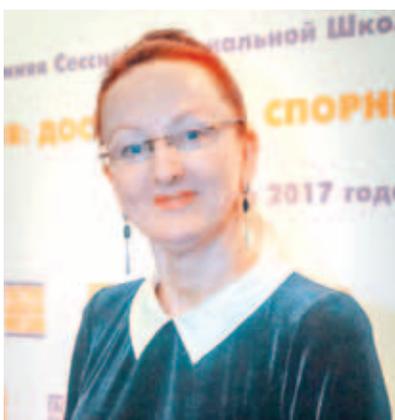




Как преодолеть трудности в лечении воспалительных заболеваний кишечника

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит, по тяжести течения, частоте осложнений и инвалидизации занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваний органов пищеварения. Актуальность проблемы ВЗК обусловлена трудностями ранней диагностики, отсутствием специфического лечения, рецидивирующим течением, развитием угрожающих жизни осложнений. Результаты масштабных эпидемиологических исследований свидетельствуют о постоянном росте заболеваемости данной патологией, в том числе в России. В рамках 100-й Весенней сессии Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) «Гастроэнтерология: достижения, спорные вопросы, противоречия» (Москва, 5 марта 2017 г.) под председательством президента РГА, академика РАН, лауреата премии Правительства РФ в области науки и техники, директора Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, главного внештатного гастроэнтеролога Минздрава России, профессора Владимира Трофимовича ИВАШКИНА состоялась научно-практическая сессия, посвященная проблемам ВЗК. Ведущие специалисты в данной области поделились собственным опытом лечения и диагностики язвенного колита, проанализировав основные трудности, с которыми сталкиваются практические врачи, на примере клинических наблюдений за пациентами.

Важные практические вопросы, пока не нашедшие отражения в Клинических рекомендациях РГА по диагностике и лечению больных с ВЗК. Три клинических наблюдения



К.м.н. О.Б. Шукина



А.М. Харитидис

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки. При ЯК поражается толстая кишка с обязатель-

ным вовлечением прямой кишки. При этом воспаление, как правило, ограничивается слизистой оболочкой (за исключением фульминантного колита) и носит диффузный характер.

Научный руководитель Городского центра диагностики и лечения ВЗК на базе городской клинической больницы № 31 (Санкт-Петербург), к.м.н. Оксана Борисовна ШУКИНА и специалист центра гастроэнтеролог Александра Михайловна ХАРИТИДИС (Городской центр диагностики и лечения ВЗК, городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург) затронули вопросы ведения пациентов с ЯК. Они рассмотрели наиболее распространенные истории больных ЯК, наблюдаемых в центре ВЗК.

Согласно рекомендациям РГА и Ассоциации колопроктологов России (АКР) по диагностике и лечению ЯК (2017 г.), лечебные мероприятия включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургические вмешательства, психосоциальную поддержку и диетические рекоменда-

100-я Весенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии

гастроэнтерология

ции. Лечебные подходы определяются тяжестью обострения (атаки) ЯК, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, а также тяжестью течения заболевания, эффективностью и безопасностью предыдущей терапии, риском развития осложнений.

Клинические проявления ЯК варьируются от умеренных в период ремиссии до резко выраженных в период обострения. Тяжесть обострения заболевания (легкую, среднетяжелую и тяжелую) определяют по критериям Truelove – Witts. К основным клиническим симптомам обострения ЯК высокой степени активности относят кровавый стул свыше шести раз в сутки, частоту пульса более 90 уд/мин и/или температуру тела выше 37,8 °С, и/или уровень гемоглобина ниже 10,5 г/дл, и/или скорость оседания эритроцитов (СОЭ) более 30 мм/ч. Как правило, индекс активности ЯК (индекс Мейо), включающий клиническую и эндоскопическую оценку, применяют в клинических исследованиях. Используемая в индексе Мейо шкала оценки состояния слизистой оболочки позволяет определить эндоскопическую активность ЯК:

- 0 – норма или неактивное заболевание;
- 1 (минимальная активность) – гиперемия, смазанный сосудистый рисунок, контактная ранимость отсутствует;
- 2 (умеренная активность) – выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, наличие контактной ранимости, эрозий;
- 3 (выраженная активность) – спонтанная ранимость, изъязвления.

Обострение высокой степени активности (тяжелая атака) ЯК диктует необходимость экстренной госпитализации для проведения интенсивной терапии, в том числе назначения внутривенных глюкокортикостероидов (ГКС).

