

Некоторые аспекты лечения воспалительных заболеваний кишечника

Е. Ю. Плотникова, Е. Ю. Чашкова

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются многофакторными заболеваниями неясной этиологии с доказанным влиянием окружающей среды на генетическую предрасположенность [1]. Выявленные генетические ассоциации ВЗК, нетипичная реакция иммунной системы организма на определенные виды микроорганизмов кишечника, триггерная роль вирусной инфекции, стрессов, этническая принадлежность, курение, особенности питания являются предметом пристального изучения, влияющего на развитие ВЗК. Сегодня большинство исследователей понимают, что воздействие на один или несколько из этих компонентов сложного механизма ВЗК не может удовлетворить потребности врача и пациента в излечении заболевания. Несомненно, возможности современных фармакологических препаратов значительно улучшают качество жизни пациентов, даже изменяют естественное течение болезни, однако совершенно очевидно, что требуются дальнейшие серьезные разработки для эффективного контроля над течением ВЗК.

Распространенность язвенного колита (ЯК) в мире составляет 21,0–505,0 случаев на 100 тыс. населения, болезни Крона (БК) — 9,0–322,0 случая на 100 тыс. населения. Заболеваемость ЯК регистрируется в диапазоне 0–24,3 случая, а БК — 0–20,2 случая на 100 тыс. населения, в зависимости от географического расположения [2, 3]. В последние десятилетия в России, как и во всем мире, отмечается неуклонный рост заболеваемости ВЗК. По данным Министерства здравоохранения РФ прирост ЯК с 2012 по 2015 гг. составил 31,7%, а БК — 20,4%. По данным отдельных эпидемиологических исследований распространенность ВЗК в России составляет 19,3–29,8 на 100 тыс. населения для ЯК и 3,0–4,5 на 100 тыс. населения для БК. Однако, по данным региональных регистров, распространенность ВЗК в РФ гораздо выше. В Московской области, например, этот показатель составляет 58,0 случаев на 100 тысяч населения; 40,0 случаев в Республике Татарстан, 49,0 — на 100 тысяч в Новосибирской области [4]; по данным регистра Иркутской области, распространенность ВЗК составила 74,9 случая на 100 тысяч населения. В следующие десятилетия ряд авторов прогнозируют рост первичной заболеваемости ВЗК в странах Восточной Европы, в том числе в России, и в Азии [3, 4].

Лечебные мероприятия при ВЗК включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургическое лечение, психосоциальную поддержку и диетические рекомендации. Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ВЗК.

Лекарственная (консервативная) терапия ЯК и БК проводится не только для того, чтобы устранить симптомы заболевания, с которыми человек обратился к врачу. Цель лечения — сократить частоту и тяжесть обострений, предотвратить развитие осложнений, поскольку они могут потребовать серьезной хирургической операции, достижение бесстероидной ремиссии. Зачастую пациентам требуется применение комбинации нескольких препаратов. Основные группы препаратов для лечения ВЗК:

- моноклональные антитела (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб, ведолизумаб);
- рекомбинантные цитокины;
- малые молекулы (такролимус и др.);
- ингибиторы киназ (тофацитиниб);
- иммуносупрессоры, цитостатики — азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат, циклоспорин;
- глюкокортикостероиды — системные (преднизолон, гидрокортизон), топические (будесонид);
- 5-аминосалициловая кислота — месалазин, сульфасалазин;
- энтеро- и колосептики, антибиотики — метронидазол, ципрофлоксацин, рифаксимин.

Одним из препаратов в лечении ВЗК является месалазин, противовоспалительный эффект которого обуславливается нейтрализацией свободных радикалов, угнетением хемотаксиса лейкоцитов, уменьшением продукции цитокинов и лейкотриенов в воспаленной слизистой оболочке кишечника. Рассмотрим данные клинических исследований препарата Пентаса. Это препарат для перорального применения, с контролируемым высвобождением аминосалицилатного компонента, химически представляющего собой 5-амино-2-гидроксибензойную кислоту. Эффективность изучена в течение нескольких десятилетий в ряде серьезных рандомизированных, мультицентровых плацебо-контролируемых исследований. Согласно инструкции, Пентаса назначается для лечения легких и умеренных форм ВЗК, а также широко используется в качестве поддерживающей терапии для снижения риска повторных рецидивов. Таблетки Пентаса (250 мг, 500 мг и 1 г) одобрены для лечения ВЗК в более чем 100 странах, а гранулы Пентаса (250 мг, 500 мг, 1 г, 2 г и 4 г) — более чем в 80 странах мира. Пероральная форма препарата Пентаса имеет состав с пролонгированным высвобождением активного месалазина по всей длине кишечника от двенадцатиперстной кишки до прямой. Лекарственные формы для местного применения (суппозитории и клизмы) предназначены для введения через прямую кишку, что позволяет добиваться высокой концентрации и длительной экспозиции (несколько часов) лекарственного средства

в дистальной части толстой кишки.

P. Miner и соавт. в 12-месячном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании рандомизировали 205 пациентов с ЯК в ремиссии на плацебо или месалазин с контролируемым высвобождением (Пентаса) в дозе 4 г/сут в течение 12 месяцев. Поддержание ремиссии определялось по следующим показателям: эндоскопический индекс < 5, менее пяти дефекаций в день и отсутствие ректального кровотечения. Значительно большее число пациентов сохраняли ремиссию при приеме месалазина 4 г/сут по сравнению с плацебо при каждом из пяти посещений исследования после первого посещения в течение одного месяца ($p < 0,05$). 12-месячные показатели ремиссии для группы месалазина составили 64% и 38% для плацебо ($p = 0,0004$). Побочные эффекты, связанные с лечением, были редкими. Месалазин с контролируемым высвобождением был признан безопасным и эффективным средством для поддержания ремиссии ЯК [5].

