

Возможности использования современных препаратов 5-аминосалициловой кислоты в лечении и профилактике язвенного колита

О.Н. Минушкин¹, А.Ф. Бабаян²

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

² Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова, Москва

The possibility of using 5-aminosalicylic acid modern drugs in the treatment and prevention of ulcerative colitis

H.E. Minushkin, A.F. Babayan

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow,

² Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov, Moscow

Аннотация

В предложенной статье приводятся информация о распространенности язвенного колита и данные о сложностях его лечения. Анализируются результаты лечения 25 больных с использованием нового современного препарата Мезавант, особенностью которого является пролонгированность освобождения действующего начала по всей длине толстой кишки. Лечение сравнительное (с «привычным» подходом) – контрольную группу составили также 25 человек. Результаты лечения не уступили результатам «контрольной» группы, но превзошли по удобству лечения и приверженности больных к лечению.

Ключевые слова: язвенный колит, лечение, Мезавант.

Abstract

The proposed article provides information on the prevalence of UC and data on the difficulties of its treatment. The results of treatment of 25 patients with the use of a new modern drug Mezavant are analyzed, the feature of which is the prolongation of the release of the active principle along the entire length of the colon. The treatment is comparative (with the "usual" approach) - the control group was also 25 people. The results of the treatment did not yield to the results of the "control" group, but surpassed in terms of convenience of treatment and patient adherence to treatment.

Key words: ulcerative colitis, treatment, Mesavant.

Ссылка для цитирования: Минушкин О.Н., Бабаян А.Ф. Возможности использования современных препаратов 5-аминосалициловой кислоты язвенного колита. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 22-29.

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки с обязательным вовлечением прямой кишки. Воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой, за исключением острого сверхтяжелого (фульминантного) колита, когда воспаление носит диффузный характер [1, 2].

Говоря о лечении, нельзя не остановиться на данных эпидемиологии, при этом заболеваемость в экономически развитых странах составляет 30 человек на 100 000 населения; возрастной пик составляет 20-40 лет; у 50% больных болезнь рецидивирует, у 25% больных ремиссию удается сохранить (3-7 лет); 20% больных переносят колэктомия (в течение 10 лет болезни).

Выбор лечения в мент течения болезни (хирургическое, консервативное) определяется:

- тяжестью атаки;
- протяженностью поражения толстой кишки;
- наличием внекишечных проявлений;
- длительностью заболевания;
- эффективностью и безопасностью предшествующего лечения;
- риском развития и наличием осложнений болезни.

Тактика проведения консервативного лечения определяется следующими положениями:

1. Консервативное лечение эффективными дозами (выбранного препарата, комбинацией препаратов) проводится до стадии ремиссии.
2. По получении ремиссии пациент переводится на поддерживающее лечение (которое проводится минимально эффективными дозами) для пролонгации (сохранения) ремиссии.

3. По-прежнему основной группой препаратов для лечения легких и среднетяжелых форм ЯК остаются препараты 5-АСК, основной механизм действия которых обусловлен.

- ингибированием медиаторов воспаления (производные арахидоновой кислоты; провоспалительные цитокины);

- стимулированием выработки простагландинов

Наиболее современными формами препаратов 5-АСК считаются препараты с пролонгированным освобождением действующего начала и равномерным распределением его по кишке.

Наиболее приемлемой (и эффективной) стратегией лечения (до появления препарата Мезавант) являлась стратегия комбинированного введения препарата внутрь и ректально.

Подводя итоги этой части настоящего исследова-

ния, следует признать, что выбор препарата, его доз и продолжительности лечения до получения стойкой ремиссии зависит: от протяженности поражения кишки и тяжести атаки заболевания. Протяженность поражения определяется Монреальской классификацией [3] (табл. 1), а тяжесть атаки определяется критериями оценки тяжести обострения ЯК, рекомендованными Российской группой по изучению воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [1] (табл. 2).

Эти критерии соответствуют интенсивности клинико-лабораторных симптомов, согласно которым выделяют: легкую, среднетяжелую и тяжелую степени выраженности обострения ЯК. С одинаковым успехом в отечественных исследованиях используется оценка тяжести атаки и по индексу активности ЯК (по индексу Мейо) [1], при этом шкала оценки состояния слизистой оболочки позволяет определить и 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.

