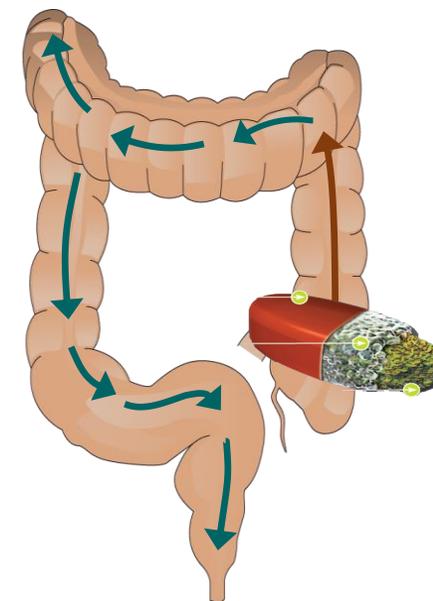


# Язвенный колит легкой и средней тяжести: умеем ли мы его правильно лечить?

О.П.Алексеева  
г.Нижний Новгород  
02.12.2020



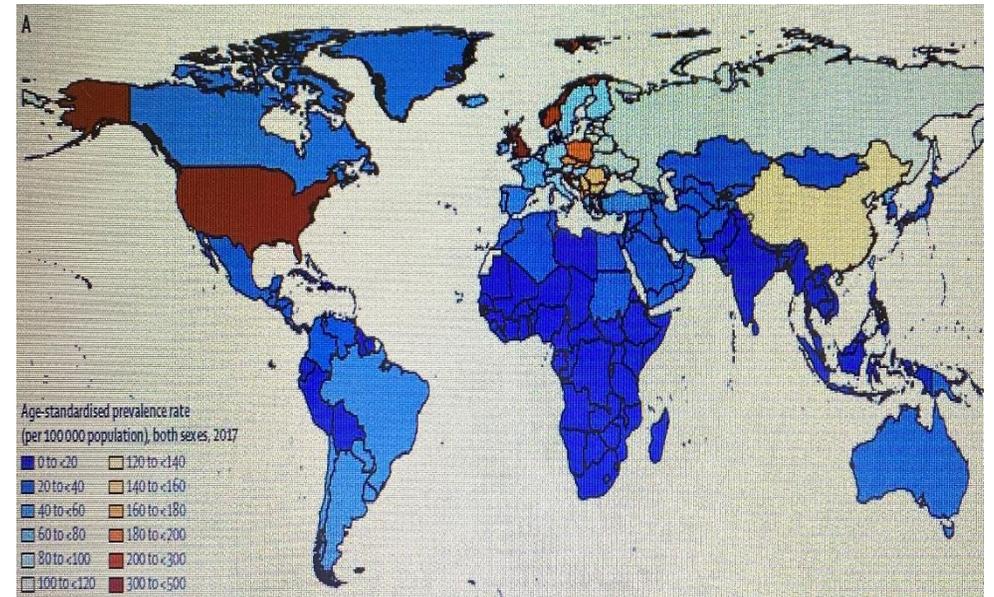
# Глобальное, региональное и национальное бремя воспалительных заболеваний кишечника в 195 странах и территориях, 1990–2017 гг. : систематический анализ

В 2017 году было **6·8 (6,6-7,3)** миллионов случаев ВЗК во всем мире. . Распространенность увеличена с **79·5 (75·9-83·5)** на 100 000 населения в 1990 г. До **84·3 (79·2-89·9)** на 100 000 населения в 2017.

в Северной Америке (**464** на 100 000 человек), за которой следует Великобритания (**449**·100 000).

Вануату имеет самый высокий стандартизированный по возрасту уровень смертности в мире: 2017 (**1·8 [0·8-3·2]** на 100 000 населения), самый низкий показатель был в Сингапуре (**0·08 [0·06-0·14]** на 100 000 населения).