M. Vecchi и соавт. в 15 исследовательских центрах сравнивали эффективность перорального приема месалазина (Пентаса) в сравнении с комбинированным пероральным и местным приемом месалазина (Пентаса) при легком и умеренно активном ЯК. В результате частота клинической ремиссии составила 82% для перорального лечения и 87% для комбинированного лечения ($p = 0,56$); среднее время до ремиссии 22,2 и 20,2 дня соответственно ($p = 0,29$); частота клинической ремиссии/улучшения и частота эндоскопической ремиссии составляли 85% и 91% ($p = 0,503$) и 58% и 71% ($p = 0,21$) соответственно. Таким образом, у пациентов с легким активным ЯК месалазин 4 г перорально или 2 г перорально плюс 2 г в клизме были одинаково эффективны в индукции ремиссии заболевания [6].

Основная цель 12-месячного многоцентрового рандомизированного слепого контролируемого исследования PODIUM заключалась в том, чтобы продемонстрировать одинаковую эффективность одного 2-граммового саше месалазина, принимаемого один раз в день, по сравнению с двумя отдельными 1-граммовыми саше в день. Однако из 362 пациентов с ЯК в стадии ремиссии, которые рецидивировали в течение предыдущего года, 73,8% пациентов, принимавших саше один раз в день, находились в клинической и эндоскопической ремиссии по сравнению с 63,6% в группе, принимавших саше два раза в день ($p = 0,024$). Впервые режим дозирования месалазина (гранул Пентаса) один раз в день оказался статистически превосходящим дозирование два раза в день для эффективного поддержания ремиссии у пациентов, страдающих ЯК легкой и средней степени тяжести [7].

B. Flourié и соавт. изучали эффективность и безопасность однократного применения против двукратного ежедневного приема пролонгированного высвобождения месалазина (Пентаса) при активном легком или умеренном течении ЯК. Все пациенты ($n = 206$) были рандомизированы на 8 недель приема месалазина (4 г/сут), либо однократно два саше по 2 г месалазиновых гранул утром ($n = 102$), либо двукратно по одному саше 2 г утром и вечером ($n = 104$). Пациенты также получали в течение 4 недель клизмы с месалазином по 1 г/сут. Активность заболевания оценивали через 4, 8 и 12 недель, используя индекс активности ЯК (UC-DAI). Клиническая и эндоскопическая ремиссия (первичная конечная точка) была оценена через 8 недель. Пациенты регистрировали частоту стула и ректальных кровотечений в ежедневном дневнике. В сочетании с клизмами, месалазин пролонгированного действия 4 г один раз в день столь же эффективен и хорошо переносился, как 2 г два раза в день, для индукции ремиссии у пациентов с легким или умеренно активным ЯК [8].

В европейском многоцентровом рандомизированном исследовании PINCE авторы сравнивали терапию комбинированным пероральным (4 г/сут) месалазином (Пентаса) с ректальной суспензией (1 г/сут) и пероральным месалазином (Пентаса) (4 г/сут) плюс плацебо-суспензия у пациентов с обширным умеренно активным ЯК. Частота ремиссии, основанная на клинических и эндоскопических критериях, была выше в группе комбинированной терапии месалазином, чем в группе пероральной терапии на 4-й и 8-й неделе; значительно чаще ремиссия констатирована на 8-й неделе — 64% при комбинированном лечении по сравнению с пероральным приемом месалазина — 43% ($p = 0,030$) [9].

Японские ученые исследовали 180 пациентов с активным ЯК, а затем 115 пациентов, у которых имелось клиническое улучшение или была достигнута клиническая ремиссия после лечения месалазином (Пентаса) в дозе 4,0 г/сут. Все пациенты были разделены на две подгруппы в соответствии с медианой продолжительности лечения: группа краткосрочного лечения (≤ 105 дней, $n = 58$) и группа длительного лечения (> 105 дней, $n = 57$). В целом у 45 (39,1%) пациентов случился рецидив: у 28 (48,3%) в группе краткосрочного лечения и у 17 (29,8%) в группе длительного лечения ($p < 0,05$). Частота рецидивов в группе долгосрочного лечения оказалась значительно меньше, чем в группе краткосрочного лечения ($p < 0,05$). Среднее время ремиссии в группе длительного лечения также было значительно дольше, чем в группе краткосрочного лечения ($425,6 \pm 243,8$ дня против $277,4 \pm 224,5$ дня; $p < 0,05$). Длительное непрерывное лечение месалазином в высоких дозах (4,0 г/сут) было более эффективным, чем краткосрочное лечение для поддержания ремиссии у пациентов с ЯК [10].

В японском исследовании OPTIMUM авторы изучали несколько вариантов применения пероральных месалазинов разных коммерческих наименований, в том числе и препарат Пентаса; оценивали эффективность лечения пациентов с легкой и умеренной тяжестью течения язвенного колита. Препарат Пентаса по 4 г/сут в 2 приема вводили 480 (21,0%) пациентам с ремиссией и 341 (46,6%) пациенту в активной стадии ЯК. Показатель поддержания ремиссии на 52-й неделе на фоне приема препарата Пентаса 4 г/сут в 2 приема составил 76,5%, этот

показатель не отличался достоверно от результатов лечения другими препаратами месалазинов [11].

