



Механизмы эффективности базисной терапии воспалительных заболеваний кишечника препаратами 5-аминосалициловой кислоты

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Проф. В.Б. ГРИНЕВИЧ, проф. А.М. ПЕРШКО, И.В. ГУБОНИНА

К числу базисных средств терапии НЯК и БК относятся производные 5-аминосалициловой кислоты, клиническая эффективность которых достоверно связана с возможностью создания высокой концентрации препарата в зоне поражения кишечника. Однако, учитывая тот факт, что при воспалительных заболеваниях кишечника часто наблюдается синдром избыточного бактериального роста, сопутствующие нарушения моторики кишечника, а также изменения внутрипросветного кислотно-основного состояния, которые, в конечном итоге, определяют механизмы высвобождения 5-СК из месалазинов, представляется целесообразным исследование клинической эффективности различных форм 5-АСК.

Материал и методы

В 2010 г. нами было проведено открытое исследование эффективности Пентасы у больных с левосторонней формой неспецифического язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. Диагноз заболевания был верифицирован при эндоскопическом и гистологическом исследовании толстой кишки. Тяжесть течения заболевания определяли по критериям Truelove et Wits. Всего в исследование было включено 46 больных, средний

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – патология, распространенная в индустриально развитых странах преимущественно среди городского населения. В последние годы наблюдается постоянный рост первичной заболеваемости. Так, по данным многочисленных исследований, первичная заболеваемость неспецифическим язвенным колитом (НЯК) и болезнью Крона (БК) в странах Западной Европы и Северной Америки колеблется соответственно от 5 до 20 и от 2 до 8 случаев при общей распространенности заболеваний соответственно от 30 до 250 и от 20 до 150 случаев на 100 тыс. населения.

возраст $45,1 \pm 4$ лет. Пентасу назначали в дозе 4 г/сут (4 приема), курс лечения не более 60 суток, с последующим переходом на поддерживающую дозу 1,5 г/сут до одного года. Для оценки эффективности лечения использовали 3 критерия: полная клинико-эндоскопическая ремиссия, частичное улучшение (уменьшение на 1–2 ступени клинической и/или морфологической активности патологического процесса), отсутствие эффекта.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что назначение Пентасы больным левосторонним неспецифическим язвенным колитом позволило добиться пол-

ной клинико-эндоскопической ремиссии к концу 8-й недели лечения у 35 (76,1%) больных, клинического улучшения – у 7 (15,2%), у 4 (8,7%) больных эффект отсутствовал. Примечателен тот факт, что у 22 (62,8%) больных полная клинико-эндоскопическая ремиссия сохранялась в течение года. Оценка общего самочувствия как пациентом, так и врачом-исследователем свидетельствовала о хорошей переносимости препарата и отсутствии серьезных побочных эффектов.

К числу базисных средств терапии первой линии при НЯК и БК относят производные 5-аминосалициловой кислоты, представленные двумя группами фармакологических средств: азосоединения



5-СК с сульфаниламидным компонентом (сульфазалазин) и препараты «чистой» 5-АСК.

Препараты таблетированного месалазина, производимые в разных странах, хотя и несколько отличаются по своей клинической эффективности, по сути представляют собой 5-СК с определенным защитным покрытием. При этом основное их различие заключается в характере энтеросолюбивой оболочки, которая определяет место и скорость высвобождения 5-СК в кишечнике, а также развитие возможных побочных эффектов. В литературе представлены многочисленные свидетельства, в том числе с позиций доказательной медицины, согласно которым клиническая эффективность препаратов 5-СК при НЯК и БК достоверно превосходит плацебо, а в ряде случаев даже конкурирует с глюкокортикоидами. В нескольких исследованиях сравнивали эффективность месалазина и традиционных кортикостероидов. Немецкая группа по изучению 5-СК провела два рандомизированных исследования и установила, что в дозе 2 г/сут месалазин уступает по эффективности метилпреднизолону (частота негативных результатов лечения 74 и 34% соответственно), однако при повышении дозы месалазина до 4,5 г/сут результаты лечения этими препаратами оказались близкими [6, 11].

За последние годы достигнут значительный прогресс в изучении механизмов действия 5-СК, хотя окончательной ясности в этом вопросе еще нет. На сегодняшний день в обобщенном виде механизмы действия 5-СК представляются следующим образом:

- угнетение 5-липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты;
- подавление процесса образования супероксидных радикалов, а также гипохлорной кислоты активированными нейтрофилами;
- ингибирование хемотаксиса нейтрофилов;
- локальная иммуномодулирующая активность в кишечнике;
- антифолатное действие;

- подавление естественной цитотоксичности лимфоцитов;
- торможение синтеза ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α лейкоцитами человека, стимулированными ЛПС;
- торможение синтеза ИЛ-2 и γ -интерферона Т-лимфоцитами;
- усиление апоптоза клеток кишечного эпителия.

Таким образом, как видно из представленных данных, применение препаратов на основе 5-СК способствует достижению главных целей терапии воспалительных заболеваний кишечника, а именно:

- эффективного купирования рецидива заболевания и улучшения качества жизни больных;
- максимально возможной модуляции цитокиновой активности;
- предотвращения новых рецидивов заболевания;
- снижения риска малигнизации.

Из комбинированных препаратов 5-СК наиболее изученным является сульфазалазин, который используется в клинической практике с 1942 г. Идея его создания принадлежит Nana Svartz, которая еще в 1938 г. на основании гипотезы об инфекционной природе ревматоидного артрита предложила синтезировать противоревматический препарат с двойной активностью: антимикробной и противовоспалительной. Однако отрицательные результаты, полученные группой авторитетных ревматологов из Шотландии, привели к тому, что с начала 50-х годов препарат был исключен из ревматологической практики. Однако он нашел широкое применение в лечении воспалительных заболеваний кишечника.

Обычно используемая доза сульфазалазина в условиях клинического рецидива составляет 2–4 г/сут, а в ряде случаев может достигать и 6–8 г/сут. Поддерживающая доза препарата, как правило, равна 1,5–2 г/сут. Вместе с тем частота развития побочных эффектов от приема сульфазалазина, по данным литературы, колеблется от 5 до 35%. Наиболее репрезентативные данные о частоте развития побочных эффектов от приема сульфазалазина получены в американском исследовании болезни Крона (Summers R.W.

и соавт., 1979). Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что серьезные побочные действия имели место у 12–14% больных, получавших сульфазалазин. Тошнота, рвота и анорексия отмечалась у 34% больных, получавших препарат до 1 г, и у 46% больных, получавших его в более высокой дозе. При этом гематологические побочные эффекты – лейкопения, тромбоцитопения, тромбоцитоз, нейтропения и анемия – развивались относительно редко.

В последние годы приводятся убедительные доказательства, согласно которым предпочтительными являются препараты второй группы («чистой» 5-АСК), лишенные побочных эффектов сульфаниламидного компонента. Как известно, к ним относятся три группы фармакологических средств. Первая из них представлена препаратами, у которых высвобождение 5-СК зависит от наличия в просвете кишечника бактериальных азоредуктаз (олсалазин, балсалазид). В препаратах Салофальк (месалазин) и Асакол (месалазин) 5-СК заключена в покрытие из эудрагита L и S, постепенно растворяющихся при pH 6,0–7,0, то есть в толстой кишке. К препаратам третьей группы относится Пентаса. Препарат представляет собой микрогранулы месалазина, покрытые этилцеллюлозной оболочкой, что способствует его постепенному высвобождению. После приема таблетка распадается на микрогранулы, что обеспечивает терапевтический эффект во всех отделах кишечника от двенадцатиперстной до прямой кишки при любых значениях pH и вне зависимости от выраженности бактериальной обсемененности тонкой и толстой кишки. При прохождении микрогранул по желудочно-кишечному тракту 50% 5-СК высвобождается в тонкой и 50% в толстой кишке.