Рассмотрев основные данные, посвященные язвенному колиту, следует признать, что приоритетным направлением лечения ЯК остается кон-

Таблица 1

Монреальская классификация ЯК по протяженности поражения

Классификация	Протяженность
Проктит	Поражение ограничено прямой кишкой
Левосторонний колит	Поражение распространяется до левого изгиба толстой кишки (включая проктосигмоидит)
Тотальный колит	Поражение распространяется проксимальнее левого изгиба толстой кишки (включая субтотальный колит, а также тотальный ЯК с ретроградным илеитом)

Таблица 2

Критерии оценки тяжести (клинической активности) обострения ЯК (рекомендации Российской группы по изучению ВЗК) [1]

Критерии оценки	Степень тяжести (активности)		
	легкая (низкая)	средняя (умеренная)	тяжелая (высокая)
Средняя частота стула/сутки за последние 3 дня	Менее 4	4-6	7 и более
Боль в животе	Отсутствует или незначительная	Умеренная	Сильная
Лихорадка, °С	Отсутствует	< 38	> 38
Тахикардия, уд/мин	Отсутствует	< 90	> 90
Снижение массы тела, %	Отсутствует	< 5	5 и более
Гемоглобин, г/л	> 100	90-100	< 90
СОЭ, мм/ч	Норма	< 30	> 30
Лейкоз	Отсутствует	Умеренный	Высокий с изменением формулы
СРБ, г/л	Норма	< 10	> 10
Гипопротеинемия	Отсутствует	Незначительная	Выраженная
Внекишечные проявления (любые)	Нет	Есть	Есть
Кишечные осложнения (любые)	Нет	Есть	Есть

сервативная терапия, от которой зависят интенсивность прогрессирования, тяжесть атак, длительность ремиссии, осложнения и показания к хирургическому лечению. В последние годы благодаря появлению новых препаратов с инновационным способом доставки действующего вещества в пораженную зону начинают меняться многие устойчивые положения, в том числе и тактические. В поисках максимального терапевтического эффекта препараты месалазина непрерывно совершенствовались, появились новые лекарственные формы, обеспечивающие постоянный рост эффективности лечения ЯК [4]. Наиболее современными счита-

ются формы с пролонгированным высвобождением месалазина. К этому группе относятся: Пентаса (таблетки и гранулы), Салофальк (гранулы), Мезавант (таблетки).

Наибольший интерес на сегодняшний день представляет препарат Мезавант (таблетки), который обеспечивает эффект адгезии (прикрепления 5-АСК к стенке толстой кишки) в очагах поражения. Этот эффект обеспечивается ММХ системой доставки (мультиматричной). Эта система включает:

1. Полимерную рН-зависимую оболочку, устойчивую к среде желудка, которая разрушается при $pH \geq 6,8$, т.е. в терминальном отделе подвздошной кишки.

2. Гидрофильную матрицу, которая при взаимодействии с кишечным содержимым формирует гелеобразную массу, обеспечивающую медленное равномерное высвобождение месалазина (рис. 1).

3. Липофильную матрицу, обеспечивающую адгезию месалазина к слизистой оболочке толстой кишки (длительность воздействия) и по всей кишке (рис. 2).

Характеризуя препарат Мезавант, следует констатировать, что лечение препаратом обеспечивает проходные без потерь через кислую среду желудка, по месту освобождения действующего начала в толстой кишке и равномерность распределения на всем ее протяжении, включая прямую кишку. Препарат принимается 1 раз в сутки в дозе 1200–4800 мг, что обеспечивает лучшую приверженность пациента к лечению не только в период лечения острой атаки, но и в поддерживающем лечении.

Результаты Российских исследований

А) Характеристика больных

1-я группа (основная) — 25 больных, материалы исследования которых опубликованы разными авторами:

рис 1.

МЕЗАВАНТ: ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ МЕСАЛАЗИНА – СИСТЕМА ММХ®



1. Устойчивая к среде желудка полимерная оболочка начинает растворяться при $pH \geq 6,8$ в терминальных отделах подвздошной кишки!



2. Гидрофильная матрица при взаимодействии с кишечным содержимым формирует вязкую гелеобразную массу, обеспечивающую равномерное распределение месалазина на всем протяжении толстой кишки!