В еще одном японском исследовании авторы проспективно проанализировали 2 группы пациентов, страдающих ЯК. Пациенты в каждой группе принимали 4 г таблетированного препарата или гранул месалазина с длительным высвобождением (Пентаса) в течение 6–9 недель, а затем переходили на 4 г другой формы препарата в течение еще 6–9 недель. Эффективность лечения оценивали с помощью опросников, а приверженность — с использованием визуальной аналоговой шкалы. Значительно больше пациентов обнаружили, что таблетки менее приемлемы, чем гранулы (76% против 33%, $p = 0,0005$). Гранулы оказались предпочтительнее таблеток, когда сравнивали 2 препарата непосредственно (73% против 21%, $p = 0,004$) по их переносимости, размеру и количеству таблеток. Уровень приверженности был немного выше среди пациентов, принимавших гранулы (94% против 91%) в течение периода наблюдения, но разница не была статистически значимой ($p = 0,139$). Таким образом, гранулы препарата Пентаса продемонстрировали более высокую приемлемость, чем таблетки, и, следовательно, могут быть лучшим вариантом для длительного лечения [12].

Большое количество клинических исследований посвящено применению месалазина при ЯК. Известно, что применение месалазинов при БК носит ограниченный характер. S. B. Hanauer и U. Strömberg представили метаанализ трех крупных двойных слепых рандомизированных исследований по лечению активной БК и подтвердили, что Пентаса в дозе 4 г/сут превосходила плацебо в снижении индекса активности БК (CDAI) [13]. Пероральная форма препарата Пентаса достигает всех участков воспаления благодаря ее уникальной системе высвобождения, которая обеспечивает прогнозируемое и надежное пролонгированное воздействие месалазина от двенадцатиперстной до прямой кишки. О. Б. Щукина и соавт. провели 5-летнее проспективное наблюдение 210 пациентов с БК, получающих базисную терапию. Ответ на лечение определяли в условиях реальной жизни, согласно рекомендациям Европейского общества по изучению БК и ЯК (European Crohn's Colitis Organisation, ECCO). Оценивали благоприятные и неблагоприятные исходы, а также влияние на них различных видов медикаментозного лечения. Авторы считают, что поддерживающая терапия месалазином возможна только у больных с воспалительной формой БК без системной активности под динамическим контролем лечащего врача [14]. Согласно третьему европейскому консенсусу ECCO 2016 г. [15], препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) не рекомендуются в качестве поддерживающей терапии, хотя результаты некоторых метаанализов представляют доказательную базу об эффективности месалазина как у пациентов с легким течением БК, так и в профилактике послеоперационного рецидива и отдаленной ремиссии. Так, например, в 1995 г. в журнале *Gastroenterology* опубликованы данные двойного слепого, плацебо-контролируемого многоцентрового исследования С. Brignola и соавт., об эффективности месалазина для снижения вероятности эндоскопического рецидива БК после хирургического вмешательства (резекции кишки) по поводу БК [16]. Наблюдали группу пациентов, получающих препарат Пентаса по 1 г три раза в день ($n = 44$), вторая группа пациентов с плацебо ($n = 43$) в течение 12 месяцев. Оценивали результаты через 1 месяц после хирургического вмешательства и по истечении 12 месяцев исследования. Состояние клинической ремиссии сохранил 31 (70%) пациент в группе приема препарата Пентаса и 29 пациентов (67%) в группе приема плацебо. Из общего числа пациентов частота тяжелых эндоскопических рецидивов (оценка 3–4 балла) через 1 год составила 14% в группе препарата Пентаса и 50% в группе плацебо. Общая частота тяжелых рецидивов через 1 год составила 24% в группе препарата Пентаса и 56% в группе плацебо. Лечение, получаемое во время исследования, было единственным фактором, который оказывал достоверный эффект на общую частоту рецидивов (отношение шансов [ОШ] 4,1; 95% ДИ 2,7–6,3), и частота рецидивов была выше у пациентов, которые в прошлом подвергались более чем одному хирургическому вмешательству (ОШ 4,1; нет данных). Среди всех пациентов, которые подвергались более чем 1 операции, у 3 из 11 пациентов, получавших препарат Пентаса, по сравнению с 6 из 7 пациентов, получавших плацебо, произошел рецидив, по данным эндоскопического исследования (ОШ 16; 95% ДИ 13,4–19,0; χ^2 : 5,5; $p < 0,05$). Среди пациентов, которые подвергались только одной операции, эндоскопические рецидивы были зафиксированы у 5 из 25 пациентов, принимавших препарат Пентаса, по сравнению с 16 из 31 пациента, получавшего плацебо (ОШ 4,2; 95% ДИ 2,3–7,7; χ^2 : 5,9; $p < 0,05$). Исследование показало, что Пентаса в дозе 3 г/день эффективно снижает частоту и тяжесть эндоскопических рецидивов у пациентов с БК подвздошной или подвздошной и ободочной кишки после хирургического вмешательства.

Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации (American Gastroenterological Association, AGA) не рассматривают прием 5-АСК, месалазина у пациентов с хирургически индуцированной ремиссией БК в силу низкого уровня доказательности [17]. Проведенный Jin-Shan Feng и соавт. метаанализ 14 рандомизированных клинических исследований, включающий 877 пациентов, показал, что месалазины в любых дозах неэффективны для профилактики раннего послеоперационного рецидива БК [18]. Необходимо отметить, что проведенные исследования демонстрировали относительную безопасность препарата Пентаса — во всех одобренных дозах побочные эффекты препарата сопоставимы с таковыми в группах плацебо [19].