В многочисленных исследованиях убедительно показано, что клиническая эффективность 5-СК достоверно связана с возможностью создания высокой концентрации препарата в зоне поражения. В этой связи принято считать, что препараты первых двух групп (ол-

сила, умноженная на

ПЯТЬ

в лечении неспецифического язвенного колита и болезни Крона



 **Пентаса**[®]
месалазин

ПЯТЬ ФАКТОРОВ И ОДНА ЦЕЛЬ - РЕМИССИЯ

уникальность действия

эффективность

безопасность

хорошая переносимость

улучшение качества жизни

G/001/05/05v02

Реклама

FERRING
PHARMACEUTICALS

ООО "Ферринг Фармасетикалз",
115054, Москва, Космодамианская наб., 52/4,
Тел.: (495) 287 03 43
Факс: (495) 287 03 42
E-mail: info@ferring.ru
www.ferring.ru

Применяется по назначению врача.
Упаковка противопоказана.
Перед применением ознакомиться с инструкцией.
Информация для специалистов здравоохранения.



салазин, балсалазид, Салофальк, Асакол) оказывают эффективное воздействие при воспалительных заболеваниях кишечника в тех случаях, когда область воспаления ограничивается преимущественно проксимальными отделами толстой кишки при БК, или если патологический процесс распространяется до селезеночного изгиба или слепой кишки при НЯК. При дистальном поражении толстой кишки (вплоть до селезеночного изгиба) неоспоримым преимуществом обладают лекарственные формы для местного применения 5-АСК: суппозитории и лечебные клизмы. Что же касается Пентасы, то в современной литературе данное средство позиционируется главным образом как препарат выбора для лечения поражений желудка, тонкой кишки и илеоцекального отдела кишечника при БК.

В то же время такой подход к определению показаний для предлагаемых лекарственных форм далек от своего совершенства по целому ряду причин. Как известно, чрезвычайно важными факторами, определяющими клиническую эффективность средств на основе 5-СК при лечении ВЗК, являются скорость эвакуации лекарственного препарата из полости желудка и его продвижения по тонкой кишке, в том числе в зависимости от приема пищи и сопутствующих расстройств моторики кишечника. Однако нельзя не учитывать следующие обстоятельства. При назначении Асакола или Салофалька мы исходим из того, что в дистальном отделе подвздошной и слепой кишки показатели внутрипросветного значения рН должны соответствовать 6,0–7,0, а при лечении олсалазином и балсалазидом в полости кишечника, начиная со слепой кишки, должны присутствовать бактериальные азоредуктазы.

Однако, как свидетельствуют результаты исследований J. Fallingborg и соавт. (1998), проводивших изучение внутрипросветного рН кишечника с помощью радиотелеметрической капсулы, при активном язвенном колите в проксимальных отделах толстой кишки показатели рН в ряде случаев колеблются в ин-

тервале от 2,3 до 3,4. В свою очередь А.Н. Raimundo и соавт. (1992) сообщают о снижении внутрипросветного рН в правых отделах толстой кишки при активном язвенном колите до 4,7. Сходные данные приводят и другие авторы [5]. Причины столь резкого закисления среды кишечника при ВЗК на сегодняшний день хорошо известны. К ним относятся главным образом снижение секреции эпителием бикарбонатов, повышение продукции лактата в зоне воспаления, уменьшение в рационе больных пищевых волокон, а также нарушения всасывания короткоцепочечных жирных кислот и др. Существенным фактором является и микробная обсемененность тонкой кишки при НЯК и БК. По данным различных авторов [3], при ВЗК частота синдрома избыточного бактериального роста колеблется от 38 до 84,6%.

В этой связи становится понятным, почему мы не можем достоверно знать, в каком отделе кишечника и каким образом при лечении ВЗК происходит высвобождение 5-АСК.

Общеизвестно, что уровень ацетилированной 5-СК в фекалиях является наилучшим показателем биодоступности 5-СК той или иной лекарственной формы. Установлено, что из всех представленных лекарственных форм 5-СК, исключая средства для местного применения, только препарат Пентаса обеспечивал наиболее высокий уровень ацетилированной 5-СК у больных ВЗК с диареей [10]. Кроме того, R.V. Wilding (1999), используя сцинтиграфические методы исследования, убедительно показал, что прием пищи также не оказывал существенного влияния на скорость эвакуации микрогранул Пентасы из желудка и их продвижение по тонкой и толстой кишке. Напротив, скорость эвакуации из желудка таблеток Асакола и его продвижения по тонкой и толстой кишке существенно изменялась. При этом важно также отметить, что место высвобождения 5-СК из Асакола после еды варьировало в широких пределах, начиная от тощей кишки и заканчивая селезеночным изги-

бом толстой кишки. Полученные данные трудно интерпретировать. Это связано, возможно, как с изменениями рН в полости кишечника, так и с изменениями скорости транзита химуса после приема пищи. Таким образом, ускорение транзита пищевого химуса при диарее, а также прием пищи у больных ВЗК не влияют на систему доставки 5-СК Пентасы к очагам воспаления, в отличие от других известных препаратов на основе месалазина.

Приведенные факты, по нашему мнению, позволяют сделать вывод о более низкой эффективности препаратов 5-СК с покрытием из эудрагита L и S (Салофальк, Асакол), а также препаратов, зависимых от присутствия в кишечнике бактериальных азоредуктаз по сравнению с Пентасой при активном язвенном колите и болезни Крона.

Высокая клиническая эффективность Пентасы при лечении ВЗК подтверждается результатами клинических исследований. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [7,8] было показано, что в результате приема Пентасы в дозе 4 г/сут в течение 8 недель частота клинического ответа достигала 80%, а полная клинико-эндоскопическая ремиссия была получена у 50% пациентов. Кроме того, это исследование показало, что терапия Пентасой безопасна, хорошо переносится пациентами и практически не вызывает побочных эффектов.

Установлено, что препарат Пентаса также эффективно поддерживает ремиссию при ВЗК. Так, по данным P. Miner и соавт. (1995), 70 и 64% пациентов с НЯК, принимавших препарат Пентаса, находились в ремиссии 9 и 12 месяцев соответственно.

Таким образом, препарат Пентаса может претендовать на статус основного базисного препарата при лечении как БК, так и НЯК. Он лучше переносится, чем сульфасалазин, обладает определенными преимуществами по сравнению с другими лекарственными формами на основе месалазина, профиль побочных эффектов препарата сопоставим с плацебо. ☺



И.Е. Хорошилов, С.В.Иванов

Энтеральное питание модуленом как метод патогенетической терапии воспалительных заболеваний кишечника

1. Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) // Экология человека. 2008. № 6. С. 58–68.
2. Нутритивная поддержка при воспалительных заболеваниях кишечника неизвестной этиологии: методич. рекомендации / Костюченко Л.Н., Парфенов А.И., Ручкина И.Н. и др. М.: Анахарсис, 2009. 48 с.
3. Ткаченко Е.И., Иванов С.В., Ситкин С.И., Жигалова Т.Н. Место нутриционной поддержки в терапии воспалительных заболеваний кишечника // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2008. № 4. С. 11–13.
4. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона). Клиника, диагностика, лечение. М.: Миклош, 2004. 88 с.
5. Хорошилов И.Е., Панов П.Б. Клиническая нутрициология / Под ред. А.В.Шаброва. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009., 209 с.
6. Borrelli O., Cordischi L., Cirulli M. 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. Vol. 4. P. 744–753.
7. Bremner A.R., Beattie R.M. Therapy of Crohn's disease in childhood // Expert Opin. Pharmacother. 2002. Vol. 3. P. 809–825.
8. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition // Clinical Nutrition. 2006. Vol. 25. 360 p.
9. Fernandez-Banares F, Cabre E., Gonzales-Huix F, Gassul M.A. Enteral nutrition as primary therapy in Crohn's disease // Gut. 1994. Suppl. 1. P. 55–59.
10. Fell J.M.E., Paintin M., Arnaud-Battandier F, et al. Mucosal healing and a fall in mucosal proinflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in pediatric Crohn's disease // Aliment Pharmacol. 2000. 14: 281–289.
11. Gonzalez-Huix F, Fernandez Banarez F, Esteve M. et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis // Am. J. Gastroenterol. 1993. Vol. 88. P. 227–232.
12. Inflammatory bowel disease. Clinical, diagnosis and management / Ed. D.Rampton. 2000. 352 p.
13. Walker-Smith J.A. Mucosal healing in Crohn's disease // Gastroenterology. – 1998. Vol. 114. P. 419–420.