3. Липофильная матрица обеспечивает адгезию месалазина к слизистой кишечника, поддерживая высокую концентрацию 5-АСК на всем протяжении толстой кишки!

Адгезия к слизистой!

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота
ММХ® (мультиматричная система) – зарегистрированная торговая марка Cosmo Technologies Limited
© 2011-2018, RU LP-001297 от 28.11.2011
<http://www.orto.rosminzdraz.ru>
1. Tenjarla S, Abinusawa A. Adv Ther. 2011;28:62–72. 2. Tenjarla S, et al. Adv Ther. 2007;24:826–840. 3. Brunner M, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:395–402. 4. Беловцова Е. А., Никитина Н. В., Подкова О. М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. // Фарматека. - № 2 — 2013.

рис 2.

ММХ® ОБЕСПЕЧИВАЕТ РАВНОМЕРНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МЕСАЛАЗИНА НА ВСЁМ ПРОТЯЖЕНИИ ТОЛСТОЙ КИШКИ





Гамма-сцинтиграфия 1 таблетки Мезаванта 1,2 г.

Мезавант поддерживает высокую концентрацию 5-АСК на всем протяжении толстой кишки, включая прямую

Результаты исследования:

- Спустя 330 минут: высвобождение вещества в восходящей или в поперечно ободочной кишке.
- Спустя 390 и 450 минут: «хвост» радиоактивности за таблеткой вследствие постепенного высвобождения вещества из отдельных частиц системы, в результате чего месалазин распределяется по всей кишке.

ММХ® (мультиматричная система) – зарегистрированная торговая марка Cosmo Technologies Limited.
Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Мезавант от 26.11.2018, РУ LP-001297 от 28.11.2011
<http://www.orto.rosminzdraz.ru>
Brunner et al. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:395–402. 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота



Чтобы ЯК* не мешал

- ММХ® СИСТЕМА ДОСТАВКИ МЕСАЛАЗИНА**
равномерное распределение и адгезия месалазина на всем протяжении толстой кишки, включая прямую^{1,2}
- ДЛИТЕЛЬНАЯ РЕМИССИЯ**
9 из 10 пациентов в ремиссии в течение года³
- УДОБНЫЙ ПРИЕМ 1 РАЗ В СУТКИ**
2-4 таблетки однократно⁴
- ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП И ОНЛС**
с 1 января 2018 года⁵



ОДИН РАЗ В СУТКИ
МЕЗАВАНТ
месалазин ММХ® 1200мг
таблетки пролонгированного действия

