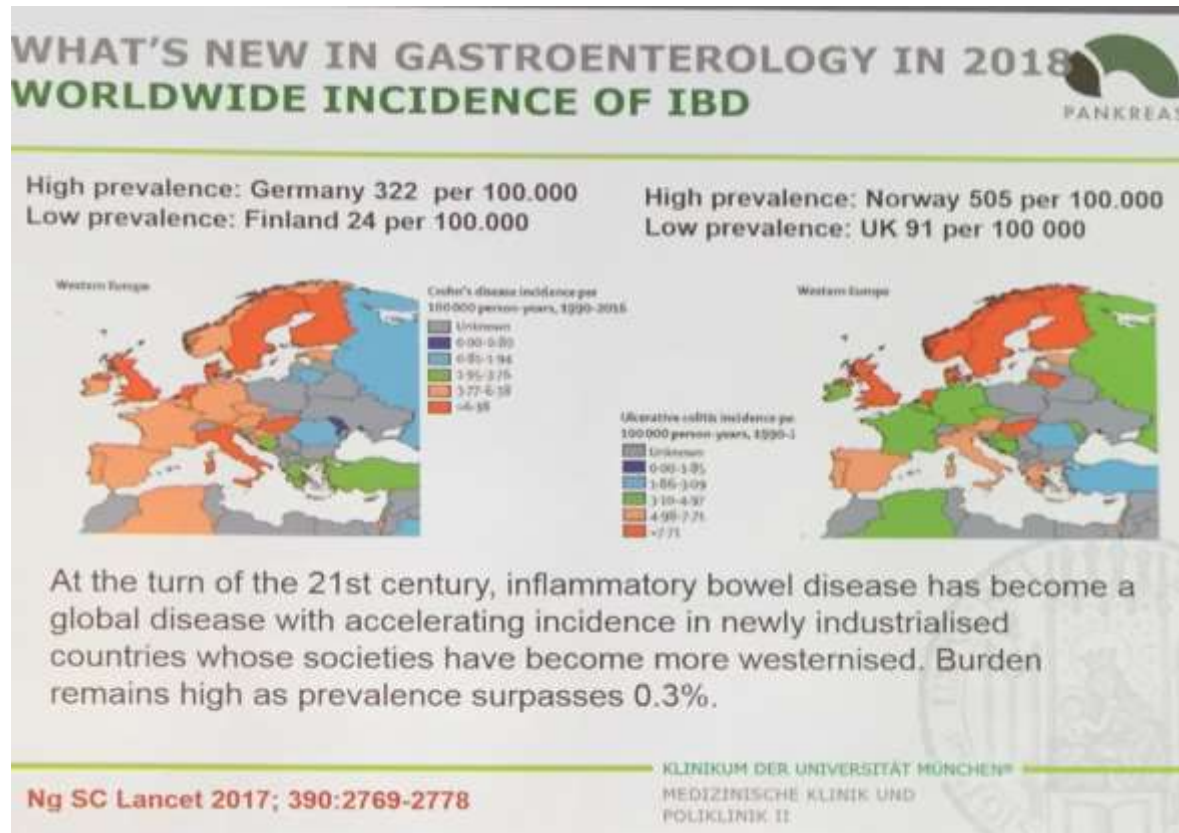


ЯК: возможности применения
месалазина ММХ для индукции и
поддержания ремиссии
(клиническая демонстрация)

Алексеева О. П. - д.м.н., профессор

- Директор регионального гастроэнтерологического центра НОКБ им. Н. А. Семашко, главный внештатный специалист-гастроэнтеролог ПФО
- Участвую в научных, исследовательских и образовательных проектах, поддерживаемых компанией Шайер.

ВЗК в 21 веке становятся широко распространенными заболеваниями (от 91 на 100 тыс. - UK до 322 - Германия и 505 на 100 тыс. – Норвегия, 2017)



Распределение больных ЯК в зависимости от протяженности поражения толстой кишки

Левосторонний ЯК средней тяжести отмечается приблизительно у 60%, изолированный проктит – у 10%, тотальное поражение 30% больных ЯК. Приблизительно 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)

Loftus EV Gastroenterology 2004; 126: 1504-1517.
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.

