիքսիմաբի մոնոթերապիայի ,նույնիսկ նրանց մոտ, որոնք նախկինում ենցել են AZA-ով բուժման ձախողում [204]: Վերջապես, Polandմանկաբուժական վերահսկվող հետազոտությունը ռանդոմիզացրել է 78 երեխաների ինֆլիքսիմաբով բուժումից 6 ամսի անց ըստ AZA-ով բուժման դադարեցման և ըստ AZA-ով բուժման շարունակման 1 տարի տևողությամբ, համադրելի կլինիկական արդյունքներով և բուժման նկատմամբ պատասխանի հաճախությամբ [205]: Հակա-TNFազենտներով և AZA –ով կոմբինացված բուժման հակառակ կողմը իրենից ներկայացնում է լիմֆոմաների զարգացման բարձր ռիսկը ,հատկապես HSTCL [206]: Կոմբինացիան մետոտրեքսատի հետ ավելի գրավիչ է ,քանի որ չկան ապացույցներ լիմֆոմայի զարգացման բարձր ռիսկի վերաբերյալ և կան աջակցող տվյալներ ռևմատոլոգիական հիվանդությունների փորձից մետոտրեքսատի և ինֆլիքսիմաբի կոմբինացիայի առավելության վերաբերյալ : COMMIT կլինիկական հետազոտությունում, ԿՀմեծահասակները,որոնք բուժվել էին ինֆլիքսիմաբով և կորտիկոստերոիդներով որպես ինդուկցիոն թերապիա, ռանդոմիզացվել են ստանալու զուգակցված մետոտրեքսատ կամ պլացերո : Կլինիկական արդյունքների միջև որևէ տարբերություն չկար , բայց կոմբինացված բուժումը ասոցացվում էր

դեղորայքի ավելի բարձր մակարդակի հետևում և ինֆլիքսիմաբի նկատմամբ ցածր հ/մ-ներով [207]:

Ընդհանուր առմամբ, տրամաբանական է, ինֆլիքսիմաբով բուժումը առաջին ճամփաների ընթացքում զուգակցել AZA-ով բուժման հետ, և հետո դադարեցնել AZA, հատկապես տղաների մոտ, բայց պահանջվում է ստրատեգիայի անհատականացում, հիմնվելով կանխատեսման փոփոխականների վրա: Զուգակցված բուժման դադարեցումը արդարացված է միայն խորը ռեմիսիայի մեջ գտնվող հիվանդների դեպքում (1/թ ապաքինում): Զուգակցված թերապիայում մետոտրեքսատի դերը մանկական ԿՀ դեպքում կարիք ունի ձևակերպման: Reenaers et al. [208] նկարագրել են, որ հաջողված ինդուկցիայի հասնել են 171/207 (83%) ԿՀ մեծահասակ հիվանդները, առանց զգալի տարբերության ADA իմունոմոդուլյատորների հետ կոմբինացված և մոնոթերապիայի միջև (85% vs. 82%) [204]: Սա համահունչ է վերը նշված մետա անալիզի տվյալներին, որը ցույց չի տվել առավելություն ADA-ով բուժման ընթացքում ազաթիոպրինի ավելացման դեպքում [170]: Մյուս կողմից, BSPGHAN ADA –ով բուժվող ԿՀ-ով 70 երեխաների ռետրոսպեկտիվ վերլուծությունը ցույց է տվել, որ ռեմիսիայի հաճախությունը ավելի բարձր էր նրանց մոտ, որոնք ստանում էին զուգակցված իմունոսուպրեսորներ, ի հակադրություն նրանց, որոնք չէին ստանում (34/46(74%) vs. 9/24(37%), $p = 0.003$).

3.3.6. Ինֆլիքսիմաբի և ազաթիոպրինի համեմատությունը

Ռետրոսպեկտիվ կոհորտային հետազոտությունները [209] համեմատել են ինֆլիքսիմաբով բուժումը ազաթիոպրինով բուժման հետ մեծահասակների մոտ, բայց չի նշվել ոչ մի տարբերություն կլինիկական պատասխանի հաճախության վերաբերյալ, առաջին և երկրորդ տարվա ընթացքում, բուժմանը պատասխանել են համապատասխանաբար 62% և 41% ADA ստացողների մոտ vs. 65% և 49% ինֆլիքսիմաբ ստացող հիվանդների մոտ: Մանկաբուժական ԿՀ դեպքում, 54 շաբաթ ստերոիդ-ազատ ռեմիսիայի հաճախությունը REACH հետազոտությունում ինֆլիքսիմաբի օգտագործման ժամանակ կազմում է 55.8% զ8 շաբաթ խմբում [210], ընդդեմ 45.1%, ADA-ի օգտագործման դեպքում IMAGINE հետազոտության ժամանակ, նրանց մոտ, որոնք չեն ստացել հակա- TNF բուժում, և ստանդարտ

դեղաչափ ստացող խմբում [168]: Սակայն , վերջին հետազոտություններում, բոլոր երեխաները ռանդոմիզացվել են , մինչդեռ առաջին դեպքում միայն 88% է պատասխանել ինդուկցիոն բուժմանը, ինչը դժվարացնում է տվյալների համադրումը : Իմունոդոլյատորների զուգակցման հաճախությունը նույնպես տարբերվում էր , մասնավորապես 26 շաբաթից հետո, երբ դադարեցվել է դրա ընդունումը IMAGINE հետազոտությունում :

3.3.7. Հակա-TNF –ով բուժման անվտանգությունը և կողմնակի երևույթները

Հակա-TNF դեղորայքի նկատմամբ հակամարմինները կարող են համգեցնել Սուր ինֆուզիոն ռեակցիաների (ՍԻՌ), դանդաղեցված տիպի գերզգայունության ռեակցիաների, արյան շիճուկում դեղորայքի մակարդակի իջեցման, ինչպես նաև դեղորայքի նկատմամբ պատասխանի կորստի [211-213]: Էպիզոդիկ բուժումը կարող է բարձրացնել հակամարմինների առաջացման ռիսկը:3 փոքր մանկաբուժական հետազոտություններում ,ՍԻՌ նկատվել են ԿՀ-ով հիվանդների մոտավորապես 1/3-ի մոտ [121, 166, 213]:18 հետազոտությունների (ինֆլիքսիմաբ ստացող 3326 մեծահասակ հիվանդներ) [214] մետա անալիզը ցույց է տվել , որ ՍԻՌ հանդիպելիությունը կազմում է 45.8% էպիզոդիկ ինֆուզիայի դեպքում և12.4% պահպանողական թերապիայի դեպքում: IMAGINE հետազոտությունում , բարձր դեղաչափ ստացող հիվանդների ընդամենը 2.3% -ը և ցածր դեղաչափ ստացող խմբում (բոլորը նախկինում ստացել էին ինֆլիքսիմաբ) 4.4 %-ը զարգացել են հակա – ADA հակամարմիններ հետազոտության ամբողջ ընթացքում: Հակա – ADA հակամարմիններ դրական հիվանդները գտնվում էին իմունոդոլյատորների վրա: ՍԻՌ –ի ամենատարածված ախտանիշներն են ` դժվարաշնչությունը , կարմրությունը , սրտխառնոցը, գլխացավը, հիպոքսեմիան, և տախիկարդիան: 18 մանկաբուժական հետազոտությունների համադրումը ցույց է տվել , որ ՍԻՌ դիտվել է ինֆլիքսիմաբ ստացող 1100 հիվանդներից 168-ի մոտ (15%), և 7137 ինֆուզիաներից 228-ի մոտ (3%) [157–159,161–163,166,180,181,212,213,215–221]: Ռեակցիաների մեծամասնությունը թեթև են և արագորեն պատասխանում են բուժմանը ` ինֆուզիայի ժամանակավոր դադարեցում կամ ինֆուզիայի արագության իջեցում: Պրեմեդիակացիան (հակահիստամինային, ջերմիջեցնող դեղորայք,կամ

կորտիկոստերոիդներ) չի համարվում ՍԻՌ-ի զարգացումը կանխող միջոց [218, 222-224]: Ընդհանուր առմամբ, ինֆուզիոն ռեակցիաների հաճախությունը երեխաների մոտ նույնն է ինչ մեծահասակների մոտ [197, 225]: Ծանր ինֆուզիոն ռեակցիաները, որոնք դրսևորվում են որպես հիպօքսիա, հիպերտենզիա, կամ դժվարաշնչություն, համարվում են ինֆլիքսիմաբով հետագա բուժման հակացուցում: Դանդաղեցված տիպի գերզգայունության ռեակցիաները կարող են դիտվելամենաքիչը ինֆուզիայից մեկ օր հետո, և բնորոշվում են արթալգիայով կամ հոդերի այտուցող, որը կարող է ասոցացված լինել ցանի և/կամ տենդի հետ [157, 158, 181, 215, 219, 220]: Այս ռեակցիաները հանդիպում են ինֆլիքսիմաբով բուժվող երեխաների ավելի քան 8%-ի մոտ, ինչպես նշված է մեծահասակների մոտ [197, 225]: Դրական հականուկլեար հակամարմինները (ANA), առանց որևէ կլինիկական նշանների, հայտնաբերվել է ԿՀ-մբ մանկաբուժական հիվանդների 20%-29%-ի մոտ [157, 158, 162, 216]: Հակա- $\text{TNF}\alpha$ դեղորայքով բուժման ընթացքում դրական ANA-ի առկայության կլինիկական նշանակությունը դեռևս պարզաբանված չէ: Մանկաբուժական ԱԲՀ-ի վերաբերյալ հետազոտությունների համադրումը ինֆլիքսիմաբով բուժվող 1483 հիվանդներից 49-ի մոտ (3.3%) ցույց է տվել լուրջ ինֆեկցիաների առկայություն՝ սեպսիս, մենինգիտ, թոքաբորբ, արսցես, գոտևորող որքին կամ ջրծաղիկի վարիցելա ինֆեկցիաներ, ինֆեկցիոն մոնոնուկլեոզ EBV-ասոցացված հեմոֆագոցիտային լիմֆոհիստիոցիտոզ, մաշկային գոտևորող որքին և օպորտունիստական սնկային վարակներ [226]: BSPGHN կոհորտային հետազոտության տվյալներով ADA-ով բուժվող ԿՀ-մբ մանկաբուժական հիվանդների մոտ ծանր կողմնակի ազդեցությունների հաճախությունը կազմում է 6%, ներառյալ սեպսիսով պայմանավորված 2 մահ, այն հիվանդների մոտ, որոնք ստացել են իմունոմոդուլյատորներ, և տնային պարէնտերալ սնուցում [170]:

Օպորտունիստական ինֆեկցիաների ռիսկը (օր. ինվազիվ սնկային ինֆեկցիաները, լատենտ տուբերկուլյոզի ռեակտիվացիան) բարձր է հատկապես այն հիվանդների մոտ, որոնք զուգակցված ստանում են իմունոմոդուլյատորներ, կամ ունեն թերսնուցում [227]: Մեծահասակ հիվանդների մոտ, ինֆլիքսիմաբով կամ ADA բուժման դեպքում չկա որևէ տարբերություն կողմնակի ազդեցությունների կամ

օպորտունիստական ինֆեկցիաների հաճախության միջև [209]: Նախքան հակա-TNF-ով բուժումը տուբերկուլյոզի թեստի իրականացումը պարտադիր է և իջեցնում է դրանով պայմանավորված ինֆեկցիաները և մահացությունը: Կան մեծահասակների ԱԲՀ դեպքերի զեկույցներ, որտեղ հիվանդը ունի հեպատիտ B-ի ռեցիդիվ, պայմանավորված ինֆլիքսիմաբով բուժմամբ, բայց տվյալներ չկան երեխաների վերաբերյալ [228]: Նախքան հակա-TNF-ով բուժումը հեպատիտ B-ի համար սկրինինգը հայտնի ռիսկի դեպքերում ցանկալի է: Այն հիվանդների մոտ, որոնք չունեն ջրծաղիկի վերաբերյալ անամնեզ, կամ սերոնեգատիվ են, պետք է իրականացվի պատվաստում varicella zoster վիրուսի համար, եթե բուժումը հնարավոր է հետաձգել (քանի որ պատվաստման և իմունոսուպրեսիվ թերապիայի միջև պահանջվում է 4-6 շաբաթ ինտերվալ):

Հեպատո-ռենալ Կրջջային լիմֆոման (HSTCL) [229-231], զեկույցվել է ավելի քան 30 ԱԲՀ հիվանդների մոտ, որոնք ստացել են հակա-TNF α բուժում, բայց բոլոր հիվանդները ստանում էին նաև թիոպուրիններ, որը մեծացնում է հավանականությունը, որ HSTCL-ը ասոցացված է թիոպուրինների օգտագործման հետ և ինֆլիքսիմաբի օգտագործումը միայն կատալիզատոր է [206]: Բիոլոգիական ազենտներ ստացող երեխաների մոտ, 2008թ ապրիլի դրությամբ, նկարագրվել է չարորակացման 48 դեպք, ներառյալ լիմֆոման և մաշկի քաղցկեղը, մեկնոման հայտնաբերվել է FDA-ի միջոցով (31-ը ինֆլիքսիմաբի օգտագործումից հետո, 2 –ը DA-ից հետո, և 15ը etanercept –ի օգտագործումից հետո) [232]: Չարորակացման այս հաճախությունը ավելի բարձր է, քան ընդհանուր U.S. մանկաբուժական պոպուլյացիայի հաճախությունները, բայց ներկայումս անհնար է ասոցացնել ռիսկը հակա TNF –ի և ոչ էլ միաժամանակ օգտագործվող այլ դեղորայքի հետ:

Հակա-TNF բուժումը կանգային սրտային անբավարարություն ունեցող ԱԲՀ –ով մեծահասակների մոտ ասոցացվում է բացասական ելքի հետ [232-233], բայց սա դեռևս վիճելի է: Ինֆլիքսիմաբով բուժվող մանկաբուժական ԿՀ ժամանակ նկարագրվել են պոստերիոր հետին դարձելի էնցեֆալոպաթիայի դեպքեր [234]: Մաշկային նշանները, ինչպիսիք են էկզեման, փտորիազանման ախտահարումները զեկույցվել են ԱԲՀ ուրեցող մեծահասակների 20%-ի մոտ [225], և համարվում են

զարգացող դիտարկում նաև երեխաների ԱԲՀ ժամանակ : Ինֆլիքսիմաբով ինդուկցված փսորիազը նկարագրվել է մանկաբուժական ԱԲՀ հիվանդների 8%(6/73) –ի մոտ [235] ,մեկ այլ հետազոտություն հայտնել է բազմատեսակ մաշկային ախտահարումներ մանկաբուժական ԿՀ-ով հիվանդ երեխաների 8% (12/152)-ի մոտ [236]: Փսորիազի դեպքերի մեծամասնությունը կարելի է բուժել տեղային , առանց դեղորայքի դադարեցման անհրաժեշտության :