* ЯК – язвенный колит

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 мг. Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительное кишечное средство. Код АТХ: A07EC02. Фармакологические свойства Месалазин – это производное 5-аминосалициловой кислоты. Показания к применению: Индукция ремиссии по клиническим и эндоскопическим показателям у пациентов со слабым или умеренно выраженным язвенным колитом. Поддержание ремиссии у пациентов с язвенным колитом. Противопоказания: Гиперчувствительность к салицилатам (включая месалазин) или любому вспомогательному компоненту препарата. Тяжелая почечная недостаточность (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. Сопутствующие поражения кожи, такие как атопический дерматит и атопическая экзема, которые предрасполагают к более тяжелым реакциям фотосенсибилизации. Органическая или функциональная обструкция верхних отделов желудочно-кишечного тракта может замедлить начало действия препарата. Беременность: 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. Дети и подростки до 18 лет: Из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности препарат Мезавант не рекомендуется применять у детей младше 18 лет. Побочное действие. Нарушения со стороны иммунной системы часто: гиперчувствительность (включая сыпь, зуд, крапивницу и отек лица) Нарушения со стороны нервной системы часто: головная боль Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта часто: вздутие живота, боль в животе, колит, диарея, диспепсия, рвота, метеоризм, тошнота Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей часто: изменения показателей функциональных проб печени (например, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубин) Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани часто: артралгия, боль в спине Общие расстройства и нарушения в месте введения часто: астения, слабость, повышение температуры тела Повышение внутричерепного давления При применении месалазина были зарегистрированы случаи повышения внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва (идиопатическая внутричерепная гипертензия или доброкачественная внутричерепная гипертензия). При развитии этого синдрома, по возможности, прием месалазина необходимо прекратить. Сахарный почечный диабет При применении месалазина были отмечены случаи развития сахарного почечного диабета. 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, повышенное потоотделение, гипervентиляцию, рвоту и диарею. Тяжелая интоксикация может приводить к нарушению электролитного баланса и рН крови, гипертермии и обезвоживанию. 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 6-меркаптопорином, так как это может повысить риск нарушения клеточного состава крови. Особые указания. Почечная или печеночная недостаточность. У пациентов с нарушением функции почек необходимо учитывать соотношение пользы и риска терапии месалазином, и препарат следует применять с осторожностью. Всем пациентам рекомендуется пройти исследование функции почек перед началом лечения и, затем повторять его периодически в ходе лечения. Препарат Мезавант следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью. Тем не менее, при лечении пациентов с аллергией и сульфасалазин следует соблюдать осторожность. Реакции гиперчувствительности со стороны сердца. Следует с осторожностью назначать этот препарат пациентам с заболеваниями, предрасполагающими к развитию миокардита или перикардита. При подозрении на развитие синдрома острой непереносимости следует немедленно отменить препарат, содержащий месалазин. Органическая или функциональная непроходимость верхних отделов желудочно-кишечного тракта может замедлить развитие эффекта препарата. У пациентов с такими заболеваниями кожи как атопический дерматит и атопическая экзема были отмечены более тяжелые реакции фотосенсибилизации. Взаимодействие с результатами лабораторных тестов. Применение месалазина может приводить к ложному результату анализа, показывающему повышенное содержание нормтамина в моче. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Однако пациенты должны быть предупреждены о возможности развития головноунытия и сонливости на фоне применения препарата. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности. Условия отпуска. Отпускают по рецепту. Организация, уполномоченная владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя: ООО «Шайер Биотех Рус», Российская Федерация 119021, г. Москва, ул. Тимур Фрунзе, д. 11, стр. 1, этаж 6, пом. I, ком. 8; 12 Тел.: +7 (495) 787-04-77 Факс: +7 (495) 787-04-78 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.4) от 18.12.2018 на основании ИМП от 26.11.2018

1. Brunner M, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:395-402.2. Шапнина М.В., Халиф ИЛ. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования. \ \ Медицинский совет. - № 15 - 2017.3. Hammi MA et al. GutM 2008; 57(7): 893-902.4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Мезавант от 26.11.2018, РУ ЛП-001297 от 28.11.2011 <http://www.gifs.rosmindzdrav.ru/> 5. Распоряжение от 23 октября 2017 года №2323-р. <http://government.ru/docs/29758/> 6. Tenjarla S, et al. Adv Ther. 2011;28:62-72.7. Tenjarla S, et al. Adv Ther. 2007;24:826-840. 8. Renata DInca et al., World J Gastroenterol 2013 September 14; 19(34): 5665-5670. 5-АСН – 5-аминосалициловая кислота, ООО «Шайер Биотех Рус», 119034 г. Москва, ул. Тимур Фрунзе, д.11, стр.1. Телефон: +7 495 787 04 77. Факс: +7 495 787 04 78 www.takeda.com Шйер теперь часть биофармацевтической компании Takeda. Материал предназначен только для медицинских работников.

- Мишушкин О.Н. и др. (Медицинский совет №14, 2016 г.);
- Князев О.В. и др. (Терапия №1, 2017 г.);
- Щукина О.Б., Харитидис А.М. (Эффективная фармакотерапия №18, 2017 г.);
- Щукина О.Б. — отчет о конференции;
- Шифрин О.С. — отчет о конференции;
- Павлов П.В. (ж. Эффективная фармакотерапия №2, 2017 г.).

2-я группа (контрольная — группа сравнения) — 25 больных ЯК, получавших другие препараты 5-АСК в адекватных дозах.

Изученные группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, активности ЯК. Возраст больных составил от 23 до 54 лет (средний — $36,5 \pm 2,5$ года). Мужчин было 40%, женщин — 60%. 1-я группа получала Мезавант в суточной дозе 2400-4800 мг 1 раз в сутки. 2-я группа получала другие месалазины (Салофальк, Пентаса, Месакол) в адекватных суточных дозах в 2-3 приема и местно в виде микроклизм, суппозиториев. У всех больных имела среднетяжелая степень активности (по индексу Мейо [1]). Время наблюдения составило 52 нед.