Больной И., 1995 г.р., менеджер

- При обращении жалобы на частый жидкий стул 4-5 раз в сутки с кровью (прожилки крови), умеренные боли и вздутие живота.
- Заболел остро год назад, когда после физической нагрузки (переезд) 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. Достигнута клиническая ремиссия : 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 (отказался сразу от ректальных форм препаратов 5-ASA из-за неудобства их применения), месалазин принимал в течение 6 мес. отменил самостоятельно в связи с хорошим самочувствием.

Больной И., 1995 г.р., менеджер

- Ухудшение состояния отметил спустя 4 месяца после отмены месалазина: появился частый стул с кровью, слабость.
- При обращении: Стул 4-5 раз/с, явная кровь в стуле, слабость, t° тела N.
- Результаты обследования: ОАК: Ле $6,3 \times 10^9$ /л; Эр $3,5 \times 10^{12}$ /л; Hb 131 г/л; Тр 298×10^9 /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.difficile, токсин А и В отр.
- Узи органов брюшной полости: без отклонения от нормальных показателей

Больной И., 1995 г.р., менеджер



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.

Собственные данные автора

Классификация ЯК в зависимости от эндоскопической активности (по Schroeder)

0	1 (минимальная активность)	2 (умеренная активность)	3 (выраженная активность)
Норма или неактивное заболевание	Легкая гиперемия, смазанный сосудистый рисунок. Легкая контактная ранимость.	Выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, умеренная контактная ранимость, эрозии.	Спонтанная ранимость, изъязвления.

Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med 1987;317:1625–9.

Тяжесть атаки: индекс 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 крови	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма: нет рыхлости интактный сосудистый рисунок	Минимальная активность (1 балл по шкале Schroeder): гиперемия, бледный сосуд.рис., легкая контактная ранимость	Умеренная активность: 2 балла по шкале Schroeder: умерен. контактная ранимость, эрозии, отсутствие сосудистого рисунка	Высокая активность 3 балла по шкале Schroeder: спонтанная кровоточивость, язвы
Общая оценка состояния врачом	Норма	Удовлетворительное состояние	Состояние средней тяжести	Тяжелое состояние: тахикардия, пов.t*, изменение лаб. показателей
Полный индекс Мейо 0-12, 4-5 легкая, 6-8 средняя, 9-10 тяжелая, 11-12 сверттяжелая Частичный индекс Мейо 0-9				

Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis: a randomized study. N Engl J Med 1987; 317:1625-9.
 ЯК – язвенный колит

Больной И., 1995 г.р., менеджер

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

По современным рекомендациям (ЕССО, АГА, РГА, АКР)

МЕСАЛАЗИН является патогенетически обоснованным препаратом **первой линии лечения язвенного колита легкой и средней степени тяжести и поддержания ремиссии**

Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D et al./ Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management // J. Crohn's and Colitis. – 2017. – P.1-24.

Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А. и др. Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации и Ассоциации Колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. // Колопроктология.-2017.-№1 (59)

Левосторонний (тотальный) ЯК средней тяжести:

- **Первая атака или рецидив:** Месалазин табл, месалазин в гранулах, месалазин ММХ **3,0 – 4,8 г/с** (сульфасалазин 4 г/с) + месалазин в клизмах, пене **2-4 г/с** (УД 1а, СР А)
- Терапевтический ответ оценивается **через 2 недели**. При положительном ответе терапия продолжается до **6-8 недель**. **Оценка терапии.**

Больной И., 1995 г.р., менеджер

- Больному 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 без крови. Продолжила лечение в той же дозе до 8 нед.