Выбор терапии ЯК также определяется локализацией и протяженностью поражения, устанавливаемыми макроскопически согласно Монреальской классификации в ходе эндоскопического исследования. По распространенности поражения ЯК подразделяют на проктит (поражение ограничено прямой кишкой, его границей является ректосигмоидный угол), левосторонний колит (поражение ограничено левым изгибом ободочной кишки) и распространенный колит (поражение распространяется проксимальнее левого изгиба ободочной кишки), включая панколит. Приоритетным направлением лечения ЯК остается консервативная терапия, которая в последние годы кардинально изменилась благодаря появлению новых препаратов с инновационным способом доставки действующего вещества в пораженную область.

При выборе метода диагностики и лечения ЯК необходимо не только руководствоваться клиническими рекомендациями, которые базируются на доказательной медицине, но также учитывать индивидуальные особенности каждого больного.

Клинический случай 1. Пациентка Е., 41 год. Курила в течение двух лет. С 1999 г. не курит. Анамнез по ВЗК не отягощен. Дебют заболевания – в апреле 2012 г. Периодически пациентка замечала примесь крови в оформленном стуле. В августе 2013 г. жалобы на учащение жидкого стула до трех раз в сутки с примесью крови, ложные позывы. Повышение уровня кальпротектина до 1115 мкг/г. Показатели клинического анализа крови С-реактивного белка (СРБ) в пределах нормы. На основании результатов фиброколоноскопии (ФКС) установлен диагноз: язвенный колит, проктит, легкое течение. Согласно рекомендациям, с целью индукции ремиссии был назначен препарат 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) месалазин (свечи) 1 г/сут. Через шесть недель достигнута

клиническая ремиссия – стул оформленный, без крови и патологических примесей. Уровень кальпротектина снизился до 98 мкг/г. Назначена поддерживающая терапия – свечи месалазина 3 г в неделю.

Всем пациентам по достижении ремиссии рекомендовано поддерживающее лечение. Согласно Европейским рекомендациям, в настоящее время целью поддерживающей терапии ЯК является достижение не только длительной клинической, но и эндоскопической ремиссии без ГКС. Выбор стратегии поддерживающей терапии обусловлен локализацией заболевания, частотой обострений, неэффективностью предшествующей поддерживающей терапии, тяжестью последнего обострения и лечением, применявшимся для индукции ремиссии, а также безопасностью и профилактикой колоректального рака.

Препараты 5-АСК широко применяются на всех этапах терапии: при обострениях легкой и средней степени тяжести, для поддержания ремиссии, профилактики обострений у пациентов с ЯК. Препараты 5-АСК считаются терапией первой линии для поддержания ремиссии ЯК.

Согласно Европейским рекомендациям (ЕССО), эффективная доза пероральных форм 5-АСК для поддержания ремиссии – 1,2 г/сут и более¹. Для поддержания ремиссии ректальными формами 5-АСК (свечи, пена, клизмы) достаточно 3 г в неделю. При этом в ряде случаев требуются более высокие дозы 5-АСК.

В свою очередь эксперты РГА и АКР для поддерживающей терапии ЯК рекомендуют применение месалазина перорально 1,2–2,4 г/сут. Допустимым считается назначение сульфасалазина 2 г/сут и ректальное введение месалазина (свечи или ректальная пена) 1–2 г три раза в неделю в течение не менее двух лет².

Важным фактором, связанным с риском рецидива, является низкая при-

¹ Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management // J. Crohns Colitis. 2012. Vol. 6. № 10. P. 991–1030.

² Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита // Колопроктология. 2017. № 1 (59). С. 6–30.



верженность пациента терапии. Решить эту проблему может максимальная информированность пациента о его болезни, а также оптимальный режим дозирования лекарственного средства. В связи с этим применение препаратов 5-АСК однократно в сутки является предпочтительным и увеличивает комплаентность пациента. В рассмотренном клиническом случае пациентка соблюдала приверженность терапии. После пяти месяцев лечения у нее наблюдался учащенный стул с примесью крови. В ходе илеоколоноскопии было установлено левостороннее поражение легкой степени тяжести, но с прогрессирующим течением – увеличение протяженности поражения.

Язвенный колит – прогрессирующее заболевание. У части пациентов с течением времени отмечается увеличение протяженности поражения толстой кишки (проктит переходит в левосторонний колит, а левостороннее поражение прогрессирует в тотальное). Такое течение заболевания требует оптимизации терапии. Больной было назначено комбинированное лечение ЯК. К ректальной форме 5-АСК месалазина 1 г/сут (свечи) были добавлены две таблетки Мезаванта (2,4 г/сут однократно утром). После четырех недель терапии достигнута клиническая ремиссия: нормализация кратности стула, отсутствие в нем примеси крови. В качестве поддерживающей терапии оставлен пероральный прием двух таблеток мультиматричной формы месалазина (ММХ) – Мезавант 2,4 г/сут, на фоне которого в течение шести месяцев наблюдалась ремиссия заболевания.

В сентябре 2014 г. у пациентки вновь отмечался учащенный жидкий стул с примесью крови, концентрация кальпротектина увеличилась до 372 мкг/г. В целях индукции ремиссии к препарату Мезавант добавлена ректальная форма месалазина в свечах 1 г/сут. Через две недели достигнута клиническая ремиссия, концентрация кальпротектина снизилась до 82 мкг/г. С учетом предшествующего обострения было принято решение усилить поддерживающую терапию

свечами месалазина 1,5 г в неделю. На фоне комбинированной терапии в течение полутора лет сохраняется клиническая ремиссия. Уровень кальпротектина – 5,3 мкг/г. Достигнута эндоскопическая и гистологическая ремиссия.

В ряде исследований показано преимущество комбинированной терапии (ректальных и пероральных форм) препаратами 5-АСК перед монотерапией пероральными формами 5-АСК. Согласно рекомендациям РГА и АКР, дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г два раза в неделю увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии.

На сегодняшний день доказано, что для поддержания ремиссии левостороннего и тотального ЯК легкой и средней степени тяжести в качестве монотерапии можно применять таблетки ММХ с доступностью 5-АСК в слизистой оболочке на всем протяжении толстой кишки, включая прямую (препарат Мезавант). В отсутствие ответа на монотерапию, при условии соблюдения приверженности лечению следует добавить ректальные формы месалазина, чтобы достичь клинического улучшения и избежать необоснованного назначения ГКС.

По мнению экспертов РГА и АКР, терапевтический ответ оценивается через две недели индукционной терапии, после чего она продолжается от шести до восьми недель. При достижении ремиссии заболевания следует переходить на поддерживающую терапию в течение не менее двух лет. Обратите внимание: переход на поддерживающую терапию возможен только при условии достижения как клинической, так и эндоскопической ремиссии.

Важными аспектами остаются контроль эндоскопической ремиссии ЯК, в ближайшей перспективе – контроль отсутствия микроскопических признаков воспаления, то есть гистологическая ремиссия.

В исследованиях показано, что наличие активного воспаления в материале биопсий служит предиктором клинического обострения в будущем. Между тем кратность контроля

эндоскопической и гистологической ремиссии в настоящее время не установлена.

В качестве неинвазивного теста, наиболее тесно коррелирующего с эндоскопической картиной заживления слизистой оболочки и позволяющего оценить адекватность терапии, можно использовать определение уровня фекального кальпротектина. Однако на данный момент общепринятое значение концентрации кальпротектина, соответствующее клинически значимой эндоскопической и гистологической ремиссии ЯК, не установлено.

Клинический случай 2. Пациентка Н., 38 лет. Стаж курения – девять лет, бросила курить с наступлением беременности. Семейный анамнез по ВЗК отягощен: у дочери диагностирован ЯК. Очередной дебют заболевания на сроке беременности 13 недель: жидкий стул до десяти раз в сутки с примесью крови, ложные позывы. Весь период беременности пациентка наблюдалась у терапевта в женской консультации, неоднократно был исключен инфекционный генез диареи, принимала сорбенты, пробиотики – без эффекта. Плохо прибавляла в весе, сохранялась железодефицитная анемия средней степени тяжести. Скрининг ВЗК с помощью биомаркеров продемонстрировал рANCA – 1:40, ANCA IgA – 1:160. Состояние ухудшилось на третьи сутки после родов: температура 39,0 °С, снижение массы тела на 6 кг, боль в животе перед дефекацией, жидкий стул до десяти раз в сутки с примесью крови, частые ложные позывы с выделением крови.

Пациентка была госпитализирована в дежурный стационар. При проведении лабораторных исследований выявлены снижение уровня гемоглобина (91 г/л), тромбоцитоз ($466 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ 37 мм/ч, СРБ 126 г/л. Больной выполнена ректороманоскопия на протяжении 30 см: слизистая оболочка гиперемирована, изъязвлена, покрыта фибрином, контактно и спонтанно кровоточива. Диагноз: язвенный колит, без уточнения распространенности, тяжелая атака, высокая активность, впервые выявленный.



100-я Весенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии

В стационаре терапия проводилась внутривенными ГКС (преднизолон) 180 мг/сут в течение трех дней с клиническим ответом и переводом на пероральный прием 40 мг/сут. Проводилась инфузионная терапия. Назначен пероральный месалазин 4,0 г/сут. На фоне лечения достигнут клинический ответ – нормализация температуры тела, частоты стула. При выписке сохранялся повышенный уровень СРБ 33,7 мг/л. Несмотря на это, пациентке было рекомендовано дальнейшее снижение дозы преднизолона, применение месалазина перорально 3 г/сут и свечи месалазина 3 г в неделю. После отмены преднизолона наблюдалось обострение, что было расценено как гормонозависимость. С жалобами на жидкий стул шесть раз в сутки с примесью крови, боль перед дефекацией пациентка вновь была госпитализирована. От проведения ФКС отказалась. Результаты лабораторных исследований показали, что у больной сохранялась анемия, СОЭ 28 мм/ч, СРБ 38,9 мг/л. Повторно назначен преднизолон внутрь в комбинации с 6-меркаптопурином (6-МП) 1,5 мг/кг. В течение шести месяцев пациентка принимала в качестве поддерживающей терапии 6-МП, месалазин в таблетках 3 г/сут и свечи месалазина 3 г в неделю. Из-за развития лекарственного панкреатита 6-МП был отменен. В дальнейшем наблюдалось хорошее самочувствие, но из-за постоянного дискомфорта в прямой кишке после введения свечей пациентка самостоятельно их отменила. В 2012 г. в центре ВЗК больной в качестве альтернативы комбинированной терапии был назначен препарат Мезавант 2,4 г/сут. На фоне терапии у пациентки наблюдается клиническая ремиссия в течение пяти лет, стул оформленный, однократный, без крови. Уровень кальпротектина в пределах референсных значений. По данным ФКС с биопсией – эндоскопическая и гистологическая ремиссия. Перевод пациентки на поддерживающую терапию месалазином на основе мультиматричной системы (Мезавант) способствовал эффективному купированию симптомов ЯК, достижению ремиссии и повыше-

нию приверженности терапии за счет уменьшения кратности приема (один раз в сутки). Препарат обеспечивает равномерное распределение месалазина на всем протяжении возможного очага поражения ЯК: от слепой кишки до прямой. Как следствие – высокая концентрация месалазина даже в дистальных отделах толстой кишки.

Итак, когда же применяют иммуносупрессоры при назначении системных ГКС больным ЯК? В российских рекомендациях и ЕССО сказано, что больные ЯК со стероидозависимостью или потребностью во внутривенных ГКС должны получать иммуносупрессоры – тиопурины (азатиоприн/меркаптопурин). После индукции клинико-эндоскопической ремиссии пероральными системными ГКС (в комбинации с препаратами 5-АСК) поддерживающая терапия может осуществляться препаратами 5-АСК, если обострение ЯК возникло на фоне отсутствия поддерживающей терапии данными препаратами.

Клинический случай 3. Пациентка М., 33 года. Ранее курила в течение года, анамнез по ВЗК не отягощен. Дебют заболевания в 2009 г.: в течение трех месяцев жидкий стул до трех-четырёх раз в сутки с примесью крови. Выполнена ФКС: от ануса и на протяжении 40 см слизистая оболочка отечна, гиперемирована, с множественными эрозиями. Диагноз: язвенный колит, левосторонний, впервые выявленный. Пациентка обращалась в поликлинику по месту жительства за однократной консультацией. Ей был рекомендован курс лечения: месалазин 2 г/сут в таблетированной форме и свечи месалазина 1 г/сут в течение месяца. В период 2012–2015 гг. пациентка за медицинской помощью не обращалась, самостоятельно применяла поддерживающую терапию месалазином в таблетках 1 г/сут без ректальных форм, добавляя ректальную форму и увеличивая дозу перорального месалазина до 2–3 г/сут при обнаружении в стуле примеси крови.

На фоне неадекватной поддерживающей терапии в январе 2015 г. обострение ЯК тяжелой степени: жидкий стул с кровью до 20 раз в сутки, субфебрильная температура тела, императив-

ность позывов. Пациентка госпитализирована в дежурный стационар. Результаты лабораторных исследований: гемоглобин 99 мг/л, СОЭ 35 мм/ч. При проведении ФКС выявлен ЯК, распространенный, тяжелое течение, индекс Мейо 9. Назначен перорально преднизолон 40 мг/сут, месалазин 3 г/сут (таблетки) и свечи месалазина 1 г/сут. Уже к концу первой недели зафиксирована клиническая ремиссия: нормализация температуры тела, стула. Преднизолон отменен через 16 недель. Пациентка наблюдается в центре ВЗК с момента индукции клинической ремиссии. Для поддержания ремиссии назначен препарат Мезавант в дозе 3,6 г/сут (три таблетки однократно утром). Пациентка привержена терапии. По данным ФКС с биопсией – эндоскопическая и гистологическая ремиссия ЯК. На сегодняшний день пациентка беременна, поэтому доза Мезаванта снижена до 2,4 г/сут. Противопоказания для применения у беременных Мезаванта отсутствуют, но следует соблюдать осторожность при определении доз.

Нередко рецидивы ВЗК возникают в результате отказа женщин от приема лекарственных средств при наступлении беременности. Сегодня доказаны эффективность и безопасность применения месалазина во время беременности у женщин с ВЗК в дозе, не превышающей 3 г/сут. При этом препараты используются как для лечения обострения ЯК у беременных, так и для поддерживающей терапии.

Согласно существующим европейским и отечественным рекомендациям по лечению ЯК, поддерживающая терапия показана всем больным ЯК, поскольку полное излечение возможно только после колопроктэктомии. Пациенты с ЯК должны получать поддерживающую терапию в течение всей жизни в качестве альтернативы хирургическому лечению.

В заключение докладчики еще раз подчеркнули необходимость оптимизации лечения ЯК с применением новых форм месалазина, созданных на основе мультиматричной технологии, с оптимальным режимом дозирования. Препарат Мезавант содержит месалазин ММХ, высвобождающий

гастроэнтерология



100-я Весенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии

5-АСК на всем протяжении толстой кишки. Максимальное содержание месалазина в одной таблетке (1,2 г 5-АСК) позволяет принимать мини-

мальное количество таблеток один раз в сутки, что удобно для больного. В исследовании приверженности терапии 5-АСК в реальной практике

у 1681 пациента с ЯК легкой и средней степени тяжести наиболее удобным и комфортным препаратом для лечения признан Мезавант³.



Профессор, д.м.н.
О.С. Шифрин

Профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, д.м.н. Олег Самуилович ШИФРИН посвятил свой доклад особенностям клинической картины и оптимальным методам лечения ЯК. При составлении программы лечения больного ЯК необходимо оценивать прогноз заболевания и риск развития осложнений. Тяжесть заболевания в целом определяется наличием внекишечных проявлений и осложнений, рефрактерностью к лечению, в частности развитием гормональной зависимости и резистентности. Больные ЯК характеризуются повышенным риском возникновения

Препараты месалазина и канцеропревенция у пациентов с длительным течением язвенного колита

колоректального рака. Предрасполагающим фактором развития колоректального рака является прежде всего длительность анамнеза ЯК. Так, при 30-летнем «стаже» заболевания почти у каждого пятого больного (18%) ЯК возникает колоректальный рак. К факторам риска развития колоректального рака относятся также начало заболевания в детском и подростковом возрасте, протяженность поражения, наличие первичного склерозирующего холангита, семейный анамнез колоректального рака, непрерывно рецидивирующее течение ЯК, воспалительный полипоз. Колоректальный рак – основная причина смерти пациентов с осложнениями ЯК в настоящее время. В связи с этим следует комплексно оценивать риск развития этого серьезного жизнеугрожающего осложнения.

Адекватная поддерживающая терапия выступает как фактор, не только обеспечивающий более высокое качество жизни, но и уменьшающий вероятность развития колоректального рака у пациентов с ВЗК. Роль препаратов 5-АСК в аспекте канцеропревенции переоценить сложно. Подтверждение тому – результаты последних исследований.

В ряде исследований сравнивали частоту развития колоректального рака у пациентов, получавших месалазин, в том числе длительное время, и у пациентов, не принимавших его. Уста-

новлено, что частота шансов развития колоректального рака у лиц, получавших месалазин в течение 6–10 лет, уменьшается почти в два раза^{4,5}.

Данные метаанализов последних лет демонстрируют значимое снижение риска развития колоректального рака у больных ВЗК, получающих месалазин. Так, метаанализ девяти клинических исследований показал, что на фоне применения месалазина снижается риск возникновения колоректального рака и дисплазии⁶.

Исследователи проанализировали 1508 случаев колоректальной неоплазии и данные 20 193 пациентов, опубликованные в 1994–2012 гг. Оказалось, что использование 5-АСК было связано со снижением риска развития колоректальной неоплазии у пациентов с ЯК⁷.

Месалазин увеличивает апоптоз в культуре клеток колоректального рака, уменьшает клеточную пролиферацию. Препараты 5-АСК уменьшают активность воспалительного процесса при ВЗК, ингибируя синтез метаболитов арахидоновой кислоты, активность нейтрофильной липоксигеназы. Они также тормозят миграцию, дегрануляцию и фагоцитоз нейтрофилов. 5-АСК уменьшает выраженность окислительного стресса, который вызывает изменение ДНК и нарушает геном клеток.

Профессор О.С. Шифрин привел клинический пример.

³ Lachaine J., Yen L., Beauchemin C., Hodgkins P. Medication adherence and persistence in the treatment of Canadian ulcerative colitis patients: analyses with the RAMQ database // BMC Gastroenterol. 2013. Vol. 13. ID23.

⁴ Beaugerie L., Sokol H., Seksik P. Noncolorectal malignancies in inflammatory bowel disease: more than meets the eye // Dig. Dis. 2009. Vol. 27. № 3. P. 375–381.

⁵ Beaugerie L., Pardi D.S. Patients with drug-induced microscopic colitis should not be included in controlled trials assessing the efficacy of anti-inflammatory drugs in microscopic colitis // Gastroenterology. 2009. Vol. 137. № 4. P. 1535–1536.

⁶ Velayos F.S., Terdiman J.P., Walsh J.M. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies // Am. J. Gastroenterol. 2005. Vol. 100. № 6. P. 1345–1353.

⁷ Zhao L.N., Li J.Y., Yu T. et al. 5-Aminosalicylates reduce the risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: an updated meta-analysis // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 4. P. e94208.

Месалазин пролонгированного высвобождения для пациентов с язвенным колитом лёгкой и средней степени тяжести^{1,2}



ОДИН РАЗ В СУТКИ

МЕЗАВАНТ

месалазин ММХ® 1200мг

таблетки пролонгированного действия

 **ММХ® СИСТЕМА ДОСТАВКИ МЕСАЛАЗИНА**
АДГЕЗИЯ МЕСАЛАЗИНА НА ВСЕМ ПРОТЯЖЕНИИ ТОЛСТОЙ КИШКИ^{2,5}

 **ДЛИТЕЛЬНАЯ РЕМИССИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**
9 ИЗ 10 ПАЦИЕНТОВ В РЕМИССИИ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА^{3,4}

 **УДОБНЫЙ ПРИЕМ**
2-4 ТАБЛЕТКИ 1 РАЗ В СУТКИ¹



Мезавант (Mezavant®)

Регистрационный номер: ЛП-001297. Международное непатентованное наименование: месалазин. Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Состав: 1 таблетка содержит: Действующее вещество: месалазин 1200,0 мг. Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительное кишечное средство. Код АТХ: А07ЕС02. Фармакологические свойства. Месалазин – это производное 5-аминосалициловой кислоты. Показания к применению. Индукция ремиссии по клиническим и эндоскопическим показателям у пациентов со слабой или умеренно выраженным язвенным колитом; поддержание ремиссии у пациентов с язвенным колитом; поддержание ремиссии у пациентов с язвенным колитом; поддержание функции почек у пациентов с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации ≤ 30 мл/мин/1,73 м²). Тяжелая печеночная недостаточность. Детский возраст до 18 лет (из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности препарата у данной категории пациентов). С осторожностью. Почечная недостаточность легкой или средней степени тяжести. Печеночная недостаточность легкой или средней степени тяжести. Хроническое нарушение функции легких (бронхиальная астма). Заболевания, предрасполагающие к развитию мио- или перикардита. Препарат с осторожностью назначают пациентам, имеющим аллергию на сульфасалазин, из-за возможной перекрестной гиперчувствительности к месалазину. Органическая или функциональная

обструкция верхних отделов желудочно-кишечного тракта может замедлить начало действия препарата. Беременность; период грудного вскармливания. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Беременность. Месалазин следует применять во время беременности, только если возможная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Следует проявлять осторожность при назначении высоких доз препарата. Период грудного вскармливания. В период грудного вскармливания месалазин следует применять с осторожностью и только в том случае, если возможная польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка. У детей, получающих грудное вскармливание, были описаны случаи спорадической диареи. Фертильность. Имеющиеся данные не свидетельствуют о стойком влиянии месалазина на фертильность мужчин. Способ применения и дозы. Препарат Мезавант предназначен для приема внутрь 1 раз в день во время еды. Таблетки нельзя разламывать или разжевывать, их следует глотать целиком. Индукция ремиссии: 2,4–4,8 г (2–4 таблетки) 1 раз в день. Максимальная суточная доза 4,8 г рекомендуется пациентам, у которых минимальная доза оказалась неэффективной. Поддержание ремиссии: 2,4 г (2 таблетки) 1 раз в день. Побочное действие. Нарушения со стороны нервной системы: частое: головная боль. Нарушения со стороны сосудов: частое: артериальная гипертензия. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: частое: вздутие живота, боль в животе, колит, диарея, диспепсия, рвота, метеоризм, тошнота. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частое:

изменения показателей функциональных проб печени (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубин). Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частое: зуд, сыпь. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частое: артралгия, боль в спине. Общие расстройства и нарушения в месте введения: частое: астения, слабость, повышение температуры тела. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка. Препарат Мезавант – это аминосалицилат; признаки интоксикации салицилатами включают шум в ушах, вертиго, головную боль, спутанность сознания, сонливость, отек легких, обезвоживание на фоне повышенного потоотделения, диареи и рвоты, гипогликемию, гипервентиляцию, нарушение электролитного баланса и pH крови, гипертермию. При острой передозировке необходимо применять стандартные методы лечения интоксикации салицилатами. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Рекомендуется с осторожностью применять месалазин одновременно с препаратами, оказывающими нефротоксическое действие, в том числе с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и азатиоприном, так как при этом может повышаться риск развития неблагоприятных явлений со стороны почек. Рекомендуется с осторожностью принимать месалазин одновременно с азатиоприном или меркаптопурином, так как это может повысить риск нарушения клеточного состава крови. Применение месалазина вместе с антикоагулянтами группы кумарина, например, варфарином,

может сопровождаться снижением активности последних. Особые указания. При появлении у пациента необъяснимого кровотечения, кровоподтеков, геморрагической сыпи, анемии, боли в груди или повышения температуры тела следует сделать анализ крови. При подозрении на нарушение клеточного состава крови лечение следует прекратить. При нарушении функции почек в период лечения пациентов препаратом Мезавант следует учитывать вызываемую месалазином нефротоксичность. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Пациенты должны быть предупреждены о возможности развития головокружения и сонливости на фоне применения препарата. Условия отпуска. По рецепту.

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: Шайер Фармасьютикал Контрактс Лимитед, Великобритания 121099, Москва, Смоленская пл., д. 3, Смоленский Пассаж, Ренс Тел: +7 495 981 34 91, факс: +7 495 937 82 00.

Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению препарата («ИМП»). Настоящая сокращенная инструкция по применению («СИП») представлена исключительно в информационных целях и не может служить в качестве исчерпывающего руководства при назначении и применении препарата.

СИП (V.2) от 03.03.2017 на основании ИМП от 25.01.2017

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мезавант РУ ЛП-001297 http://www.grfs.rosmznzdrav.ru/Gfs_View_v2.aspx?idReg=26606&L=.., Brunner M, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:395-402. 3. Tenjarla S, et al. Adv Ther. 2007;24:826-840. 4. Kamm MA, et al. Gut. 2008;57:893-902. 5. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. \Фарматека. - № 2 — 2013. ММХ® (мультиметричная система) – зарегистрированная торговая марка Cosmo Technologies Limited, 5-АСК - 5-аминосалициловая кислота
ООО «Шайер Рус» 121099, Москва, Смоленская пл. д.3, Бизнес-центр "Ренс", Телефон +7 495 981 34 91, Факс +7 495 937 82 00, www.shire.com
Материал предназначен только для медицинских работников. Реклама. RUS/C-APROMMEZ17/0036, дата разработки март 2017



100-я Весенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии

гастроэнтерология

В клинику обратилась пациентка М. 35 лет с жалобами на дефекацию до десяти раз в сутки, преимущественно в ночное время, выраженную гематохезию, снижение веса на 3 кг за последний месяц заболевания. Семейный анамнез отягощен: у отца пациентки в возрасте 48 лет диагностирован колоректальный рак, проведена своевременная хирургическая операция. Длительность заболевания пациентки превышает десять лет. Ранее ей был поставлен диагноз ЯК и назначен сульфасалазин в небольших дозах (1–1,5 г/сут). Из-за низкой комплаентности пациентка принимала препарат нерегулярно, поэтому два раза в год наступало невыраженное обострение заболевания. За два года до поступления в клинику была предпринята попытка проведения ФКС, но из-за плохой переносимости (тошнота, рвота, повышение уровня артериального давления) и недостаточной подготовки проведен неполный осмотр. Предварительный диагноз: ЯК, активность по Trutlove – Wits – 3, хроническое рецидивирующее течение. Проведены лабораторные методы исследования: умеренное снижение уровня гемоглобина, повышенная СОЭ (58 мм/ч) и уровень СРБ 5,08 мг/дл. Анализ кала: гематохезия. Анализ на токсины *Clostridium difficile* А и В – результат отрицательный. Ультразвуковое исследование (УЗИ) кишечника показало повреждение в поперечно-ободочном отделе, выявлен распространенный воспалительный процесс.

После подготовительных процедур пациентке проведена ФКС: слизистая оболочка выражено изменена на всем протяжении. Диагноз: ЯК, активность по Truelove – Wits – 3, тотальная форма, хроническое рецидивирующее течение. Воспалительные полипы отсутствуют. Но с учетом длительного течения заболевания, выраженных воспалительных изменений, семейного анамнеза колоректального рака пациентка относится к группе высокого риска развития колоректального рака.

Согласно российским рекомендациям 2017 г., первая линия терапии

в данном случае включает преднизолон внутривенно, который можно комбинировать с гидрокортизоном или месалазином в виде клизм. Пациентке назначили преднизолон 75 мг/сут внутривенно в сочетании с клизмами месалазина (2–4 г/сут). Зафиксирован положительный эффект. Спустя семь дней больной назначили перорально преднизолон 75 мг/сут и месалазин в таблетированной форме (Мезавант). На фоне проведения комбинированной терапии исчезла гематохезия, нормализовался стул, улучшились лабораторные показатели, уровень кальпротектина в норме. Из-за высокого риска развития колоректального рака через 12 недель после начала терапии Мезавантом для оценки состояния слизистой оболочки кишечника пациентке провели повторную ФКС. Исследование показало отсутствие выраженных воспалительных изменений. Пациентка получает поддерживающую терапию препаратом Мезавант в дозе 2,4 г/сут.

Таким образом, после достижения клинко-эндоскопической ремиссии больным ЯК следует назначать эффективную схему поддерживающей терапии для длительного поддержания ремиссии. Препаратом выбора для поддерживающей терапии пациентов с ЯК является мультиматричная форма месалазина ММХ Мезавант. Система доставки месалазина ММХ обеспечивает высокую концентрацию 5-АСК в слизистой оболочке толстой кишки. Устойчивая к среде желудка, полимерная оболочка разработана так, чтобы выделение месалазина началось только при достижении pH выше 6,8 в терминальных отделах подвздошной кишки. Гидрофильная матрица при взаимодействии с кишечным содержимым формирует вязкую гелеобразную массу, обеспечивающую равномерное распределение месалазина на всем протяжении толстой кишки. Кроме того, липофильная матрица обеспечивает адгезию месалазина к слизистой оболочке кишечника, поддерживая высокую концентрацию 5-АСК на

всем протяжении толстой кишки, включая прямую.

Как показало изучение сравнительной стоимости поддерживающей терапии месалазином в течение месяца, экономическая выгода от применения Мезаванта превышает таковую от применения препаратов Пентаса и Салофальк.

Подводя итог, профессор О.С. Шифрин подчеркнул, что основными целями лечения ВЗК являются контроль над течением заболевания, достижение и поддержание ремиссии, профилактика осложнений и повышение качества жизни пациентов.

Заключение

Препарат Мезавант содержит 5-АСК месалазин, оказывающий местное противовоспалительное действие на эпителий кишечника. У пациентов с язвенным колитом в слизистой оболочке усиливается синтез метаболитов арахидоновой кислоты по циклооксигеназному и липоксигеназному путям. Месалазин проявляет биологическую активность при непосредственном контакте со слизистой оболочкой кишечника. Именно поэтому его терапевтическая активность связана с адекватной концентрацией в просвете толстой кишки. Уникальная лекарственная форма препарата Мезавант, изготовленная по специализированным фармакологическим технологиям, обеспечивает прицельную доставку месалазина к пораженному участку, поддерживая его высокую концентрацию на всем протяжении толстой кишки.

Препарат показан для индукции клинической и эндоскопической ремиссии у больных язвенным колитом легкой и средней степени тяжести, а также для поддержания ремиссии заболевания. Применение Мезаванта в рамках поддерживающей терапии язвенного колита способствует сохранению стабильной длительной клинко-эндоскопической ремиссии и повышению приверженности пациентов лечению. ●