



ВЗК в свете новых российских клинических рекомендаций

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит, по тяжести течения, частоте осложнений и летальности занимают одну из лидирующих позиций в структуре болезней пищеварительной системы. На симпозиуме, организованном компанией «НоваМедика» в рамках 43-й научной сессии ЦНИИГ, эксперты рассмотрели наиболее оптимальные подходы к диагностике и фармакотерапии ВЗК с позиции новых российских клинических рекомендаций.



Профессор, д.м.н.
И.Л. Халиф

Лечение язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) должно основываться на принципах доказательной медицины. Руководитель отдела по изучению воспалительных заболеваний кишечника Государственного научного центра колопроктологии, д.м.н., профессор Игорь Львович ХАЛИФ в своем выступлении отметил, насколько важно своевременно оценивать ответ на базисную терапию и не забывать, что основная цель лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) – достижение бесстероидной ремиссии. Это подразумевает прекращение приема глюкокортикостероидов (ГКС) в течение 12 недель от начала терапии.

Место салицилатов в лечении ВЗК

Поскольку полное излечение пациентов с ЯК возможно только после удаления субстрата заболевания, при достижении ремиссии неоперированные больные должны оставаться на постоянной поддерживающей (безрецидивной) терапии. К сожалению, при БК своевременное назначение хирургического лечения не приводит к полному излечению. Поэтому даже при радикальном удалении всех пораженных сегментов кишечника требуется проведение безрецидивной терапии, назначаемой не позднее двух недель после оперативного вмешательства. Профессор И.Л. Халиф подчеркнул, что ГКС не должны применяться в качестве поддерживающей терапии.

Как известно, для лечения ВЗК используются препараты нескольких классов, среди которых особое место занимает 5-АСК (5-аминосалициловая кислота). Именно 5-АСК в сочетании с сульфапиридином стала основным действующим веществом препарата сульфасалазина, впервые успешно примененного в 1942 г. у больных с сочетанным поражением кишечника и суставов. Так началась эра консерва-

тивного лечения ЯК сульфасалазином, который используется до сих пор.

Развитие побочных эффектов на фоне применения препарата связывают с входящим в его состав сульфапиридином, обеспечивающим доставку месалазина в толстую кишку. Не случайно период с 1980 по 1990 г. ознаменовался появлением препаратов месалазина без сульфапиридина с разными покрытиями, обеспечивающими рН-зависимое высвобождение месалазина в дистальных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Салофальк). Другой технологией доставки 5-АСК в толстую кишку является использование рН-независимых платформ с замедленным или отсроченным высвобождением. Например, в препарате Пентаса месалазин заключен в микрогранулы, устойчивые к кислой среде желудка. Пентаса высвобождается постепенно. Это единственный зарегистрированный в России месалазин, имеющий высокодозные формы: суппозитории (1 г месалазина) и саше (2 г месалазина).

Исследование PODIUM было посвящено сравнительной оцен-



Сателлитный симпозиум компании «НоваМедика»

ке эффективности применения препарата Пентаса¹ при двух режимах дозирования – однократном и двукратном приеме. В исследование было включено 362 пациента с ЯК в состоянии клинической ремиссии. Пациенты были методом рандомизации распределены на две группы. Пациенты первой группы получали Пентасу в форме саше по 2 г однократно, пациенты второй – 1 г дважды в день. Через 12 месяцев отмечалась сопоставимая эффективность однократного и двукратного приема препарата Пентаса как у пациентов с тотальным и левосторонним колитом (71 и 69% соответственно), так и у пациентов только с левосторонним колитом (59 и 61% соответственно).

Результаты скинтиграфического исследования распределения микрогранул месалазина в ЖКТ показали, что месалазин из таблеток Пентасы высвобождается как в толстой, так и в подвздошной кишке, что позволяет использовать препарат в терапии ЯК и БК.

Почему при лечении пациентов с ЯК важно замедленное высвобождение 5-АСК? Дело в том, что достижение ремиссии ЯК напрямую зависит от концентрации 5-АСК в слизистой оболочке кишечника². Специализированные фармакологические технологии изготовления лекарственных средств предусматривают целенаправленную доставку месалазина к пораженному участку. Это характерно для системы доставки месалазина ММХ (мультиматричная система доставки): полимерная оболочка разрушается в терминальном отделе подвздошной кишки при pH ≥ 6,8. Гидрофильная матрица при вза-