Выбор тактики ведения пациентов с БК в послеоперационном периоде представляет серьезную проблему как для гастроэнтеролога, так и для колопроктолога не только в силу тяжести самого заболевания, но и в связи с достаточно часто встречающейся коморбидностью или развитием нежелательных явлений на прием базисных препаратов. Несмотря на противоречивые данные о применении месалазина в поддерживающей терапии БК, в реальной клинической практике препарат занимает свою определенную нишу, что демонстрирует следующий пример.

Пациент К., 1986 г. р., поступил в хирургическое отделение по экстренным показаниям с клиникой перитонита. 28.10.2006 г. выполнена лапаротомия, разобщение тонко-толстокишечных свищей, ушивание перфорации терминального отдела подвздошной кишки, наложение илеотрансверзоанастомоза. 31.10.2006 г. — релапаротомия, резекция терминального отдела тонкой кишки, правосторонняя гемиколэктомия. По гистологическому заключению исследования резецированного материала выявлена БК. 11.02.2011 г. — диагностирован абсцесс брюшной полости, выполнена лапаротомия, иссечение участка брыжейки тонкой кишки, содержащего лигатуру и гнойник. В январе 2012 г. по экстренным показаниям вновь госпитализирован в хирургическое отделение с нарушением кишечного пассажа. 08.01.2012 г. — лапаротомия, энтеролиз, вскрытие абсцесса брюшной полости, резекция тонкой кишки (объем неизвестен), энтеростомия. На 12-е сутки после операции развилась клиника острой кишечной непроходимости. Выполнена релапаротомия, с техническими трудностями проведен энтеролиз, резекция тонкокишечного конгломерата, вскрытие и дренирование межкишечных абсцессов, формирование петлевой энтеростомы. Из-за выраженного рубцового изменения брыжейки тонкой кишки и ограниченной мобильности кишки энтеростома наложена в нижнем углу лапаротомной раны. На фоне проводимой терапии выписан с положительной динамикой и направлен для восстановительной операции в клинику ФГБУ НЦРВХ г. Иркутска. При поступлении состояние пациента средней тяжести, рост 178 см, вес 48 кг, ИМТ = 15, бледный кожный покров с желтушным оттенком, ангулярный стоматит. В верхнем правом квадранте живота под реберной дугой — трубчатый кишечный свищ с минимальным отделяемым. В нижней трети послеоперационной раны — тонкокишечный свищ. Слизистая оболочка стомированной кишки ярко-багрового цвета, плотная, кишечное отделяемое жидкое. При приеме через рот контрастное вещество поступает через 20 минут в калоприемник. Слизистая оболочка прямой кишки отечная, ранимая, на высоте пальца пальпируется болезненный инфильтрат. Ректороманоскопия (осмотр до 18 см): слизистая оболочка розовая, отечная, от ануса до 10 см без сосудистого рисунка, выше — слизистая оболочка обычной окраски, сосудистый рисунок четко прослеживается. Продолжение осмотра невозможно из-за выраженного болевого синдрома. Диагноз при поступлении: «Болезнь Крона, илеоколит, тяжелое непрерывное течение, свищевая форма, осложненная инфильтратом и абсцессами брюшной полости. Энтеростома. Сформированный тонкокишечный свищ. Ангулярный стоматит. Сопутствующий диагноз: невралгия седалищного нерва справа. Трофические нарушения, умеренный болевой синдром с нейропатическим компонентом». Проведена инфузионно-корректирующая терапия, преднизолон в стартовой дозе 150 мг внутривенно (в/в) (из расчета 2,5 мг на 1 кг веса), далее по снижающей схеме. Начат индукционный курс биологической терапии — инфликсимабом (Ремикейд) в дозе 300 мг в/в по стандартной схеме. По данным МСКТ-энтерографии — обнаружен высокий сформированный тонкокишечный свищ (в 40 см от дуоденоюнального перехода), утолщение стенок всей тонкой кишки от 4 до 10 мм. Выполнена резекция 20 см тонкой кишки, включая энтеростомальный сегмент, наложен илеотрансверзоанастомоз по типу «конец в бок» однорядным непрерывным внеслизистым швом. Гистологическое заключение: резецированная тонкая кишка с картиной хронического продуктивного гранулематозного воспаления.

В послеоперационном периоде — серия релапаротомий в связи с перфорациями тонкой кишки, развитием диффузного фибринозного перитонита. Через три месяца пациент выписан в удовлетворительном состоянии, вес 55 кг, ИМТ 17, с восстановлением пассажа по желудочно-кишечному тракту, количество дефекаций уменьшилось с 7–8 раз до 3 эпизодов в сутки, каловые массы кашицеобразной консистенции, без видимых патологических примесей. Назначен азатиоприн 100 мг (2 мг/кг веса в сутки), продолжен инфликсимаб 5 мг/кг. Перед 4-й инфузией инфликсимаба 18.05.2012 г. развилась лихорадка. Дополнительное обследование выявило диссеминированный туберкулез легких, инфликсимаб отменен. Назначена полихимиотерапия из 6 противотуберкулезных препаратов. В декабре 2012 г. развилась панцитопения — азатиоприн отменен, назначен препарат с учетом локализации поражения — месалазин с контролируемым высвобождением (Пентаса) 3,0 г/сут. Стационарное лечение в противотуберкулезном диспансере с мая 2012 по апрель 2013 г. Выписан в удовлетворительном состоянии. В мае 2013 г. — гемоглобин снизился до 46 г/л, сывороточное железо — 1,2 мкг/л, панцитопения тяжелой степени. Госпитализирован в тяжелом состоянии в отделение реанимации по месту жительства. Лечение: гемотрансфузии, препарат железа внутривенно в течение нескольких недель. Противотуберкулезные средства отменены. С июня 2013 г. по настоящее время: получает 2 г месалазина с контролируемым высвобождением (Пентаса), состояние удовлетворительное, стул 2–3 раза в сутки, кал кашицеобразный, без крови и слизи. Кальпротектин в пределах 12–37 мкг/г (норма: до 50 мкг/г). По МРТ-энтерографии органов брюшной полости (один раз в 1–2 года) — признаков активности БК нет. МСКТ органов грудной клетки — активного специфического процесса нет, заключение фтизиатра: «Излечение». На визите 09.01.2019 г. — пациент чувствует себя хорошо, вес 78 кг, повторно женился, родился второй ребенок, работает.

Приведенный клинический случай [20] представляет типичный пример естественного прогрессирующего течения БК с развитием хирургических осложнений. Дебют болезни у пациента произошел в возрасте 13 лет, когда возникали немотивированные подъемы температуры тела до фебрильных цифр, слабость. Пациент лечился у невролога с диагнозом «аутоиммунный энцефаломиелополирадикулоневрит» с нарушением фагоцитарного звена. Позднее с учета снят. В 2004 г. в возрасте 17 лет вновь отметил повышение температуры тела до фебрильной, тогда же появились боли в животе. В ноябре 2006 г. впервые появился частый стул с примесью крови и появилось разжижение каловых масс.

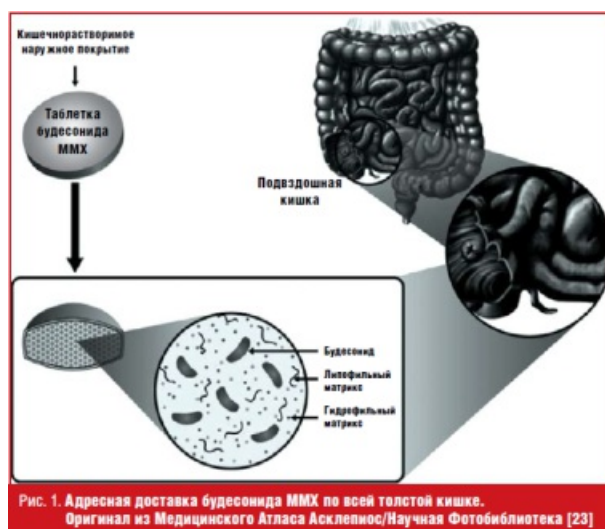
К сожалению, от момента первых проявлений БК до постановки диагноза прошло 6 лет, когда пациент поступил в хирургический стационар уже с осложненным течением болезни. Однако базисной терапии назначено не было,

несмотря на патоморфологическое и интраоперационное подтверждение диагноза. Доказано, что резекция пораженных отделов пищеварительной трубки в пределах здоровых тканей не означает излечения БК и предполагает обязательное продолжение медикаментозной терапии ввиду высокого риска рецидивов [18]. Назначенная в феврале 2012 г. биологическая терапия блокаторами ФНО- α позволила стабилизировать состояние больного, однако, несмотря на предварительно проведенное обследование у фтизиатра, у пациента после индукционного курса инфликсимаба развилась туберкулезная инфекция, в связи с чем антицитокиновую терапию прекратили. Азатиоприн также отменили в связи с тяжелой анемией и панцитопенией. Что в такой ситуации назначать пациенту, учитывая агрессивное течение болезни, многократные оперативные вмешательства и резекции кишечника? Несмотря на существующее мнение многих исследователей о неэффективности месалазина для поддерживающей терапии в случае тяжелого осложненного течения БК, у данного пациента применение монотерапии месалазином в течение нескольких лет позволяет удерживать стабильное состояние пациента в ремиссии. Подобные клинические ситуации встречаются в практике специалистов, занимающихся ВЗК, нередко выходя за рамки клинических рекомендаций, стандартов и данных рандомизированных исследований, когда месалазины оказываются единственными препаратами, возможными для назначения даже в случаях тяжелого течения болезни [18].

Второй препарат для лечения ВЗК — Кортимент (Cortiment) MMX. Показан взрослым пациентам для индукции ремиссии при активном язвенном колите с легкой и умеренной активностью, когда лечение препаратами 5-ASA (аминосалицилатом) недостаточно. Кортимент MMX содержит будесонид, локально действующий глюкокортикостероид, запатентованный оральный препарат в виде таблеток с использованием технологии мультиматриксной доставки (MMX), которая предназначена для контролируемого высвобождения и распределения будесонида по всей длине толстой кишки.

Будесонид является кортикостероидом второго поколения, который обладает минимальной системной активностью благодаря метаболизму печени первого прохода. В настоящее время доступны две композиции будесонида: композиция с зависимым от pH высвобождением и таблетка с пролонгированным высвобождением, в которой используется MMX для доставки в толстую кишку. Многочисленные рандомизированные клинические исследования на сегодняшний день продемонстрировали, что 3–9 мг будесонида MMX хорошо переносятся, вызывают значительное улучшение у пациентов по сравнению с плацебо и имеют профиль безопасности, аналогичный плацебо, связанный с кортикостероидами [21].