**Удвоилось количество инвалидов по ВЗК**



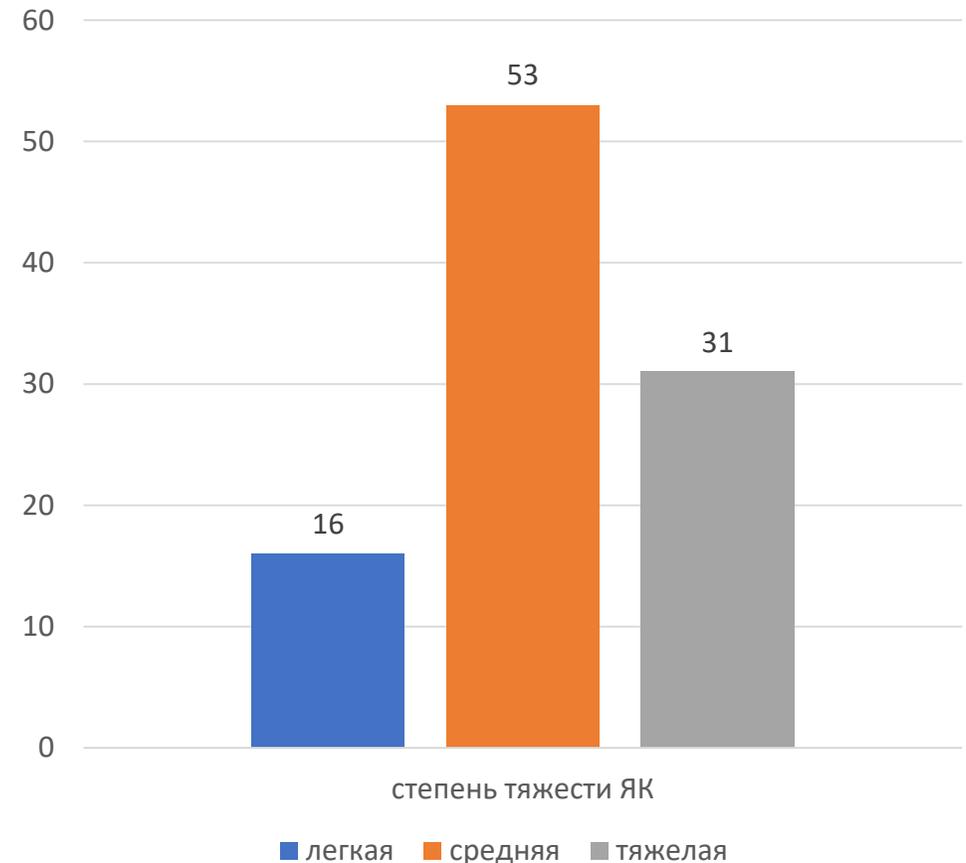
Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Lancet 2017; 390 (10114): 2769-2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0).

# Распределение пациентов с язвенным колитом по тяжести течения заболевания в исследовании ESCApe, %

Согласно данным ESCApe, в популяции больных преобладали среднетяжелые формы 53%. Доля больных с легким течением ЯК составила 16%, тяжелым - 31%

Больные легким и средним колитом в 90-100% получали препараты 5-АСК

Белоусова Е.А. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (5): 445–463. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463



# Распределение больных ЯК в зависимости от протяженности поражения толстой кишки

В ESCApe-2 частота левосторонних форм составила 34%, проктитом 11%, тотальным колитом – 55%

В Европейском проспективном исследовании Solberg I.C и соавт. у 40% больных левосторонним ЯК на протяжении жизни отмечается ретроградное распространение воспаления в толстой кишке (прогностические факторы: три и более обострения в год, начало болезни в молодом возрасте, КС-зависимость, **неадекватное и /или недостаточное лечение обострения и поддерживающей терапии**)

Белоусова Е.А. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (5): 445–463.  
doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463

Solberg I.C., Lygren I., Jahnsen J., Aadland E., Hoie O., Cvancarova M., et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). Scand J Gastroenterol 2009;44:431-440.

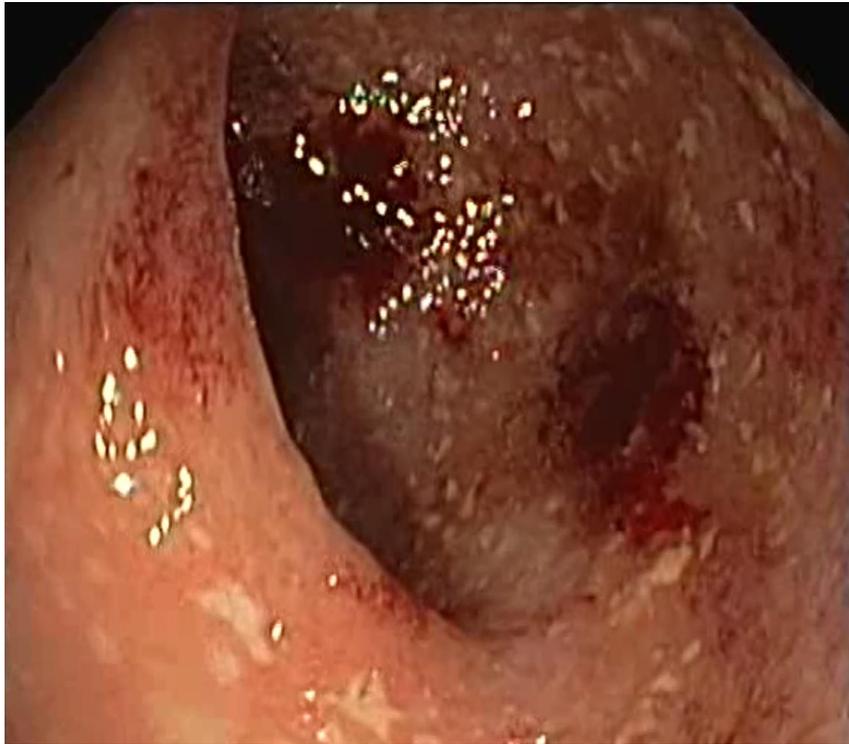
# Больная Е., 1995 г.р., преподаватель

- При обращении жалобы на частый жидкий стул 4-5 раз в сутки с кровью (прожилки крови), умеренные боли и вздутие живота.
- Заболела остро год назад, когда после нарушения диеты появился стул 6-7 раз в сутки с кровью (умеренное количество). При обследовании в инфекционной больнице кишечные инфекции исключены. После проведения сигмоидоскопии с биопсией поставлен диагноз язвенного колита, левостороннее поражение, средней тяжести. Базисное лечение проводилось препаратами 5-ASA: салофальк 3 г/с внутрь+ свечи 1г/с 6 недель. Достигнуто улучшение : частота стула 1 – 2 р/с и кишечное кровотечение 0. Поддерживающее лечение – месалазин внутрь 1,5 г/с + свечи 1 г/с 2 р/нед проводила в течение 6 мес. отменила самостоятельно в связи с хорошим самочувствием.

# Больная Е., 1995 г.р., преподаватель

- Ухудшение состояния отметила спустя 4 месяца после отмены лечения: появился частый стул с кровью, слабость.
- При обращении: Стул 4-5 раз/с, явная кровь в стуле, слабость,  $t^{\circ}$  тела N.
- Результаты обследования: ОАК: Ле  $6,3 \times 10^9$  /л; Эр  $3,5 \times 10^{12}$  /л; Hb 131 г/л; Тр  $298 \times 10^9$  /л; СОЭ 8 мм/ч, ОАМ – N, Б/х кровь: АлАт 16 Е/л; АсАт 19 Е/л, билирубин общий 16 мкмоль/л, глюкоза 4.4 ммоль/л; креатинин 77 мкмоль/л, СРБ 5,9 мг/л (N=0-10), общий белок 66,1 г/л, **сыв. железо 8,1 мкмоль/л** (8,9 – 30,4)
- Анализ кала на *Cl.dificile*, токсин А и В отр.
- Узи органов брюшной полости: без отклонения от нормальных показателей

# Больная Е., 1995 г.р., преподаватель результаты ФКС с биопсией



В прямой и до селезеночного изгиба толстой кишки отсутствие сосудистого рисунка, эрозии, выраженная контактная кровоточивость СО

## Гистология, заключение

Активный язвенный колит:  
Снижение популяции бокаловидных клеток, воспалительно-клеточный инфильтрат стромы умеренно-выраженный (лимфоциты, моноциты, гранулоциты, эозинофилы) Криптит.

# Больная Е., 1995 г.р., преподаватель

- Диагноз: Язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, первый рецидив, левостороннее поражение, средней тяжести.
- Оценка тяжести (полный индекс МАЙО: частота стула на 3-4 больше нормы (2); наличие прожилок крови в стуле (1), общее состояние (2), ЭИ (2). Индекс активности ЯК **7 баллов, соответствует средней тяжести**
- **Как будем лечить?**

# Тяжесть атаки согласно индексу активности ЯК (индекс Мейо)

Значение индекса	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	на 1–2/день больше обычной	На 3–4/день больше обычной	на 5 и более/день больше обычной
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма	Минимальная активность (1 балл по шкале Schroeder)	Умеренная активность (2 балла по шкале Schroeder)	Выраженная активность (3 балла по шкале Schroeder)
Общая оценка состояния врачом	Норма	Удовлетворительное состояние	Состояние средней тяжести	Тяжелое состояние
<p>Среднетяжелая и тяжелая атака констатируются при значении индекса (сумма оценок по 4 параметрам) от 6 и выше.</p> <p>Полный индекс Мейо 0-12, 4-5 легкая, 6-8 средняя, 9-10 тяжелая, 11-12 сверхтяжелая</p> <p>Частичный индекс Мейо 0-9</p>				

# Тяжесть атаки ЯК согласно критериям Truelove-Witts

Признаки	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Частота дефекаций с кровью	<4	4-6, если:	≥6, если:
Пульс	Нормальные значения	≤90 уд/мин	>90 уд/мин или
Температура		≤37,5°C	>37,5°C или
Гемоглобин		≥105 г/л	<105 г/л или
СОЭ		≤30 мм/ч	>30 мм/ч
Контактная ранимость слизистой оболочки толстой кишки	Нет	Есть	Есть эрозии и язвы

Truelove SC et al. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955;2:1041–8.

# Большая Е., 1995 г.р., преподаватель

- **Левосторонний и тотальный язвенный колит. Среднетяжелая атака**
- **Рекомендуется** пациентам при первой атаке или рецидиве назначение перорального месалазина\*\* **в максимальной терапевтической дозе** в соответствии с инструкциями к препаратам в комбинации с месалазином\*\* в клизмах 4 г/сут для достижения ремиссии
- **Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1).**
- *терапевтический ответ оценивается через 2 недели. При улучшении клинической симптоматики и положительной лабораторной динамике терапия продолжается до 6-8 недель.*

**Под клиническим ответом при ЯК** понимают уменьшение по сравнению с исходными основными клиническими симптомами заболевания (частоты дефекаций и количества крови в стуле)  $\geq 35\%$ ,

Клинические рекомендации по лечению Язвенного колита, 2020  
<http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/169>

D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.J., Geboes K., Hanauer S.B., Irvine E.J. et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(2):763–86. doi: 10.1053/j.gastro.2006.12.038.

# Больная Е., 1995 г.р., преподаватель

- Больной назначен **месалазин ММХ (Мезавант) 4,8 г/с – 4 табл.** утром во время приема пищи
- Состояние улучшилось в течение **2 недель**: стул 2-3 р/сутки (1) без крови(0). Клинический ответ достигнут. Продолжила лечение в той же дозе **до 8 нед.**
- **Оценка терапии через 8 недель** : стул 1-2 раза в сутки (1), без крови (0). СРБ 3,9 мг/л (N=0-10), кальпротектин **280 ед** (N= 50)
- Клинические и лабораторные критерии подтверждают активность ЯК. Лечение продолжено в той же дозе еще 8 нед.

Вопрос: какие клинические критерии могут соответствовать средней тяжести ЯК? Выберите правильный ответ

1. Стул на 3-4 больше нормы
2. Видимая кровь в стуле
3. Анемия легкой степени
4. Субфебрильная температура
5. Контактная ранимость слизистой оболочки толстой кишки
6. Все перечисленные признаки

Вопрос: какие клинические критерии могут соответствовать средней тяжести ЯК? Выберите правильный ответ

1. Стул на 3-4 больше нормы
2. Видимая кровь в стуле
3. Анемия легкой степени
4. Субфебрильная температура
5. Контактная ранимость слизистой оболочки толстой кишки
6. Все перечисленные признаки

Больная Е., 1995 г.р., преподаватель

### Почему выбран месалазин ММХ(Мезавант) 4,8 г/с?

- У больной была ранее достигнута клиническая ремиссия с применением месалазина (салофальк внутрь и per rectum), но она прекратила поддерживающее лечение через 6 мес. Полной оценки эффективности лечения не проводилось.
- Средняя тяжесть, первый рецидив, умеренная гистологическая активность
- Удобный однократный прием месалазина ММХ в максимальной дозе с адсорбцией препарата на всем протяжении СО толстой кишки (включая прямую кишку)

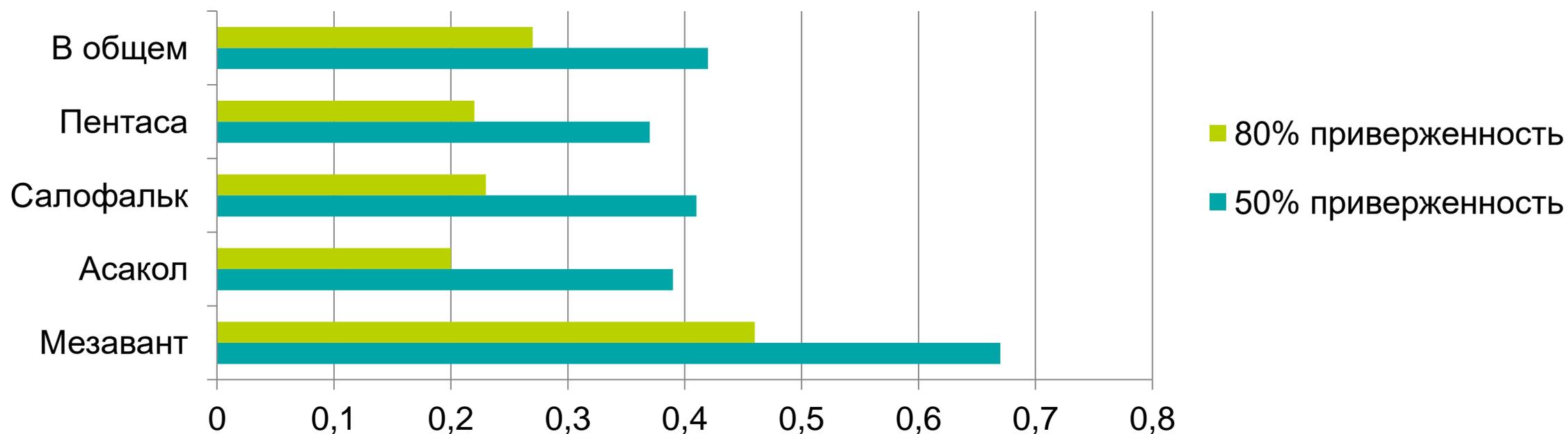
**Однократный прием месалазина не менее эффективен и повышает приверженность к лечению (Feagan BG, Mac Donald JK, 2012)**

Feagan BG, MacDonald JK Once daily oral mesalamine compared to conventional dosing for induction and maintenance colitis: a systematic review and meta-analysis. Inflammatory bowel diseases, 2012;18: 1785-94

# Мезавант показывает лучшую приверженности терапии среди 5-АСК в реальной клинической практике

## Приверженность терапии 5-АСК

1681 пациент с мягким или умеренным язвенным колитом, Квебек, Канада, оценка приверженности на уровне 80% и 50% в течение 12 месяцев



\* $p < 0,001$  для обоих уровней приверженности (Мезавант vs. другие средства)



Адаптировано из: Lachaine et al. BMC Gastroenterology 2013, 13:23



# Рекомендации «Treat-to-target» при ЯК

- Отсутствие примеси крови в стуле и нормализация стула должны быть целью.
- Только облегчение симптомов – недостаточная цель. **Объективные доказательства воспаления кишки необходимы** при принятии клинических решений.
- **Эндоскопический индекс Мейо 0 – оптимальная цель.** Эндоскопический индекс Мейо 1 должен быть минимальной целью.
- **Эндоскопическая оценка** должна быть выполнена от 3 до 6 месяцев после старта терапии у пациента с симптомами.
- **СРБ и ФКП** – дополнительные методы оценки воспаления в мониторинге ЯК. Недостижение нормальных показателей СРБ и ФКП **должны служить показанием к продолжению лечения,** независимо от симптомов.

# Большая Е., 1995 г.р., преподаватель, оценка через 16 нед.

- Лечение продолжено Мезавантом в дозе 4,8 г/с еще на 8 нед.

Оценка через 16 нед. лечения:

- Состояние удовлетворительное (0)
- Частота стула 1 раза в сутки (0)
- Кишечное кровотечение (0). Эндоскопический индекс 1
- Индекс активности ЯК 1 – цель индукционной терапии достигнута
- Назначена поддерживающая терапия месалазином ММХ (Мезавант) 2,4 г/с на длительный срок (не менее 2 лет)

Больная Е., 1995 г.р., преподаватель,  
оценка терапии через 16 нед. ЭИ= 1





European  
Crohn's and Colitis  
Organisation

# Поддерживающая терапия 5-АСК

**Месаламины являются препаратами первой поддерживающей** терапии у пациентов, отвечающих на терапию пероральными или ректальными месалазинами или стероидами

[Уровень доказательности 1]

Комбинация перорального и ректального месаламина может использоваться в качестве поддерживающей терапии второй линии

[Уровень доказательности 1]

Пациентам при достижении ремиссии поддерживающая терапия назначается препаратами месалазина\*\* 2,0-2,4 г/сут внутрь + месалазин\*\* суспензия ректальная по 4 гх 2 раза в неделю для поддержания ремиссии [

**Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis (Review)**

Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG, MacDonald JK

**Кокрейновский обзор,  
8928 пациентов**

**Эффективная доза  
перорального 5-АСК  
для поддержания  
ремиссии составляет  
≥ 2 г / день**

**Доза 5-АСК менее 1 г**

**1.1.1 Dose of 5-ASA: <1 g**

Hanauer 1996  
**Subtotal (95% CI)**  
Total events: 50 (5-ASA), 31 (Placebo)  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup>=0; Chi<sup>2</sup>=0, df=0(P<0.0001); I<sup>2</sup>=100%  
Test for overall effect: Z=1.95(P=0.05)

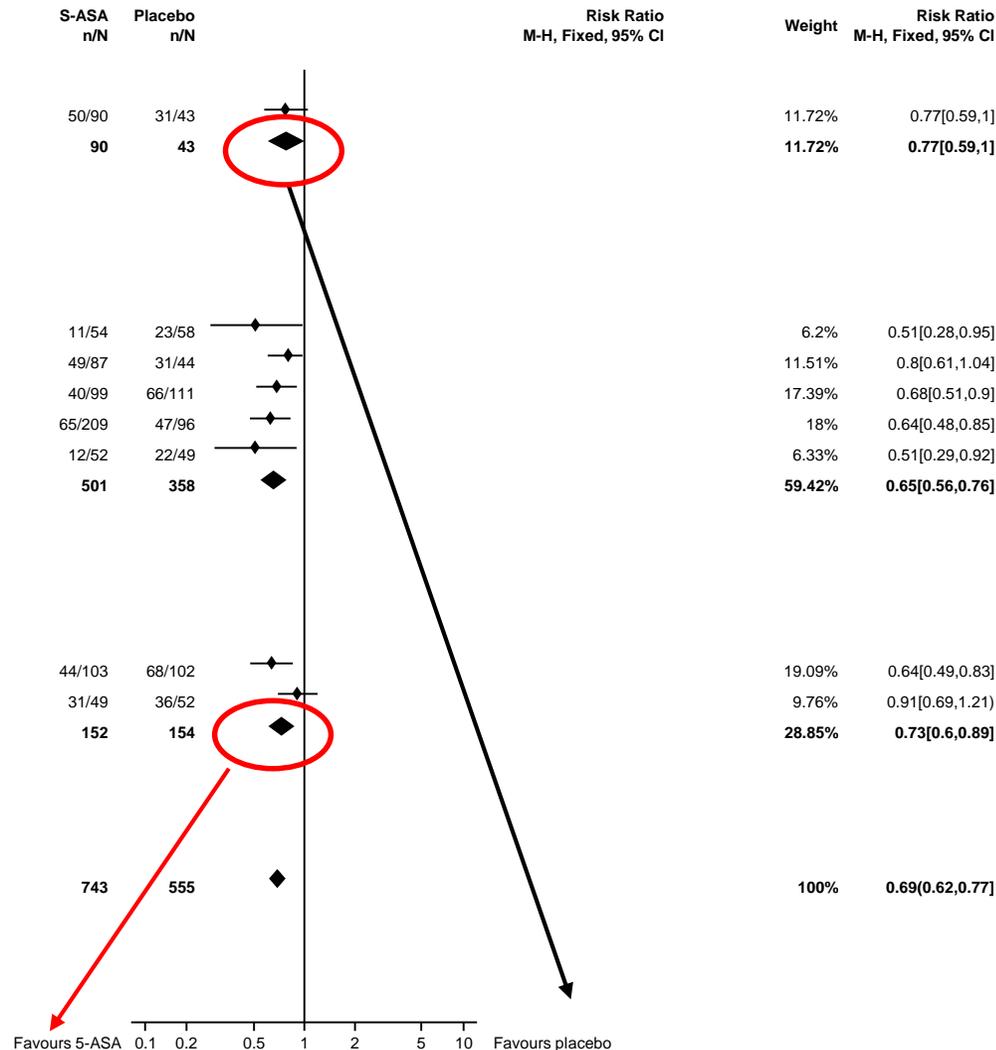
**Доза 5-АСК 1-1,9 г**

Ardizzone 1999  
Hanauer 1996  
Hawkey 1997  
Lichtenstein 2010  
Sandberg-Gertzen 1986  
**Subtotal (95% CI)**  
Total events: 177 (5-ASA), 189 (Placebo)  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup>=0; Chi<sup>2</sup>=3.53, df=4(P=0.47); I<sup>2</sup>=0%  
Test for overall effect Z=5.36(P<0.0001)

**Доза 5-АСК ≥2 г**

Miner 1995  
Wright 1993  
**Subtotal (95% CI)**  
Total events: 75 (5-ASA), 104 (Placebo)  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup>=0; Chi<sup>2</sup>=3.39, df=1(P=0.07); I<sup>2</sup>=70.51%  
Test for overall effect: Z=3.14(P=0)

**Total (95% CI)**  
Total events: 302 (5-ASA), 324 (Placebo)  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup>=0; Chi<sup>2</sup>=8.19, df=7(P=0.32); I<sup>2</sup>=14.53%  
Test for overall effect: Z=6.51(P<0,0001)  
Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup>=1.46, df=1(P=0.48); I<sup>2</sup>=0%



**В пользу 5-АСК**

**В пользу плацебо**



Больная Е., 1995 г.р., преподаватель  
Оценка эффективности терапии через 6 мес.: Жалоб нет, частота стула 0,  
кровь в стуле 0, Нв 138 г/л, СРБ 3,1 г/л . Продолжена поддерживающая  
терапия 2,4 г/с



ЭИ = 0  
Восстановление сосудистого  
рисунка

## Гистология

Восстановление популяции  
бокаловидных клеток  
Воспалительно-клеточная  
инfiltrации стромы и крипт  
незначительная

Повышение дозы месалазина ММХ для сохранения ремиссии, если повышен кальпротектин (еще одно показание для месалазина ММХ)

Если у больных, находящихся в клинической ремиссии (на дозе 2,4 г/с) **повышен фекальный кальпротектин** увеличение дозы Мезаванта до 4,8 г/с в течение 6 нед. снижает уровень кальпротекина (в контрольной группе эндоскопическая ремиссия 3,6%, в группе усиленной терапии 26,9% ( $p \leq 0,05$ ) с **уменьшением частоты рецидива**

Dose escalation also prevents relapse in patients with quiescent disease and raised calprotectin  
Osterman et al *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014

# Почему мы не использовали комбинацию орального и ректального месалазина?

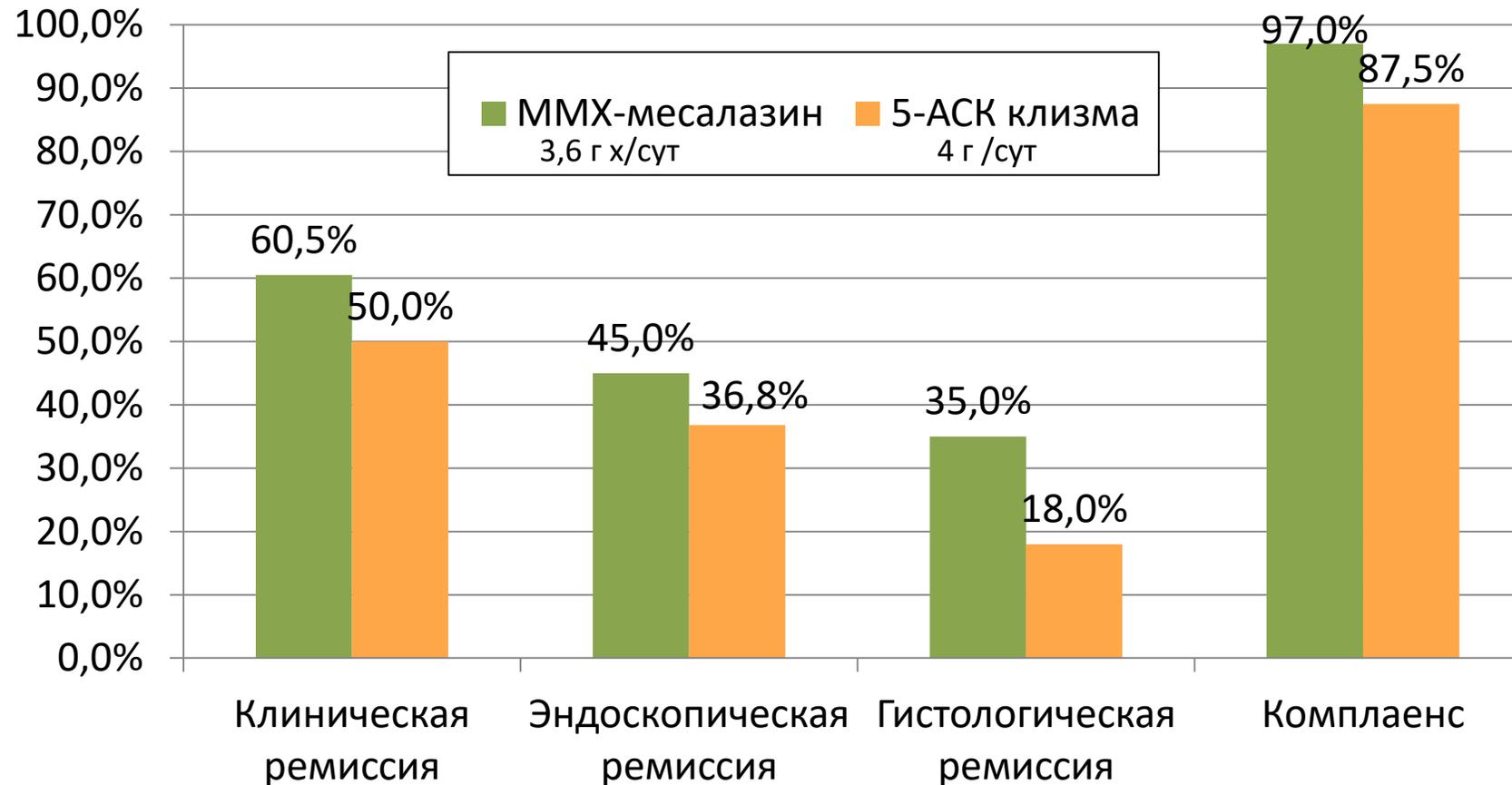


## 3-й Европейский консенсус по диагностике и лечению ЯК:

«Альтернативой обычным формам месалазина является использование препаратов, способных обеспечить значимый уровень 5-АСК в дистальных отделах толстой кишки. Показана высокая эффективность новых форм месалазина – гранул 5-АСК и **ММХ-месалазина (Мезавант)**, которые превосходят обычные 5-АСК при дистальном ЯК»

Oral or rectal 5-ASA is superior to placebo in maintaining remission in UC. Rectal 5-ASA has equivalent or slightly superior efficacy to oral 5-ASA in distal UC. The combination of oral 5-ASA and intermittent rectal 5-ASA appears to provide further benefit. Although the long-term tolerance and acceptability of rectal treatment is variable,<sup>258</sup> adding rectal therapy is a treatment option for patients who have relapsed on oral 5-ASA alone, although adherence to prescribed therapy should be addressed. A valid alternative is the use of formulations that have been demonstrated to provide significant levels of 5-ASA in the distal colon. This has been demonstrated with good efficacy for newer 5-ASA granule formulations and MMX-mesalamine that are superior to conventional ileal-release 5-ASA in distal UC.<sup>13,246,259</sup>

## Эффективность ММХ-месалазина и местных форм 5-АСК на 8 неделе терапии

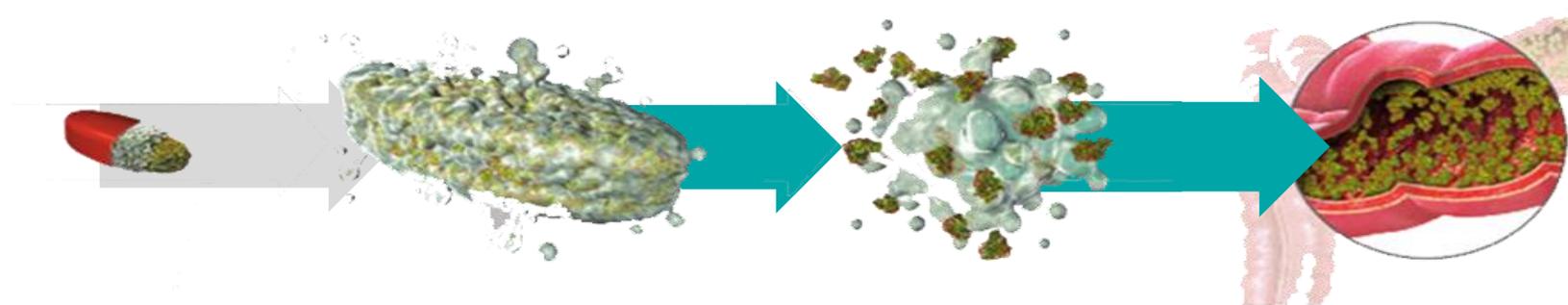
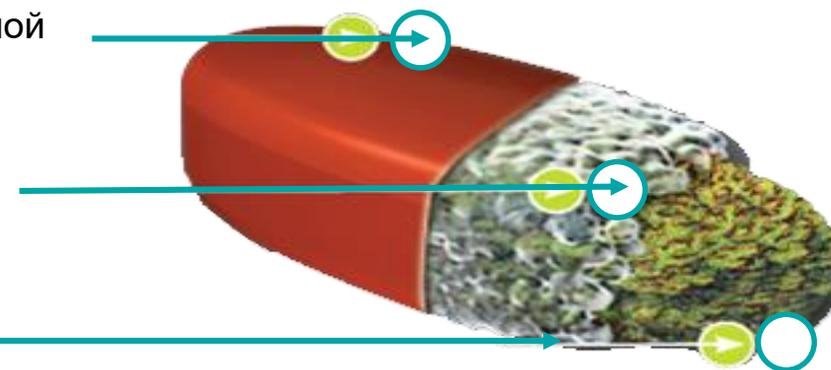