имодействии с кишечным содержимым формирует вязкую гелеобразную массу, за счет чего достигается медленное и равномерное высвобождение месалазина. Липофильная матрица обеспечивает адгезию месалазина к слизистой оболочке. Тем не менее рассчитывать на немедленный эффект от фармакотерапии препаратами 5-АСК не следует. По оценкам, при среднетяжелом колите время от первого приема препарата до появления клинического эффекта – 43–44 дня. В период обострения ЯК можно применять разные формы перорального месалазина – таблетки Пентаса 500 мг (по две таблетки четыре раза в сутки) либо гранулы Пентаса 1 г (по два пакетика два раза в сутки) или 2 г (по одному пакетика два раза в сутки). Пентаса и Салофальк используются при местной терапии в виде свечей и микроклизм. Доказано, что свечи Пентаса – эффективное средство терапии дистального ЯК. Ежедневное применение суппозитория Пентаса 1 г приводит к ремиссии при проктите и проктосигмоидите.

Метаанализ 12 рандомизированных клинических исследований показал, что при одновременном использовании местной и пероральной терапии месалазином при легком и среднетяжелом ЯК на 35% увеличивается вероятность достижения ремиссии по сравнению с монотерапией пероральным месалазином³.

Сегодня на отечественном фармацевтическом рынке представлено несколько препаратов месалазина (сульфасалазин, месалазин, Асакол, Пентаса, Салофальк, Мезавант). У каждого из них свои преимущества и недостатки. Эффективный препарат

Кортимент – таблетированный мультиматричный (ММХ) будесонид, предназначенный для лечения пациентов с ЯК. Технология ММХ обеспечивает таргетированную доставку лекарственного вещества по всей длине толстой кишки, позволяет задерживать препарат в кишечнике и пролонгировать высвобождение лекарственного средства. Благодаря технологии ММХ препарат Кортимент высвобождается в кишечнике с контролируемой скоростью по мере прохождения по толстой кишке

сульфасалазин характеризуется токсичностью и может вызывать олигоспермию. Поэтому его не рекомендуют лицам активного репродуктивного возраста. Асакол – единственный препарат месалазина, который нельзя применять при беременности.

Отсутствие ответа на терапию пероральной 5-АСК в сочетании с местным лечением, как правило, является показанием к назначению ГКС. По мнению профессора И.Л. Халифа, целесообразно назначать традиционный пероральный будесонид пациентам с ЯК, поскольку его действие локализуется в терминальном отделе подвздошной, части слепой кишки и ограничено проксимальным отделом восходящей ободочной кишки, но не покрывает всю толстую

¹ Vermeire S., Befrits R. Efficacy of once-daily versus twice-daily mesalazine (Pentasa®): sub-analysis of the left-sided colitis population in the randomized Podium trial. DDW, New Orleans, 2010. Poster T1254.

² D'Incà R., Paccagnella M., Cardin R. et al. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19. № 34. P. 5665–5670.

³ Ford A.C., Khan K.J., Achkar J.P., Moayyedi P. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. 2012. Vol. 107. № 2. P. 167–176.



кишку. «Сравнительно недавно на российском фармацевтическом рынке появился препарат Кортимент, который работает и в толстой кишке», – уточнил докладчик.

Кортимент – таблетированный мультиматричный (ММХ) будесонид, предназначенный для лечения пациентов с ЯК. Технология ММХ обеспечивает таргетированную доставку лекарственного вещества по всей длине толстой кишки, позволяет задерживать препарат в кишечнике и пролонгировать высвобождение лекарственного средства⁴. Благодаря технологии ММХ препарат Кортимент высвобождается в кишечнике с контролируемой скоростью по мере прохождения по толстой

кишке. Ретроспективный анализ объединенных данных показал, что прием Кортимента 9 мг один раз в сутки в течение восьми недель способствует полной нормализации стула, устранению ректального кровотечения, нормализации состояния слизистой оболочки. При этом профиль безопасности Кортимента сравним с профилем безопасности плацебо.

Завершая выступление, профессор И.Л. Халиф кратко описал схему лечения среднетяжелой атаки ЯК (тотального или левостороннего) с позиции новых клинических рекомендаций. При первой атаке назначают месалазин 3,4–8 г/сут перорально в комбинации с месалазином в клизмах 2–4 г/сут с оценкой тера-

певтического эффекта через две недели. При ответе терапию продолжают до шести – восьми недель. При достижении ремиссии проводится противорецидивная терапия *per os* 1,2–2,4 г/сут плюс месалазин в клизмах 2 г два раза в неделю в течение двух лет.

В отсутствие терапевтического ответа от 5-АСК через две недели назначают Кортимент 9 г в течение месяца. В отсутствие эффекта от терапии Кортиментом применяется преднизолон 60 мг в сочетании с азатиоприном 2 мг/л или 6-меркаптопурином 1,5 мг/кг. При достижении ремиссии дальнейшая противорецидивная терапия проводится азатиоприном 2 мг/л или 6-меркаптопурином 1,5 мг/кг не менее двух лет.



Д.м.н.
Е.В. Быстровская

Эндоскопическая диагностика ВЗК: трудности в дифференциации

Воспалительные заболевания кишечника относятся к болезням, своевременное выявление которых нередко вызывает трудности у практических врачей. Как отметила заведующая отделением диагностической эндоскопии Московского клинического научного центра, д.м.н. Елена Владимировна БЫСТРОВСКАЯ, решающую роль в диагностике и дифференциальной диагностике ВЗК играет эндоскопический метод.

При выявлении воспалительных изменений кишечной стен-

ки врач-эндоскопист обязан предварительно оценить нозологическую форму колита, определить активность воспалительного процесса, обозначить локализацию и протяженность процесса. Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации колопроктологов России (АКР), Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению взрослых больных ЯК (2013 г.), для постановки диагноза ЯК, оценки эффективности консервативной терапии и решения вопроса о колэктомии в случае гормональной зависимости и резистентности обязательно выполняется тотальная колоноскопия. Биопсия слизистой оболочки толстой кишки проводится при первичной постановке диагноза, а также в случае, если ранее поставленный диагноз вызывает сомнения. При длительном анамнезе ЯК (от семи до десяти

лет) показана ступенчатая биопсия. Стандартом биопсии признано взятие биоптатов слизистой оболочки из прямой кишки и не менее чем в четырех других участках толстой кишки, а также слизистой оболочки подвздошной кишки.

Наиболее характерным признаком ЯК является непрерывное воспаление, ограниченное слизистой оболочкой, начинающееся в прямой кишке и распространяющееся проксимальнее, с четкой границей воспаления. Обычно степень воспаления уменьшается по мере удаления от прямой кишки. К характерным признакам заболевания также относятся контактная ранимость (выделение крови при контакте с эндоскопом), отсутствие сосудистого рисунка, эрозии, сливающиеся язвы и скопление фибрина. Обнаружение стойкого сужения кишки требует обязательного исключения колоректального рака.

⁴ Brunner M., Ziegler S., Di Stefano A.F. et al. Gastrointestinal transit, release and plasma pharmacokinetics of a new oral budesonide formulation // Br. J. Clin. Pharmacol. 2006. Vol. 61. № 1. P. 31–38.



Сателлитный симпозиум компании «НоваМедика»

Типичная картина при минимальной активности ЯК (первая степень) представляет собой диффузную гиперемию, отек, размытый сосудистый рисунок, кровоточивость, единичные эрозии в отсутствие единичных язв, фибрина, гноя. При умеренной активности (вторая степень) наблюдаются диффузная гиперемия, зернистость, умеренная кровоточивость, отсутствие сосудистого рисунка, наличие множественных эрозий, единичных язв, фибрина и незначительного количества гноя. Для высокой активности ЯК (третья степень) характерны полное отсутствие сосудистого рисунка, наличие диффузной гиперемии, выраженной зернистости, кровоточивости, множественных эрозий с изъязвлениями, фибрина и гноя в просвете и на стенках.

Согласно рекомендациям АКР и РГА по диагностике и лечению взрослых пациентов с БК, диагноз «болезнь Крона» должен быть подтвержден методом тотальной колоноскопии и биопсии слизистой оболочки в зоне поражения. Только на основании результатов этих исследований можно поставить объективный диагноз. Основные критерии диагностики:

- неравномерность и асимметрия поражения;
- дискретные, продольно ориентированные язвы;
- феномен «бульжной мостовой»;
- преимущественно правосторонняя локализация;
- отсутствие в большинстве случаев изменений в прямой кишке;
- частое формирование абсцессов и свищей при трансмуральном воспалении;
- частое утолщение кишечной стенки с образованием стриктур;
- одновременное наличие всех фаз воспалительного процесса.

Эндоскопическая классификация БК включает три фазы: фазу инфильтрации, фазу трещин и фазу рубцевания. При фазе инфи-

трации наблюдается отек подслизистой основы, циркулярные складки уплощены, слизистая оболочка бледная с желтоватым оттенком, сосудистый рисунок обеднен, определяются небольшие поверхностные дефекты слизистой – афты, контактная кровоточивость отсутствует, просвет кишки может быть незначительно равномерно сужен, при взятии биопсии эластичность слизистой оболочки сохраняется.

Фаза трещин (деструктивная фаза) характеризуется наличием глубоких язвенных дефектов вдоль оси кишки, продольными язвами-трещинами, которые дают боковые ответвления и картину «бульжной мостовой», в щелях можно увидеть некротические пленки, сливкообразный гной. При этом просвет резко сужен, контактная кровоточивость выражена слабо.

В фазе рубцевания формируются рубцовые стенозы. Заживление слизистой оболочки может быть полным, но рельеф «бульжной мостовой» сохраняется. При частых рецидивах или обширных дефектах слизистой оболочки истощение репаративных процессов нередко приводит к нарушению их заживления, в связи с чем полного восстановления эпителиального слоя не происходит.

ВЗК являются основой развития различных новообразований, которые могут быть связаны с проводимой терапией иммуносупрессорами, хроническим воспалением слизистой оболочки кишечника. Лидирующие позиции в структуре новообразований занимает колоректальный рак. Основным критерием злокачественной трансформации поражений при ВЗК служит дисплазия железистого эпителия.

В России колоректальный рак занимает четвертое место среди всех злокачественных опухолей как по показателю заболеваемости, так и по показателю смертности. Именно толстая кишка – основное место локализации

Пикопреп оказывает двойной эффект: входящий в его состав пикосульфат натрия усиливает перистальтику кишечника, а цитрат магния способствует размягчению стула за счет удержания воды в толстом кишечнике, что создает мощный вымывающий эффект и обеспечивает необходимую степень очистки кишечника

новообразований у пациентов с ВЗК. Частота развития колоректального рака у пациентов с ЯК в 7–10 раз, а при БК – в 1,5–2 раза выше, чем в общей популяции. От спорадического колоректального рака колоректальный рак при ВЗК отличают молодой возраст пациентов, увеличение риска развития во время обострения, локализация в правых отделах кишки, более низкая пятилетняя выживаемость, что определяется различием в этапах канцерогенеза.

Пациенты с ВЗК и факторами риска должны проходить колоноскопическое обследование:

- ✓ пациенты с высоким риском, имеющие стриктуры и морфологически подтвержденные дисплазии уже в течение пяти лет в сочетании с первичным склерозирующим холангитом и отягощенным анамнезом, тотальным колитом с тяжелым воспалением, – ежегодно;
- ✓ пациенты с умеренным риском, у которых в ходе эндоскопического исследования выявлены поствоспалительные полипы и которые имеют в анамнезе родственников с колоректальным раком в возрасте 50 лет, тотальный колит с умеренным воспалением, – каждые три года;
- ✓ пациенты с низким риском, у которых ЯК затрагивает ми-



Препарат с формой замедленного высвобождения Пентаса в виде гранул способствует высвобождению месалазина как в подвздошной, так и в толстой кишке, что позволяет использовать его в лечении ЯК и БК

нимум 50% поверхности кишки в отсутствие активного воспаления, – каждые пять лет.

Сочетание факторов риска увеличивает частоту развития колоректального рака.

Между тем существуют определенные трудности в проведении колоноскопического осмотра при ВЗК. И связаны они прежде всего с уклонением больных от данной процедуры. Был проведен ряд исследований для выявления причин, препятствующих проведению скрининговой колоноскопии. Согласно полученным данным, одна из главных причин, удерживающих пациентов от колоноскопии, – нежелание принимать препараты для очистки кишечника – 41–66% случаев^{5,6}.

Существует четыре основные группы слабительных средств для подготовки кишечника к колоноскопическому исследованию: объемобразующие, осмотические, стимуляторы и смазки. Е.В. Быстровская акцентировала внимание участников симпозиума на преимуществах препарата для очистки кишечника Пикопреп.

Пикопреп оказывает двойной эффект: входящий в его состав пикосульфат натрия усиливает перистальтику кишечника, а цитрат магния способствует размягчению стула за счет удержания воды в толстом кишечнике, что создает мощный вымывающий эффект

и обеспечивает необходимую степень очистки кишечника. Препарат обладает приятным апельсиновым вкусом, что немаловажно для пациента.

Пикопреп выпускается в виде шипучего порошка для приготовления раствора. Содержимое одного пакетика растворяют в 150 мл воды. Возможен поэтапный прием препарата. Например, если процедура назначена на первую половину дня, содержимое первого пакета принимают после обеда, запивая пятью стаканами (по 250 мл) прозрачной жидкости, а содержимое второго пакета принимают на ночь, запивая тремя стаканами жидкости. Последний стакан необходимо выпить не позднее чем за час до процедуры.

Как показывают результаты исследований и собственный опыт докладчика, при приеме Пикопрепа в режиме отдельных доз более чем в 90% случаев достигается хорошая и отличная визуализация на всем протяжении толстого кишечника⁷. Пикопреп гарантирует эффективную и безопасную подготовку кишечника у пациентов пожилого возраста. Это очень важное преимущество препарата. «Пикопреп достаточно хорошо переносится больными старшей возрастной группы и не связан с риском развития сердечно-сосудистых событий», – констатировала Е.В. Быстровская.

Заключение

Трехкратное преобладание тяжелых осложненных форм ВЗК с высокой летальностью в нашей стране связано с поздней диагностикой. Согласно клиническим рекомендациям АКР и РГА, пациенты с ВЗК и факторами риска развития колоректального рака должны проходить колоноскопическое обследование. Препарат Пикопреп, сочетающий комбинацию эффектов стимулирующего и осмотического лекарственного средства, обеспечивает оптимальную степень очистки кишечника перед колоноскопией. При приеме Пикопрепа в режиме отдельных доз достигается хорошая и отличная визуализация на всем протяжении толстого кишечника, в том числе у пожилых пациентов.

Салицилаты считаются базисной терапией ВЗК. Препарат с формой замедленного высвобождения Пентаса в виде гранул способствует высвобождению месалазина как в подвздошной, так и в толстой кишке, что позволяет использовать его в лечении ЯК и БК.

При недостаточной эффективности препаратов 5-АСК в купировании атаки среднетяжелого ЯК рекомендуется назначать препарат Кортимент – таблетированный мультиматричный будесонид в дозе 9 г один раз в сутки в течение месяца. Благодаря технологии ММХ препарат Кортимент высвобождается в кишечнике с контролируемой скоростью по мере продвижения по толстой кишке, способствуя устранению ректального кровотечения, нормализации стула и состояния слизистой оболочки. Препарат хорошо переносится пациентами. ☉

⁵ Denberg T.D., Melhado T.V., Coombes J.M. et al. Predictors of nonadherence to screening colonoscopy // J. Gen. Intern. Med. 2005. Vol. 20. № 11. P. 989–995.

⁶ Harewood G.C., Wiersema M.J., Melton L.J. A prospective, controlled assessment of factors influencing acceptance of screening colonoscopy // Am. J. Gastroenterol. 2002. Vol. 97. № 12. P. 3186–3194.

⁷ Rex D.K., Katz P.O., Bertiger G. et al. Split-dose administration of a dual-action, low-volume bowel cleanser for colonoscopy: the SEE CLEAR I study // Gastrointest. Endosc. 2013. Vol. 78. № 1. P. 132–141.

ПОДАРИТЕ ПАЦИЕНТУ **УВЕРЕННОСТЬ**
В ДОСТИЖЕНИИ **РЕМИССИИ**

ГРАНУЛЫ (саше)

1 г и 2 г

Удобная в применении,
высокодозная форма месалазина

Возможность приёма
1 РАЗ В СУТКИ
обеспечивает приверженность
пациентов к терапии¹

ТАБЛЕТКИ

500 мг

Единственные в России
таблетки месалазина,
разрешенные к приёму
у детей **с 2-х лет**²

СУППОЗИТОРИИ

1 г

Единственные в России
высокодозные суппозитории
месалазина

Возможность приёма
ВСЕГО 1 РАЗ В СУТКИ
в период обострения и
ВСЕГО 3 РАЗА В НЕДЕЛЮ
для поддержания ремиссии²

РММ 44



НоваМедика

1. Дигнас А.У. (Dignass A.U.), терапевтическое отделение I, больница Markus-Krankenhaus (Франкфурт-на-Майне); Бокемейер Б. (Bokemeier B.), гастроэнтерологическая практика (Минден); Штийнен Т. (Stijnen T.), Университет Лейдена (Нидерланды); Клюгманн Т. (Klugmann T.), практика медицины внутренних болезней (Лейпциг, Германия); Оудкерк Поль М. (Oudkerk Pool M.), Больница Gelre (Апелдорн); Ферман Х. (Veerman H.), медицинский отдел Ferring Pharmaceuticals (Хофддорп, Нидерланды).
2. Инструкция по медицинскому применению препарата.

ООО «НоваМедика», 125047, Москва, ул. 1-ая Брестская, д. 29, Телефон: +7(495)2300290, www.novamedica.com

FERRING
PHARMACEUTICALS

GP 015/010/2014

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