Больной И., 1995 г.р., менеджер

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

- У больного была ранее достигнута клиническая ремиссия с применением месалазина (салофальк внутрь и per rectum), но он отказался от применения ректальных форм из-за невозможности их удержания), поддерживающую терапию проводил только 3 мес.
- Средняя тяжесть, первый рецидив, умеренная гистологическая активность
- Удобный однократный прием месалазина ММХ с адсорбцией препарата на всем протяжении СО толстой кишки (включая прямую кишку)

Больной И., 1995 г.р., менеджер, оценка через 8 нед.

- Состояние удовлетворительное (0)
- Частота стула 2 раза в сутки (1)
- Кишечное кровотечение (0). Индекс активности ЯК 1
- Кальпротектин 102 ед (N= 50)
- У больного клиническая ремиссия. Назначать поддерживающую терапию месалазином ММХ в дозе (2,4 г/с)?

Ремиссия заболевания. Что это?

- Нет согласованного определения ремиссии.
- Лучшей оценкой считается комбинация **клинических признаков**: частота стула N для пациента (1-3), отсутствие крови в стуле (0), **отсутствие признаков воспаления при эндоскопии**, желательно и при биопсии; лабораторных показателей (СРБ), фекального кальпротектина, других технических методов (КТ, МРТ, Ro) при необходимости.

Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current manage

Axel Dignass, James O. Lindsay, Andreas Sturm, Alastair Windsor, Jean-Frederic Colombel, Mathieu Allez, Gert D'Haens, André D'Hoore, Gerassimos Mantzaris, Gottfried Novacek, Tom Öresland, Walter Reinisch, Miquel Sans, Eduard Stange, Severine Vermeire, Simon Travis, Gert Van Assche DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.002> 991-1030 First published online: 1 December 2012

Консенсус IOIBD (выбор терапевтических целей при ВЗК: STRIDE)

Международный комитет из
28 экспертов
гастроэнтерологов
разработали рекомендации
«лечение в цель» для
использования в клинической
практике при ВЗК
03 апреля 2014 г. (Амстердам)



- Программа STRIDE: инициатива IOIBD
- Выбор терапевтических целей при ВЗК (STRIDE): определение целей терапии для «Treat-to-target»

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.

Больной И., 1995 г.р., менеджер, 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

Больной И., 1995 г.р., менеджер, оценка
через 16 нед. ЭИ= 1



Больной И., 1995 г.р., менеджер

Оценка эффективности терапии через 6 мес.: Жалоб нет, частота стула 0, кровь в стуле 0, Нб 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
инфильтрации 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 (≥ 50 мг/г)** 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

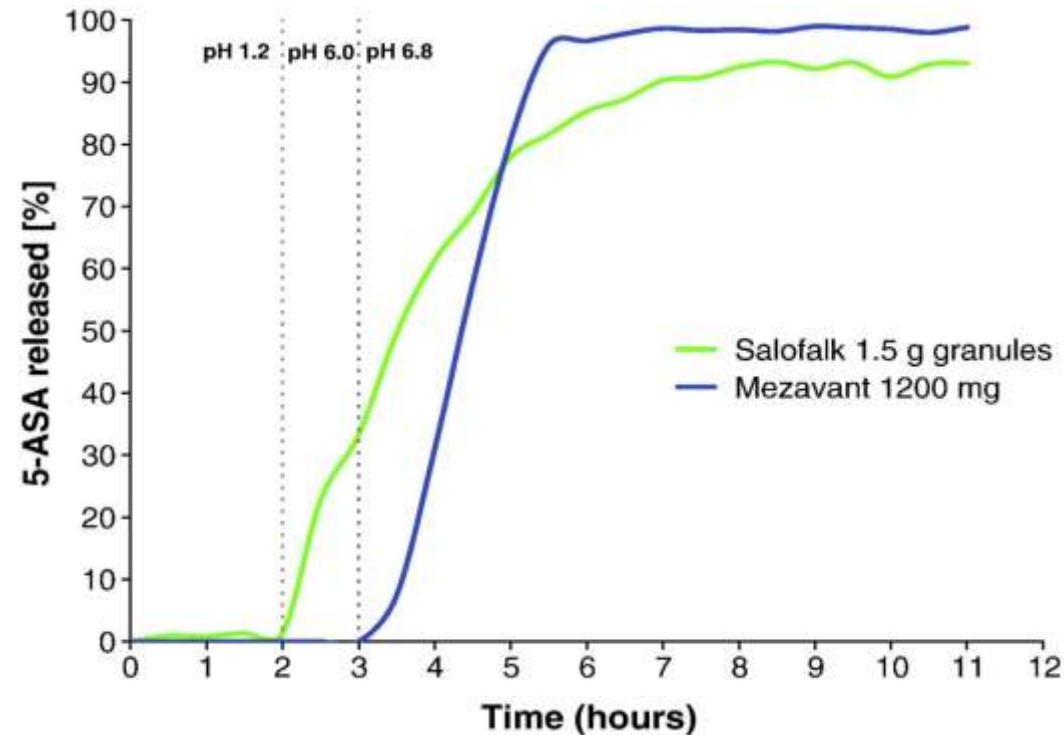
Противорецидивная терапия ЯК, длительность

- При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится пероральным **месалазином** (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) **1,2-2,4 г/сут.** Дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г x 2 раза в неделю («терапия выходного дня») увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии (УД1b, СР А).
- В российских рекомендациях: «поскольку полное излечение больных ЯК достигается только путем удаления субстрата заболевания (колпроктэктомии), **при достижении ремиссии неоперированный больной должен оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии**»².

1. 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.

2. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А. и др. Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации и Ассоциации Колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. // Колопроктология.-2017.-№1 (59)

Почему может быть неэффективен месалазин?

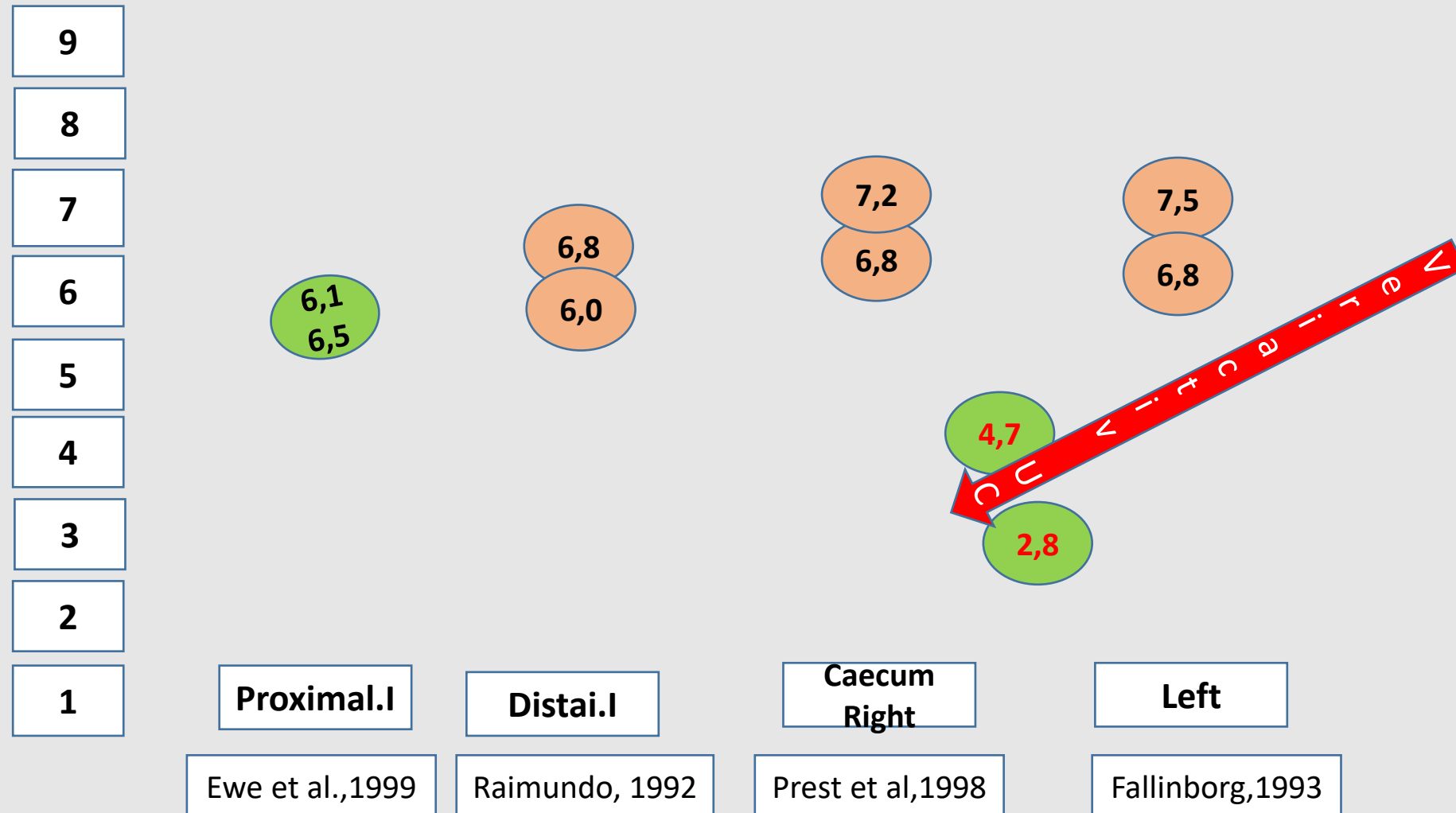


From: In-vitro dissolution testing of 5-aminosalicylic acid release from pH dependent mesalazine formulations
J Crohns Colitis. 2011;5(5):499-500. doi:10.1016/j.crohns.2011.04.003
J Crohns Colitis | © 2011 European Crohn's and Colitis Organisation

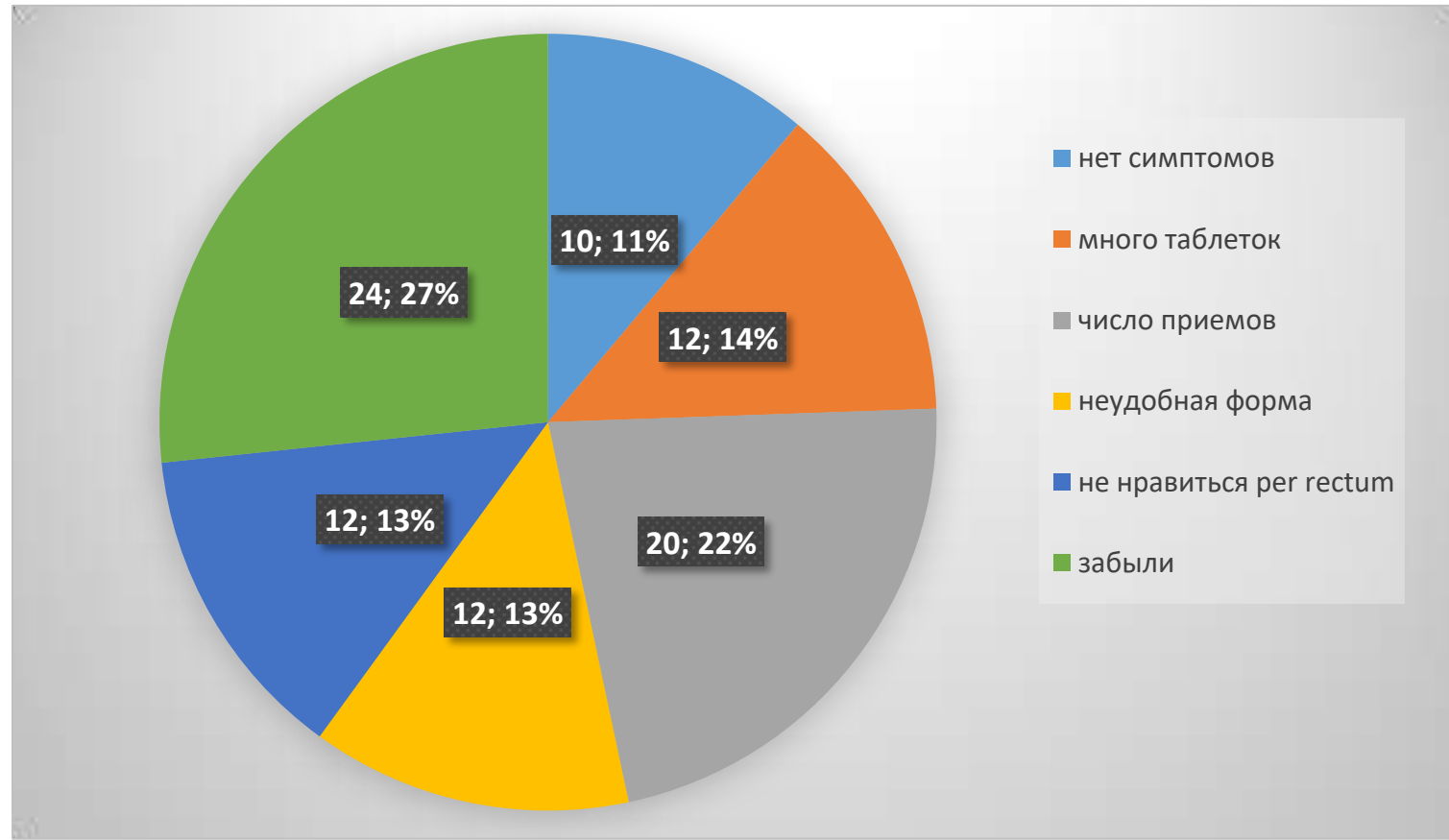
Почему может быть неэффективен месалазин?
Возможные «потери» кишечнорастворимого месалазина
при оральном приеме

- Повышения pH содержимого верхних отделов ЖКТ при **приеме ИПП, антацидов** (освобождение в тонкой кишке)
- «Защисление» толстой кишки : **прием лактулозы, пре-и пробиотиков** – освобождение в более дистальных отделах толстой кишки
- **Высокая активность колита**: защисление толстой кишки, усиление моторики

pH в кишечнике при активном колите



Причины недостаточной эффективности 5-ASA: nonadherence (n=944)

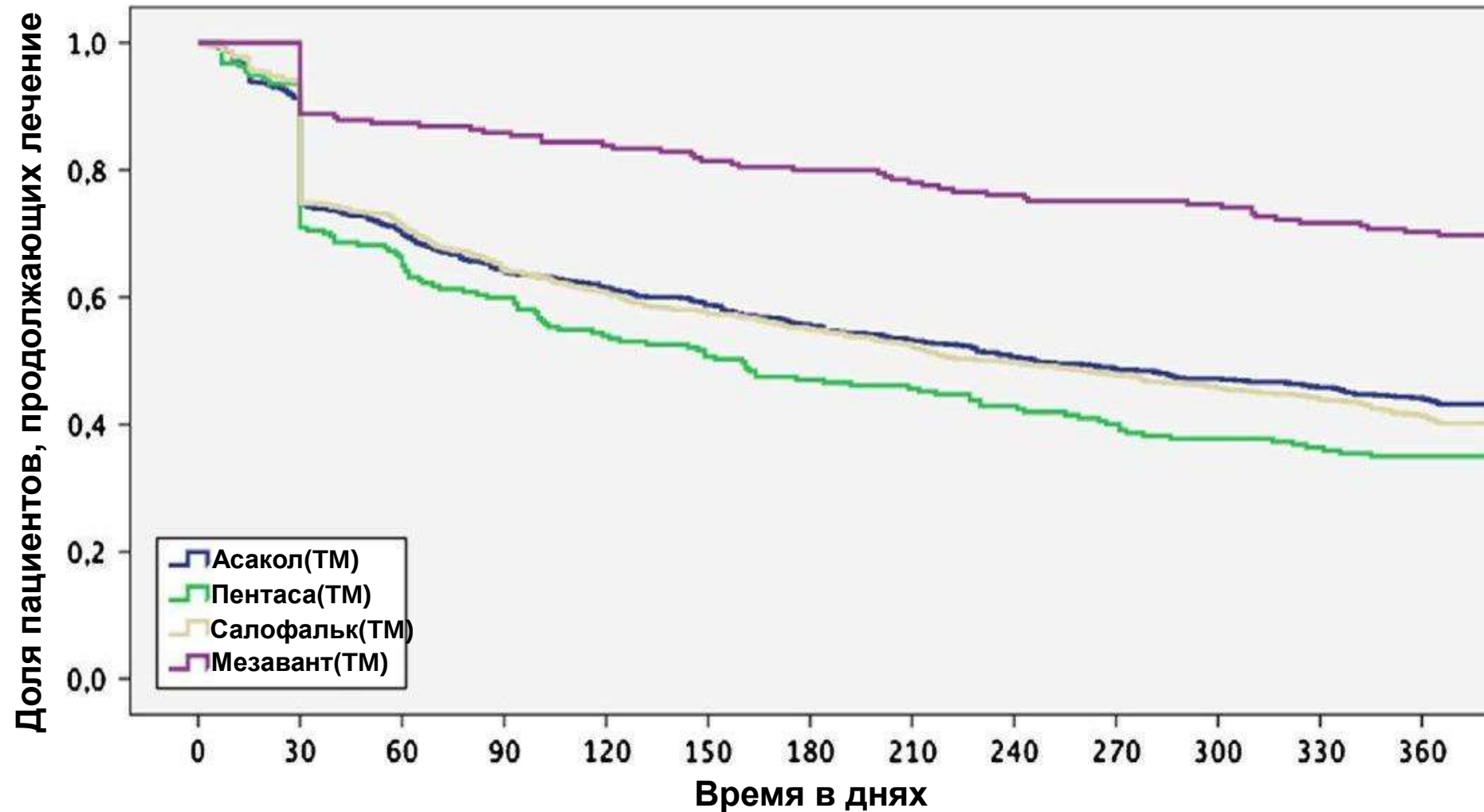


Crohn and Colitis Foundation of Am., 2007

Приверженность к лечению и его эффективность

- **Приверженность** медикаментозной терапии до сих пор является определяющим фактором, связанным с **эффективностью лечения** и **поддержанием длительной ремиссии**, риск рецидива был более чем **в 5 раз выше** (OR 5,5, 95% ДИ 2.3-13.0) среди пациентов, которые принимали **<80%** от предписанных назначений.

Лучшие показатели продолжительности лечения



1681 пациент с мягким или умеренным язвенным колитом, Квебек, Канада,
% пациентов, продолжающих лечение от 1 до 360 дня

Заключение

- **Индукция и поддержание ремиссии при язвенном колите легкой и средней тяжести может быть достигнута применением месалазина ММХ – пролонгированной формы с равномерным высвобождением в толстой и прямой кишке и однократным приемом в дозе 2,4-4,8 г/с в течение 6-8 нед. Повышение кальпротектина более 2N –показание к удлинению курса индукционной терапии и повышению дозы.**
- **Оценка терапии проводится каждые 2 недели по частоте и наличию крови в стуле. Эндоскопическая оценка не реже, чем раз в 3 мес. до достижения ремиссии (заживления слизистой – предиктор долгосрочной ремиссии). Фекальный кальпротектин - дополнительный метод оценки воспаления в мониторинге ЯК.**
- **При достижении ремиссии назначается постоянная поддерживающая терапия месалазином ММХ 1,2 -2,4 г/с**