Б) Результаты исследования

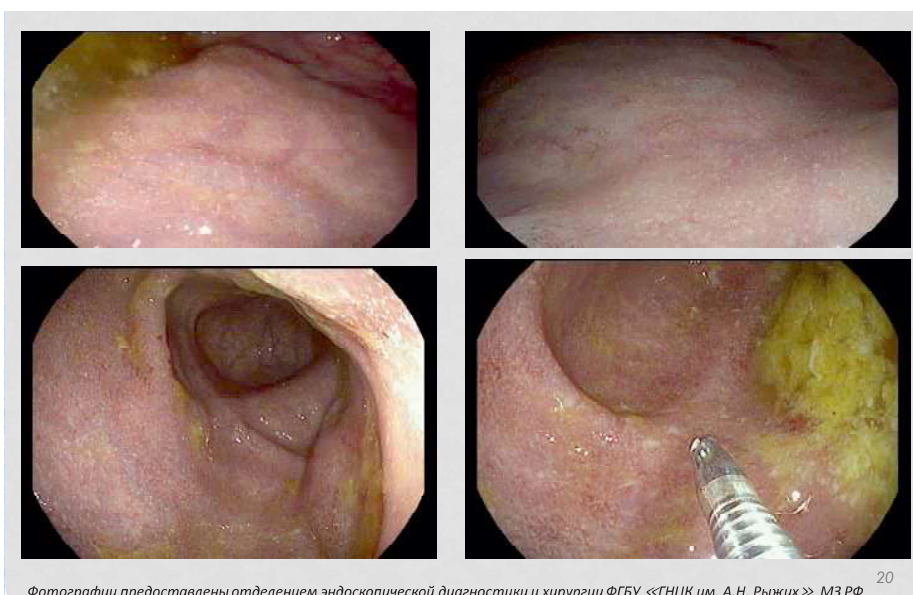
1-я группа (основная)

- Характер течения:
 - хроническое непрерывное — 7 (28%),
 - хроническое рецидивирующее — 18 (72%).
- Распространенность поражения:
 - левосторонний — 8 (32%),
 - тотальный — 17 (58%).
- Активность:
 - индекс Мейо (клинико-эндоскопический до начала терапии) — $8,1 \pm 0,96$,
 - С-реактивный белок (СРБ) — $21,7 \pm 5,8$ мг/л,
 - фекальный кальпротектин — $1190 \pm 468,2$ мг/г,
 - гемоглобин — $108,2 \pm 7,8$ г/л,
 - тромбоциты — $484,3 \pm 66,5 \cdot 10^9$ /л,
 - по эндоскопическим данным фиксировалась умеренная степень активности процесса.

Результаты лечения 1-й (основной) группы больных

Использованные тесты:

- 1) Ответ на терапию через 2 нед лечения.
- 2) Достижение и поддержание клинической ремиссии (стойкая ремиссия) на протяжении полугода и года от получения эффекта.
- 3) Эндоскопическая ремиссия оценивалась по критериям, представленным на рис. 3-7.
- 4) Отсутствие повторных госпитализаций по поводу обострения ЯК и колэктомии в течение года от начала лечения.
- 5) Клиническую ремиссию констатировали при исчезновении крови в стуле, снижении дефекаций до 3 и менее раз в сутки, стойком купировании болей и температуры тела.



Фотографии предоставлены отделением эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ 20

Рис. 3. Язвенный колит — минимальная степень активности.



Фотографии предоставлены отделением эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ

Рис. 4. Язвенный колит — эндоскопические проявления умеренной активности.



Рис. 5. Язвенный колит – эндоскопические проявления выраженной активности.

