



Трудные вопросы стандартной (базисной) терапии воспалительных заболеваний кишечника

Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова,
Санкт-Петербургская
медицинская академия
им. И.И. Мечникова

Д.м.н. В.Ю. ГОЛОФЕЕВСКИЙ, к.м.н. С.И. СИТКИН

Месалазин (5-аминосалициловая кислота). Известно, что ранее препаратом выбора был сульфасалазин, введенный в клиническую практику в начале 40-х годов XX века. В процессе изучения его фармакокинетических и фармакодинамических характеристик с оценкой побочных эффектов было установлено, что единственным активным противовоспалительным компонентом сульфасалазина является месалазин (5-аминосалициловая кислота, 5-АСК). Его противовоспалительное действие связывают с ингибированием липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты и торможением синтеза и освобождения простагландинов и лейкотриенов, эффективным торможением образования провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , в слизистой оболочке кишечника, а также с его антиоксидантными свойствами. Заметим, что эти же фармакологические эффекты постулируются для ряда биологических препаратов (инфликсимаб и т.д.), которые, как оказалось, далеко не безопасны и не дешевы.

Лекарственные формы месалазина, которые сегодня доступны врачу и пациенту, многообразны (таблетки и гранулы с различным рН-зависимым покрытием для

В данной статье освещены наши взгляды на многие трудные и, может быть, дискуссионные вопросы, которые сегодня возникают в процессе взаимодействия врача-гастроэнтеролога и пациента с ВЗК. Эти вопросы подлежат решению совместными усилиями клиницистов и исследователей. Поэтому, учитывая дискуссионность статьи, мы умышленно не цитируем многих авторов и не упоминаем коммерческие названия лекарственных средств. Прежде всего, кратко напомним, что современная стандартная (базисная) терапия ВЗК включает ряд терапевтических опций (направлений). Так, в многочисленных исследованиях было доказано, что основу стандартной лекарственной терапии ВЗК должны составлять месалазин, глюкокортикостероиды, включая топический препарат будесонид, а также иммуносупрессанты (азатиоприн и другие).

перорального применения, среди которых, по данным литературы, преимуществом обладают препараты с покрытием из эудрагита L, свечи, клизмы, пена в разных дозировках для ректального введения). Это позволяет назначать их дифференцированно с учетом нозологической формы ВЗК, распространенности и локализации воспаления, степени тяжести заболевания, наличия внекишечных проявлений. Очевидно, что

выбор лекарственной формы месалазина определяется, прежде всего, тяжестью и локализацией патологии, но именно поэтому важен вопрос о дозах первично назначаемого препарата. Иначе говоря, речь идет о том, что эффективность терапии является дозозависимой. Наш опыт свидетельствует об оправданности тезиса, что доза месалазина должна соответствовать активности воспаления. Исходя из этого, в неко-



торых случаях мы безопасно применяли месалазин в более высоких дозах, чем это обычно рекомендуется. Например, при тяжелых первичных атаках язвенного колита нами были успешно использованы дозы месалазина до 8 г/сут (4 г перорально и 4 г ректально), назначаемые на короткое время (7–10 дней) с последующим снижением дозы под «прикрытием» кортикостероидов. Стала также очевидной целесообразность длительного применения месалазина для поддержания ремиссии ВЗК

Лекарственные формы месалазина, которые сегодня доступны врачу и пациенту, многообразны, что позволяет назначать их дифференцированно с учетом нозологической формы ВЗК, распространенности и локализации воспаления, степени тяжести заболевания, наличия внекишечных проявлений.

и профилактики колоректального рака у таких пациентов. К настоящему времени осуществлен ряд мультицентровых исследований, в которых показана эффективность монотерапии месалазином язвенного проктита, проктосигмоидита и даже неосложненного левостороннего колита. При этом лекарственные формы для ректального введения оказались высокоэффективными. Многообещающим является также создание новых лекарственных форм месалазина, которые существенно повышают комплаенс пациентов. К таким формам, например, относятся гранулы месалазина на основе полимерной матрицы, обеспечивающей замедленное (пролонгированное) высвобождение действующего вещества и соответственно высокую внутрипросветную концентрацию месалазина на всем протяжении толстой кишки (вплоть до прямой кишки).

Для повышения эффективности терапии действующие стандарты рекомендуют комбинированное применение пероральных и ректальных форм месалазина при левостороннем и распространенном/тотальном язвенном колите. Комбинированная терапия быстрее и эффективнее индуцирует ремиссию за счет гораздо более высокого (чем при монотерапии) уровня месалазина в слизистой оболочке кишечника. Так, длительная комбинированная терапия высокими дозами перорального и ректального месалазина при часто рецидивирующем язвенном колите обеспечивает 90% снижение частоты обострений и потребности в кортикостероидах по сравнению со стандартной пероральной терапией, а дополнительное назначение месалазина ректально, даже 2 раза в неделю по выходным, достоверно превосходит по эффективности только пероральную терапию, приводя к снижению частоты рецидивов более чем в 4 раза (с 76,9% до 18,2%).

Глюкокортикостероиды. Существуют разные точки зрения. Одна из них заключается в том, что если первичная монотерапия препаратами 5-СК не имеет значимого эффекта, то необходимо быстрое включение в схемы терапии глюкокортикостероидных средств (ГКС) (чаще используется преднизолон), а при тяжелых и распространенных формах ВЗК глюкокортикостероиды в сочетании с препаратами месалазина составляют основу базисной терапии. Другая точка зрения заключается в том, что преднизолон должен быть назначен всем без исключения пациентам с момента постановки диагноза. И вот здесь возникает вопрос о дозах стероидных препаратов.

Так, пероральный прием традиционных ГКС (на примере преднизолона) обычно начинают с 30–40 мг (при необходимости до 50–60 мг) в сутки с постепенным снижением и последующей отменой на фоне терапии препаратами месалазина. Как показыва-

ют некоторые авторы, назначение преднизолона в дозе более 60 мг в сутки существенного значения не имеет. Напротив, применение высоких (1,5 мг/кг) и сверхвысоких (2 мг/кг) доз преднизолона (то есть 90–120 мг/сут при массе тела 60 кг), как предлагают некоторые авторы, кажется не вполне оправданным, учитывая возможность применения топических кортикостероидов (будесонид) и иммуносупрессантов.

Традиционные ГКС высокоэффективны при лечении больных с тяжелыми и среднетяжелыми формами ВЗК, позволяют добиться ремиссии в 50–70%, а в сочетании с препаратами месалазина – в 90% случаев. Однако их применение часто (у 55–70% больных) сопровождается выраженными побочными эффектами. Поэтому наибольшие перспективы в применении ГКС возлагают на топические кортикостероидные препараты.

По сравнению с традиционными кортикостероидами системного действия, топический кортикостероидный препарат будесонид обладает очень высокой степенью сродства к специфическим глюкокортикоидным рецепторам. Так, например, если степень сродства гидрокортизона к рецепторам составляет 9 единиц, преднизолона – 16 единиц, то степень сродства будесонида – 935 единиц. Поэтому будесонид обладает целенаправленным местным действием. Около 90% будесонида метаболизируется в печени и только 10% может оказывать системное действие. Результатом пресистемной элиминации будесонида является, прежде всего, низкая вероятность развития побочных эффектов, которые наблюдаются при применении будесонида в 2,4 раза реже, чем при приеме эквивалентных доз преднизолона.

Будесонид, как показали исследования, обладает выраженным местным быстродействующим противовоспалительным эффектом. Механизм действия основан на уменьшении выделения медиаторов воспаления из тучных клеток, макрофагов, лимфоци-



тов и нейтрофилов, подавлении хемотаксиса и миграции клеток воспаления и мембраностабилизирующем действии. Специфичность механизма действия будесонида связана с индукцией ряда протеинов (например, макрокортина), которые влияют на метаболизм арахидоновой кислоты (ингибируя фосфолипазу А) и предупреждают таким способом образование медиаторов воспаления (лейкотриенов и простагландинов).