Композиция MMX была разработана для перорально вводимых лекарств с таргетным воздействием на дистальный отдел толстой кишки [22]. Эта система доставки использует внешнее pH-зависимое покрытие, состоящее из гидрофильной и инертной полимерной матрицы, которая позволяет проходить активное лекарственное средство через желудочно-кишечный тракт в подвздошную кишку, где внешний слой капсулы начинает растворяться при pH > 7,0. Таким образом, активное лекарственное средство доставляется равномерно по всей длине ободочной кишки, что сводит к минимуму системную абсорбцию, в отличие от обычной абсорбции кортикостероидов (рис. 1) [23]. В фармакокинетических исследованиях с будесонидом MMX 9 мг средняя относительная абсорбция будесонида в области между восходящей ободочной кишкой и нисходящей/сигмовидной ободочной кишкой составила 95,9%, обнаруженным между 4 и > 24 часами после введения лекарственного средства (рис. 2) [24].



Два спонсируемых производителем многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследования: CORE I (n = 510) и CORE II (n = 512) оценивали эффективность и безопасность применения препарата Кортимент (будесонид) MMX 9 мг у взрослых пациентов с активным легким и умеренным ЯК. Исследование CORE I также включало группу лечения месалазином (Асакол 2,400 мг), в то время как исследование CORE II включало группу лечения будесонидом (Энтокорт ЕС 9 мг). Хотя в исследованиях не было возможности сравнить эти препараты с плацебо или препаратом Кортимент, они были включены в качестве контрольного сравнения. Авторы исследования представили сетевой метаанализ сравнения препарата Кортимент

9 мг с другими лекарственными средствами для индукции полной клинической ремиссии у пациентов с активным ЯК от легкой до умеренной степени тяжести. Кортимент был связан со статистически значимым улучшением в индукции полной клинической ремиссии по сравнению с плацебо и высокими дозами месалазина [25, 26].

В 2015 г. опубликованы данные пяти клинических исследований, в том числе двойных слепых, рандомизированных и открытых исследований, которые показали, что частота побочных эффектов была одинаковой для будесонида MMX (Кортимент) 9 мг и 6 мг (54,5% и 60,6% соответственно) и плацебо (50,5%) у пациентов с легким и умеренным течением ЯК. Кроме того, открытые исследования показали меньшую частоту побочных эффектов с будесонидом MMX (3 мг или 9 мг) по сравнению с плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами в этих исследованиях регистрировали головную боль, тошноту и инфекции мочевыводящих путей, демонстрирующие, что топические кортикостероиды второго поколения не только имеют меньше побочных эффектов, но и эти эффекты менее серьезны по сравнению с побочными эффектами системных глюкокортикостероидов [27].

М. Е. Sherlock и соавт. провели поиск в MEDLINE, EMBASE, CENTRAL и в специализированном регистре Cochrane IBD Group с момента его создания до апреля 2015 г. и выбрали шесть исследований с участием 1808 человек, страдающих ЯК. В четырех исследованиях сравнивался будесонид MMX (Кортимент) с плацебо, в одном небольшом пилотном исследовании изучалась клиническая ремиссия на четвертой неделе, а затем следовали три крупных исследования, в которых оценивались комбинированная клиническая и эндоскопическая ремиссия на восьмой неделе. Данные исследования подтвердили использование перорального приема будесонида MMX в дневной дозе 9 мг для индукции ремиссии при активном ЯК, особенно у пациентов с левосторонним колитом. Будесонид MMX 9 мг в день был эффективен для индукции ремиссии при наличии или отсутствии одновременной терапии 5-АСК. Кроме того, будесонид MMX был безопасным и не приводил к значительному ухудшению функции надпочечников по сравнению с плацебо [28].

В нескольких исследованиях оценивалось использование пероральных составов будесонида MMX в качестве поддерживающей терапии у пациентов с БК, и он обеспечил поддержку долгосрочной (≥ 1 года) ремиссии заболевания. Будесонид MMX (Кортимент) может также предложить фармакоэкономические преимущества, потенциально повышая приверженность к лечению с помощью дозирования один раз в день и снижая риск возникновения побочных эффектов по сравнению с обычными оральными кортикостероидами [29].

Обзор W. J. Sandborn, S. Travis с соавт. (2014 г.) плацебо-контролируемого исследования показал, что более высокая доля пациентов с ЯК легкой и умеренной активности, получавших будесонид MMX (Кортимент) (9 мг), достигла клинической ремиссии и разрешения симптомов по сравнению с плацебо. Напротив, более низкие дозы будесонида MMX (6 мг) и месалазина (2,4 г/сут) не улучшили существенно ни один из параметров заболевания. Кроме того, более высокая доза будесонида MMX была эффективной в индукции ремиссии у пациентов с легкой и умеренной формами ЯК, которые не достигли ремиссии при лечении месалазином или сульфасалазином [30]. В настоящее время врачи назначают будесонид MMX пациентам с ЯК, которые не реагируют на традиционную поддерживающую терапию до лечения азатиоприном/6-меркаптопурином [31].

D. T. Rubin и соавт. (2017) провели рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование, в котором оценили эффективность и безопасность будесонида MMX (Кортимент) для индукции ремиссии ЯК (индекс активности ЯК ≥ 4 и ≤ 10) у 510 взрослых пациентов, которые принимали будесонид MMX 9 мг один раз в день или плацебо в течение 8 недель. Пациенты продолжали базовое лечение пероральным месалазином $\geq 2,4$ г/день. Будесонид MMX оказался безопасным и эффективным для индукции клинической и эндоскопической ремиссии при ЯК легкой и средней степени, резистентном к пероральной терапии месалазином [32].

Мы в своей повседневной практике широко применяем Кортимент как у пациентов с болезнью Крона толстой кишки, так и у пациентов, страдающих язвенным колитом. Относительная безопасность препарата позволяет назначать его в ситуациях, когда, несмотря на потребность в стероидах, системные глюкокортикостероидные препараты крайне нежелательны. Представляем вниманию тактику ведения пациента 1983 г. р., социально благополучного, без вредных привычек молодого человека с высшим образованием. Из анамнеза болезни известно, что в 2014 г. выставлен диагноз сахарного диабета 1 типа, инсулинозависимый, средней степени тяжести. В 2015 г. — дебют язвенного колита с тотальным поражением толстой кишки, потребовавшего госпитализации и назначения внутривенного преднизолона. Поддерживающая терапия — месалазин таблетированный 3,0 г/сут и ректально два раза в неделю по 4,0 г. В течение следующих 10 месяцев наблюдалась клинко-эндоскопическая ремиссия, однако в течение этого периода выявили трудно корригируемые уровни глюкозы крови. Через 10 месяцев обострение ЯК — 8 баллов по индексу Мейо. Учитывая сопутствующую патологию, риск развития инсулинорезистентности при назначении системных стероидов, решено назначить Кортимент 9 мг/сут, согласно инструкции, с постепенной отменой и азатиоприн в дозе 2 мг/кг. Препараты месалазина пациент продолжал принимать в прежних дозах. Получен положительный ответ на лечение, клинко-эндоскопическая ремиссия в течение 8,5 месяцев, стабилизация состояния по течению диабета. Однако весной 2018 г. случилось очередное обострение, расцененное как 8 баллов по индексу Мейо. К лечению назначен Кортимент 9 мг/сут и начат индукционный курс биологической терапии (Ремикейд) с выраженным положительным ответом. В настоящее время пациент чувствует себя хорошо, уровень глюкозы крови нормализовался, со слов пациента — снизилась дозировка

инсулина. В приведенном случае, с нашей точки зрения, назначение топического стероидного препарата позволило минимизировать риски применения системных стероидов у пациента с сопутствующей тяжелой патологией. Назначение препарата Кортимент перед биологической терапией и в период индукционного курса послужило своеобразным «мостиком» для достижения ремиссии.

Таким образом, при выборе лечения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника лечащий врач принимает во внимание клинические симптомы, течение и тяжесть заболевания, а также наличие и характер осложнений. ВЗК — хронические заболевания, контроль которых в большинстве случаев возможен. Препараты Пентаса и Кортимент оказывают доказанную эффективность для достижения ремиссии и ее поддержания у пациентов с ВЗК в реальной клинической практике.

Литература

1. Shanahan F. The gut microbiota — a clinical perspective on lessons learned // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 9: 609–614.
2. Molodecky N. A., Soon I. S., Rabi D. M., Ghali W. A., Ferris M., Chernoff G., Benchimol E. I., Panaccione R., Ghosh S., Barkema H. W., Kaplan G. G. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review // *Gastroenterology*. 2012; 142 (1): 46–54. e42; quiz e30.
3. Burisch J., Pedersen N., Cukovic-Cavka S. et al. East–West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort // *Gut*. 2013; 0: 1–10. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304636.
4. Князев О. В., Шкурко Т. В., Фадеева Н. А., Бакулин И. Г., Бордин Д. С. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 3: 4–12.
5. Miner P., Hanauer S., Robinson M., Schwartz J., Arora S. Safety and efficacy of controlled-release mesalamine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Pentasa UC Maintenance Study Group // *Dig Dis Sci*. 1995; 40 (2): 296–304.
6. Vecchi M., Meucci G., Gionchetti P., Beltrami M., Di Maurizio P., Beretta L., Ganio E., Usai P., Campieri M., Fornaciari G., DeFranchis R. Oral versus combination mesalazine therapy in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized multicentre study // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2001; 15 (2): 251–256.
7. Bokemeyer B., Hommes D., Gill I., Broberg P., Dignass A. Mesalazine in left-sided ulcerative colitis: efficacy analyses from the PODIUM trial on maintenance of remission and mucosal healing // *J Crohns Colitis*. 2012; 6 (4): 476–482.
8. Flourié, Hagège B., Tucut H., Maetz G., Hébuterne D., Dewit X., Olivier [UCL], Aoucheta D. et al. Randomised clinical trial: once- vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2013; 37 (8): 767–775.
9. Proberta C. S. J., Dignass A. U., Lindgren S., Pool M. O., Marteau P. Combined oral and rectal mesalazine for the treatment of mild-to-moderately active ulcerative colitis: Rapid symptom resolution and improvements in quality of life. Author links openoverlay panel // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014; 8 (3): 200–207.
10. Takeshima F., Matsumura M., Makiyama K. et al. Efficacy of long-term 4.0 g/day mesalazine (Pentasa) for maintenance therapy in ulcerative colitis // *Med Sci Monit*. 2014; 20: 1314–1318.
11. Nagahori M., Kochi S., Hanai H., Yamamoto, Nakamura S., Omuro S., Watanabe M., Hibi T. Real life results in using 5-ASA-for maintaining mild to moderate UC patients in Japan, a multi-center study, OPTIMUM Study // *BMC Gastroenterol*. 2017; 17: 47.
12. Yagisawa K., Kobayashi T., Ozaki R., Okabayashi S., Toyonaga T., Miura M., Hayashida M., Saito E., Nakano M., Matsubara H., Hisamatsu T., Hibi T. Randomized, crossover questionnaire survey of acceptabilities of controlled-release mesalazine tablets and granules in ulcerative colitis patients // *Intest Res*. 2018. Dec 14. DOI: 10.5217/ir.2018.00078.
13. Hanauer S. B., Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2 (5): 379–388.
14. Щукина О. Б., Кондрашина Э. А., Вепрева Е. Г., Харитонов А. Г., Барановский А. Ю. Влияние базисной терапии на клинические исходы болезни Крона // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26 (2): 112–119.
15. Gomollón F., Dignass A., Annesse V., Tilg H., van Assche G., J. O. Lindsay, Peyrin-Biroulet L., Garret J., Daperno M., Kucharzik T. et al. // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017, 1 January, vol. 11, Issue 1, p. 3–25. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>.
16. Corrado Brignola et al., Mesalamine in the Prevention of Endoscopic Recurrence After Intestinal Resection for Crohn's Disease / *Gastroenterology* 1995; 108: 345–349.
17. Ngyuen G. C. et al. Summary of Recommendations of the AGA. Clinical Guidelines for the Management of Crohn's Disease After Surgical Resection AGA // *Gastroenterology*. 2017; 152: 271–275.
18. Головенко А. О., Халиф И. Л., Головенко О. В. Профилактика послеоперационных рецидивов болезни Крона // *Колопроктология*. 2012; 4: 40–48.
19. Ardizzone S, et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's Disease / *Gastroenterology* 2004; 127(3): 730–740.
20. Григорьев Е. Г., Чашкова Е. Ю., Капорский В. И., Гельфанд С. А., Шедоева Л. Р., Чхенкели Л. Г. Многоэтапное хирургическое лечение пациента с осложненной формой болезни Крона // *Колопроктология*. 2014; № 1 (47): 37–42.

21. Weisshof R., Jurdi K. E., Zmeter N., Rubin D. T. Emerging Therapies for Inflammatory Bowel Disease // *Adv Ther.* 2018; 35 (11): 1746–1762.
22. Prantera C., Viscido A., Biancone L., Francavilla A., Giglio L., Campieri M. A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMx // *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11: 421–427.
23. Fiorino G., Fries W., de La Rue S. A., Malesci A. C., Repici A., Danese S. New drug delivery systems in inflammatory bowel disease: MMX™ and tailored delivery to the gut // *Curr Med Chem.* 2010; 17: 1851–1857.
24. 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; 61: 31–38.
25. Lichtenstein G. R. Budesonide multi-matrix for the treatment of patients with Ulcerative Colitis // *Dig Dis Sci.* 2016; 61: 358–370.
26. Huang M., Yeung P., Ballard E. D. Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study // *Gastroenterology.* 2012; 143: 1218–1226.
27. Travis S. P. L., Danese S., Kupcinskas L., Alexeeva O., D'Haens G., Gibson P. R., Moro L., Jones R., Ballard E. D., Masure J., Rossini M., Sandborn W. J. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study // *Gut.* 2014, Mar; 63 (3): 433–441.
28. Lichtenstein G. R., Travis S., Danese S., D'Haens G., Moro L., Jones R., Huang M., Ballard E. D., Bagin R., Hardiman Y. et al. Budesonide MMX for the Induction of Remission of Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Pooled Safety Analysis // *J Crohns Colitis.* 2015; 9: 738–746.
29. Sherlock M. E., MacDonald J. K., Griffiths A. M., Steinhart A. H., Seow C. H. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2015, Oct 26; (10): CD007698.
30. Sandborn W. J., Travis S., Moro L., Jones R., Gaultier T., Bagin R., Danese S., Siegel C. A., Peyrin-Biroulet L. Review article: integrating budesonide-MMX into treatment algorithms for mild-to-moderate ulcerative colitis // *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39: 1095–1103.
31. Dubois-Camacho K., Ottum P. A., Franco-Muñoz D., De la Fuente M., Torres-Riquelme A., Díaz-Jiménez D., Olivares-Morales M., Astudillo G., Quera R., Hermoso M. A. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology // *World J Gastroenterol.* 2017, Sep 28; 23 (36): 6628–6638.
32. Rubin D. T., Cohen R. D., Sandborn W. J., Lichtenstein G. R., Axler J., Riddell R. H., Zhu C., Barrett A. C., Bortey E., Forbes W. P. Budesonide Multimatrix Is Efficacious for Mesalamine-refractory, Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Randomised, Placebo-controlled Trial // *J Crohns Colitis.* 2017 Jul; 11 (7): 785–791.

Е. Ю. Плотникова*¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. Ю. Чашкова**, кандидат медицинских наук

* **ГБОУ ВПО КемГМУ Минздрава России, Кемерово**

** **ФГБНУ ИНЦХТ, Иркутск**

¹ Контактная информация: eka-pl@rambler.ru

DOI: 10.26295/OS.2019.62.53.002

Некоторые аспекты лечения воспалительных заболеваний кишечника/ Е. Ю. Плотникова, Е. Ю. Чашкова

Для цитирования: Лечащий врач № 8/2019; Номера страниц в выпуске: 14-21

Теги: желудочно-кишечный тракт, воспаление, осложнения