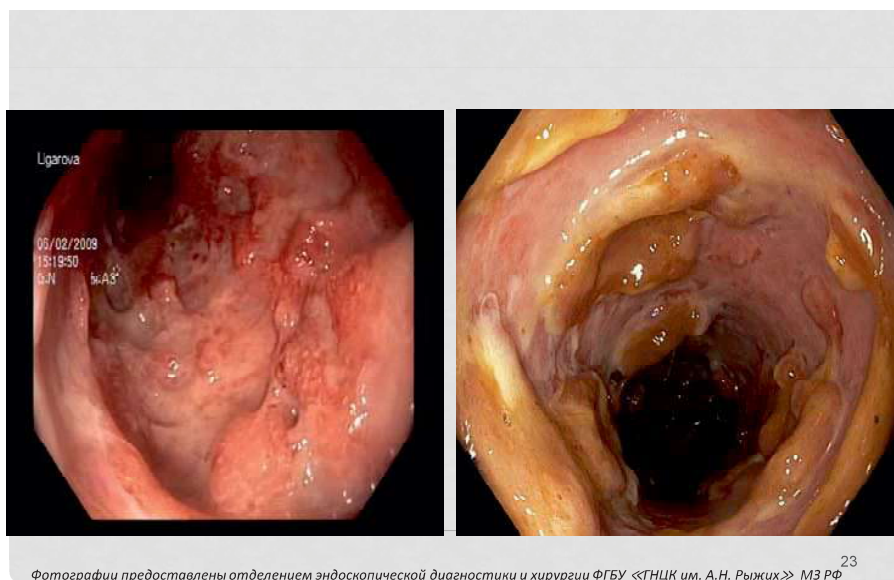


Рис. 6. Язвенный колит – эндоскопические проявления сверхтяжелой формы.

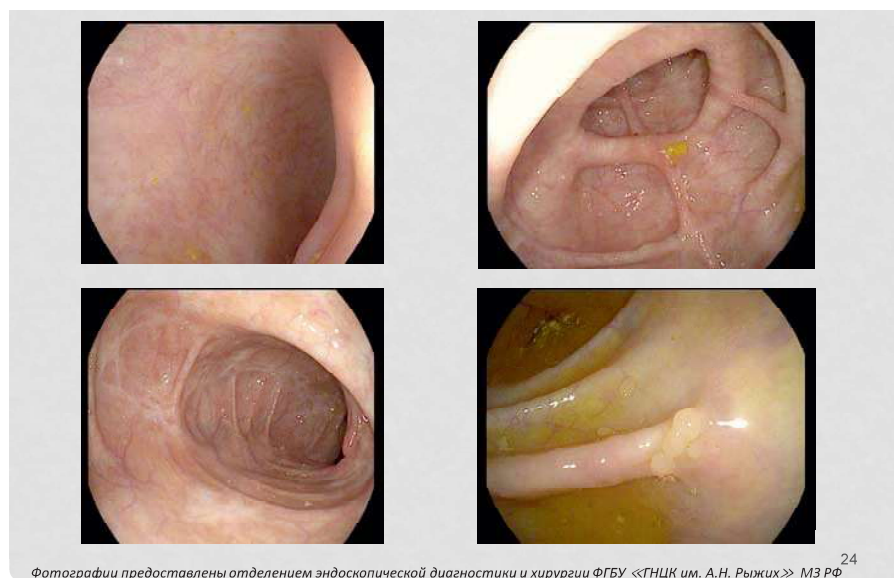


Рис. 6. Язвенный колит – эндоскопическая картина перенесенного ранее воспаления (эндоскопические проявления ремиссии).

б) По динамике лабораторно-инструментальных исследований.

2-я группа (сравнения) – 25 больных ЯК умеренной активности.

Характеристика:

Течение:

- хроническое непрерывное течение – 8 (32%),
- хроническое рецидивирующее течение – 17 (68%).

Распространенность:

- левосторонний – 7 (28%),
- тотальный – 18 (72%).

Активность:

- индекс Мейо – $8,2 \pm 0,31$,
- СРБ – $22,3 \pm 4,6$ мг/л,
- фекальный кальпротектин – $1100 \pm 496,2$ мг/л,
- гемоглобин (г/л) – $106,2 \pm 7,6$ г/л,
- тромбоциты – $483,4 \pm 60,5 \cdot 10^9$ /л,
- по эндоскопическим данным фиксировалась умеренная степень активности процесса.