К.А. Шемеровский

Рациональные подходы к терапии брадиэнтерии

1. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. М., 2000, 488 с.
2. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. М.: Анахарсис, 2003. 208 с.
3. Лоранская Т.И., Лебедева Р.П. Отчет о клинических испытаниях драже «Ламинолакт» // Пробиотики нового поколения. СПб., 2003. С. 59–63.
4. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н., Андреев Н.Г., Беляева Е.В. Лактулоза в терапии хронического запора при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2006. № 5. С. 36–38.
5. Мечников И.И. Этюды оптимизма. М., 1987. 328 с.
6. Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Изучение клинической эффективности продукта питания Активиа Творожная у больных синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запоров // Оценка эффективности пробиотических кисломолочных продуктов Активиа компании «Данон» в терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта. М., 2006. С. 24–32.
7. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. Т. 4. М., 2003. 1046 с.
8. Сидорова И.С., Данилова О.С. Оценка эффективности использования препарата Дюфалак для лечения запоров у беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004. Т. 3. № 2. С. 2–3.
9. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит, 2006. 590 с.
10. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Л., 1985. 544 с.
11. Циммерман Я.С. Хронический запор. Диарея. Пермь: ПГМА, 1999. 114 с.
12. Циммерман Я.С., Кунстман Т.Г., Михалева Е.Н., Циммерман И.Я. Хронический запор: современный взгляд на проблему // Клиническая медицина. 2008. № 8. С. 21–28.
13. Шемеровский К.А. Хронофизиологический фактор риска запора // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2000. № 3. С. 63–66.
14. Шемеровский К.А. От доказательной фармакотерапии через хрономедицину к медицине профилактической // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2008. № 1. С. 29–35.
15. Шемеровский К.А. Запор – фактор риска колоректального рака // Клиническая медицина. 2005. № 12. С. 60–64.
16. Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т., Денисов Н.Л. Фитомуцил в лечении синдрома раздраженного кишечника с запором // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2007. № 4.
17. Schang J.C. et al. Effects of trimebutine on colonic function in patient with chronic idiopathic constipation // Dis. Colon. Rectum. 1993. Vol. 36. № 4. P. 330–336.
18. Wiriyakosol S. et al. Randomized Controlled Trial of Bisacodyl Suppository Versus Placebo for Postoperative Ileus After Elective Colectomy for Colon Cancer // Asian J. Surgery. 2007. № 3. P. 167–172.

В.Б. Гриневич, А.М. Перишко, И.В. Губонина

Механизмы эффективности базисной терапии воспалительных заболеваний кишечника препаратами 5-аминосалициловой кислоты

1. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: Триада, 2002. 128 с.
2. Волков А.С. и др. Врач 21 века: материалы научно-практической конференции. Ростов-на-Дону, 2009. С. 154.
3. Халиф И.Л. // Consilium Medicum. 2000. № 6. С. 424–429.
4. Fallingborg J. et al. // Dig. Dis. Sci. 1998. Vol. 43. P. 702–705.
5. Fallingborg J. et al. // Dan. Med. Bull. 1999. Vol. 46. P. 183–196.
6. Gross et al. // Z. Gastroenterol. 1995. Vol. 33. P. 581–584.
7. Hanauer S.B., Stromberg U. // Gastroenterol. 2001. Vol. 120. A453 (Abstract).
8. Miner P. et al. // Dig. Dis. Sci. 1995. Vol. 40. P. 296–304.
9. Raimundo A.H. et al. // Gastroenterol. 1992. Vol. 102. A.681.
10. Rijk M.C. et al. // Scand. J. Gastroenterol. 1992. Vol. 27. P. 863–868.
11. Scholmerich J. et al. // Can. J. Gastroenterol. 1990. Vol. 4. P. 446–451.