# Мезавант: характеристики пролонгированного высвобождения месалазина – система ММХ®

**Полимерная оболочка:** разрушается в терминальном отделе подвздошной кишки при  $\text{pH} \geq 6.8$ <sup>1</sup>

**Гидрофильная матрица:** при взаимодействии с кишечным содержимым формирует **вязкую гелеобразную массу**, обеспечивающую медленное равномерное высвобождение месалазина<sup>2,3</sup>

**Липофильная матрица:** обеспечивает гидрофобную среду и **адгезию месалазина к слизистой**<sup>2,3</sup>



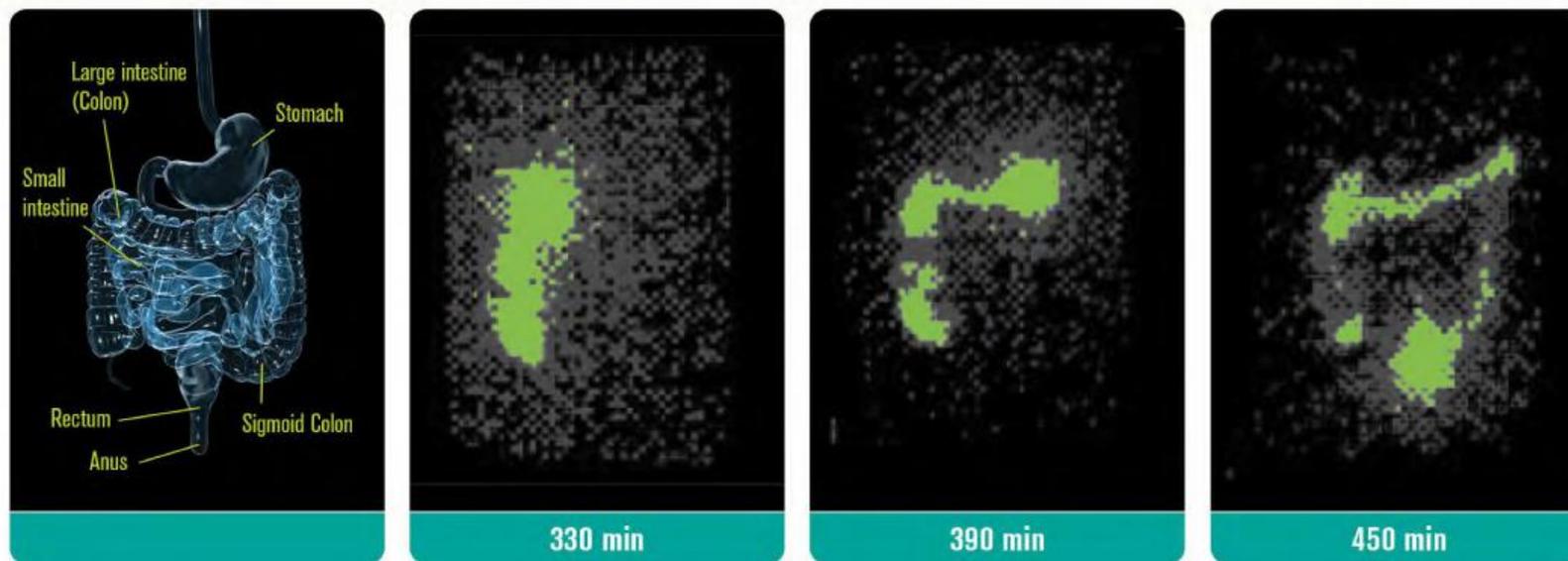
ММХ® (мультиматричная система) – зарегистрированная торговая марка Cosmo Technologies Limited.

- Эта схема основана на данных in vivo и in vitro
- Эрозия таблетки до достижения терминальной области подвздошной кишки минимальна



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.

# ММХ® обеспечивает равномерное распределение месалазина на всём протяжении толстой кишки



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

Гамма-сцинтиграфия 1 таблетки Мезаванта 1,2 г.

Результаты исследования:

1. Спустя 330 минут: высвобождение вещества в восходящей или в поперечно ободочной кишке.
2. 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.



# Успех лечения ЯК препаратами 5-АСК

## На что обратить внимание

- ЯК только легкой и средней тяжести
- Индукцию ремиссии начинать с максимальной дозы
- Оценку терапии проводить через 2 недели (клинический ответ, а не улучшение) и в конце индукционного курса (клиническая ремиссия). Фекальный кальпротектин - дополнительный маркер оценки воспаления в мониторинге ЯК. Эндоскопию провести в сроки 3-6 мес от начала терапии (ЭИ=0, ЭИ=1)
- Поддерживающую терапию проводить в дозе 2,0-2,4 г/сут не менее 2 лет
- Месалазин ММХ - высокотехнологичный высокоэффективный препарат с равномерным распределением по всей длине кишки. Возможно его применение в качестве монотерапии.

# Спасибо за внимание!