В) Результаты лечения

- Среди больных 1-й группы через 2 нед лечения Мезавантом ответ на лечение не получен у 2 больных (8%). У 1 пациента сохранилась исходная симптоматика, и это дало основание увеличить дозу Мезаванта с 3,6 до 4,8 г. У второго больного интенсивность клинических проявлений увеличилась (стул, примесь крови), выросли лабораторные тесты воспаления (СРБ, фекальный кальпротектин); так как данный пациент получал максимальную дозу Мезаванта, ему, согласно российским и международным рекомендациям, были назначены глюкокортикостероиды. Остальным больным было продолжено лечение Мезавантом в той же суточной дозе (в виде монотерапии).

- Среди больных 2-й группы не ответили на лечение 3 пациента (12%), им доза месалазина была увеличена. Вся группа в целом продолжила лечение в тех

же дозах препаратов и сохранилась терапия микроклизмами (свечами).

Через 12 нед

- 1-я группа — у 16 больных (64%) достигнута клинико-эндоскопическая ремиссия.

- 2-я группа — у 15 больных (60%) достигнута клинико-эндоскопическая ремиссия.

При этом у больных обеих групп индекс Мейо снизился до $2,3 \pm 0,5$ балла, достоверно снизился уровень фекального кальпротектина, СРБ, повысился уровень гемоглобина (до возрастной нормы), фиксировалось снижение уровня тромбоцитов (что связано с прекращением кровопотери)

Через 26 нед

Клинико-эндоскопическая, лабораторная ремиссия достигнута у всех больных, и они были переведены на поддерживающее лечение с проведением клинико-лабораторного контроля каждые 3 мес. В последующем больные наблюдались в течение года (48 нед). За период наблюдения в обеих группах больных с достигнутой ремиссией не отмечено ни одного случая хирургического вмешательства, а также повторной госпитализации по поводу обострения заболевания. Имевшее место учащение стула (у отдельных больных) не носило стабильного характера и самостоятельно прекращалось с диетическими ограничениями. Прием Мезаванта хорошо переносился, побочные эффекты не зарегистрированы. Показано, что препарат Мезавант по показателю приверженности и удержания на терапии обладает преимуществом перед другими препаратами группы 5-АСК. Это же положение было установлено и другими исследованиями [5].

Таким образом, Мезавант, обеспечивая равномерное распределение действующего компонента по всей толстой кишке и адгезию к слизистой (в том числе и в прямой), обеспечивает очень важный компонент лечения — «использование его в форме монотерапии и его однократный прием», что очень важно и подчеркнуто всеми исследователями. А это в конечном итоге обеспечивает самое важное положение любой терапии — «приверженность».

Хотелось бы на этот счет привести клинический пример (Бабаян А.Ф. — научный центр им. А.С. Логинова).

Пациент С., 26 лет. В 22-летнем возрасте перенес 1-ю острую атаку ЯК, которая выражалась в частом (до 10 раз) стуле с примесью крови, повышении температуры тела до 39°C . За врачебной помощью не обращался (температура снизилась до субфебрильных цифр, стул оставался учащенным, сохранилась примесь крови, слизь; появилась и значительно нарастала слабость). Через месяц был го-

спитализован (Калининград), проведена колоноскопия. Эндоскопически и морфологически установлена левосторонняя форма поражения высокой степени активности. Атака была купирована Месаколом 1,6 г местно, гидрокортизоном в микроклизмах. В последующем больной был переведен на прием Месакола внутрь 1,2-1,6 г и местно в микроклизмах. По выписке из стационара больной сначала прекратил лечение микроклизмами, а затем и прием препаратов внутрь. При таком отношении к лечению ЯК принял непрерывную форму прогрессирования. В сентябре 2017 г. в биохимических анализах крови повысился уровень трансаминаз до 5-8 норм; проведена колоноскопия — установлена тотальная форма ЯК, осложненная аутоиммунным гепатитом, анемией; в октябре 2017 г. Установлена портальная гипертензия и констатирован цирроз печени. Больному проведено лечение ГКС в сочетании с препаратом урсодезоксиcholевой кислоты, из препаратов 5-АСК — Мезавант в суточной дозе 2,4 г в виде монотерапии. Больной аккуратно принимал препарат и при контрольном обследовании в ноябре 2018 г. (поддерживающая терапия продолжалась год) жалоб не предъявлял, стул оформленный 1-2 раза в сутки без патологических примесей, гемоглобин 133 г/л, лейкоциты $6,1 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 12 мм/ч, СРБ 3 мг/л, альбумин 35 г/л, фекальный кальпротектин 167 мкг/г. УЗИ — эхопризнаки воспаления толстой кишки не определяются. От проведения колоноскопии отказался.