Выполненные клинические исследования позволяют рекомендовать будесонид для лечения легких и среднетяжелых форм ВЗК, прежде всего с поражением подвздошной и/или восходящей кишки. Примечательно то, что оптимальная доза будесонида составляет 9 мг в сутки в течение не менее 8 недель. При поражении поперечной и/или нисходящей ободочной кишки, а также при тяжелых формах болезни Крона и язвенного колита дозировки могут быть увеличены (до 18 мг в день). Опыт показал, что будесонид обеспечивает не только достижение ремиссии ВЗК, но и может быть использован для ее поддержания в течение длительного времени в дозе 3–6 мг. Важно и то, что будесонид может обеспечивать плавный и безопасный перевод пациентов с системных кортикостероидов на топические препараты вплоть до их отмены.

Иммуносупрессанты. Клинические исследования показали эффективность ряда иммуносупрессивных препаратов у больных ВЗК. Иммуносупрессанты применяют, как правило, в качестве альтернативной терапии, поскольку (по разным данным от 10 до 25% случаев) терапия месалазином и глюкокортикостероидами недостаточно эффективна. Многие ведущие клиницисты считают, что иммуносупрессивные препараты (в частности, азатиоприн) следует шире применять в лечении ВЗК, особенно в связи с побочными эффектами стероидных препаратов. В отношении других

иммуносупрессивных препаратов (метотрексат, циклоспорин, такролимус и т.д.) данные клинических исследований остаются противоречивыми.

Таким образом, следует отметить, что препараты трех представленных групп могут обеспечить терапевтический эффект в 80–90% всех случаев язвенного колита и болезни Крона и составляют основу стандартной терапии хронических воспалительных заболеваний кишечника, входя в официальные стандарты лечения.

Что касается новых терапевтических стратегий с применением биологических препаратов, таких как антагонисты TNF-α (инфликсимаб, адалимумаб и др.) и иные провоспалительные цитокинов, то, несмотря на многочисленные мультицентровые исследования, например ACCENT I и II, CLASSIC I и II и др., эффективность их считается доказанной только при болезни Крона. Более того, дискуссия о стратегиях терапии step-up и step-down при ВЗК остается незавершенной, хотя более предпочтительными представляются преимущества «восходящей» терапии.

В заключение необходимо отметить еще один вопрос совершенствования диагностики ВЗК и оказания пациентам терапевтической помощи, ответ на который кажется нам важным. Это качественная и своевременная диагностика заболевания на этапе *первичной диагностики* (не секрет, что у многих пациентов до сих пор этот период начинается в инфекционной клинике) с использованием эндоскопии и гистологии, определением клинико-эндоскопической и гистологической активности заболевания. Делается это далеко не во всех случаях и далеко не во всех медицинских центрах, хотя сам принцип ни у кого сомнений не вызывает. Например, наши гистологические наблюдения показали, что **на первичном этапе диагностики можно обнаружить разные морфологические варианты, от своевременной оценки которых напрямую зависит адек-**

ватность первичной терапии ВЗК и выбор лекарственных средств.

Кроме того, гистологическое исследование абсолютно необходимо для дифференциальной диагностики, особенно в случаях так называемых недифференцированных и микроскопических колитов. И конечно же, гистологическое исследование необходимо в процессе диспансерного наблюдения для принятия последующих терапевтических решений.

Будесонид, как показали исследования, обладает выраженным местным быстродействующим противовоспалительным эффектом. Механизм действия основан на уменьшении выделения медиаторов воспаления из тучных клеток, макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов, подавлении хемотаксиса и миграции клеток воспаления и мембраностабилизирующем действии.

Наконец, следует признать, что «золотой пули» в лечении ВЗК в ближайшие годы мы, вероятно, так и не найдем, тем более что в целом схемы терапии и выбор лекарственных препаратов для лечения язвенного колита или болезни Крона могут существенно различаться. Очевидно, тем не менее, что лечение пациентов с ВЗК еще долго будет оставаться комплексным, с попытками одновременного воздействия на многие патогенетические механизмы этих заболеваний. Именно поэтому следует приветствовать новые клинические исследования, в которых оценивается дополнительный терапевтический эффект лечебного питания, включения пре- и пробиотических препаратов, псиллиума и бутирата, антиоксидантов и антибактериальных препаратов, лейкоцитафереза и даже экзотических способов в виде искусственной инвазии *Trichuris Suis*. ☺