3.3.8. Պատասխանի կորուստ

Դեղորայքի նկատմամբ առաջնային չպատասխանելը կարող է բնորոշվել որպես պատասխանի ձախողում բուժման ինդուկցիոն փուլում ,առաջին 6 շաբաթների ընթացքում : Դեղորայքի նկատմամբ պատասխանի կորուստը վկայում է , որ հիվանդը , որը նախկինում պատասխանել է բիոլոգիական ազեոնտներին, զարգացրել է հիվանդության վատացում կամ սրացում, չնայած բիոլոգիական ազեոնտներով նախատեսված բուժմանը, որպես կանոն, վերջին ինֆուզիայից հետո փոքր ինտերվալներով: Շիճուկում դեղորայքինվազագույն մակարդակի որոշումը կարող է օգտակար լինել պատասխանի կորստի պատճառը հայտնաբերելու և կայուն պատասխանի կորստով հիվանդների բուժման ուղղորդման համար: Հիվանդության հետ կապված գործոնները, որոնք բերում են պատասխանի կորստի , ներառում են ` բորբոքման ավելացումը, բորբոքային ուղիները, որոնք չեն հանդիսանում ներկայիս բուժման թիրախ, հիվանդության ֆենոտիպերը կամ հիվանդության աստիճան , որը ռեֆրակտեր է որոշակի դեղերի նկատմամբ , և ինչը կարևոր է , հիվանդության բարդությունները ` ստրիկտուրաները ,պենետրացիան : Դեղորայքի հետ կապված գործոնները ներառում են բուժման հետևողականության խնդիրները , սուբօպտիմալ դեղաչափերը , կամ դեղորայքի կամ նրա մետաբոլիտների գործուն մակարդի իջեցումը : Հաճախ հանդիպող ԱԲՀ –ի հետ չկապակցված գործոններն են օպորտունիստական կամ այլ ինֆեկցիաները, կամ բորբոքման հետ չկապված գրգռված աղու համախտանիշին բնորոշ նշանները : Այդ պատճառով , շատ կարևոր է նորից վերազնահատել բուժմանը չպատասխանող հիվանդներին և հաստատել , որ բուժման չպատասխանելու դեպքում առաջացած նշանները իսկապես պայմանավորված են կայուն պերսիստենտ բորբոքմամբ:

Բուժմանը չպատասխանելու դեպքում դեղորայքի աստիճանական բարձրացման հասանելի ստրատեգիաները կրկնապատկում են դեղաչափը կամ փոքրացնում են ինֆուզիաների / ներարկումների միջև ինտերվալները , որը կարող է օգտակար լինել ցածր դեղորայքի նվազագույն մակարդակ trough levels երեխաների մոտ , նույնիսկ հակամարմինների առկայության դեպքում , թեև ոչ բարձր տիտրերով : Իսրայելի [237] և Բելգիայի [203] ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունները չեն գտել ոչ մի առավելություն ինֆլիքսիմաբի դեղաչափի կրկնապատկման և ինտերվալների փոքրացման միջև, և ծախսերի և հիվանդի հարմարավետության միջ, սակայն սկզբնապես նախընտրելի է դեղաչափի աստիճանական բարձրացումը: Ընդհանուր առմամբ, 47%-ը, դեղաչափի աստիճանական բարձրացման կամ ինտերվալների կրճատման դեպքում ունեցել են կայուն պատասխան [237]: Նմանապես, Kopylov et al. [238] ռետրոսպեկտիվ համեմատել են ինֆլիքսիմաբի օգտագործումը 5մգ/կգ դեղաչափով 6 շաբաթվա ընթացքում և 10 մգ/կգ դեղաչափը 8 շաբաթվա ընթացքում պատասխան չունեցող հիվանդների մոտ ԿՀ մեծահասակ հիվանդների մոտ , որոնցից համապատասխանաբար 69% և 67% -ի մոտ դիտվել է պատասխանի վերականգնում: Regueirro et al. [239] հետազոտել են ԿՀ-ով 108 հիվանդ, որոնք ստացել են նվազագույնը 8 ինֆուզիա , նրանցից 54 –ը (50%) պահանջել է դեղաչափի աստիճանական բարձրացում ավելի քան 30 ամիսների ընթացքում 76 % կլինիկական պատասխանի վերականգնումով : Sandborn և կոլեգաները գնահատել են պատասխանի կորուստի զարգացումը 2շաբաթը մեկ 40մգ ADA-ով բուժման ընթացքում : Պատասխանը վերականգնվել է ինտերվալները կրճատելուց հետո ` ներարկումները դարձնելով ամենշաբաթյա:Այլ ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունում, որը ներառում է պատասխանի կորուստ ունեցող 39 մեծահասակ հիվանդ [241], ինֆլիքսիմաբով բուժման ինտենսիվացումը հաջողված էր 27 հիվանդի մոտ (69%). Հետազոտությունում 10 ATI-դրական հիվանդների մոտ իրականացվել է ինֆլիքսիմաբով բուժման ինտենսիվացում , և 6-ը (60%) –ի մոտ նկարագրվել է կլինիկական պատասխան [242]: Ինֆլիքսիմաբով բուժման ինտենսիվացումից հետո ATI կոնցենտրացիան նվազել է 5 հիվանդի մոտ : Վերջին փաստերը վկայում են , որ ինֆլիքսիմաբով մոնոթերապիա ստացող հիվանդների ևATI--ով պայմանավորված

պատասխանի երկրորդային կորուստ ունեցող հիվանդների մոտ բուժմանը թիոպորինների կամ մետոտրեքսատի ավելացումը կարող է հակադարձել իմունոգենետիկական վիճակին (օր.ATI-ի անհետացում և trough levels-ի վերականգնում , կլինիկական պատասխան) : Պրակտիկայում ,ռելեվանտ ATI-ի հայտնաբերման դեպքում կարող է դեղաչափի աստիճանական բարձրացման և իմունոմոդուլյատորների ավելացման անհրաժեշտություն առաջանալ : Երբ բուժման ուժեղացումը կամ կոմբինացումը հաջողված չի լինում, կամ երբ ATI պահպանվում է բարձր տիտրերի վրա , կարելի է իրականացվել անցում դեպի բիոլոգիական ագենտները: Karmiris et al. [243] դիտարկել են ADA-ով բուժվող 168 հիվանդների,որոնք բարձր ATI-ով պայմանավորված պատասխանի կորստի պատճառով ստանում են ADA-ով բուժում : Կլինիկական պատասխան դիտվել է 93%-ի մոտ և պահպանվել է 62%-ի մոտ միջինում 20 ամիս դիտարկման ընթացքում: GAIN պլացեբո-վերահսկվող հետազոտությունը գնահատել է մեծահասակ հիվանդների ,որոնք ունեն պատասխանի կորուստ կամ ինֆլիքսիմաբի նկատմամբ անտանելիություն [172]: ADA-ովբուժման խմբում , 21%-ի մոտ(vs. պլացեբո խմբում `7%) սկսվել է ռեմիսիա : Քիչ հավանական է , որ այս ստրատեգիաները հաջողված կլինեն ակտիվ հիվանդություն ունեցող հիվանդների մոտ , որոնք ունեն ադեկվատ մակարդակ, երբ իրականացվում է անցում դեպի այլ դասի մոլեկուլներ:

3.4. Թալիդոմիդներ

խորհուրդ 16

Չնայած որ կան որոշ զեկույցներ,որոնք ցույց են տվել ԿՀ-ով ռեֆրակտեր պեդիատրիկ հիվանդների մոտ թալիդոմիդների արդյունավետությունը , տվյալները անբավարար են թալիդոմիդով բուժումը խորհուրդ տալու համար (EL4):

Գործնական կետեր:

1.Պայմանավորված բազմաթիվ պոտենցիալ կողմնակի երևույթներով և տերատոգենությամբ, թալիդոմիդի օգտագործումը,որպես պահպանողական բուժում, սահմանափակվում է միայն ԿՀ ունեցող երեխաների փոքր ընտրված կոհորտով :

2. Թալիդոմիդով

պահպանողական բուժումը կարող է լինել այլընտրանքային հակա- TNF ազենտներ ստացողների մոտ , որոնք չեն տոլերացնում կամ կորցրել են պատասխանը բիոլոգիական հակա-TNF ազենտներով բուժման նկատմամբ : 3.Ցուցված է անցկացնել կանոնավոր պարբերականությամբ ` 6 ամիս ինտերվալներով նյարդաբանական և հոգեբանական զննում և վիբրացիոն զգայունության գնահատում 4.Մեծահասակ

հիվանդների մոտ թալիդոմիդի սկզբնական դեղաչափը սովորաբար կազմում է 50 մգ/օրը ,բերանացի ճանապարհով,որից հետագայում բարձրացվում է, կախված պատասխանից և տոլերանտությունից : Սա կարող է պատշաճ լինել նաև ԿՀ-ով դեռահասների մոտ, սակայն ավելի փոքրերի դեպքում անհրաժեշտ է կիրառել ավելի ցածր դեղաչափեր : Նրնաց մոտ առաջարկվում է 2մգ/կգ դեղաչափը :

5. Համապատասխան դեպքերում հակաբեղմնաորումը պարտադիր է : Վերջին կրկնակի-կույր ,պլացեբո-վերահսկվող կլինիկական հետազոտությունը ռանդոմիզացրել է ակտիվ ԿՀ-ով 56 երեխաներ , չնայած 1.5 մինչև 2.5 մգ/կգ/օր դեղաչափով թալիդոմիդով իմունոսուպրեսիվ բուժմանը,կամ պլացեբոյի, 8 շաբաթվա ընթացքում պլացեբոյին չպատասխանողները ստացել են թալիդոմիդ [244]: Բոլոր պատասխանողները շարունակել են ստանալ թալիդոմիդ լրացուցիչ նվազագույնը 52 շաբաթ:Կլինիկական ռեմիսիա դիտվել է 13/28 (46.4%) թալիդոմիդ ստացող խմբում, և 3/26 (11.5%) պլացեբոյիխմբում (P = 0.01). Այդ թվում cros over հիվանդները , բուժվող երեխաների 31/49 (63.3%) հասել են կլինիկական ռեմիսիայի: Ծանր կողմնակի երևույթների գումարային հաճախությունը կազմում է 2.1 1000 հիվանդի հաշվով -1 շաբաթում , ամենահաճախ հանդիպող ծանր կողմնակի երևույթը ծայրամասային պերիֆերիալ նեյրոպաթիան է :Քանի որ այս հետազոտությունը հրատարակվել է մեր գրականության համակարգված ուսումնասիրությունից հետո, այն չի ներառվել քվեարկությունով Խորհուրդներում :

Lazzerini et al [244] հետազոտության եզրակացությունները համարժեք են նախկինում իրականացված open label մանկաբուժական հետազոտություններին: Felipez et al. [245] հայտնել է թալիդոմիդով բուժվող 12երեխաներից 10-ի մոտ լրիվ կլինիկական ռեմիսիայի մասին, և Lazzerini et al. [246] դիտարկել է թալիդոմիդով

ինդուկցված ռեմիսիա 28 հիվանդներից 21-ի մոտ (75%) (17 –ը ԿՀ-ով , 4-ը խոցային կոլիտով): Թալիդոմիդի տերատոգենությունը լայնորեն բազմիցս փաստագրված է և դրանից ելնելով այն բացարձակ հակացուցված է հղիության ընթացքում [247]: Նևրոպաթիան դիտվել է բարձր կումուլյատիվ դեղաչափերի օգտագործումից հետո ,և այնկարող է լինել անդարձելի : Lazzerini [244, 246] և Felipez [245] հետազոտություններում 245 ծայրամասային նևրոպաթիան հաճախ է հանդիպում , և կազմում է համապատասխանաբար 25% և 42%: Շատկարևոր է երեխաներին և ծնաողներին տեղեկացնել այս ռիսկի մասին և կանոնավոր կերպով հետևել այնպիսի ախտանիշների առկայությունը, ինչպիսիք են ծակծկոցները, պարէսթեզիան, թմրածությունը:Թալիդոմիդի սուսպենզիայի օգտագործումով պայմանավորված այլ կողմանկի երևույթներն են գլխապտույտ/ քնկոտություն (1/28) և ագիտացիա/հայուցիւնացիա (1/28):Փոքր կողմնակի երևույթները , ինչպիսին են սեղացիան և ագիտացիան կամ տագնապի զգացողությունը լավ նկարագրված, դեղաչափ կախյալ կողմնակի երևույթներ են , որոնք դիտվում են ԱԲՀ-ով հիվանդների մոտավորապես 10%-ի մոտ [246]:

3.5. Ամինոսալիցիլատներ

Խորհուրդ 17

5-ASA խորհուրդ է տրվում օգտագործել միայն ընտրված հիվանդների մոտ, որոնք ունեն հիվանդության թեթև աստիճան (EL2)

Գործնական կետեր:

1.5-ASA պետք է օգտագործվեն ռեմիսիայի ինդուկցիայի համար թեթև կոլոնիկ բորբոքումով երեխաների մոտ :

2. Սուլֆասալազինը համեմատած այլ 5-ASA-երի հետ համարվում է ավելի գերադաս կոլոնիկ հիվանդությամբ մեծահասակ հիվանդների մոտ ռեմիսիայի ինդուկցման համար , բայց ոչ նրանց մոտ, որոնց հիվանդությունը լոկալիզացված է բարակ աղում :

3. 5-ASA օրալ դեղաչափավորումը մանկաբուժական ԿՀ դեպքում նույնն է ինչ ԽԿ դեպքում և կազմում է 50-80 մգ/կգ/օր , մինչև 4գ օրական :

4. Չկան տվյալներ ,որ 5-ASA դրդում է լ/թ ապաքինումը , և այդ պատճառով այն պետք է դիտարկել որպես լրացուցիչ թերապիա:Եթե 5-ASA օգտագործվում է որպես մոնոթերապիա, ապա պետք է ստուգել լ/թ ապաքինումը :

3.5.1. 5ASA-ի արդյունավետությունը

Թեև 5-ASA-ի արդյունավետությունը հստակ փաստագրված է ԽԿ-ի դեպքում , դրա դերը ԿՀ ժամանակ դեռևս մնում է հակասական: Չկան ապացուցողական հիմքով տվյալներ, որոնք կնշեին ԿՀ դեպքում 5-ASA-ի առավելությունները ԿՀ դեպքում ռեմիսիայի ինդուկցման հարցում [81]: Ըստ միակ մանկաբուժական պլացոբո-վերահսկվող cross over հետազոտության [248] տվյալների 5-ASA ցույց չի տվել առավելություն ռեմիսիայի ինդուկցիայի հարցում երեխաների մոտ բարակ աղիները ընդգրկող ԿՀ դեպքում : Մեծահասակների ԿՀ հետազոտություններում , որոնք ըստ հրատարակված մետա-անալիզների ունեն հակասական տվյալներ , չեն հստակեցնում ԿՀ-ով մեծահասակ հիվանդների մոտ 5-ASA արդյունավետությունը ռեմիսիայի պահպանման հարցում: Ըստ միակ մանկաբուժական պահպանողական կլինիկական հետազոտության, 122 ԿՀ -ով երեխաներ , որոնք գտնվում են ռեմիսիայի մեջ, ռանդոմիզացվել են 2 խմբի՝ 50մգ/կգ օրական դեղաչափով մեսալազին ստացողներ և պլացեբո [249]: Հիվանդները հավաքագրվել են 2 ժամանակահատվածների ընթացքում՝ 1. դեղորայքային և/կամ սննդային բուժումից հետո , 2. միայն սննդային բուժումից հետո : Հեղինակները հայտնաբերել են սրացման ռիսկի կրկնակի իջեցում առաջին խմբում և ռիսկիկրկնակի բարձրացում 2-դ խմբում : Ընդհանուր առմամբ , 1 տարվա ռեցիդիվի ռիսկը կազմում է 57% և 63% մեսալազինի և պլացեբոյի խմբում , համապատասխանաբար:Չկան տվյալներ,որոնք աջակցում են 5-ASA ,որպես պահպանողական բուժում ԿՀ-ով երեխաների մոտ [60, 81] : C- ռեակտիվ սպիտակուցի , ԷՆԱ-ի և ֆեկալ կալպրոտեկտինի մոտակա մոնիթորինգը պետք է հաստատի լրիվ ռեմիսիան, և ցածր շեմ պետք է գրանցվի,հետագայում դեղաչափի բարձրացման նպատակով : Մանկաբուժության մեջ դեղաչափավորումը վերցվել է մեխահասակներից, հիմնվելով 3 հետազոտությունների վրա , որոնք ցույց են տվել, որ ֆարմակոկինետիկան երեխաների մոտ համարժեք է մեծահասակներին [60, 250-252]:

3.6.Լրացուցիչ էնտերալ սնուցում և սնուցողական սուպլեմենտներ

խորհուրդ 18

Մասնակի էնտերալ սնուցումը կարող է հանդիսանալ տարբերակ , դեղորայքի հետ միասին ընտրված հիվանդների մոտ ռեմիսիայի պահպանման համար [EL4]

խորհուրդ 19

Տվյալները անբավարար են մասնակի էնտերալ սնուցումը, որպես միակ պահպանողական բուժում խորհուրդ տալու համար (EL4)

խորհուրդ 20

Օմեգա 3 ճարպաթթուների պրեպարատները խորհուրդ չեն տրվում ռեմիսիայի պահպանման համար [EL4 (մանկաբուժական) EL2 (մեծահասակներ)]

Գործնական կետեր:

1.Մասնակի էնտերալ սնուցումը արդյունավետ չէ ռեմիսիայի ինդուկցման համար: Սակայն այն կարող է նշանակվել որպես պահպանողական բուժում հիվանդության թեթև աստիճանով կամ ռեցիդիվի ցածր ռիսկով ընտրված հիվանդների մոտ :

2.Լրացուցիչ սննդային բուժումը կարող է նշանակվել նազոգաստրալ զոնդով գիշերային սնուցման ձևով , նորմալ ցերեկային սնուցման հետ համատեղ, կարճատև նազոգաստրալ սնուցման ձևով յուրաքանչյուր մի քանի ամիսների ընթացքում, կամ որպես օրալ սուպլեմենտներ ի լրացում օրվա ընթացքում ստացած սննդի : Դրանցից ոչ մեկի առավելությունը մյուսի նկատմամբ ապացուցված չէ: Չկան հետազոտություններ, որոնք համեմատում են մասնակի էնտերալ սնուցումը ստանդարտ դեղորայքային բուժման հետ :

3.Պոլիմերային սնուցումը նախընտրելի է մասնակի էնտերալ սնուցման դեպքում , մինչդեռ էլեմենտալ սննդակարգը պետք է ներմուծել կովի կաթի սպիտակուցի նկատմամբ ալերգիայի դեպքում :

3.6.1.Սննդային սուպլեմենտացիայի արդյունավետությունը

Wilschanski et al. [253] ռետրոսպեկտիվ նկարագրել է 28 երեխաների ,որոնք բուժվել են նազոգաստրալ զոնդով գիշերային էլեմենտալ ֆորմուլայով սնուցմամբ ,միաժամանակ ցերեկային նորմալ սնուցումով , ի համեմատ 19 երեխաների հետ , որոնց մոտ ռեմիսիայի հասնելուց հետո մասնակի էնտերալ սնուցումը դադարեցվել

է:12 ամսվա ընթացքում , գիշերային էլեմենտալ սնուցում ստացող հիվանդների 43% (12/28)-ը ունեցել են ռեցիդիվներ, ի տարբերություն համեմատական խմբի 79% (15/19)

(P b 0.02). Belli et al. [254] հետազոտությունում 8 երեխաներ ստացել են նազոգաստրալ էլեմենտալ սնուցման շրջաններ, (պահանջվող էներգիայի 70%) 1-4 ամիս 1 տարվա ընթացքում, աճի լավացումով,PCDAI-ի իջեցումով և պրեդնիզոնի օգտագործման իջեցումով :

Day et al. [56] հետազոտել են պոլիմերիկ ֆորմուլայով լրիվ էնտերալ սնուցումով 27 երեխաների: Նրանցից 4-ը շարունակել են լրացուցիչ պոլիմերիկ ֆորմուլան և բոլորի մոտ դիտվել է ռեմիսիայի պահպանում դիտարկման միջինում 15.2 ամիսների ընթացքում: Takagi et al. [255] գնահատել է ռեմիսիայի մեջ գտնվող 51 մեծահասակ հիվանդների , որոնք ռանդոմիզացվել են 2 խմբի ` 1 խումբը պետք է ստանա կալորիաների կեսը էլեմենտալ ֆորմուլայի ձևով , և 2-րդ խումբը պետք է ստանա չսահմանափակված սննդակարգ 2 տարվա ընթացքում : Առաջին խումբը ուներ ռեցիդիվի ավելի ցածր հաճախություն (34%) քան չսահմանափակված սննդակարգով խումբը (64%), (OR 0.3, 95% CI: 0.09–0.94).Այս հետազոտությունը կանգնեցվել է վերահսկող խարհրդի միջանկյալ վերլուծությունից հետո , որոնք հայտնաբերել են էնտերալ սնուցման նշանակալի օգուտը ռեմիսիայի պահպանման համար : ԿՀ-ով մեծահասակ հիվանդների մոտ ռեմիսիայի պահպանման համար մասնակի էնտերալ սնուցման արդյունավետության վերաբերյալ վերջին Yamamoto et al [256] զեկույցը ներառում է 10 հետազոտություն ` 1 ռետրոսպեկտիվ կոհորտային հետազոտություն, 3 պրոսպեկտիվ չհանդուրմիզացված հետազոտություն և 6 ռետրոսպեկտիվ հետազոտություն : Կլինիկական ռեմիսիայի հաճախությունը զգալիորեն բարձր է մասնակի էնտերալ սնուցում ստացող հիվանդների մոտ բոլոր 7 հետազոտությունում , համեմատած առանց սուալեմենտացիայի մասնակի էնտերալ սնուցման հետ :2 հետազոտությունում մասնակի էնտերալ սնուցումը ցույց է տվել սուպրեսիվ ազդեցություն հիվանդության էնդոսկոպիկ որոշվող ակտիվության վրա : Բոլոր 4 հետազոտություններում ուսումնասիրվել է էնտերալ ֆորմուլայի քանակի

ազդեցությունը կլինիկական ռեմիսիայի վրա , էնտերալ ֆորմուլայի մեծ քանակները ասոցացվում են ռեմիսիայի ավելի բարձր հաճախության հետ :

3.6.2. Օմեգա 3 ճարպաթթուների արդյունավետությունը

Turner et al. [257] իրականացրել են ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտությունների մետա-անալիզ, որը գնահատում էր օմեգա 3 ճարպաթթուների դերը ռեմիսիայի պահպանման մեջ ԿՀ-ով մեծահասակների մոտ: Կար օմեգա3 –ով բուժման արտահայտված առավելություն պլացեբոյի նկատմամբ (RR 0.77; 95%CI 0.61–0.98; P = 0.03): Սակայն, հետազոտությունները և կլինիկորեն և վիճակագրորեն հետերոգեն էին և հրատարակության զգալի կողմնակալություն : 2 խոշորագույն և խիստ կլինիկական հետազոտություններ ցույց են տվել բացասական արդյունքներ :

Երբ այս 2 հետազոտություններում հաշվի է առնվում գնահատումը, այլ ոչ 1 տարի դիտարկված ռեցիդիվի հաճախությունը , օգուտը վիճակագրորեն նշանակելի չէ : Պլացեբո վերահսկվող հետազոտությունները EPIC-1 և EPIC-2 [258] ներառում են համապատասխանաբար 363 և 375 հիվանդներ ոչ ակտիվ ԿՀ-ով : EPIC-1 –ում 1 տարի անց ռեցիդիվի հաճախությունը կազմում է 31.6% այն հիվանդների մոտ բ, որոնք ստանում են օմեգա3 ճարպաթթուներ , և 35.7% պլացեբո խմբում (hazard ratio, 0.82; 95%CI, 0.51–1.19; P = 0.30): Համապատասխան արժեքները EPIC-2-ի համար 47.8% և 48.8% է (hazard ratio = 0.90; 95%CI, 0.67–1.21; P = 0.48):

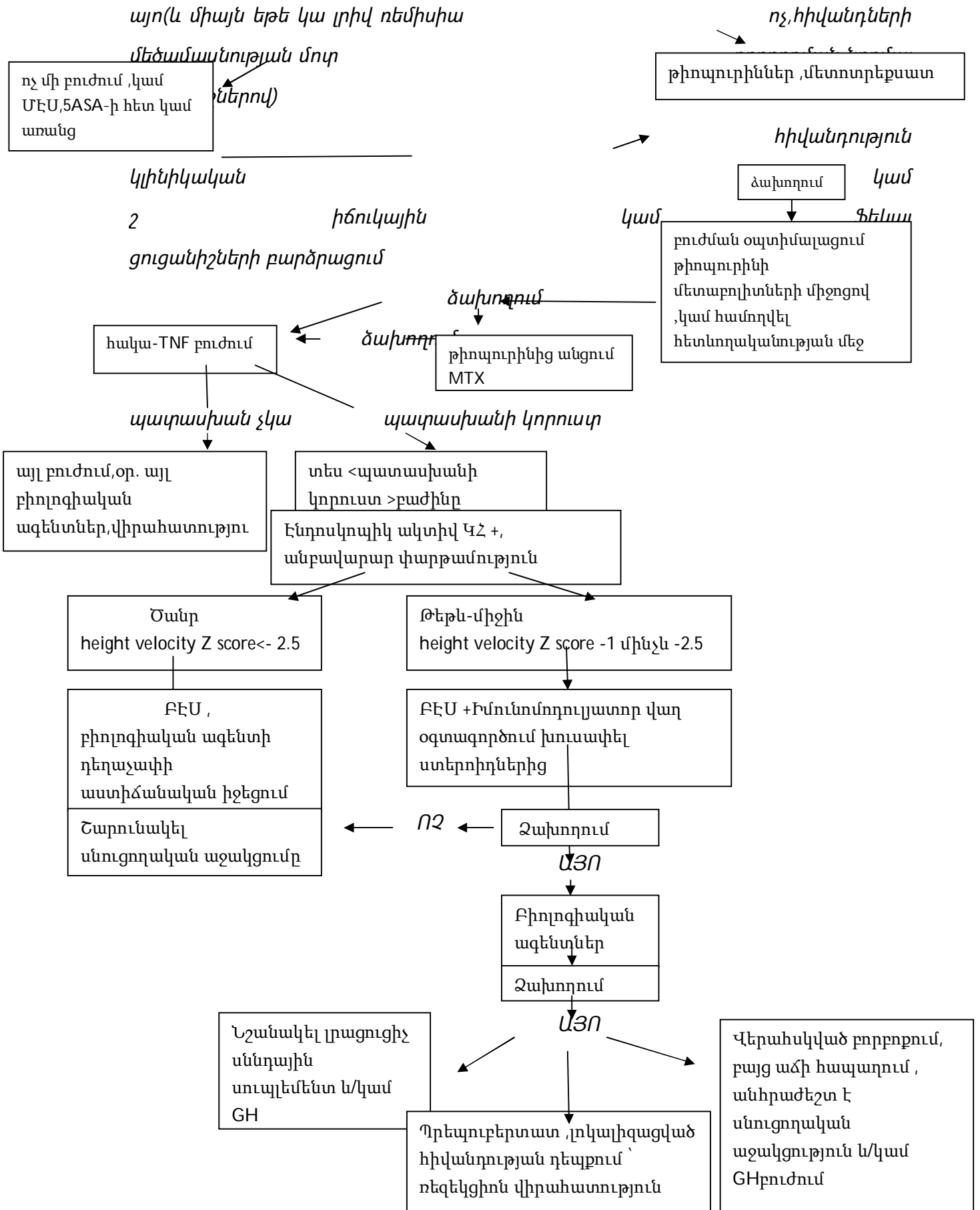
7. Պրոբիոտիկներ

խորհուրդ 21

Պրոբիոտիկները խորհուրդ չեն տրվում ռեմիսիայի պահպանման համար

[EL3 (մանկաբուժական) EL2 (մեծահասակներ)]

Փաստերը վկայում են , որ պրոբիոտիկները կարող են արդյունավետ լինել բորբոքման իջեցման համար կոլիտի փորձարարական մոդելներում և կարող են օգտակար լինել որոշ կլինիկական իրավիճակներում , ինչպիսիք են պուշիտը և Խոնգային կոլիտը: Rolfe et al.-ը [259] իրենց Cochrane զեկույցում ամփոփել է ԿՀ



3.8. Պահպանողական բուժումը վիրահատությունից հետո

խորհուրդ 22

Երեխաների և դեռահասների մոտ, վիրաբուժական ճանապարհով ինդուկցված ռեմիսիայից հետո, խորհուրդ է տրվում պահպանողական բուժում (EL 2 (մանկաբուժություն)):

խորհուրդ 23

Հետվիրահատական պահպանողական բուժման համար թիոպուրինը կարող է հանդիսանալ որպես առաջին ընտրության դեղորայք (EL3 (մանկաբուժություն), EL2 (մեծահասակներ), մինչդեռ լրացուցիչ էնտերալ սնուցումը (EL3 (մանկաբուժություն) EL2 (մեծահասակներ)) կամ հակա-TNF- ազենտներով բուժումը (EL3(մանկաբուժություն)), նույապես կարող են հանդիսանալ ընտրության տարբերակ ընտրված հիվանդների մոտ:

Աղյուսակ 1

1. The weighted մանկաբուժական Կրոնի հիվանդության ակտիվության ինդեքսը (wPCDAI) կարող է օգտագործվել հիվանդության ծանրությունը գնահատելու համար՝ շիճուկային, ֆեկալ բորբոքային մարկերների, աճի , էնդոսկոպիկ և ռադիոլոգիական գնահատման և այլ լաբորատոր թեստերի միջոցով ;
2. Պետք է հաշվի առնել՝ ախտանիշները, որոնք պայմանավորված են ստենոզով , գրգռված աղու համախտանիշով , լակտոզային անտանելիությամբ , ինֆեկցիաներով (օր. C. difficile և ցիտոմեգալովիրուս՝ CMV), սխալ ախտորոշումը , դեղորայքի կողմնակի երևույթները , բակտերիալ գերաճը, bile-salt դիարեան;
3. Լրիվ էնտերալ սնուցումը հատկապես պետք է նախընտրել այն երեխաների մոտ , որոնք ունեն աճի վատ ցուցանիշներ, ցածր քաշ և գտնվում են կատաբոլիկ վիճակում (օր. հիպոալբումինեմիա). Եթե լրիվ էնտերալ սնուցումը չի տուրաքցվում բերանացի տարբերակով , կրչելի է օգտագործել նազոգաստրալ խողավակ, սակայն այս ստրատեգիայի էմոցիոնալ և ֆինանսական հետևանքները պետք է կշռադատել ըննդեմ ստերոիդների կարճ կուրսի դրական և բացասական կողմերի , վերջինս հանդիսանում է վավերականապես այլընտրանք :

4. 5-ASA –ի օգտագործումը Կրոնի հիվանդության դեպքում հակասական է և ընդհանուր առմամբ խորհուրդ չի տրվում: Որոշ հատուկ թեթև դեպքերում 5-ASA կարող է նշանակվել որպես ինդուկցիոն բուժման լրացում (50–80 մգ/կգ/օր մինչև 4 գ օրական, բաժանված 2 ընդունումների) , հատկապես հաստ աղու ախտահարման դեպքում :

Սուլֆասալազինը կարող է ավելի արդյունավետ լինել, քան նոր ռեժիմները , բայց այն նաև ասոցացվում է կողմնակի երևույթների ավելի բարձր հաճախության հետ: Սուլֆասալազինի դեղաչափի աստիճանական բարձրացումը 7-14 օրվա ընթացքում նվազեցնում է կողմնակի երևույթների հաճախությունը :

5. Պրեդնիզոն/ պրեդնիզոլոն (1 մգ/կգ օրական 1 անգամ , մինչև 40մգ) պետք է իջեցվի մոտ 10 շաբաթվա ընթացքում : Ստերոիդների կրկնակի կուրսերը կամ ստերոիդային կախվածությունը պետք չէ հանդուրժել :

6. Չարորակացման հավանաբար նաև ինֆեկցիաների ռիսկը բարձր է, երբ հակա-TNF –ը զուգակցվում է թիոպորինների հետ (օր.կոմբո թերապիա):Քանի դեռ թիոպորինով բուժման ձախողման դեպքում կոմբո բուժմանը աջակցող ապացույցները բացակայում են, թիոպորինները պետք է դադարեցնել կոմբո թերապիայի 6 ամսվա ընթացքում : Սակայն , նախկինում թիոպորին չստացած հիվանդների մոտ կոմբո թերապիան ավելի գերադասելի է, քան մոնոթերապիան , և այն պետք է նշանակվի բարձր ռիսկով հիվանդներին , հատկապես աղջիկների մոտ, որոնց մոտ լիմֆոմայի զարգացման ռիսկը ավելի ցածր է : Անցումը այլ դեղորայքի կարող է իրականացվել խորը կայուն ռեմիսիայից հետո :

7. Նախքան իմունոմոդուլյատորներով կամ հակա -TNF –ով բուժումը, պետք է որոշել իմունիզացիոն պատվաստման կարգավիճակը, ինչպես նաև երբ ջրծաղիկի հիվանդացման անամնեզը պարզ չէ, իմունիտետի որոշումը և սերոնեգատիվ հիվանդների դեպքում գոտևորող որքինի դեմ պատվաստումը պետք է իրականացվի նախքան իմունոմոդուլյատոր կամ հակա -TNF բուժման սկիզբը : Հակա-TNF –ով առաջնայինբուժման ձախողման դեպքերում , հակաTNF-ով այլ ռեժիմի անցումը ասոցացվում է հաջող արդյունքի ցածր հաճախության հետ :

8. Վիրաբուժական բուժումը հատկապես գրավիչ է այն երեխաների մոտ, որոնք ունեն ռեֆրակտեր կարճ սեգմենտով զստադու հիվանդություն, առանց հաստ աղու ընդգրկման և նրանց մոտ, որոնք ունեն ստենոզացնող հիվանդություն և չեն պատասխանում հակաբորբոքային բուժմանը :

9. Հիվանդների մոտ բարձր ռիսկը ներառում է՝ պերիանալ հիվանդության առկայությունը , աճի ծանր հապաղումը, էնդոսկոպիկ խորը խոցերի առկայությունը, կամ տարածուն հիվանդությունը (ներառյալ վերին գաստրոինտեստինալիատվածը և պրոքսիմալ բարակ աղին), ախտարոշման հաստատման համար կորտիկոստերոիդների անհրաժեշտությունը:

10. Չնայած մասնակի էնտերալ սնուցումը ռեմիսիայի ինդոկցիայի հարցում զիջում է լրիվ էնտերալ սնուցմանը , որոշ փաստեր համարում են, որ մանկական Կրոնի հիվանդության դեպքում այն կարող է մասնակիորեն արդյունավետ լինել ռեմիսիայի պահպանման համար :

11. Օրալ աղաթոպրինը 2–2.5 մգ/կգ օրական 1 անգամ կամ 6-մերկապտոպրինը 1-1.5մգ/կգ օրական 1 անգամ: Ազդեցության տիպիկ սկիզբը դիտվում է 8-14 շաբաթում : Պետք է վերահսկել արյան ընդհանուր քննությունը և լյարդային ֆերմենտները: Սկզբնական վիճակում TPMT-ի որոշումը (գենոտիպավորում կամ ֆերմենտային ակտիվություն) և դեղորայքի մետաբոլիտների մակարդակը 2-4ամիս անց կարող է օգտակար լինել թոպոպրինների դեղաչափի օպտիմալացման հարցում:

12. Հաճախակի ռեցիդիվների, կորտիկոստերոիդներից կախվածության դեպքում պետք է մտածել իմունոմոդուլատորներով բուժման ձախողման մասին, ինցիպես նաև այն ասիմպտոմատիկ հիվանդների մոտ , որոնք ունեն զգալի լ/թ բորբոքում որը հայտնաբերվում է արյան քննության անոմալ արդյունքներով , ֆեկալ մարկերներով , էնդոսկոպիկ կամ ռենտգենոգրաֆիկ գնահատմամբ :

13. Մետոտրեքսատի դեղաչափը 15մգ/մ2 է, (առավելագույնը 25 մգ) շաբաթական 1 անգամ : Ենթամաշկային ներարկումը հավանաբար նույնքան արդյունավետ է, որքան միջմկանայինը : Ցանկացած ժամանակահատվածում օրալ բուժմանը աջակցող տվյալները անբավարար են : Կողմնակի երևույթները նվազագույնի հասցնելու համար անհրաժեշտ է նշանակել ֆոլաթթու : Անհրաժեշտ է վերահսկել

Արյան ընդհանուր քննությունը և լյարդի ֆերմենտերը : Կայուն ռեմիսիային հասնելուց հետո (սովորաբար ազդեցության սկիզբը 2-3 ամիս է), մետոտրեքսատի դեղաչափը կարելի է իջեցնել 40%-ով : 14.Կրոնի հիվանդության դեպքում անտիբիոտիկների կիրառումը,ինչպիսիք են մետրոնիդազոլ, ցիպրոֆլոքսացին, ազիթրոմիցին և ռիֆամպիցինը, կարող է որոշակի դեր ունենալ ռեմիսիայի ինդուկցման հարցում :

Գործնական կետեր:

1. Ի համեմատ ԿՀ-ով մեծահասակ հիվանդների , մանկաբուժական ԿՀ-ի դեպքում վիրաբուժական ճանապարհով ռեմիսիայի ինդուկցիայից հետո պահպանողական բուժում չնշանակելը անսովոր է: Անհատական հիվանդի մոտ,որոշումը պետք է հիմնվի նախավիրահատական բուժման և հիվանդության կրկնվելու ռիսկի վրա : Նաև պետք է հաշվի առնել ծախս/օգուտ հարաբերությունը :
2. Թիոպուրինը հանդիսանում է բուժման ընտրություն միջոց տարածուն հիվանդություն և ռեցիդիվի ռիսկ (նշված է ստորև), ունեցող հիվանդների համար , անկախ նրանից , տե թիպուրինները նշանակվել են մինչև վիրահատությունը, թե ոչ:
- 3.Լրացուցիչ սննդային բուժումը ընտրության տարբերակ է այն երեխաների համար , որոնցմոտ իմունոսուպրեսիվ բուժումը կամ արդարացված չէ, կամ էլ հակացուցված է , մասնավորապես թերսնուցման դեպքում:
4. Իլեոկոլոնոսկոպիան կարելի է իրականացնել վիրահատությունից 6-9 ամիս անց , բուժման ադապտացիան ուղղորդելու նպատակով :
5. Հետվիրահատական շրջանում,3ամիսների ընթացքում, Մետրոնիդազոկլի նշանակումը (20 մգ/կգ/օր /) կարող է արդյունավետ լինել ռեցիդիվի ռիսկը նվազեցնելու հարցում , բայց խորհուրդ չի տրվում ավելի երկարատև նշանակումը ,պայմանավորված զգալի կողմնակի երևույթներով և երկարատև օգտավետության կասկածելիությամբ :
6. Վիրահատական ճանապարհով ինդուկցված ռեմիսիայի պահպանման հարցում հակա—TNF-ով բուժման դերի վերաբերյալ տվյալները սահմանափակ են և ռեմիսիայի պահպանման համար հակա-TNFազենտների օգտագործման որոշումը

պետք է իրականացվի այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն հիվանդության ծանր աստիճան, որը գնահատվել է, հիմնվելով վատ ելք կանխատեսող գործոնների վրա:

7. Ոչ բուլետոնիդը, և ոչ էլ պրոբիոտիկները խորհուրդ չեն տրվում հետվիրահատական շրջանում ռեցիդիվի կանխման համար :

Վիրաբուժական ռեզեկցիայից հետո կլինիկական և էնդոսկոպիկ ռեցիդիվը դիտվում է համապատասխանաբար 20–25% և 65–90% դեպքերում, 1 տարվա ընթացքում [260]: Գործոնները, որոնք մեծացնում են ռեցիդիվի ռիսկը, ներառում են՝ վաղ սկիզբը, ծխելը, հիվանդության երկարատև ընթացքը, նախկին ռեզեկցիան, բարակ աղիքիկամ իլեոկոլոնիկ հիվանդությունը, պերֆորացիան, NOD2/CARD15 մուտացիան և մասնահատված սեզմենտում գրնուլոմաների առկայությունը [261, 262]: Cochrane զեկույցը մեծահասակ հիվանդների մոտ հետվիրահատական ռեցիդիվը կանխող միջոցառումների վերաբերյալ Cochrane զեկույցը հայտնել է, որ թիոպուրինի օգտագործումը ասոցացվում է կլինիկական ռեցիդիվի (RR 0.59; 95% CI 0.38–0.92, NNT = 7) և ծանր էնդոսկոպիկ ռեցիդիվի (RR 0.64; 95% CI 0.44–0.92, NNT = 4) ռիսկի իջեցման հետ, ի համեմատ պլացեբոյի [263]: Սակայն, բացարձակ արդյունավետության չափը ավելի փոքր է, միջինում 8–13% 1 տարվա ընթացքում կլինիկական ռեցիդիվի դեպքում, և 15% էնդոսկոպիկ ռեցիդիվի համար [264]:

ԿՀ-ով մեծահասակ հիվանդների մոտ 5-ASA- դերը վիրաբուժական ճանապարհով ինդուկցված ռեմիսիայի պահպանման հարցում վերլուծվել է հակասական արդյունքներով 9 ռետրոսպեկտիվ վերահսկվող հետազոտությունների վերջին Cochrane զեկույցում [265]: Չնայած որ 2 ռեցիդիվի կանխման համար 5-ASA –ի օգտագործման վերաբերյալ կա շատ փոքր առավելություն (հիմնվելով 7 հետազոտությունների մետա-անալիզի վրա) (OR 0.68; 95% CI 0.52 մինչև 0.90), հիվանդների թիվը, որոնք 1 ռեցիդիվից խուսափելու համար կարիք ունեն բուժման բարձր է՝ 16-19 : Հաշվի առնելով երեխաների մոտ տվյալների բացակայությունը և մեծահասակների ECCO ուղեցույցներին համահունչ [81], մենք խորհուրդ չենք տալիս 5-ASA-ի օգտագործումը որպես պահպանողական բուժում: Իրականացվել է 1 ռետրոսպեկտիվ վերահսկվող հետազոտություն, որը դիտարկել է իլեոկոլոնիկ

ռեգելցիայից հետո ԿՀ մեծահասակների մոտ ինֆլիքսիմաբով vs. պլացեբոյով բուժումը 1 տարվա ընթացքում, ռեցիդիվի հաճախությունը ինֆլիքսիմաբ ստացող խմբում կազմում է 9.1% , համեմատած պլացեբոյի խմբի, որտեղ նույն ցուցանիշը 84.6% է $P = 0.0006$ [266], ինչը ցույց է տալիս ինֆլիքսիմաբի օգտագործման հստակ առավելությունը:

Վերջին POCER հետազոտությունում study [267] ԿՀ-ով 174 մեծահասակ հիվանդներ իլեո-ցեկալ ռեգելցիայից հետո ըստ ռեցիդիվի առաջացման ռիսկի բաժանվել են 2 տարբեր խմբի՝ ցածր ռիսկի խումբ (17%) առանց հետվիրահատական բուժման և բարձր ռիսկի խումբ, որը բուժվում է տիոպուրիններով (կամ անտանեիլոլայան դեպքում ADA-ով))։ Համեմատվել են բուժման 2 ստարատեգիաները, բուժման օպտիմալացումը միայն կլինիկական սիմպտոմների դեպքում, ընդդեմ 6 ամսվա ընթացքում սիստեմատիկ էնդոսկոպիկ գնահատման դեպքում լ/թ ախտահարման ժամանակ: Վերջնակետում (18ամիս), էնդոսկոպիկ գնահատումը ցույց է տվել 6 ամիսների ընթացքում սիստեմատիկ գնահատման ճանապարհով բուժման ադապտացման հստակ առավելությունը ցածր և բարձր ռիսկ ունեցող հիվանդների մոտ բարձր ռիսկի խմբում: Չկար նշանակալի տարբերություն հետվիրահատական շրջանում ADA ստացող հիվանդների և 6 ամսվա ընթացքում աստիճանական բարձրացմամբ հիվանդների միջև (ռեցիդիվի հաճախությունը 43% vs 59%, $p = 0.20$, Rutgeerts score i3 and i4: 11 % vs 9% $p = NS$) : հետվիրահատական շրջանում: Բուդետնիդը և պրոբիոտիկները ցույց չեն տվել ոչ մի առավելություն պլացեբոյի նկատմամբ [268]: Մեծահասակների չռանդոմիզացված և ոչ մի հետազոտությունում շարունակական գիշերային սնուցումով մասնակի էնտերալ սնուցումը 12 ամիսների ընթացքում հետվիրահատական ռեմիսիայի պահպանման հարցում արդյունավետություն ցույց չի տվել [269]:

Նիտրոիմիդազոլային հակաբիոտիկների նշանակումը (օր. օրնիդազոլ կամ մետրոնիդազոլ 20 մգ/կգ/օր դեղաչափով), հետվիրահատական շրջանում 3 ամսով , ցույց է տրել ռեցիդիվի ռիսկի իջեցում մեծահասակ հիվանդների մոտ իլեոցեկալ ռեգելցիայից հետո, բայց արդյունավետությունը չի պահպանվում ավելի քան 12 ամիս [269]: Հակաբիոտիկ ստացող խմբում կողմնակի երևույթները ավելի շատ էին

համեմատած պլացեբոյի հետ : Նիտրոհիմիդազոլային հակաբիոտիկով երկարատև բուժումից պետք է խուսափել անդարձելի նեյրոպաթիաների կումուլյատիվ ռիսկի պատճառով:

4.1. Բուժման մարտավարությունները կախված հիվանդության ակտիվությունից

4.2. Բուժման ստրատեգիան ըստ աճի վարքագծի

4.3. Ելքի ստրատեգիաներ

Գործնական կետեր

1. Արդյունավետության հաստատման դեպքում իմունոմոդուլյատորները և հակա-TNF ազեոնները պետք է շարունակվեն երկարատև, ամենաքիչը մի քանի տարի

2. Դեղորայքը կարելի է դադարեցնել որոշ հիվանդների մոտ, որոնք գտնվում են ստերոիդ-ազատ կայուն լրիվ ռեմիսիայի մեջ մի քանի տարի, ընտանիքի հետ անհատական ռիսկ/օգուտ հարաբերության քննարկումից հետո ,բայց ոչ աճի և պոբերտատի ավարտից առաջ : Ռեցիդիվի ռիսկը ավելի ցածր է /թ բորբոքման նշաններ չունեցող հիվանդների մոտ : Այդ պատճառով, դեղաչափի աստիճանական իջեցումից առաջ , /թ -ի լրիվ լավացումը պետք է հաստատվի էնդոսկոպիկ գնահատումով , ֆեկալ կալպրոտեկտինի և /կամ MRE / կապսուլային էնդոսկոպիայով : Հեմոգլոբինի , լեյկոցիտների , Ց ռեակտիվ սպիտակուցի և ԷՆԱ-ի նորմալ ցուցանիշների ապահովումը պարտադիր է ,սակայն բավարար չէ ռիսկի գնահատման համար:

3. Հակա-TNF-ով և թիոպորինով կամ anti-TNF-ով և մետոտրեքսատով կոմբինացված բուժման անցումը anti-TNF -ով մոնոթերապիայի խարհուրդ է տրվում բուժումից 6 ամիս հետո , /թապաքինումով լրվ ռեմիսիայի հաստատումից հետո :

4. Հակա-TNF բուժումից անցումը պետք է իրականացվի դեպի թիոպորիններ կամ մետոտրեքսատ: Բոլոր դեղորայքների դադարեցումը սովորաբար նախընտրելի չէ երեխաների մոտ, բացի հիվանդների փոքր փոքրամասնության , թեթև և սահմանափակ հիվանդությամբ, որոնք հասել են խորը երկարատև ռեմիսիայի , ծնողների հետ ռեցիդիվի ռիսկը և և այլ բարդությունները մանրամասն քննարկելուց հետո :

Բուժման դե էսկալացիան կարող է իրականացվել երկարատև ռեմիսիայով հիվանդների մոտ ,կողմնակի երևույթները նվազեցնելու համար: Վերջինս հատկապես կարևոր է երեխաների և դեռահասաների համար, քանի որ նրանք դեռ հետագա տարիների ընթացքում ունեն պոտենցիալ բուժման կարիք [271]: Մեկ ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունում, ԿՀ-ով 120 հիվանդներ, որոնք գտնվում են ստերոիդ-ազատ ռեմիսիայի մեջ 6 մերկապտոպորինով առնվազն 6 ամիս, 36ը դադարեցրել են բուժումը [272]: Բուժումը շարունակողների մոտ ռեցիդիվի գումարային հավանականությունը 1-ին ,2-րդ,3-րդ և 5-րդ տարում կազմում է համապատասխանաբար 29%,45%, 55%, և 61%: Ռեմիսիայի միջին տևողությունը զգալիորեն կարճ էր նրանց մոտ, որոնք դադարեցրել են 6 մերկապտոպորինը (16 ամիս ;սահմանը 0.4–55)համեմատած նրանց, որոնք շարունակել են 6 մերկապտոպորինով բուժումը (32 ամիս; սահմանները 6–109,Pb 0.0004):

Bouhnik et al. [273] ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունում, որը ներառում է ԿՀ-ով 157 մեծահասակ հիվանդների ,որոնք 4 տարի AZA/6MP –ից հետո գտնվում են ռեմիսիայի մեջ,ռեցիդիվի ռիսկը անկախ բուժումը շարունակելուց կամ դադարեցումից, թվում է նույնը: Սակայն ,պայմանավորված նրանով որ հիվանդների միայն փոքր մասն է դիտարկվել երկար ժամանակահատվածում, տվյալները պետք է մեկնաբանվեն զգուշությամբ: Այնուհետև GETAID հրատարակեց պլացերո վերահսկվող հետազոտություն 42 ամիս կայուն ռեմիսիայից հետո AZA –ի դադարեցման վերաբերյալ [106]: 18 ամիս ռեմիսիայի հաճախությունը զգալիորեն բարձր էր նրանց մոտ, ովքեր դադարեցրել էին դեղորայքը ($21 \pm 6\%$ համեմատած $8 \pm 4\%$ -ի բուժումը շարունակողների մոտ): Ռեցիդիվի ռիսկի գործոնները ներառում են 30 տարեկանից ցածր տարիքը , բարձրացած Ց ռեակտիվ սպիտակուցը և անեմիան : Mantzaris et al. [274] չռանդոմիզացված հետազոտությունում համեմատվել են ազաթիոպրինի արդյունավետությունը և անվտանգությունը 2-4 տարի(խումբ A) և 4-8 տարի(խումբ B) շարունակական բուժում ստացող հիվանդների մոտ : Չհայտնաբերվեց որևէ տարբերություն արդյունավետության և անվտանգության

հարցում և եզրակացվեց , որ AZA-ով երկարատև բուժումը կարող է լինել արդյունավետ և անվտանգ :

Treton et al. [275] դիտարկել են AZA ստացող 66 հիվանդի լրացուցիչ 5 տարիների ընթացքում: AZA –ի դադարեցումից 3 և 5 տարի հետո հիվանդների համապատասխանաբար 53% և 63%-ի մոտ դիտվել է ռեցիդիվ : Ռեցիդիվ ունեցող 32 հիվանդներից 23ը վերսկսել են AZA-ով բուժումը կրկնորոշ բացի մեկից հասել են ռեմիսիայի : Ռեցիսիվի միջին հաճախությունը 6MP/AZA դադարեցումից հետո 1-ին և 5-րդ տարում կազմում է համապատասխանաբար 38% (սահմանը 21%–41%), և 74% (սահմանը 61%–85%) [271, 274-276]: Մետոտրեքսատով բուժման դադարեցումից հետո երկարատև դիտարկման սովյալները սահմանափակ են : ԱԲՀ –ով 70 մեծահասակ հիվանդների ռետրոսպեկտիվ զեկույցը ցույց է տվել , որ մետոտրեքսատը շարունակելու դեպքում ռեմիսիայի հավանականությունը 12 , 24 և 36 ամիսների ընթացքում կազմում է համապատասխանաբար 90%, 73% և 51% [277]: Ի հակադրություն 42%, 21% և 16% ռեմիսիայի հաճախության , մետոտրեքսատով բուժման դադարեցման դեպքում 6, 12 և 18ամիսների ընթացքում: Մինք որոշ հետազոտություններ շեշտը դրել էին հակա –TNF դադարեցմանը հիվանդների մոտ, որոնք ստանում են իմունոսուպրեսոր/-TNF կոմբինացիոն բուժում , չեն սահմանվել ապացուցողական հիմք ունեցող հանձնարարականներ հակա- TNF մոնոթերապիայով բուժման տևողության վերաբերյալ ըկան ապացուցողական հիմքով հստակ սահմանումներ [81], ի հակադրումն ռևմատոլոգիական հիվանդությունների , հակա-TNF-ի դեղաչափի պրոգրեսիվող նվազեցումը ԿՀ-ով հիվանդների մոտ չի հետազոտվել [278]:

Առանցքային ՊԲՎՓ-ում, որը ներառում է ԿՀ-ով 80 մեծահասակ հիվանդ Van Assche et al. [202] ցույց տվել, որ ինֆլիքսիմաբով կոմբինացիոն բուժումը չի լավացնում կլինիկական օգուտը 2 տարի դիտարկումից հետո (լ/թ ապաքինման հաճախությունը 2-րդ տարում կազմում է 64% կոմբո թերապիայի դեպքում և 61% մոնոթերապիայի դեպքում, և նույն հաճախությունը դեղաչափի փոփոխման կամ ինֆլիքսիմաբի դադարեցման վերաբերյալ): Ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունը հաստատել է, որ

AZA-ով , կամ առանց դրա ԿՀ –ով հիվանդների մոտավորապես կեսը 2տարի անց պահանջել են ինֆլիքսիմաբի ընդհատում կամ օպտիմալացում [279]:

Սա համահունչ է այն հասկացությանը, որ ինֆլիքսիմաբի նկատմամբ հ/մ-ները ինֆլիքսիմաբով բուժման առաջին 6 ամիսների ընթացքում և ինֆլիքսիմաբով ռեմիսիայի մեջ գտնվող հիվանդների գտնվում են նույն ուղու վրա : Ոչ մի հետազոտություն չի ուսումնասիրել մետոտրեքսատի դադարեցումը MTX/հակա-TNF կոմբինացիոն բուժումից հետո: STORI պրոսպեկտիվ հետազոտությունում , ԿՀ-ով մեծահասակ հիվանդների 44% -ը, որոնք բուժվել էին ինֆլիքսիմաբով և իմունոմոդուլյատորներով առնվազն 1 տարի , ունեցել են ռեցիդիվ ինֆլիքսիմաբի դադարեցումից և միաժամանակ շարունակվող իմունոմոդուլյատոր բուժումից հետո 1տարվա ընթացքում [280]: Ռեցիդիվի ռիսկի գործոնները ներառում են ` արական սեռը , վիրաբուժական ռեզեկցիայի բացակայությունը, լեյկոցիտների $N6.0 \cdot 10^9/L$, քանակը, և հեմոգլոբինի մակարդակը 145 g/L , C- ռեակտիվ սպիտակուցի $N5 \text{ mg/L}$, և ֆեկալ կալպրոտեկտինի $N300\mu\text{g/g}$ ցուցանիշները [280]: Դադարեցման պահին լ/թ ապաքինումը զգալիորեն կապված էր լավ պրոգնոզի հետ , բայց այն չի մտնում ռեցիդիվի գլխավոր ռիսկի գործոնների շրջանում : 2 –ից ոչ ավելի ռիսկի գործոն ունեցող հիվանդները ունեն 1 տարվա ռեցիդիվի ավելի քան 15% ռիսկ: Ինֆլիքսիմաբովբուժումը արդյունավետ և անվտանգ էր ռեցիդիվ ունեցող հիվանդների մեծամասնության մոտ : ԿՀ 48 հիվանդների ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունը, որոնք դադարեցրել էին ինֆլիքսիմաբը , մինչ գտնվում էին թիոպուրինով ($n = 23$) կամ մետոտրեքսատով ($n = 9$), պահպանողական բուժման վրա , ինֆլիքսիմաբի դադարեցումից հետո 50% ունեցել են ռեցիդիվ 477օրվա ընթացքում: Ի հակադրումն դրան, հիվանդների 35% պահպանեցին լավ վիճակը, առանց կլինիկական ռեցիդիվի ,մինչև դիտարկման վերջը ` մոտավորապես 7 տարի [281]: Այս հոդվածի վերաբերյալ լրացուցիչ տվյալներ կարելի է գտնել հետևյալ հղումով ` <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.04.005>.

Աղյուսակ 2

1. Աճի արտահայտված համադրումը համարվում է վատ ելքի կանխատեսող գործոն

2. Գծային աճի և ոսկրային առողջության ոչ համապատասխան ուշադրությունը կարող է հանդիսանալ ցածր հասակի և կոտրվածքների բարձր ռիսկի պատճառ
3. ԿՀ դեպքում անբավարար փարթամությունը ամենալավը նկարագրվում է 6-12 ամսիս ժամանակահատվածում ստանդարտ դեվիացիոն միավորներով, եթե դա հասանելի չէ, ապա հասակ/տարիք հարաբերությունով կորագծով:
4. Որքան հնարավոր է, պետք է խուսափել կորտիկոստերոիդներից, քանի որ նրանք խթանում են սպիտակուցի ճեղքումը և բացասական ազդեցություն են ունենում աճի վրա:
5. Ռեզեկցիոն բուժումը կորող է համարվել տեղայնացված լոկալիզացված հիվանդության բուժման տարբերակ, մասնավորապես աճի արտահայտված հապաղումով և նախկինում իմունոմոդուլյատոր /հակա-TNF-ով բուժման ձախողում ունեցող հիվանդների մոտ: Ռեզեկցիոն բուժումը պետք է իրականացվի նախքան պուբերտատը, մեծացնելու համար հիվանդի աճի հնարավորությունները
6. Ցածր ռիսկով հիվանդները, ռեմիսիայի ընթացքում, մասնակի և լրիվ էնտերալ սնուցման կուրսերը կարող են օգտակար լինել աճի համար
7. Քանի որ քիչ տվյալներ կան գծային աճի վրա աճի հորմոնի հավանական դրական ազդեցության մասին, այն պետք է օգտագործվի միայն հատուկ դեպքերում
8. Ոսկրային տարիքի որոշումը կարող է բավականին օգտակար լինել պոտենցիալ աճին հասնելու հնարավորության գնահատման համար

Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Երեխաների շրջանում Կրոնի հիվանդության վարման արդի պահանջները հնարավոր է ապահովել Հայաստանի բուժհաստատություններում ներդնելով հետևյալ գործառույթները՝

- *Գործելակարգեր, ընթացակարգեր, որոշումների ընդունման աջակցման համակարգեր (Decision Support System),*
- *Շարունակական ինֆերակտիվ կրթական միջոցառումներ*

- *Աուդիտ տեղայնացված ցուցանիշների կիրառմամբ*
- *Ֆինանսական մեխանիզմներ*
- *Համապատասխան դեղորայքի և բուժական սնունդի պաշտոնական գրանցում*

Գործելակարգերը պետք է ընդգրկեն տվյալ բուժհաստատության պայմաններում Կրոնի հիվանդությունով պացիենտների վարման մանրամասն նկարագրությունը: Գործելակարգում նշված բոլոր քայլերը և նրանց հերթականությունը կրում են պարտադիր բնույթ և ենթակա չեն կամայական մեկնաբանությունների: Ցանկացած շեղում հանդիսանում է հիմնավորումների և ընդլայնված ձևաչափով քննարկումների հիմք:

Աուդիտի ցուցանիշները պետք է արտացոլեն տվյալ ախտաբանության կլինիկական և կազմակերպչական վարման հիմնաքարային օղակները, որոնք էականորեն ազդում են բուժման ելքերի վրա: Նրանք բաժանում են ամբողջ գործընթացը առանձին ավելի դյուրին ընկալվող և վերահսկվող փուլերի: Փուլերի վերահսկումը կրում է ինչպես որակական, այնպես էլ ժամանակային բնույթ: Այս գործընթացին ներկայացվող պարտադիր պահանջներից են ցուցանիշների չափելի բնույթը և տեղեկատվության համակարգային շարունակական հավաքագրումը:

Աշխատանքային խմբի կողմից առաջարկվել են հետևյալ գնահատման ցուցանիշները բազմապրոֆիլ մանկաբուժական կենտրոններում Կրոնի հիվանդության վարման աուդիտ իրականացման համար .

- Կրոնի հիվանդությունով հիվանդների քանակ, որոնց որպես ռեմիսիայի ինդուկցիա նշանակվել են բերանացի ստերոիդներ
- Կրոնի հիվանդությունով պերիանալ խուղակով հիվանդների քանակ, որոնց որպես բուժում նշանակված է Մեթրոնիդազոլ կամ Ցիպրոֆլոքսացին
- Կրոնի հիվանդությունով հիվանդների քանակ, ում որպես պահպանողական բուժում նշանակվել են թիոպուրիններ
- Կրոնի հիվանդությունով հիվանդների քանակ, ում որպես պահպանողական բուժում նշանակվել է մետոտոքսատ

Հայաստանում սույն ուղեցույցի ներդրման հնարավոր խոչընդոտները կարելի է բաժանել 2 խմբերի՝ ներքին (սուբյեկտիվ) և արտաքին (օբյեկտիվ) պատճառներ: Պահանջվող մասնագիտական վարքի փոփոխությունները, որոնք անխուսափելիորեն բխում են նոր կարգերից, հնարավոր է հանդիպեն կայուն դիամորֆոզյան, որի հիմքում ընկած են այնպիսի ներքին խոչընդոտներ ինչպիսիք են անհատ բժիշկների գիտելիքների և հմտությունների թերությունները համակցված մասնագիտական կարծրատիպերի հետ: Բացի այդ մի շարք դեղորայքներ, օրիանակ՝ ամինոսալիցիլաթթվի պրեպարատներ, ազաթիոպրին, պաշտոնապես գրանցված չեն Հայաստանում: Կենսաբանական ագենտները՝ հակա- TNF, չափազանց թանկարժեք են, և դժվարամատչելի Հայաստանում: Հայաստանում ուղեցույցի ներդրման արտաքին խոչընդոտներից կարելի է նշել.

- բուհական և հետբուհական բժշկական կրթության և շարունակական մասնագիտական զարգացման ծրագրերում «կլինիկական համաճարակաբանություն» և «ապացուցողական բժշկություն» ուսումնական առարկաների բացակայությունը
- գործող բժիշկների և առողջապահական ոլորտի տարբեր մակարդակների ղեկավարների տեղեկատվական գրագիտության ցածր մակարդակը,
- Ուղեցույցում նշված ախտորոշման ստանդարտացված մեթոդների անբավարար առկայությունը Հայաստանում
- բոլոր ներգրավված շահառուների ոչ արդյունավետ կոմունիկացիան և համագործակցությունը
- որակավորված կադրային ներուժի պակասը
- ֆինանսական բեռը

Այնուամենայնիվ, աշխատանքային խմբի համոզմամբ բոլոր վերոնշյալ խոչընդոտները հախթահարելի են համակարգված քաղաքականության, շարունակական կրթական ծրագրերի, թիրախային միջմասնագիտական

մոտեցումների և Կրոնի հիվանդությամբ պացիենտների շահերի գերակայության որդեգրման պայմաններում:

Գրականության ցուցակ

1. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423–39.
2. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(12): 1424–9.
3. Polito II JM, Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ, Harris ML, Bayless TM. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology* 1996;111(3):580–6.
4. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18(3):509–23.
5. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;135(4):1114–22.
6. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008;135(4): 1106–13.
7. Pigneur B, Seksik P, Viola S, Viala J, Beaugerie L, Girardet JP, et al. Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(6):953–61.
8. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly

diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371(9613):660–7.

9. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012;61(11):1619–35.

10. Rismo R, Olsen T, Ciu G, Paulssen EJ, Christiansen I, Florholmen J, et al. The effect of adalimumab for induction of endoscopic healing and normalization of mucosal cytokine gene expression in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2012;47(10): 1200–10.

11. Kierkus J, Dadalski M, Szymanska E, Oracz G, Wegner A, Gorczewska M, et al. The impact of infliximab induction therapy on mucosal healing and clinical remission in Polish pediatric patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(5):495–500.

12. Laharie D, Reffet A, Belleanne G, Chabrun E, Subtil C, Razaire S, et al. Mucosal healing with methotrexate in Crohn's disease: a prospective comparative study with azathioprine and infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(6):714–21.

13. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138(2):463–8 [quiz e10-1].

14. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(6):1415–22.

15. Rimola J, Ordas I, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, Aceituno M, Llach J, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(8): 1759–68.

16. Sipponen T, Karkkainen P, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(10):1221–9.
17. Walters TD, Griffiths AM. Mechanisms of growth impairment in pediatric Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6(9):513–23.
18. Bailey DA. The Saskatchewan pediatric bone mineral accrual study: bone mineral acquisition during the growing years. *Int J Sports Med* 1997;18(Suppl 3):S191–4.
19. Pfefferkorn M, Burke G, Griffiths A, Markowitz J, Rosh J, Mack D, et al. Growth abnormalities persist in newly diagnosed children with Crohn disease despite current treatment paradigms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(2):168–74.
20. Escher JC. Mucosal healing in pediatric Crohn's disease: pro/con balance. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(4):484.
21. Bousvaros A. Mucosal healing in children with Crohn's disease: appropriate therapeutic goal or medical overkill? *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(4):481–3.
22. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130(3): 650–6.
23. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease 1199 exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97(4):947–53.
24. Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Seksik P. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut* 2012;61(8):1140–5.
25. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. The ESPGHAN Revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013 [Epub of print].
26. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(6):1314–21.
27. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD000542.

28. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(1): 8–15.
29. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(6):795–806.
30. Thomas AG, Taylor F, Miller V. Dietary intake and nutritional treatment in childhood Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17(1):75–81.
31. Sanderson IR, Udeen S, Davies PS, Savage MO, Walker-Smith JA. Remission induced by an elemental diet in small bowel Crohn's disease. *Arch Dis Child* 1987;62(2):123–7.
32. Seidman E, Lohoues MJ, Turgeon J, Bouthillier L, Morin CL. Elemental diet versus prednisone as initial therapy in Crohn's disease: early and long term results. *Gastroenterology* 1991;100:A250.
33. Terrin GCR, Ambrosini A. A semielemental diet (Pregomin) as primary therapy for inducing remission in children with active Crohn's disease. *Ital J Pediatr* 2002;28:401–5.
34. Seidman EGA, Jones A, Issenman R. Semi-elemental (S-E) diet versus prednisone in pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993;104:A778.
35. Ruuska T, Savilahti E, Maki M, Ormala T, Visakorpi JK. Exclusive whole protein enteral diet versus prednisolone in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19(2):175–80.
36. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S, et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(6):744–53.
37. Grogan JL, Casson DH, Terry A, Burdge GC, El-Matary W, Dalzell AM. Enteral feeding therapy for newly diagnosed pediatric Crohn's disease: a double-blind randomized controlled trial with two years follow-up. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(2):246–53.

38. Day AS, Whitten KE, Sidler M, Lemberg DA. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(4):293–307.
39. Wilson DC, Thomas AG, Croft NM, Newby E, Akobeng AK, Sawczenko A, et al. Systematic review of the evidence base for the medical treatment of paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(Suppl 1): S14–34.
40. Teahon K, Pearson M, Smith T, Bjarnason I. Alterations in nutritional status and disease activity during treatment of Crohn's disease with elemental diet. *Scand J Gastroenterol* 1995;30(1):54–60.
41. Bannerjee K, Camacho-Hubner C, Babinska K, Dryhurst KM, Edwards R, Savage MO, et al. Anti-inflammatory and growth- stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38(3):270–5.
42. Buchanan E, Gaunt WW, Cardigan T, Garrick V, McGrogan P, Russell RK. The use of exclusive enteral nutrition for induction of remission in children with Crohn's disease demonstrates that disease phenotype does not influence clinical remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30(5):501–7.
43. Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengline H, Talbotec C, Schmitz J, Canioni D, et al. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(12):1332–9.
44. Johnson T, Macdonald S, Hill SM, Thomas A, Murphy MS. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut* 2006;55(3):356–61.
45. Akobeng AK, Miller V, Stanton J, Elbadri AM, Thomas AG. Double-blind randomized controlled trial of glutamine-enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(1):78–84.

46. Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L, Stenhammar L, Lindquist B. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial. *Acta Paediatr* 2004;93(3):327–35 [Oslo, Norway : 1992].
47. Verma S, Brown S, Kirkwood B, Giaffer MH. Polymeric versus elemental diet as primary treatment in active Crohn's disease: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2000;95(3): 735–9.
48. Rodrigues AF, Johnson T, Davies P, Murphy MS. Does polymeric formula improve adherence to liquid diet therapy in children with active Crohn's disease? *Arch Dis Child* 2007;92(9):767–70.
49. Afzal NA, Van Der Zaag-Loonen HJ, Arnaud-Battandier F, Davies S, Murch S, Derkx B, et al. Improvement in quality of life of children with acute Crohn's disease does not parallel mucosal healing after treatment with exclusive enteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(2): 167–72.
50. Gailhoustet L, Goulet O, Cachin N, Schmitz J. Study of psychological repercussions of 2 modes of treatment of adolescents with Crohn's disease. *Arch Pediatr* 2002;9(2): 110–6.
51. Critch J, Day AS, Otley A, King-Moore C, Teitelbaum JE, Shashidhar H. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(2):298–305.
52. Whitten KE, Rogers P, Ooi CY, Day AS. International survey of enteral nutrition protocols used in children with Crohn's disease. *J Dig Dis* 2012;13(2):107–12.
53. Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Beattie RM, Hollis A, Kitching P, et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(3):281–9.
54. Afzal NA, Davies S, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Walker-Smith JA, Murch S, et al. Colonic Crohn's disease in children does not respond well to treatment with enteral nutrition if the ileum is not involved. *Dig Dis Sci* 2005;50(8):1471–5.

55. Knight C, El-Matary W, Spray C, Sandhu BK. Long-term outcome of nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Clin Nutr* 2005;24(5):775–9.
56. Day AS, Whitten KE, Lemberg DA, Clarkson C, Vitug-Sales M, Jackson R, et al. Exclusive enteral feeding as primary therapy for Crohn's disease in Australian children and adolescents: a feasible and effective approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(10):1609–14.
57. Berni Canani R, Terrin G, Borrelli O, Romano MT, Manguso F, Coruzzo A, et al. Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2006;38(6):381–7.
58. Beattie RM, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A, Huggett AC, Domizio P, MacDonald TT, et al. Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8(6):609–15.
59. Cameron FL, Gerasimidis K, Papangelou A, Missiou D, Garrick V, Cardigan T, et al. Clinical progress in the two years following a course of exclusive enteral nutrition in 109 paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(6):622–9.
60. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(3):340–61.
61. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):590–9 [quiz 600].
62. Escher JC. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(1):47–54.

63. Levine A, Weizman Z, Broide E, Shamir R, Shaoul R, Pacht A, et al. A comparison of budesonide and prednisone for the treatment of active pediatric Crohn disease. *JPediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36(2):248–52.
64. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119(4):895–902.
65. Tung J, Loftus Jr EV, Freese DK, El-Youssef M, Zinsmeister AR, Melton III LJ, et al. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(12):1093–100.
66. Sidoroff M, Kolho KL. Glucocorticoids in pediatric inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2012;47(7):745–50.
67. Byron MA, Jackson J, Ansell BM. Effect of different corticosteroid regimens on hypothalamic-pituitary-adrenal axis and growth in juvenile chronic arthritis. *J R Soc Med* 1983;76(6): 452–7.
68. Shepherd HA, Barr GD, Jewell DP. Use of an intravenous steroid regimen in the treatment of acute Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1986;8(2):154–9.
69. Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM, Mitton SG, Wilson DC, Jenkins H. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(Suppl 1):S1–S13.
70. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990;98(4):811–8.

71. Olaison G, Sjodahl R, Tagesson C. Glucocorticoid treatment in ileal Crohn's disease: relief of symptoms but not of endoscopically viewed inflammation. *Gut* 1990;31(3):325–8.
72. Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M, Roussos A, Koilakou S, Petraki K, et al. Azathioprine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(3):375–82.
73. Markowitz J, Hyams J, Mack D, Leleiko N, Evans J, Kugathasan S, et al. Corticosteroid therapy in the age of infliximab: acute and 1-year outcomes in newly diagnosed children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(9):1124–9.
74. Kolho KL, Raivio T, Lindahl H, Savilahti E. Fecal calprotectin remains high during glucocorticoid therapy in children with Consensus Guidelines of ECCO/ESPGHAN inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2006;41(6): 720–5.
75. Jakobsen C, Munkholm P, Paerregaard A, Wewer V. Steroid dependency and pediatric inflammatory bowel disease in the era of immunomodulators—a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(8):1731–40.
76. Levine A, Broide E, Stein M, Bujanover Y, Weizman Z, Dinari G, et al. Evaluation of oral budesonide for treatment of mild and moderate exacerbations of Crohn's disease in children. *JPediatr* 2002;140(1):75–80.
77. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3: Cd000296.
78. Nunes T, Barreiro-de Acosta M, Marin-Jimenez I, Nos P, Sans M. Oral locally active steroids in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7(3):183–91.
79. De Cassan C, Fiorino G, Danese S. Second-generation corticosteroids for the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis: more effective and less side effects? *Dig Dis* 2012;30(4):368–75.

80. Levine A, Kori M, Dinari G, Broide E, Shaoul R, Yerushalmi B, et al. Comparison of two dosing methods for induction of response and remission with oral budesonide in active pediatric Crohn's disease: a randomized placebo-controlled trial. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(7):1055–61.
81. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010;4(1):28–62.
82. Dilger K, Alberer M, Busch A, Enninger A, Behrens R, Koletzko S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in children with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(3):387–96.
83. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis* 2009;68(7):1119–24.
84. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002;96(1): 23–43.
85. Vihinen MK, Kolho KL, Janne OA, Andersson S, Raivio T. Circulating adiponectin as a marker for glucocorticoid-related side effects in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(4):504–6.
86. Sidoroff M, Kolho KL. Glucocorticoid sensitivity in inflammatory bowel disease. *Ann Med* 2012;44(6):578–87.
87. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, Wong C, Cockeram A, Bitton A, et al. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(1):17–24.
88. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*

2011;106(4):661–73.

89. Bermejo F, Garrido E, Chaparro M, Gordillo J, Manosa M, Algaba A, et al. Efficacy of different therapeutic options for spontaneous abdominal abscesses in Crohn's disease: are

antibiotics enough? *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(8):1509–14.

90. Ursing B, Alm T, Barany F, Bergelin I, Ganrot-Norlin K, Hoevels J, et al. A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: the cooperative Crohn's disease study in Sweden. II. Result. *Gastroenterology* 1982;83(3):550–62.

91. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, Bouhnik Y, Duclos B, Dupas JL, et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Am J Gastroenterol* 1999;94(3):674–8.1201

92. Borgaonkar MR, MacIntosh DG, Fardy JM. A meta-analysis of antimycobacterial therapy for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95(3):725–9.

93. Feller M, Huwiler K, Schoepfer A, Shang A, Furrer H, Egger M. Long-term antibiotic treatment for Crohn's disease: systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis* 2010;50(4):473–80.

94. Levine A, Turner D. Combined azithromycin and metronidazole therapy is effective in inducing remission in pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2011;5(3):222–6.

95. Muniyappa P, Gulati R, Mohr F, Hupertz V. Use and safety of rifaximin in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49(4):400–4.

96. Barabino A, Torrente F, Ventura A, Cucchiara S, Castro M, Barbera C. Azathioprine in paediatric inflammatory bowel disease: an Italian multicentre survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(6):1125–30.

97. Jaspers GJ, Verkade HJ, Escher JC, de Ridder L, Taminiu JA, Rings EH. Azathioprine maintains first remission in newly diagnosed pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*

2006;12(9):831–6.

98. Riello L, Talbotec C, Garnier-Lengline H, Pigneur B, Svahn J, Canioni D, et al. Tolerance and efficacy of azathioprine in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(10): 2138–43.
99. Punati J, Markowitz J, Lerer T, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, et al. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(7):949–54.
100. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1: Cd000067.
101. Willoughby JM, Beckett J, Kumar PJ, Dawson AM. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971;2(7731): 944–7.
102. Rosenberg JL, Levin B, Wall AJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Am J Dig Dis* 1975;20(8): 721–6.
103. O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. Double-blind withdrawal trial of azathio- prine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet* 1978;2(8097):955–7.
104. Summers RW, Switz DM, Sessions Jr JT, Becketl JM, Best WR, Kern Jr F, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77(4 Pt 2): 847–69.
105. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995;37(5):674–8.
106. Lemann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission

on azathioprine. *Gastroenterology* 2005;128(7):1812–8.

107. D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G, Noman M, Aerden I, Van Olmen G, et al. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology* 2008;135(4):1123–9.

108. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, Peppercorn MA, Thisted RA, Cohen RD, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine,

or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology* 2004;127(3): 723–9.

109. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986–2003): a study of changes

in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010;59(9):1200–6.

110. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, Pillot C, Bresler L, Bigard MA. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut* 2011;60(7):930–6.

111. Cleyne I, Gonzalez JR, Figueroa C, Franke A, McGovern D, Bortlik M, et al. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease

phenotype: results from the IBDchip European Project. *Gut* 2013;62(11):1556–65.

112. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013;145(4):758–65 [e2; quiz e14-5].

113. Panes J, Lopez-Sanroman A, Bermejo F, Garcia-Sanchez V, Esteve M, Torres Y, et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease.

Gastroenterology 2013;145(4):766–74 [e1].

114. Fuentes D, Torrente F, Keady S, Thirrupathy K, Thomson MA, Walker-Smith JA, et al. High-dose azathioprine in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*

2003;17(7):913–21.

115. D'Haens G, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo-) colitis with azathioprine. *Gastrointest Endosc* 1999;50(5):667–71.

116. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362(15):1383–95.

117. Geary RB, Barclay ML, Burt MJ, Collett JA, Chapman BA. Thiopurine drug adverse effects in a population of New Zealand patients with inflammatory bowel disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13(8):563–7.

118. Hindorf U, Lindqvist M, Hildebrand H, Fagerberg U, Almer S. Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(2):331–42.

119. Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;115(4):813–21.

120. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol* 2012;107(9):1409–22.

121. Baldassano R, Colletti RB, Cucchiara S, Dubinsky M, Escher JC, Faubion WA, et al. 41 serious infections and associated risk factors in patients receiving infliximab and immunotherapies for children with inflammatory bowel disease: develop registry data. *Gastroenterology* 2013;144(5 Suppl 1):S-11.

122. Ledder OD, Lemberg DA, Ooi CY, Day AS. Are thiopurines always contraindicated after thiopurine-induced pancreatitis in inflammatory bowel disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(5):583–6.

123. Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT, et al. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with

inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122(4): 904–15.

124. Ansari A, Hassan C, Duley J, Marinaki A, Shobowale-Bakre EM, Seed P, et al. Thiopurine methyltransferase activity and the use of azathioprine in inflammatory bowel disease. *Aliment*

Pharmacol Ther 2002;16(10):1743–50.

125. Benkov K, Lu Y, Patel A, Rahhal R, Russell G, Teitelbaum J. Role of thiopurine metabolite testing and thiopurine methyltransferase determination in pediatric IBD. *J Pediatr Gastroenterol*

Nutr 2013;56(3):333–40.

126. Dubinsky MC, Reyes E, Ofman J, Chiou CF, Wade S, Sandborn WJ. A cost-effectiveness analysis of alternative disease management strategies in patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 2005;100(10):2239–47.

127. Priest VL, Begg EJ, Gardiner SJ, Frampton CM, Gearry RB, Barclay ML, et al. Pharmacoeconomic analyses of azathioprine, methotrexate and prospective pharmacogenetic testing for the management of inflammatory bowel disease. *Pharmacoeconomics* 2006;24(8):767–81.

128. Winter J, Walker A, Shapiro D, Gaffney D, Spooner RJ, Mills PR. Cost-effectiveness of thiopurine methyltransferase genotype screening in patients about to commence azathioprine therapy for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(6):593–9.

129. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnott D, Theoret Y, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;118(4):705–13.

130. Osterman MT, Kundu R, Lichtenstein GR, Lewis JD. Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006;130(4):1047–53.

131. Rahhal RM, Bishop WP. Initial clinical experience with allopurinol-thiopurine combination therapy in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(12):1678–82.
132. Gerich ME, Quiros JA, Marcin JP, Tennyson L, Henthorn M, Prindiville TP. A prospective evaluation of the impact of allopurinol in pediatric and adult IBD patients with preferential metabolism of 6-mercaptopurine to 6-methylmercaptopurine. *J Crohns Colitis* 2010;4(5):546–52.
133. Shih DQ, Nguyen M, Zheng L, Ibanez P, Mei L, Kwan LY, et al. Split-dose administration of thiopurine drugs: a novel and effective strategy for managing preferential 6-MMP metabolism. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(5):449–58.
134. Lennard L. Assay of 6-thioinosinic acid and 6-thioguanine nucleotides, active metabolites of 6-mercaptopurine, in human red blood cells. *J Chromatogr* 1987;423:169–78.
135. Dervieux T, Bouliou R. Simultaneous determination of 6-thioguanine and methyl 6-mercaptopurine nucleotides of azathioprine in red blood cells by HPLC. *Clin Chem* 1998;44(3):551–5.
136. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54(8):1121–5.
137. Camus M, Seksik P, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Sokol H, Baumer P, et al. Long-term outcome of patients with Crohn's disease who respond to azathioprine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(4):389–94.
138. Ashworth LA, Billett A, Mitchell P, Nuti F, Siegel C, Bousvaros

A. Lymphoma risk in children and young adults with inflammatory bowel disease: analysis of a large single-center cohort.

Inflamm Bowel Dis 2012;18(5):838–43.

139. Colletti RB, Cucchiara S, Dubinsky M, Escher JC, Faubion WA, Fell J, et al. 833 malignancies in children receiving infliximab and other inflammatory bowel disease therapies: an inflammatory bowel disease multicenter, prospective, long-term registry of pediatric patients (develop) registry data. *Gastroenterology* 2013;144(5, Supplement 1):S-147.

140. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(1): e1–e41.

141. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141(5): 1621–8 [e1-5].

142. Singh H, Nugent Z, Demers AA, Bernstein CN. Increased risk of nonmelanoma skin cancers among individuals with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141(5): 1612–20.

143. van Schaik FD, van Oijen MG, Smeets HM, van der Heijden GJ, Siersema PD, Oldenburg B. Thiopurines prevent advanced colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2012;61(2):235–40.

144. Turner D, Grossman AB, Rosh J, Kugathasan S, Gilman AR, Baldassano R, et al. Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102(12):2804–12 [quiz 3, 13].

145. Uhlen S, Belbouab R, Narebski K, Goulet O, Schmitz J, Cezard JP, et al. Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: a French multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(11): 1053–7.

146. Boyle B, Mackner L, Ross C, Moses J, Kumar S, Crandall W. A single-center experience with methotrexate after thiopurine therapy in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51(6):714–7.
147. Mack DR, Young R, Kaufman SS, Ramey L, Vanderhoof JA. Methotrexate in patients with Crohn's disease after 6-mercaptopurine. *J Pediatr* 1998;132(5):830–5.
148. Ravikumara M, Hinsberger A, Spray CH. Role of methotrexate in the management of Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44(4):427–30.
149. Weiss B, Lerner A, Shapiro R, Broide E, Levine A, Fradkin A, et al. Methotrexate treatment in pediatric Crohn disease patients intolerant or resistant to purine analogues. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(5):526–30.
150. Willot S, Noble A, Deslandres C. Methotrexate in the treatment of inflammatory bowel disease: an 8-year retrospective study in a Canadian pediatric IBD center. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(12):2521–6.
151. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:Cd003459.
152. Patel V, Macdonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:Cd006884.
153. Nathan DM, Iser JH, Gibson PR. A single center experience of methotrexate in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis: a case for subcutaneous administration. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(6):954–8.
154. Hashkes PJ, Becker ML, Cabral DA, Laxer RM, Paller AS, Rabinovich CE, et al. Methotrexate: new uses for an old drug. *J Pediatr* 2014;164:231–6.
155. Kempinska A, Benchimol EI, Mack A, Barkey J, Boland M, Mack DR. Short-course ondansetron for the prevention of

methotrexate-induced nausea in children with Crohn disease.

J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;53(4):389–93.

156. Valentino PL, Church PC, Shah PS, Beyene J, Griffiths AM, Feldman BM, et al. Hepatotoxicity caused by methotrexate therapy in children with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:47–59.

157. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132(3):863–73 [quiz 1165–6].

158. Ruemmele FM, Lachaux A, Cezard JP, Morali A, Muraige C, Ginies JL, et al. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(3):388–94.

159. Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr* 2000;137(2):192–6.

160. Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A, Rivera MT, Heikenen JB, Binion DG. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95(11):3189–94.

161. Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, DeWoody K, Hendricks DF, Keenan GF, et al. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98(4):833–8.

162. Cezard JP, Nouailli N, Talbotec C, Hugot JP, Gobert JG, Schmitz J, et al. A prospective study of the efficacy and

- tolerance of a chimeric antibody to tumor necrosis factors (remicade) in severe pediatric crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36(5):632–6.
163. Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, Bascietto C, Canani RB, De Angelis GL, et al. Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(4):425–31.
164. Borrelli O, Bascietto C, Viola F, Bueno de Mesquita M, Barbato M, Mancini V, et al. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2004;36(5):342–7.
165. Afzal NA, Ozzard A, Keady S, Thomson M, Murch S, Heuschkel R. Infliximab delays but does not avoid the need for surgery in treatment-resistant pediatric Crohn' disease. *Dig Dis Sci* 2007;52(12):3329–33.
166. Wynands J, Belbouab R, Candon S, Talbotec C, Mougenot JF, Chatenoud L, et al. 12-month follow-up after successful infliximab therapy in pediatric crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(3):293–8.
167. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):644–59 [quiz 60].
168. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion Jr WA, Colletti RB, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2012;143(2):365–74 [e2].
169. Rosh JR, Lerer T, Markowitz J, Goli SR, Mamula P, Noe JD, et al. Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of

Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease.

Am J Gastroenterol 2009;104(12):3042–9.

170. Russell RK, Wilson ML, Loganathan S, Bourke B, Kiparissi F, Mahdi G, et al. A British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition survey of the effectiveness and safety of adalimumab in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(8):946–53.

171. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130(2):323–33 [quiz 591].

172. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(12):829–38.

173. de Ridder L, Escher JC, Bouquet J, Schweizer JJ, Rings EH, Tolboom JJ, et al. Infliximab therapy in 30 patients with refractory pediatric Crohn disease with and without fistulas in The Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(1):46–52.

174. Crandall W, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, Zrubek J, Olson A, et al. Infliximab therapy in children with concurrent perianal Crohn disease: observations from REACH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49(2):183–90.

175. Teitelbaum JE, Saeed S, Triantafyllopoulou M, Daum F. Infliximab in pediatric Crohn disease patients with enterovesicular fistulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44(2):279–82.

176. Afzal NA, Shenoy MU, Haque S, Wilcox D, Shah N. Recognition

and treatment of genitourinary complications in paediatric Crohn's disease using infliximab. *Acta Paediatr* 2010;99(7):

1042–6 [Oslo, Norway : 1992].

177. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340(18): 1398–405.

178. Panaccione R, Loftus Jr EV, Binion D, McHugh K, Alam S, Chen N, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Canadian patients with moderate to severe Crohn's disease: results of the Adalimumab in Canadian SubjeCts with ModErate to Severe Crohn's DiseaSe (ACCESS) trial. *Can J Gastroenterol* 2011;25(8): 419–25.

179. Dewint P, Hansen BE, Verhey E, Oldenburg B, Hommes DW, Pierik M, et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). *Gut* 2014;63:292–9.

180. Hyams J, Walters TD, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Blank M, et al. Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension. *Curr Med Res Opin* 2011;27(3):651–62.

181. Lamireau T, Cezard JP, Dabadie A, Goulet O, Lachaux A, Turck D, et al. Efficacy and tolerance of infliximab in children and adolescents with Crohn's disease. *InflammBowel Dis* 2004;10(6): 745–50.

182. Barrie A, Regueiro M. Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(11):1424–9.

183. Kugathasan S, Miranda A, Nocton J, Drolet BA, Raasch C, Binion DG. Dermatologic manifestations of Crohn disease in children: response to infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37(2):150–4.
184. Escher JC, Stoof TJ, van Deventer SJ, van Furth AM. Successful treatment of metastatic Crohn disease with infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(4):420–3.
185. Krishnan S, Banquet A, Newman L, Katta U, Patil A, Dozor AJ. Lung lesions in children with Crohn's disease presenting as nonresolving pneumonias and response to infliximab therapy. *Pediatrics* 2006;117(4):1440–3.
186. Silbermintz A, Krishnan S, Banquet A, Markowitz J. Granulomatous pneumonitis, sclerosing cholangitis, and pancreatitis in a child with Crohn disease: response to infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(3):324–6.
187. Carpenter E, Jackson MA, Friesen CA, Scarbrough M, Roberts CC. Crohn's-associated chronic recurrent multifocal osteomyelitis responsive to infliximab. *J Pediatr* 2004;144(4):541–4.
188. Lichtenstein GR, Bala M, Han C, DeWoody K, Schaible T. Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8(4):237–43.
189. DeBoer MD, Barnes BH, Stygles NA, Sutphen JL, Borowitz SM. Changes in inflammation and QoL after a single dose of infliximab during ongoing IBD treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(4):486–90.
190. Malik S, Ahmed SF, Wilson ML, Shah N, Loganathan S, Naik S, et al. The effects of anti-TNF-alpha treatment with adalimumab on growth in children with Crohn's disease (CD). *J Crohns Colitis* 2012;6(3):337–44.

191. Ryan BM, Russel MG, Schurgers L, Wichers M, Sijbrandij J, Stockbrugger RW, et al. Effect of antitumour necrosis factor-alpha therapy on bone turnover in patients with active Crohn's disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(8):851-7.
192. Franchimont N, Putzeys V, Collette J, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, et al. Rapid improvement of bone metabolism after infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(6):607-14.
193. Thayu M, Leonard MB, Hyams JS, Crandall WV, Kugathasan S, Otley AR, et al. Improvement in biomarkers of bone formation during infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: results of the REACH study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(12):1378-84.
194. Miheller P, Kiss LS, Lorinczy K, Lakatos PL. Anti-TNF trough levels and detection of antibodies to anti-TNF in inflammatory bowel disease: are they ready for everyday clinical use? *Expert Opin Biol Ther* 2012;12(2):179-92.
195. Vande Casteele N, Compernelle G, Ballet V, Van Assche G, Gils A, Vermeire S, et al. Results on the optimisation phase of the prospective controlled trough level adapted infliximab treatment (TAXIT) trial. *Gastroenterology* 2012;142(5):S211-2.
196. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut* 2014;63:919-27.
197. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease:

- the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359(9317):1541–9.
198. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132(1):52–65.
199. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009;58(4):492–500.
200. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, Rizzo G, Felice C, Marzo M, et al. Infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis: effectiveness and predictors of clinical and endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(5):1065–72.
201. Sprakes MB, Ford AC, Warren L, Greer D, Hamlin J. Efficacy, tolerability, and predictors of response to infliximab therapy for Crohn's disease: a large single centre experience. *J Crohns Colitis* 2012;6(2):143–53.
202. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134(7):1861–8.
203. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol* 2013;108(6):962–71.
204. Jones J, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Baidoo L, Devlin S, Melmed GY, et al. Impact of concomitant immunomodulator treatment on efficacy and safety of anti-TNF therapy in Crohn's disease: a meta-analysis of placebo controlled trials with individual

patient-level data. *Gastroenterology* 2013;144(5):S179.

205. Kierkus J, Iwanczyk B, Wegner A, Dadalski M, Grzybowska-Chlebowczyk U, Lazowska I, et al. P525 Efficacy infliximab with immunomodulator and infliximab alone of maintenance therapy in children with Crohn's disease — multicenter randomized study. *J Crohn's Colitis* 2013;7:S220–1.

206. Cucchiara S, Escher JC, Hildebrand H, Amil-Dias J, Stronati L, Ruemmele FM. Pediatric inflammatory bowel diseases and the risk of lymphoma: should we revise our treatment strategies? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(3):257–67.

207. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146:681–8.

208. Reenaers C, Louis E, Belaiche J, Seidel L, Keshav S, Travis S. Does co-treatment with immunosuppressors improve outcome in patients with Crohn's disease treated with adalimumab? *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(11–12):1040–8.

209. Kestens C, van Oijen MG, Mulder CL, van Bodegraven AA, Dijkstra G, de Jong D, et al. Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor-alpha agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(7):826–31.

210. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Kugathasan S, Evans J, et al. Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(6):816–22.

211. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, DH G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy

of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348(7):601–8.

212. Miele E, Markowitz JE, Mamula P, Baldassano RN. Human antichimeric antibody in children and young adults with inflammatory bowel disease receiving infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38(5):502–8.

213. Candon S, Mosca A, Ruemmele F, Goulet O, Chatenoud L, Cezard JP. Clinical and biological consequences of immunization to infliximab in pediatric Crohn's disease. *Clin Immunol* 2006;118(1):11–9.

214. Lee LY, Sanderson JD, Irving PM. Anti-infliximab antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence, infusion reactions, immunosuppression and response, a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(9):1078–85.

215. Wewer V, Riis L, Vind I, Husby S, Munkholm P, Paerregaard A. Infliximab dependency in a national cohort of children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(1):40–5.

216. de Ridder L, Rings EH, Damen GM, Kneepkens CM, Schweizer JJ, Kokke FT, et al. Infliximab dependency in pediatric Crohn's disease: long-term follow-up of an unselected cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(3):353–8.

217. Stephens MC, Shepanski MA, Mamula P, Markowitz JE, Brown KA, Baldassano RN. Safety and steroid-sparing experience using infliximab for Crohn's disease at a pediatric inflammatory bowel disease center. *Am J Gastroenterol* 2003;98(1):104–11.

218. Jacobstein DA, Markowitz JE, Kirschner BS, Ferry G, Cohen SA, Gold BD, et al. Premedication and infusion reactions with infliximab: results from a pediatric inflammatory bowel disease

- consortium. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(5):442–6.
219. Crandall WV, Mackner LM. Infusion reactions to infliximab in children and adolescents: frequency, outcome and a predictive model. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(1):75–84.
220. Friesen CA, Calabro C, Christenson K, Carpenter E, Welchert E, Daniel JF, et al. Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(3):265–9.
221. Kugathasan S, Levy MB, Saeian K, Vasilopoulos S, Kim JP, Prajapati D, et al. Infliximab retreatment in adults and children with Crohn's disease: risk factors for the development of delayed severe systemic reaction. *Am J Gastroenterol* 2002;97(6):1408–14.
222. Lahdenne P, Wikstrom AM, Aalto K, Kolho KL. Prevention of acute adverse events related to infliximab infusions in pediatric patients. *Arthritis Care Res* 2010;62(6):785–90.
223. Kolho KL, Ruuska T, Savilahti E. Severe adverse reactions to infliximab therapy are common in young children with inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr* 2007;96(1):128–30 [Oslo, Norway : 1992].
224. Hamalainen A, Lahdenne P, Wikstrom A, Aalto K, Kolho KL. Prevention of infusion reactions to infliximab in paediatric patients with oral acetylsalicylic acid. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(4):590–1.
225. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaeert S, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009;58(4):501–8.
226. de Bie CI, Escher JC, de Ridder L. Antitumor necrosis factor

treatment for pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(5):985–1002.

227. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009;3(2):47–91.

228. Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, Kolacek S, Fell J, Malmborg P, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(6):830–7.

229. Mackey AC, Green L, Leptak C, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease: update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(3):386–8.

230. Parakkal D, Sifuentes H, Semer R, Ehrenpreis ED. Hepatosplenic T-cell lymphoma in patients receiving TNF-alpha inhibitor therapy: expanding the groups at risk. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(12):1150–6.

231. Sokol H, Beaugierie L. Inflammatory bowel disease and lymphoproliferative disorders: the dust is starting to settle. *Gut* 2009;58(10):1427–36.

232. Diak P, Siegel J, La Grenade L, Choi L, Lemery S, McMahon A. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2010;62(8):2517–24.

233. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003;138(10):807–11.

234. Haddock R, Garrick V, Horrocks I, Russell RK. A case of posterior reversible encephalopathy syndrome in a child with Crohn's disease treated with Infliximab. *J Crohns Colitis* 2011;5(6):623–7.
235. Hiremath G, Duffy L, Leibowitz I. Infliximab-induced psoriasis in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52(2):230–2.
236. De Bie CI, Hummel TZ, Kindermann A, Kokke FT, Damen GM, Kneepkens CM, et al. The duration of effect of infliximab maintenance treatment in paediatric Crohn's disease is limited. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(2):243–50.
237. Katz L, Gisbert JP, Manoogian B, Lin K, Steenholdt C, Mantzaris GJ, et al. Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(11):2026–33.
238. Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, Reenaers C, Ellul P, Rahier JF, et al. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(3):349–57.
239. Regueiro M, Siemanowski B, Kip KE, Plevy S. Infliximab dose intensification in Crohn's disease. *InflammBowel Dis* 2007;13(9):1093–9.
240. Sandborn WJ, Colombel JF, Schreiber S, Plevy SE, Pollack PF, Robinson AM, et al. Dosage adjustment during long-term adalimumab treatment for Crohn's disease: clinical efficacy and pharmacoeconomics. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(1):141–51.
241. Pariente B, Pineton de Chambrun G, Krzysiek R, Desroches M,

Louis G, De Cassan C, et al. Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(7):1199–206.

242. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(4):444–7.

243. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009;137(5):1628–40.

244. Lazzerini M, Martelossi S, Magazzu G, Pellegrino S, Lucanto MC, Barabino A, et al. Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with refractory Crohn disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(20):2164–73.

245. Felipez LM, Gokhale R, Tierney MP, Kirschner BS. Thalidomide use and outcomes in pediatric patients with Crohn disease refractory to infliximab and adalimumab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(1):28–33.

246. Lazzerini M, Martelossi S, Marchetti F, Scabar A, Bradaschia F, Ronfani L, et al. Efficacy and safety of thalidomide in children and young adults with intractable inflammatory bowel disease: long-term results. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(4):419–27.

247. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(5):

881–95.

248. Griffiths A, Koletzko S, Sylvester F, Marcon M, Sherman P.

Slow-release 5-aminosalicylic acid therapy in children with small intestinal Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17(2):186–92.

249. Cezard JP, Munck A, Mouterde O, Morali A, Lenaerts C, Lachaux A, et al. Prevention of relapse by mesalazine (Pentasa) in pediatric Crohn's disease: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33(1 Pt 1):31–40.

250. Tolia V, Massoud N, Klotz U. Oral 5-aminosalicylic acid in children with colonic chronic inflammatory bowel disease: clinical and pharmacokinetic experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8(3):333–8.

251. Christensen LA, Fallingborg J, Jacobsen BA, Abildgaard K, Rasmussen HH, Rasmussen SN, et al. Bioavailability of 5-aminosalicylic acid from slow release 5-aminosalicylic acid drug and sulfasalazine in normal children. *Dig Dis Sci* 1993;38(10):1831–6.

252. Wiersma H, Escher JC, Dilger K, Trenk D, Benninga MA, van Boxtel CJ, et al. Pharmacokinetics of mesalazine pellets in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(5):626–31.

253. Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut* 1996;38(4):543–8.

254. Belli DC, Seidman E, Bouthillier L, Weber AM, Roy CC, Pletincx M, et al. Chronic intermittent elemental diet improves growth failure in children with Crohn's disease. *Gastroenterology*

1988;94(3):603–10.

255. Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S, Yokoyama H, Takahashi S, Iwabuchi M, et al. Effectiveness of an 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's disease: a randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(9):1333–40.

256. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Matsumoto K. Enteral nutrition for the maintenance of remission in Crohn's disease: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22(1):1–8.

257. Turner D, Shah PS, Steinhart AH, Zlotkin S, Griffiths AM. Maintenance of remission in inflammatory bowel disease using omega-3 fatty acids (fish oil): a systematic review and meta-analyses. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(1):336–45.

258. Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U, Bar-Meir S, D'Haens G, Bradette M, et al. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2008;299(14):1690–7.

259. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:Cd004826.

260. Renna S, Camma C, Modesto I, Cabibbo G, Scimeca D, Civitavecchia G, et al. Meta-analysis of the placebo rates of clinical relapse and severe endoscopic recurrence in postoperative Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;135(5):1500–9.

261. Blum E, Katz JA. Postoperative therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(3):463–72.

262. Pascua M, Su C, Lewis JD, Brensinger C, Lichtenstein GR. Meta-analysis: factors predicting post-operative recurrence with placebo therapy in patients with Crohn's disease. *Aliment*

Pharmacol Ther 2008;28(5):545–56.

263. Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease.

Cochrane Database Syst Rev 2009;4:Cd006873.

264. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, D'Haens G, Hanauer SB, Herfarth H, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104(8):2089–96.

265. Gordon M, Naidoo K, Thomas AG, Akobeng AK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;1:Cd008414.

266. Regueiro M, El-Hachem S, Kip KE, Schraut W, Baidoo L, Watson A, et al. Postoperative infliximab is not associated with an increase in adverse events in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2011;56(12):3610–5.

267. De Cruz PKM, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany S, Gorelik A, Liew D, et al. Optimising post-operative Crohn's disease management: best drug therapy alone versus colonoscopic monitoring with treatment step-up. the POCER study. *Gastroenterology* 2013;144(5):S164.

268. Doherty GA, Bennett GC, Cheifetz AS, Moss AC. Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for postoperative Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(8):802–9.

269. Yamamoto T. Prevention of recurrence after surgery for Crohn's disease: efficacy of infliximab. *World J Gastroenterol* 2010;16(43):5405.

270. Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Merlin B, et al. Nutritional status and growth in

- pediatric Crohn's disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2010;105(8):1893–900.
271. Froslic KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH, Group I. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133(2):412–22.
272. Kim PS, Zlatanic J, Korelitz BI, Gleim GW. Optimum duration of treatment with 6-mercaptopurine for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94(11):3254–7.
273. Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY, Scemama G, Tai R, Matuchansky C, et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996;347(8996):215–9.
274. Mantzaris GJ, Roussos A, Christidou A, Koilakou S, Kalantzis CN, Petraki K, et al. The long-term efficacy of azathioprine does not wane after four years of continuous treatment in patients with steroid-dependent luminal Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2007;1(1):28–34.
275. Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, et al. Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(1):80–5.
276. Clarke K, Regueiro M. Stopping immunomodulators and biologics in inflammatory bowel disease patients in remission. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(1):174–9.
277. Fraser AG, Morton D, McGovern D, Travis S, Jewell DP. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(4):693–7.

278. Olivieri I, D'Angelo S, Padula A, Leccese P, Nigro A, Palazzi C.

Can we reduce the dosage of biologics in spondyloarthritis?

Autoimmun Rev 2013;12(7):691–3.

Oussalah A, Chevaux JB, Fay R, Sandborn WJ, Bigard MA,

Peyrin-Biroulet L. Predictors of infliximab failure after

azathioprine withdrawal in Crohn's disease treated with

combination therapy. *Am J Gastroenterol* 2010;105(5):

1142–9.

280. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y,

Laharie D, et al. Maintenance of remission among patients with

Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab

therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012;142(1):63–70 [e5;

quiz e31].

281. Waugh AW, Garg S, Matic K, Gramlich L, Wong C, Sadowski DC, et al. Maintenance of clinical benefit in Crohn's disease patients after discontinuation of infliximab: long-term follow-up of a single centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(9): 1129–34.

Հավելված 1.

**Օքսֆորդի Ապացուցողական բժշկության կենտրոնի 2011թվաապացույցների
դասակարգում**

Հարցադրում	Քայլ 1 Մակարդակ 1	Քայլ 2 Մակարդակ 2	Քայլ 3 Մակարդակ 3	Քայլ 4 Մակարդակ 4	Քայլ 5 Մակարդակ 5
Որք՞ան հաճախ է հանդիպում խնդիրը	Պատահական բաշխմամբ տեղային հարցումներ	Պատահական բաշխմամբ տեղային հարցումների համկարգված ամփոփումներ, որոնք թույլ են տալիս կատարել տեղայնացումներ	Ոչ պատահական բաշխմամբ տեղային հարցումներ	Դեպքերի շարքեր	Բացակայում է
Արդյ՞ոք սույն ախտորոշիչ կամ մոնիտորիգային թեստը ճշգրիտ է (Ախտորոշում)	Cross-sectional հետազոտությունների համակարգված ամփոփումներ կույր մեթոդի և հղումների ստանդարտների կիրառմամբ	Անհատական Cross-sectional հետազոտություններ կույր մեթոդի և հղումների ստանդարտների կիրառմամբ	Ոչ հաջորդական կամ առանց հղումների ստանդարտների կիրառման հետազոտություններ	Դեպք-ստուգիչ փորձարկումներ կամ «ցածրորակ կամ ոչ անկախ հղումների ստանդարտներ»	Մեխանիզմների վրա հիմնված դատողություններ
Ի՞նչ կպատահի եթե տվյալ բուժումը չկիրառվի (Կանխատեսում)	Inception հետազոտությունների համակարգված ամփոփումներ	Inception կոհորտային հետազոտություններ	Կոհորտային հետազոտություն կամ ՊԲՎՓ-ի ստուգիչ խումբ	Դեպքերի շարքեր կամ դեպք-ստուգիչ հետազոտություններ, ցածրորակ կոհորտային	Բացակայում է

)				կանխատեսումային հետազոտություն	
Արդյոք տվյալ միջամտությունը օգտակար է (Բուժման առավելություններ)	ՊԲՎՓ-րի համակարգված ամփոփում	ՊԲՎՓ կամ զգալի/ազդեցիկ արդյունքներով դիտորդական փորձարկում	Ոչ պատահական բաշխմամբ, կոհորտային վերահսկվող փորձարկում հետագա վերահսկմամբ	Դեպքերի շարքեր կամ դեպք-ստուգիչ հետազոտություններ, պատմական ստուգիչ խմբերով վերահսկվող հետազոտություններ	Մեխանիզմներ ի վրահիմնված դատողություններ
Որո՞նք են հաճախակի հանդիպող բարդությունները կամ կողմնակի ազդեցությունները (Բուժման վնասներ)	ՊԲՎՓ-րի համակարգված ամփոփում, դեպք-ստուգիչ հետազոտությունների համկարգված ամփոփում, n of-1 trial, որտեղ ներգրավված է տվյալ հարցադրումով պացիենտը, ազդեցիկ արդյունքներով դիտորդական փորձարկում	Անհատական ՊԲՎՓ կամ բացառիկ ազդեցիկ արդյունքներով դիտորդական հետազոտություն	Ոչ պատահական բաշխմամբ, կոհորտային վերահսկվող հետագա վերահսկմամբ հետազոտություն հավանական անբարենպաստ ելքերի բացառման համար անհրաժեշտ քանակներով: Երկարաժամկետ վնասների ֆիքսելու	Դեպքերի շարքեր կամ դեպք-ստուգիչ հետազոտություններ, պատմական ստուգիչ խմբերով վերահսկվող հետազոտություններ	Մեխանիզմներ ի վրահիմնված դատողություններ
Որո՞նք են հազվադեպ հանդիպող	ՊԲՎՓ-րի համակարգված ամփոփում	ՊԲՎՓ կամ բացառիկ ազդեցիկ	համար հարկավոր է բավականաչի		