Назначение препарата Мезавант в данном случае оказалось оправданным; больной продемонстрировал лучшую приверженность к лечению (по сравнению с предшествующими вариантами).

Обсуждение

Несмотря на то, что в настоящее время существует большое количество препаратов 5-АСК, многие из них имеют недостатки. Так, препараты с ранним высвобождением 5-АСК в тонкой кишке не создают достаточной концентрации действующего начала в толстой кишке. Другая группа препаратов (Пентаса, Месалазин-гранулы), создавая большую концентрацию в толстой кишке, не обеспечивает достаточную концентрацию 5-АСК в дистальных отделах, и только месалазин ММХ (препарат Мезавант) обеспечивает доставку действующего начала по всей кишке, вплоть до дистальных отделов (прямой кишки). Большинство исследований отмечает высокую эффективность препарата Мезавант для купирования обострения (при больших выборках) [6]. Приведенные нами данные подтверждают это положение (84% эффективность; в группе сравнения — 80%) и для поддерживающей терапии для сохранения ремиссии. Препарат безопасен в исполь-

зовании: побочные эффекты встречаются редко и не превышают осложнения при традиционном дозировании [6]. Наши данные подтверждают это положение. Многочисленные обзоры (касающиеся оценки приверженности к лечению) [6] заключают, что применение пероральных форм месалазина, в режиме 1 раз в сутки предпочтительно для пациентов. Доказано что, препарат Мезавант (месалазин ММХ) с режимом приема 1 раз в сутки по показанию приверженности к лечению превосходит препараты, применяемые 2 и более раз в сутки [6,7]. Наши исследования подтверждают это положение.

Заключение

Появление препаратов 5-АСК привело к изменению характера течения ЯК, значительно уменьшило количество больных, нуждающихся в хирургическом вмешательстве. Появление препаратов, создающих достаточную концентрацию действующего начала, изменило подходы к лечению больных, стала возможной монотерапия, что существенно улучшило приверженность больных к лечению, значительно облегчило проведение поддерживающей терапии и сохранение ремиссии заболевания.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. РГА. Москва, 2017 [Ivashkin VT, Shelygin YuA. and

al. *Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. RGA, Moscow. 2017. In Russian]*

2. Халифа И.Л., Шельгина Ю.А. Воспалительные заболевания кишечника: диагностика и лечение. 2017. Гиппократ; 116 с. [Khalifa IL, Shelygina Yu A. *Inflammatory bowel diseases: diagnosis and treatment. Hippocrates, 2017, 116 p.*]

3. Silverberg MS. et al. *Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can. J. Gastroenterol. 2005;19 (Suppl A):5-36.*

4. Князев О.В. и др. Эффективность терапии язвенного колита средней степени тяжести месалазином ММХ. *Терапия. 2017; 1: 150-158.* [Knyazev O.V. et al. *Efficacy of treatment of moderate ulcerative colitis with mesalazine ММХ. Therapy. 2017; 1: 150-158.*]

5. Lachaine J. et al. «Medication adherence and persistence in the treatment Canadian ulcerative colitis patients: analyses with the RAMQ database». *BMC gastroenterology. 2013; 13: 23.*

6. М.В. Шапина, И.Л. Халиф. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования. *Медицинский совет. 2017; 15: 2-7* [Shapin MV, Caliph IL. *The use of drugs 5-aminosalicylic acid for the treatment of ulcerative colitis in various dosing regimens. Medical advice. 2017; 15: 2-7. In Russian.*]

7. Е.А. Белоусова, Н.В. Никитина. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. *Фарматека. 2013; 2: 1-5* [Belousova EA, Nikitin NV. *Treatment of ulcerative colitis of mild and moderate course. Farmateka. 2013; 2: 1-5. In Russian.*]

Для корреспонденции/Corresponding author

Минушкин Олег Николаевич/Minushkin Oleg tantop@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует