

**Профессор
Голофеевский Вячеслав Юрьевич**

**Воспалительные заболевания
кишечника:
неспецифический язвенный колит и
болезнь Крона.**

**Современные возможности
комбинированной терапии**

Неспецифический язвенный колит

Определение: Хроническое иммунно-воспалительное заболевание с эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки *преимущественно* толстой кишки, клинически проявляющееся синдромами диареи, кишечного кровотечения, общим воспалительным синдромом, а также рядом внекишечных поражений (билиарной системы, суставов и др.).

Из истории изучения НЯК

- «Кровавые» неэпидемические поносы были описаны еще Гиппократом
- Первое подробное описание было сделано К. Рокитанским в 1842 г.
- В 1875 г. S. Wilks а. W. Moson впервые изучили патоморфологию толстой кишки при НЯК
- Термин НЯК предложен А.С. Казаченко в 1913 г.
- Как нозологическая форма интенсивно изучается в последние 50-55 лет

Эпидемиология НЯК

- **Высокая заболеваемость в странах Америки и Западной Европы – 3-6 на 100000 населения ежегодно**
- **Число больных – 25-50 на 100000**
- **Реже заболевают жители Юга, Азии и Африки**
- **В России заболеваемость ниже, но имеет тенденцию к росту**

Эпидемиология ВЗК

- Рост заболеваемости в Северной Европе и в Северной Америке, тенденция к росту в странах Южной и Восточной Европы, хотя ситуация стабильна.
- Рост заболеваемости в Южной Америке, Африке, Азии.
- «Восточный» феномен.

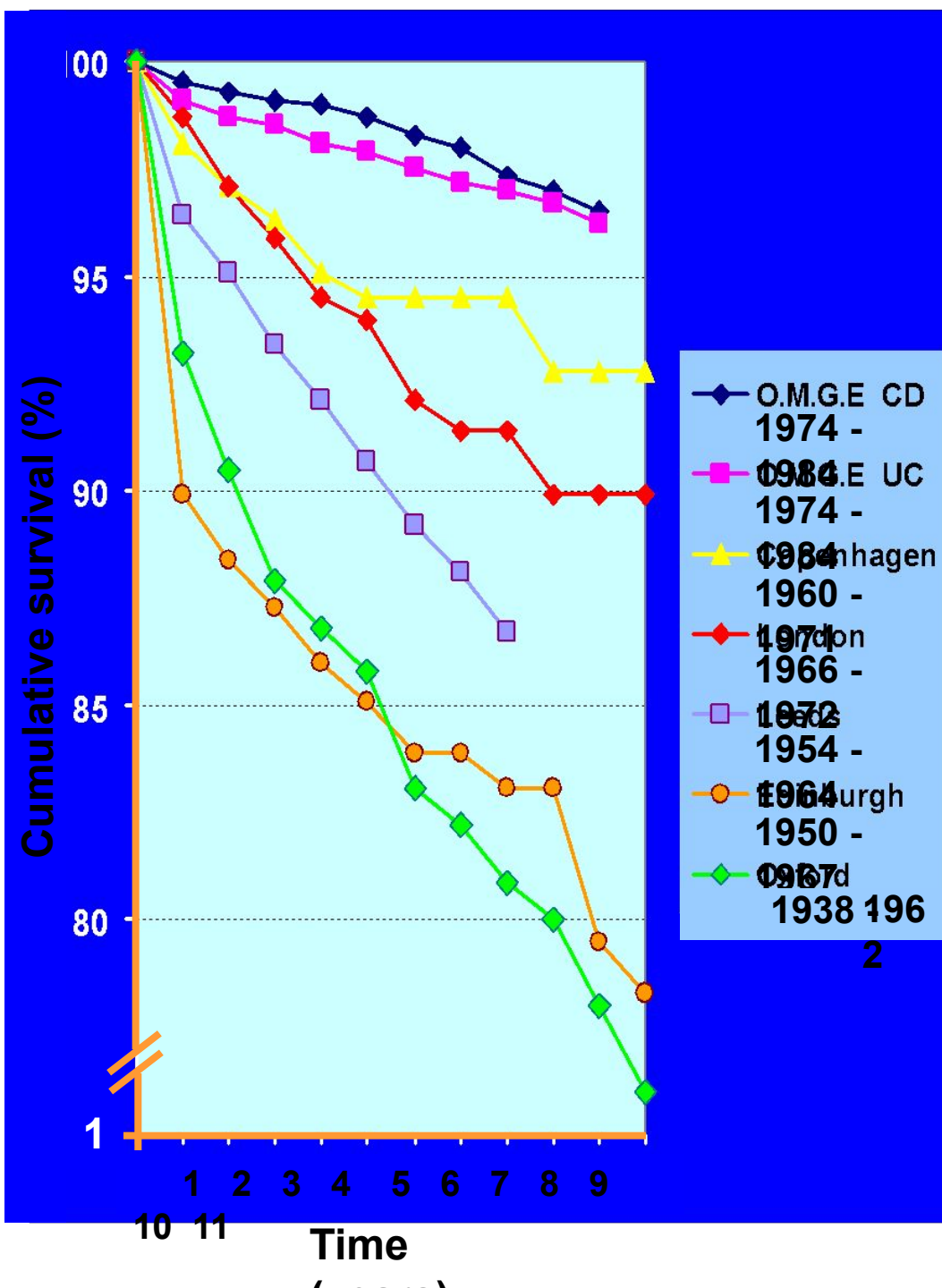
C.Fiocchi (2006)

- В России заболеваемость и распространенность ВЗК ниже, чем в Европе.

Е.А. Белоусова (2006)

Возрастные «пики» заболеваемости

- 18-26 лет – до 20%
 - 30-38 лет – до 22%
 - 52-56 лет – до 18%
-
- Чаще болеют женщины
 - В молодом возрасте заболевание протекает очень агрессивно
 - Много ошибок диагностики (например, дизентерия при НЯК или острый живот при болезни Крона)
 - Многофакторность провоцирующих условий



**10-летняя
выживаемость
при ВЗК**

Softley, 1988

Этиология не известна!

- Выдвигались теории (гипотезы)
 - инфекционная
 - аллергическая
 - ферментативная
 - стрессовая (нервно-психическая)
 - алиментарная
 - теория аутоиммунного и генетически обусловленного поражения кишечника

Триггерные факторы

- Физические нагрузки
- Роды
- Острые инфекции
- Лучевые нагрузки (ионизирующие и неионизирующие)
- Травмы

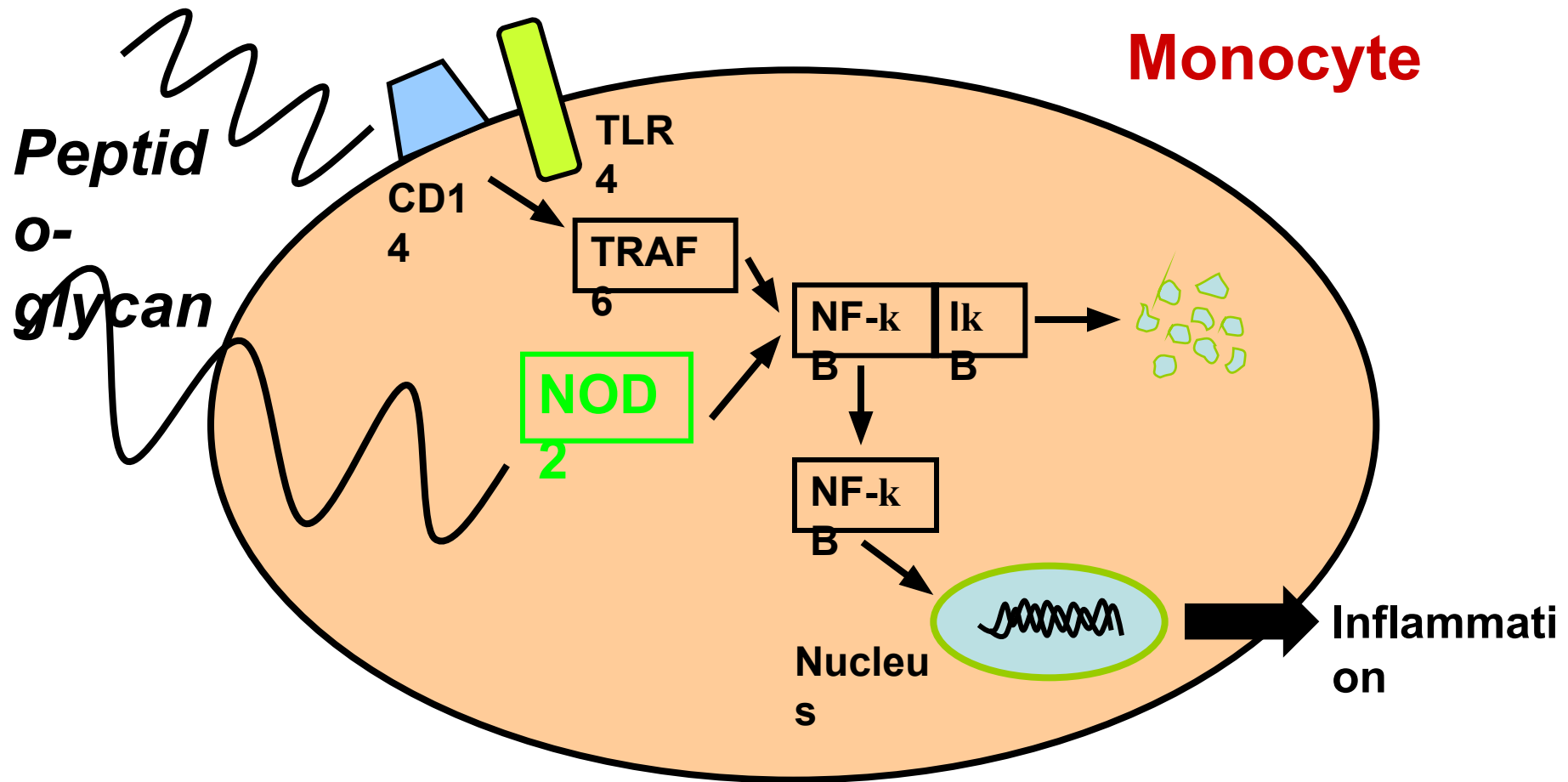
Патогенез

- **Непременное условие - нарушения в системе клеточного и гуморального иммунитета**
- **Генетическая детерминированность**

Генетическая детерминированность

- Этнические и расовые различия
- Повышенный риск заболеваемости у сибсов
- Связь с системой HLA
- Установление не менее 4-6 генов, ассоциирующихся с воспалительными заболеваниями кишечника

Идентификация первого гена ВЗК - NOD2

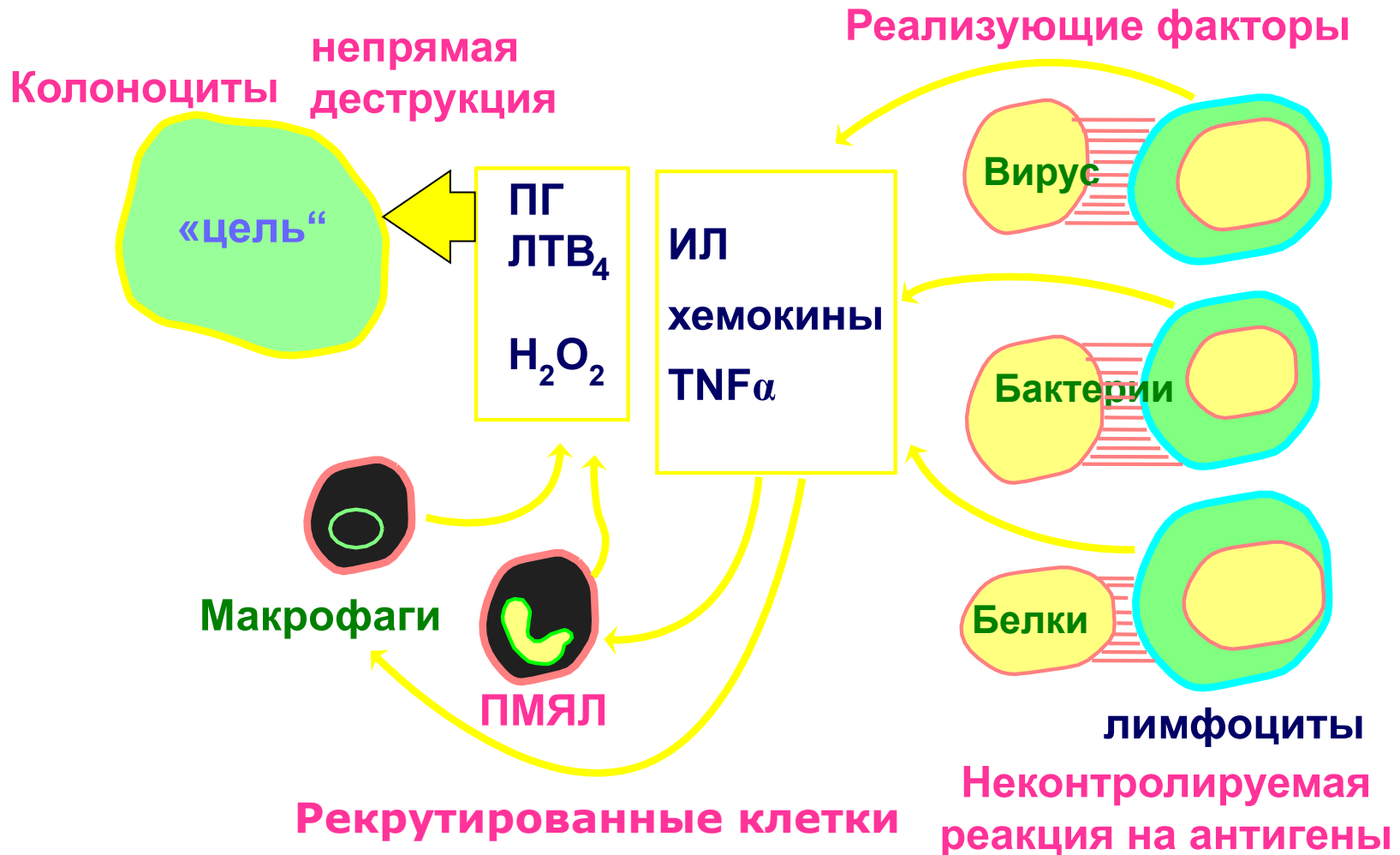


C-insertion mutation  codon, abnormal activation of NF-κB

Цитомегаловирусная инфекция при тяжелом колите

ЯК	БК	В целом	
тяжелый колит	55	7	62
Стероидная рефрактерность	16	3	19 (30 %)
Из них CMV+ (гистологически)	5	2	7 (36 %)
Лечение Ганцикловиром – ремиссия в 50% случаев			

патофизиология ВЗК



Дисбаланс цитокинов

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ

ИЛ-1

**Антагонисты
рецепторов ИЛ-1**

ИЛ-2

ИЛ-4

ИЛ-6

ИЛ-10

ИЛ-8

ИЛ-11

ИЛ-12

ИЛ-15

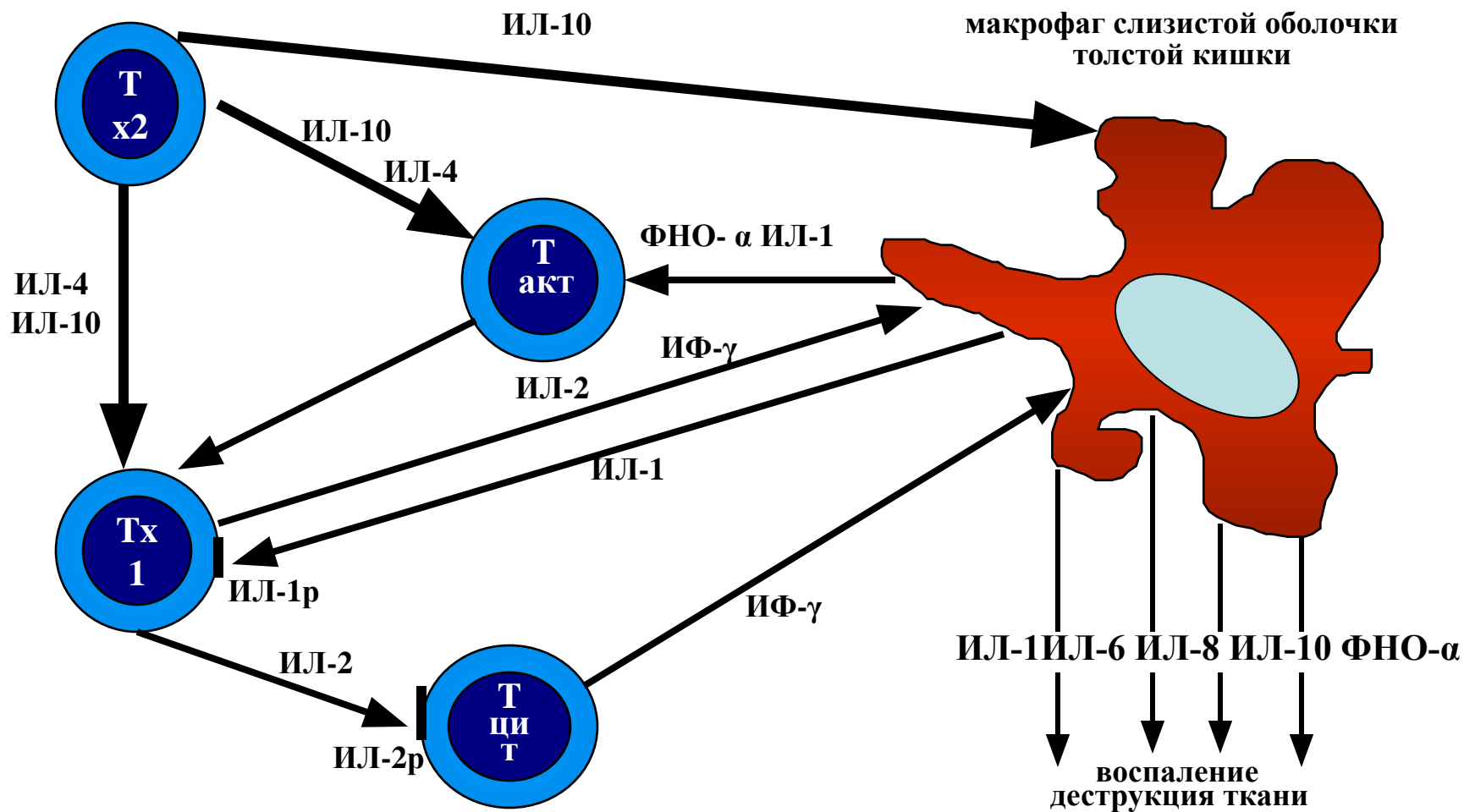
ИЛ-18

**Трансформирующий
фактор роста β**

ИФ- γ

ФНО- α

**Антагонисты
рецепторов ФНО- α**



— стимуляция
— ингибирование

Фактор некроза опухоли альфа (α -4 интегрин)

- Относится к группе протеинов и рецепторов иммунной регуляции, стимулируется эндотоксином, антигенами, осмотическим стрессом, облучением
- Это провоспалительный цитокин (источник: моноциты, макрофаги, Т-клетки)
- Индуцирует лихорадку, резистентность к инсулину, остеопороз, анемию, активирует гранулоциты, Т-клетки
- Опосредует местные иммунные воспалительные реакции слизистой оболочки кишечника: инициирует отек, коагуляцию, образование гранул

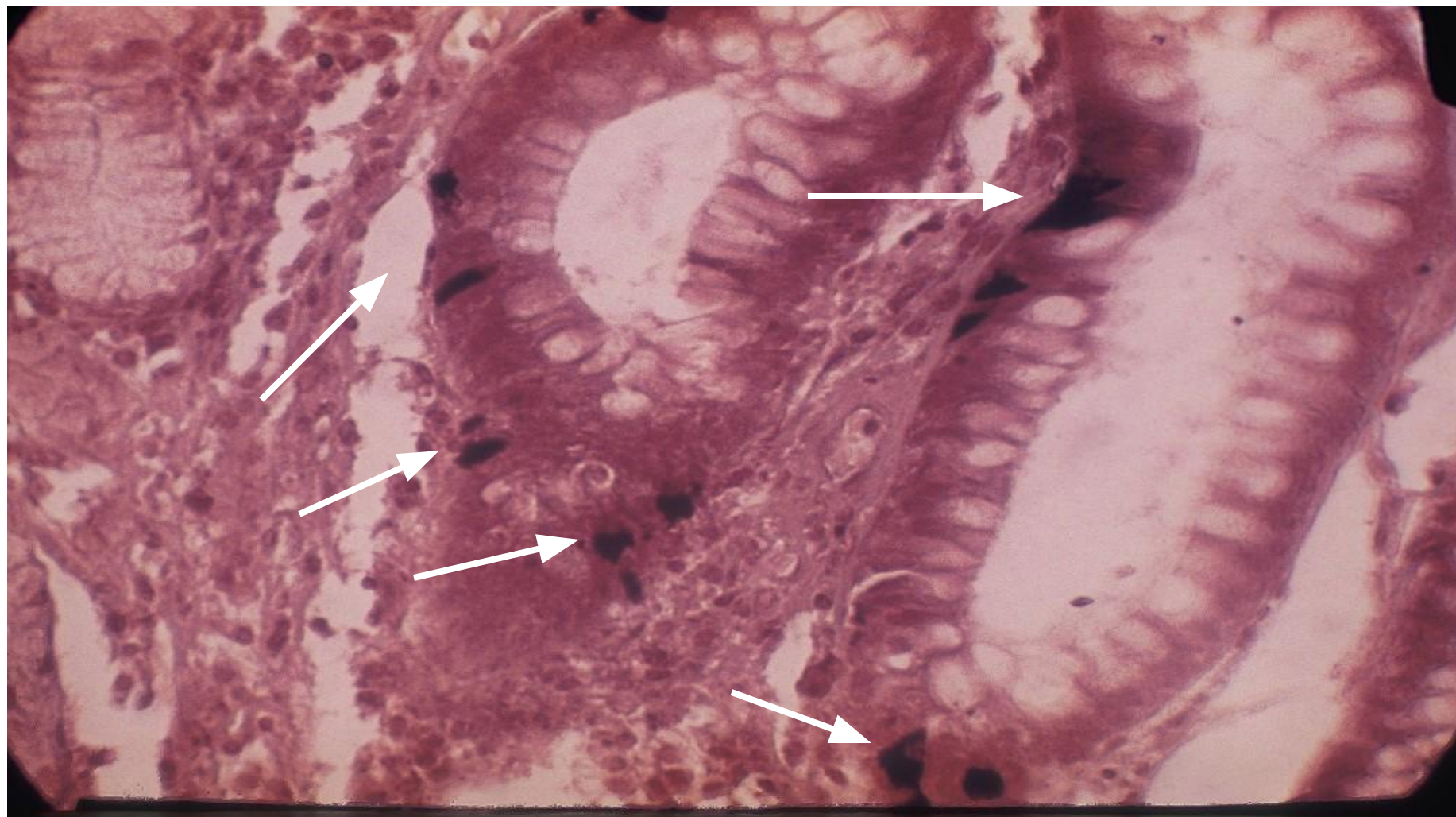
Фактор некроза опухоли альфа

- Индуцирует интерлейкины (1, 6)
- Миграция лейкоцитов, проницаемость эндотелия
- Экспрессия молекул адгезии эндотелиальными клетками и лейкоцитами
- Активация нейтрофилов и эозинофилов
- Белки острой фазы воспаления



Серотонин и клетки Кульчицкого

(Ес-клетки, окраска по Masson)



Классификация НЯК

- Клиническая форма
 - острая или хроническая
- Фаза
 - обострение, затихающее обострение и ремиссия
- Степень тяжести
 - легкая, средняя, тяжелая
- Локализация
- Морфология
- Осложнения

Варианты локализации

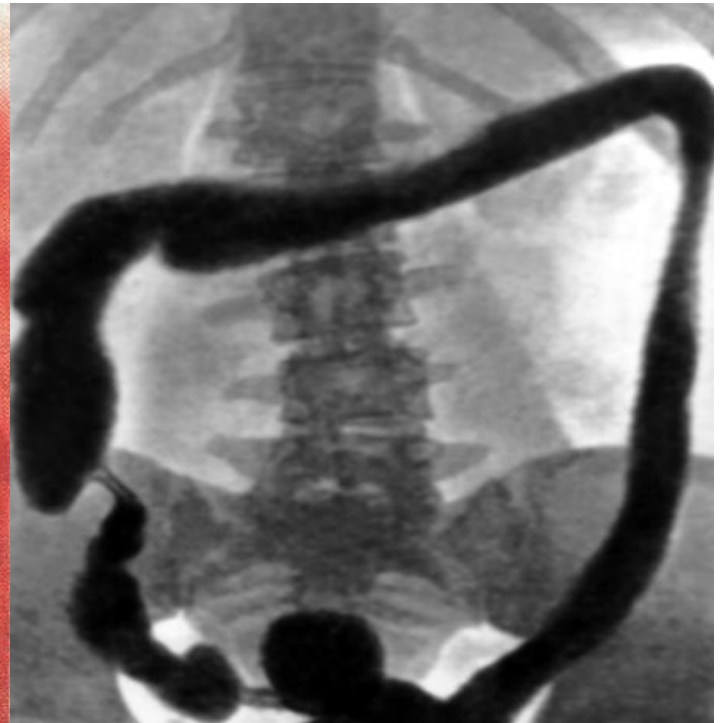
- проктит
- проктосигмоидит
- левосторонний колит
- диффузный колит
- илеоколит

Весьма важно то, что клинические проявления зависят от тяжести воспаления и локализации поражения кишки.

Язвенный колит – локализация патологии



Эндоскопическая картина (геморрагии, эрозии, язвы)



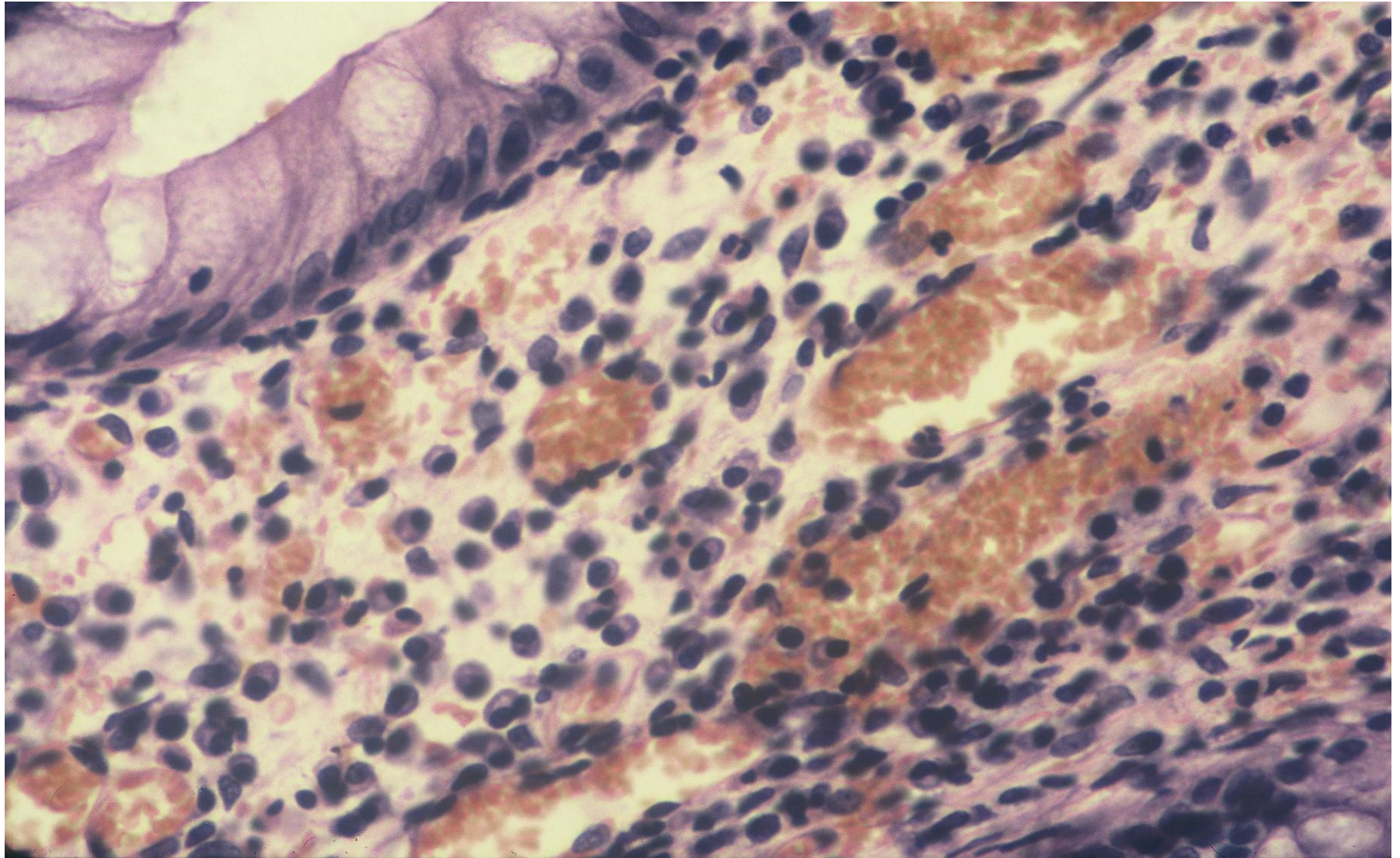
Морфологические этапы (или стадии)

- **Катарально-геморрагический:** легко ранимая слизистая оболочка, покрытая точечными геморрагиями. При прогрессировании слизистая оболочка становится зернистой, кровоточащей, отечной (в виде "губки"); в просвете кишки - видимая кровь, гной.
- **Эрозивно-геморрагический**
- **Язвенно-деструктивный:** формирование множественных поверхностных эрозий и язв с некротическим налетом.
- **Гипертрофический** (псевдополипозный): рост грануляционной ткани, которая суживает просвет кишки (может быть фоном для канцерогенеза)

Основные морфологические изменения

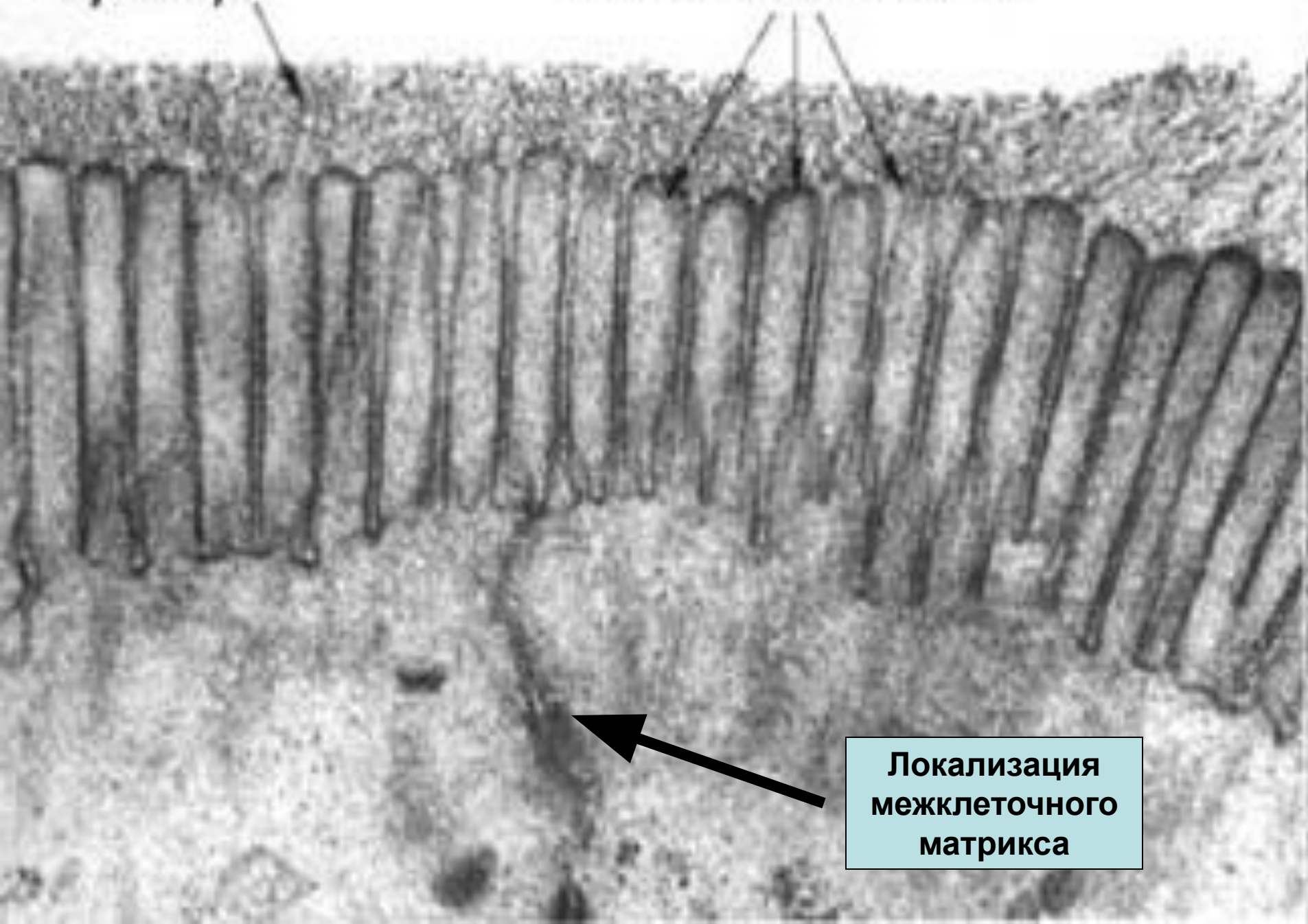
- Повреждение артериол, капилляров и венул
- Воспалительная инфильтрация
- Повреждение крипт, крипт-абсцессы
- Гиперсекреция
- Атрофия и фиброз

Капилляропатия



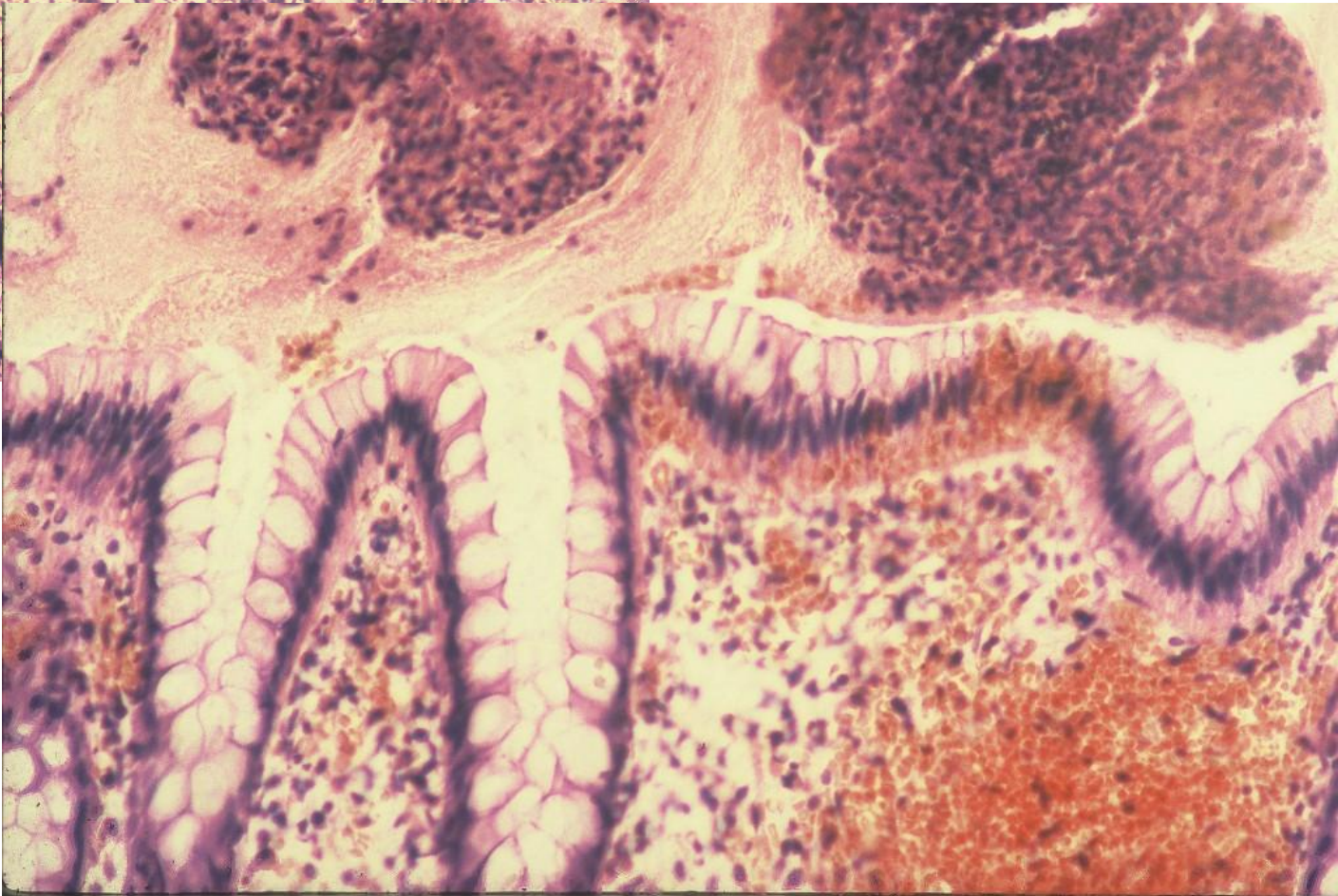
Glycocalyx

МИКРОВОРСИНКИ

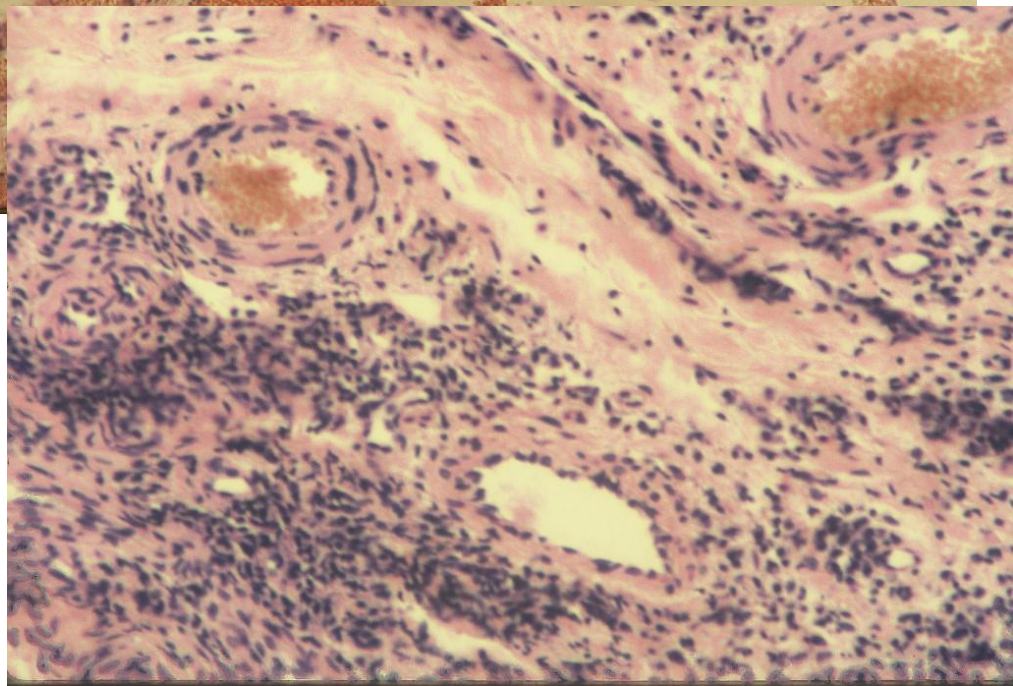
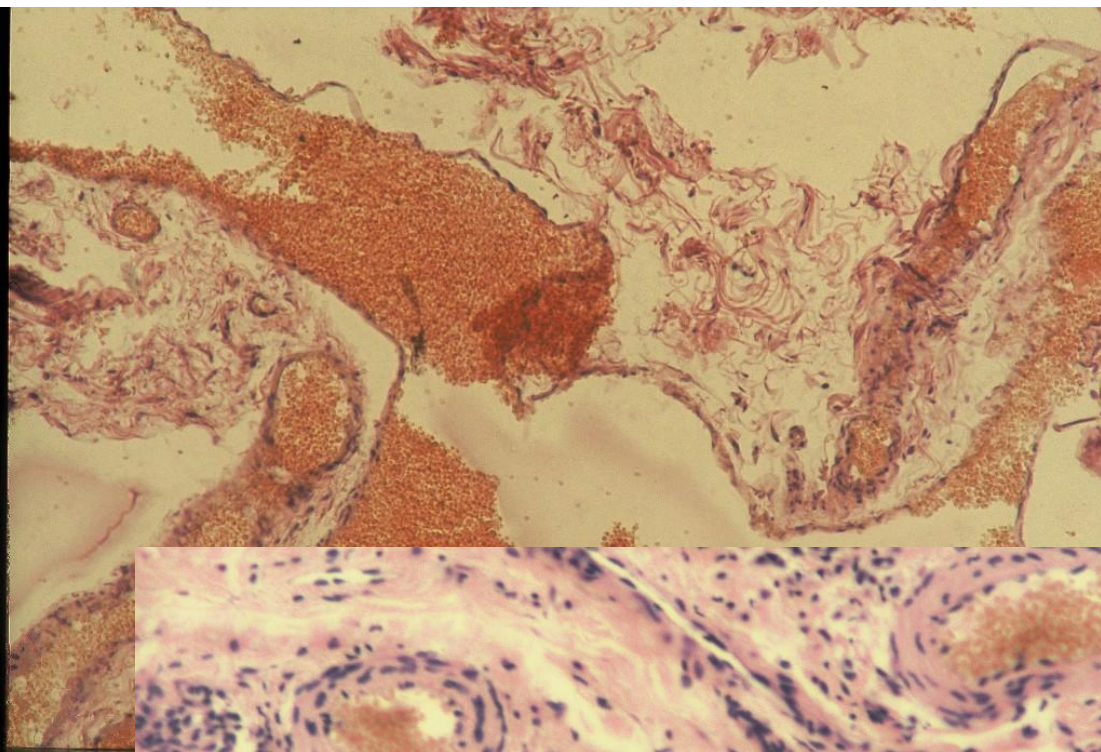
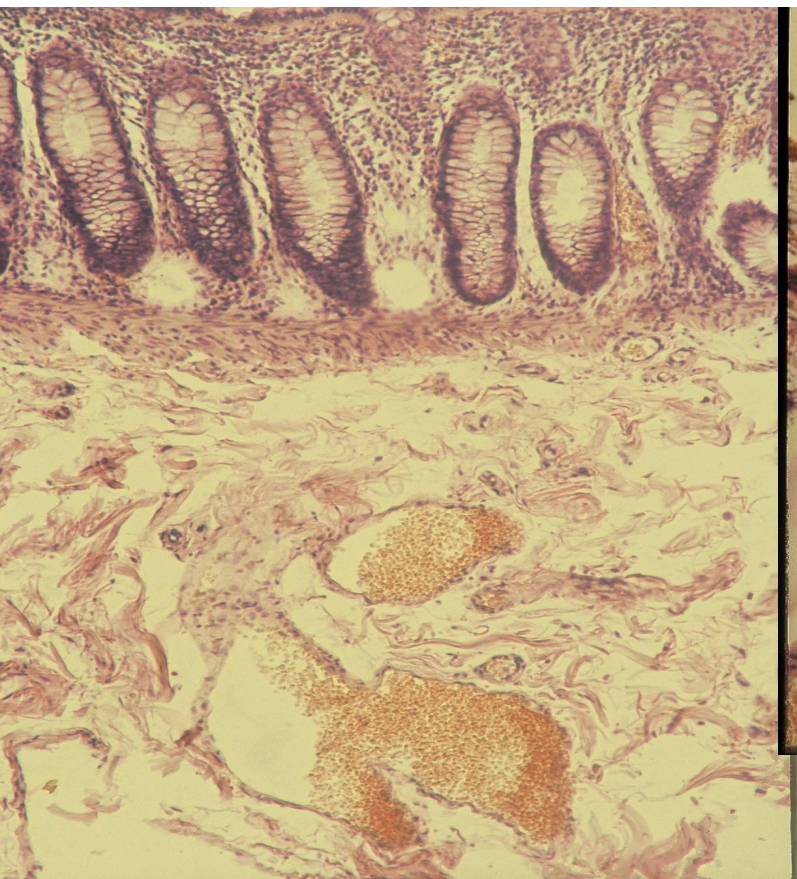


Локализация
межклеточного
матрикса

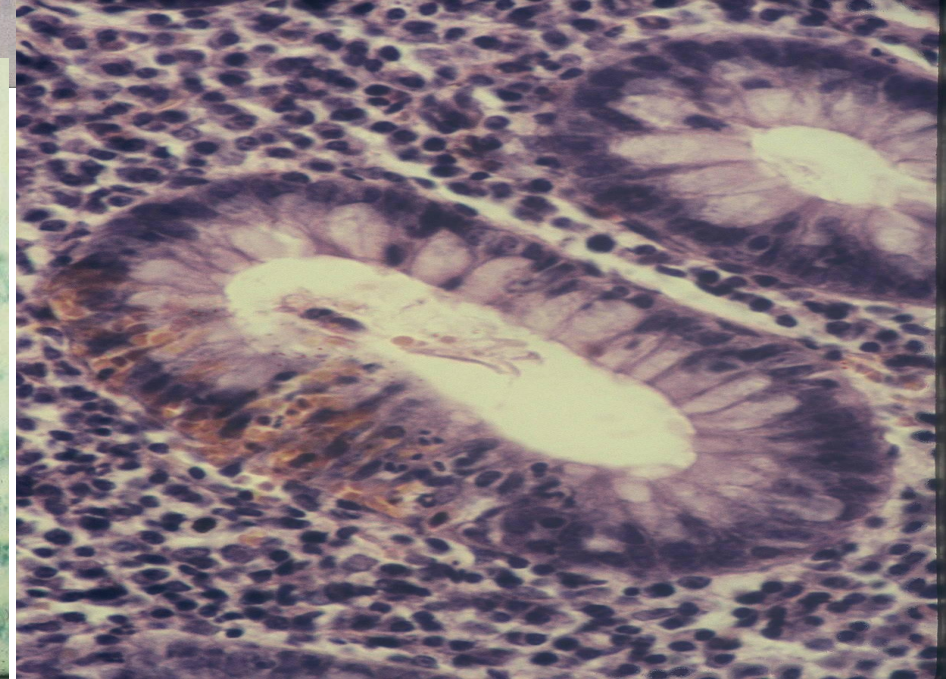
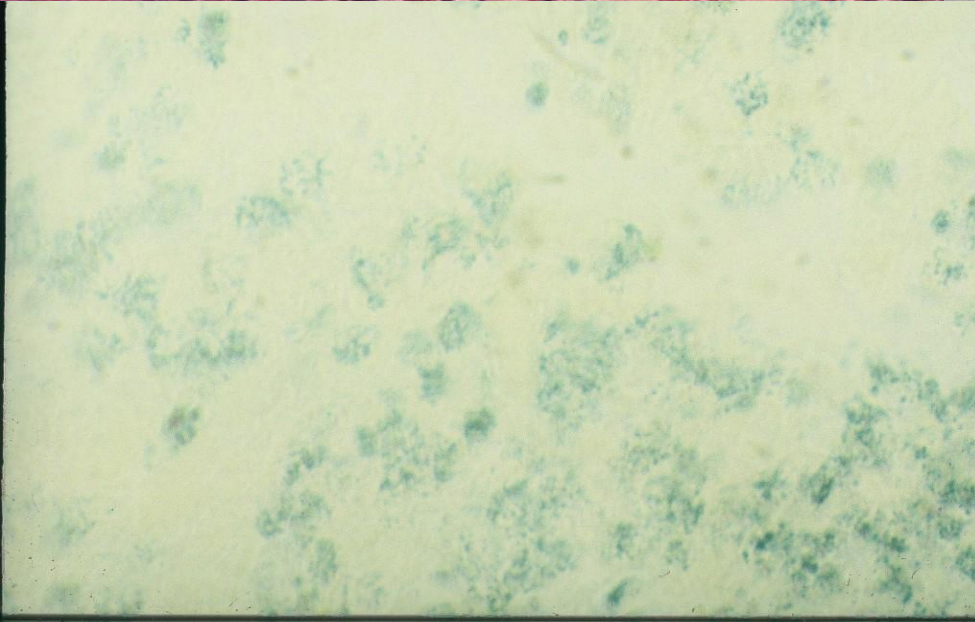
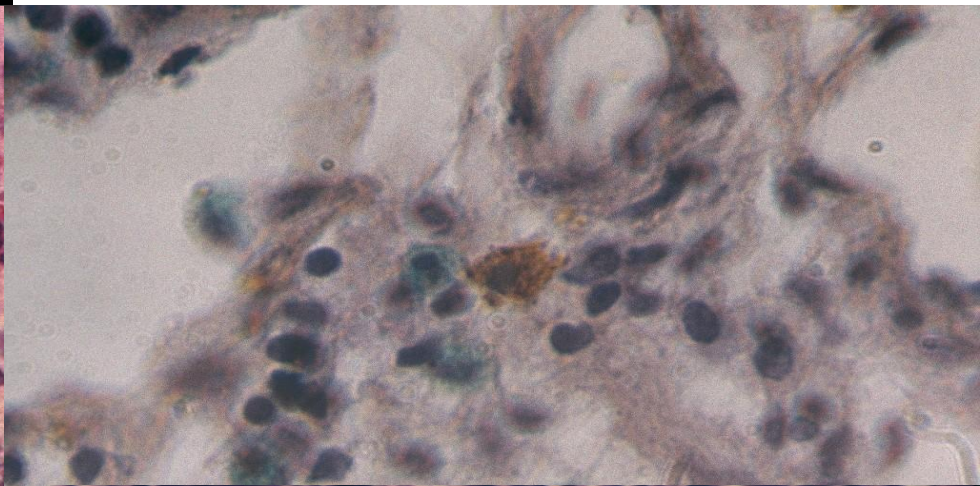
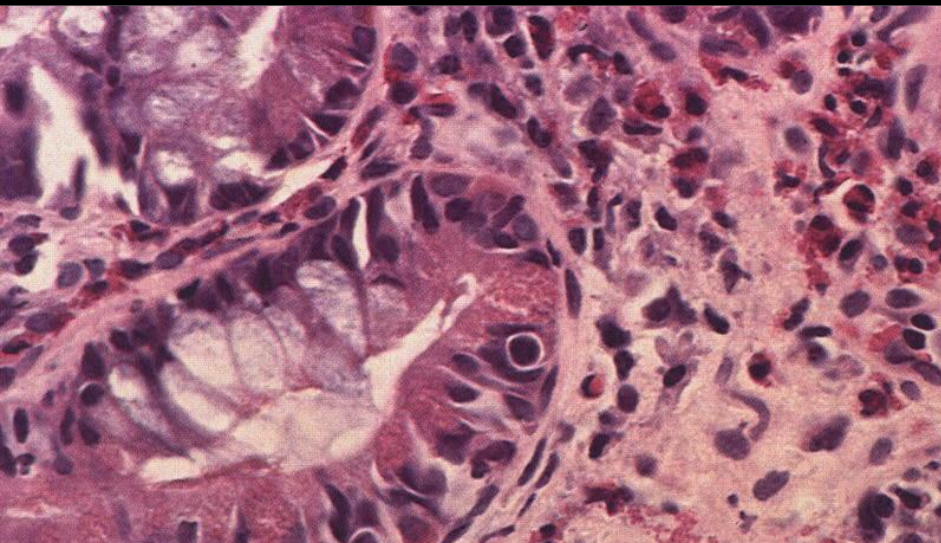
Эритроцитопедез



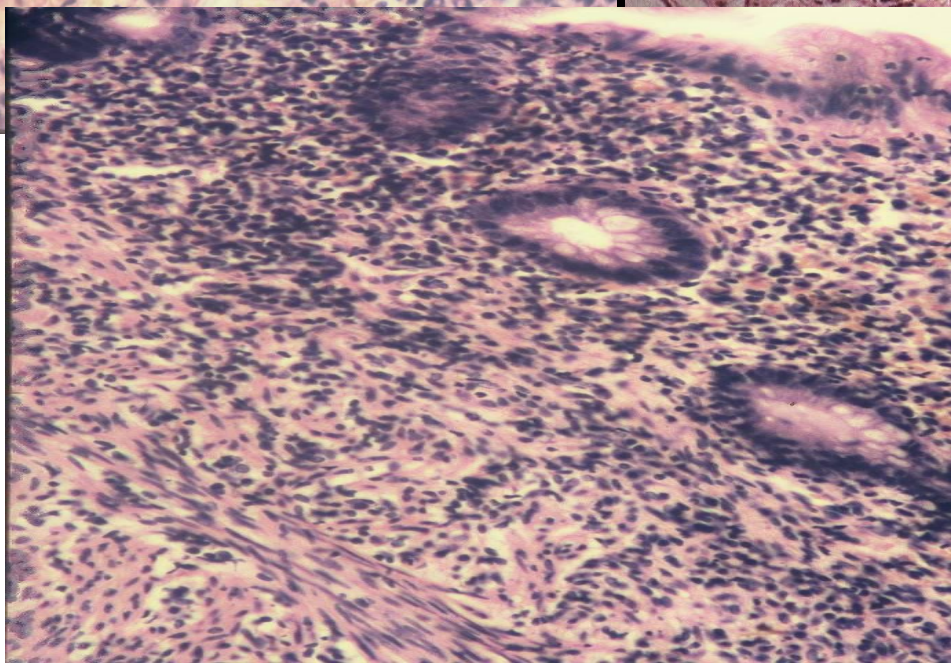
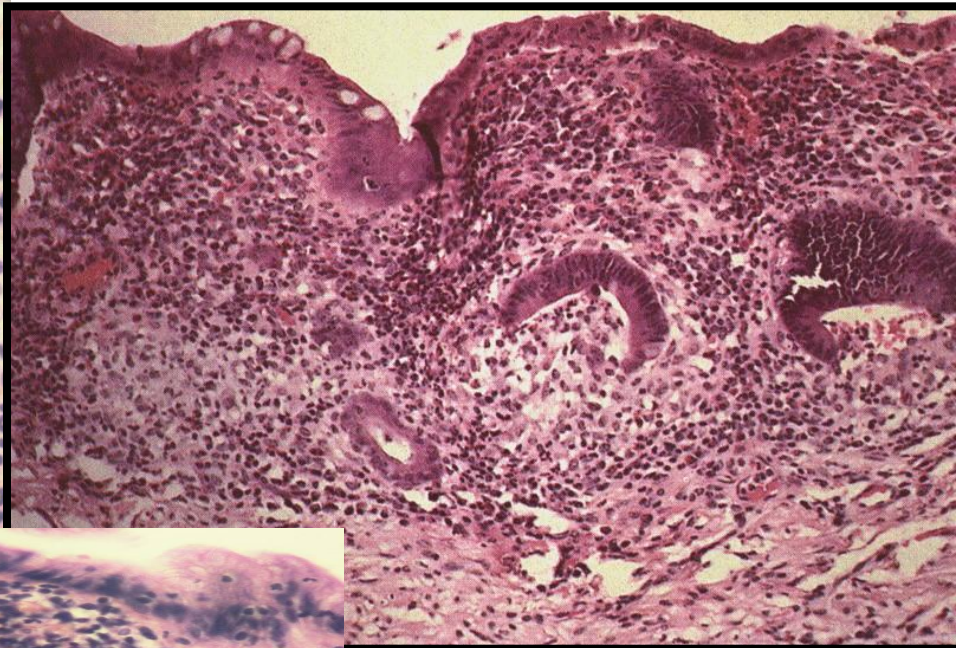
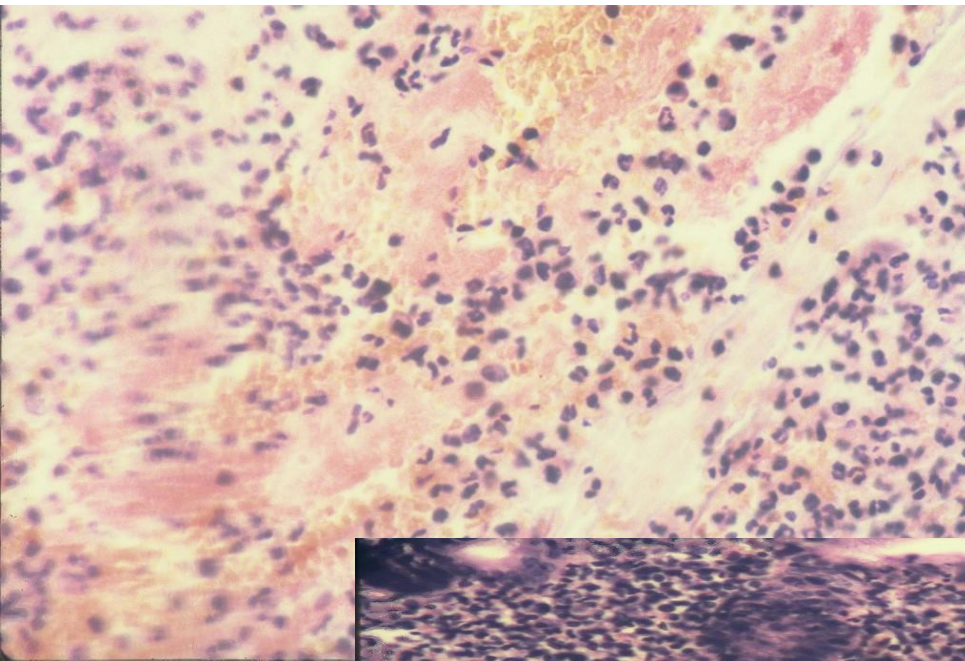
Вовлечение крупных кровеносных сосудов



Этапы развития иммуно-воспалительной реакции



Этапы хронизации воспаления



Болезнь Крона

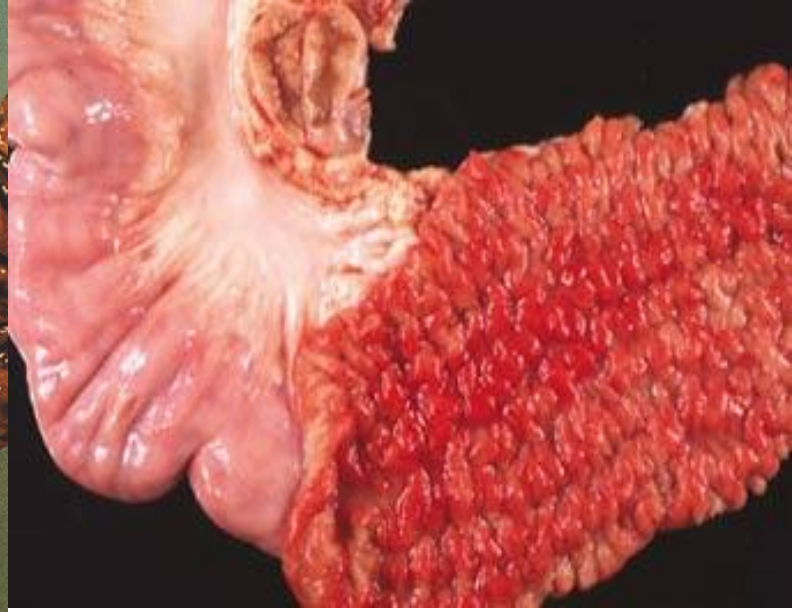
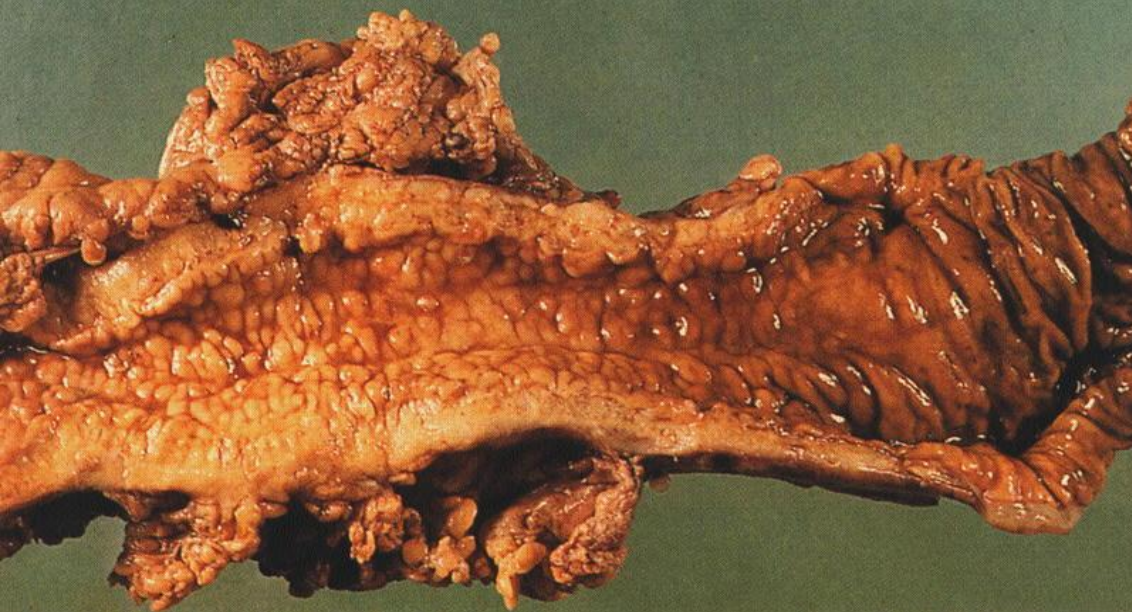


гранулематозный колит

– это хроническое гранулематозное иммуно-воспалительное заболевание кишечника неизвестной этиологии, наиболее типичное для терминального отдела подвздошной и слепой кишок, но способное поражать любые отделы желудочно-кишечного тракта

Особенности патоморфогенеза

- Этиология и патогенез неясны.
- **Морфология:** Воспаление захватывает всю стенку кишки вплоть до серозной оболочки, распространяясь на лимфатические узлы.
- **Характерна очаговость:** рядом с поражением сохраняются неизмененные участки. Кишечная стенка становится ригидной, могут возникать сужения кишки с явлениями частичной непроходимости.
- **Большая глубина поражения** способствует образованию фистул и абсцессов, щелевидных изъязвлений.



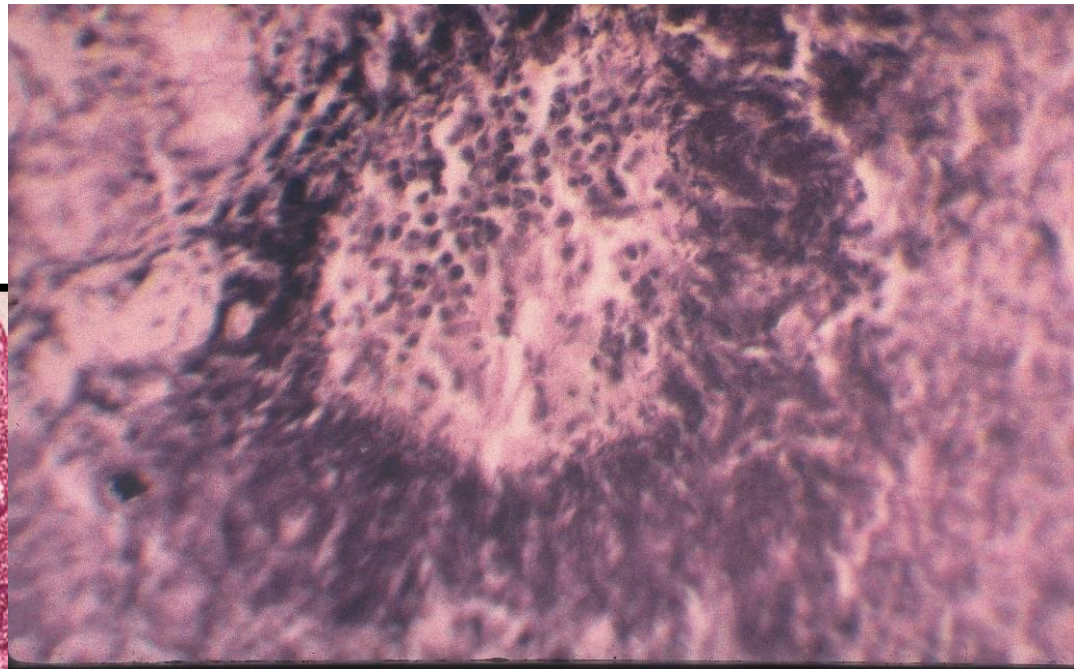
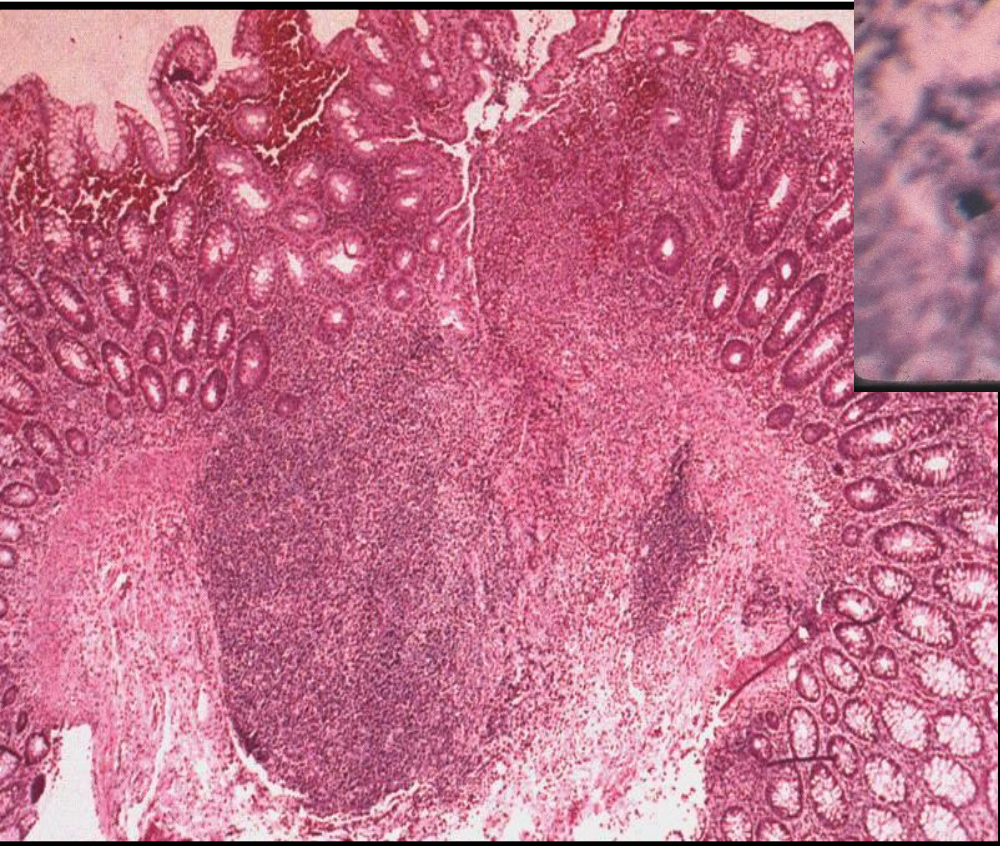
а).



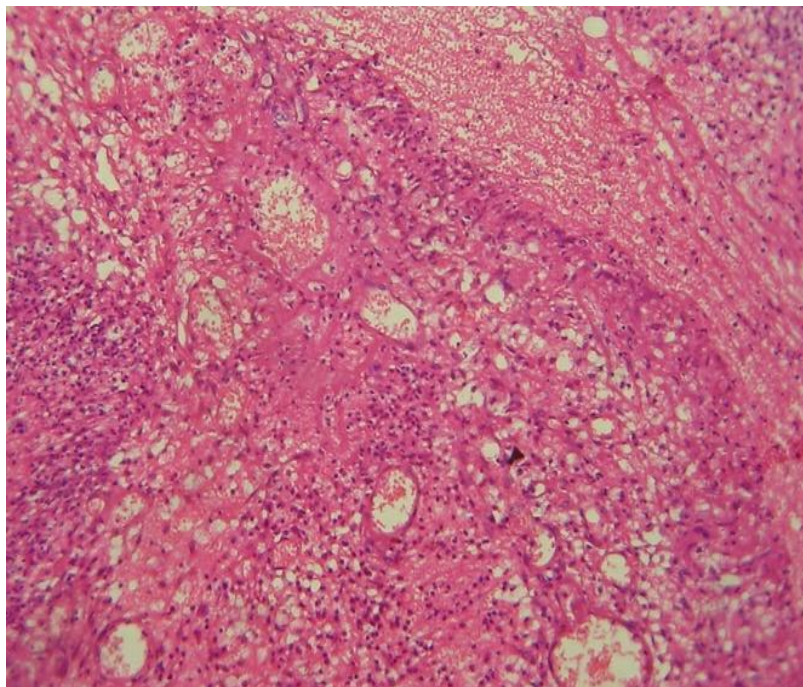
б).

Рис. 4. Болезнь Крона. Колит с выраженным изъязвлением(а). Сужение кишки (б).

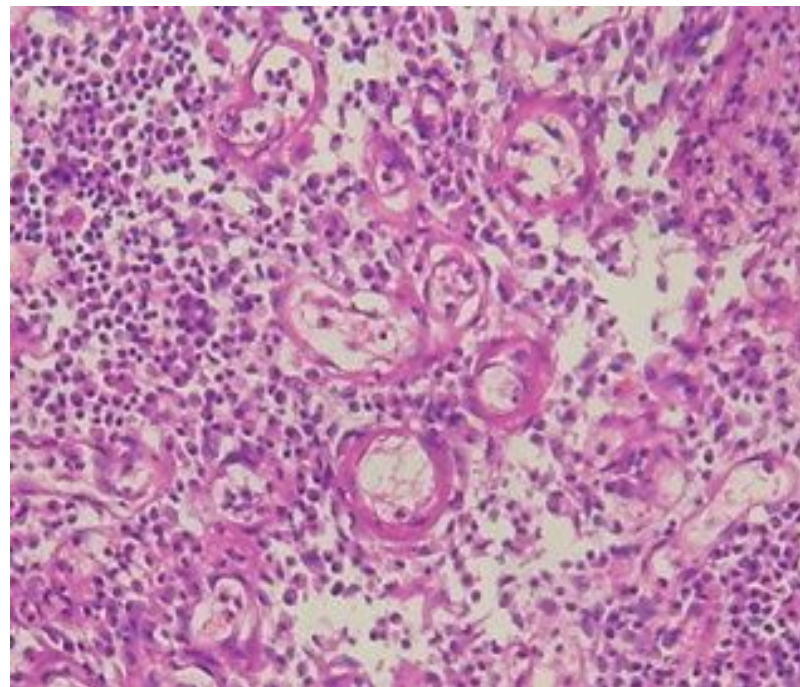
Болезнь Крона



Обострение – признаки гиперергической реакции немедленного типа



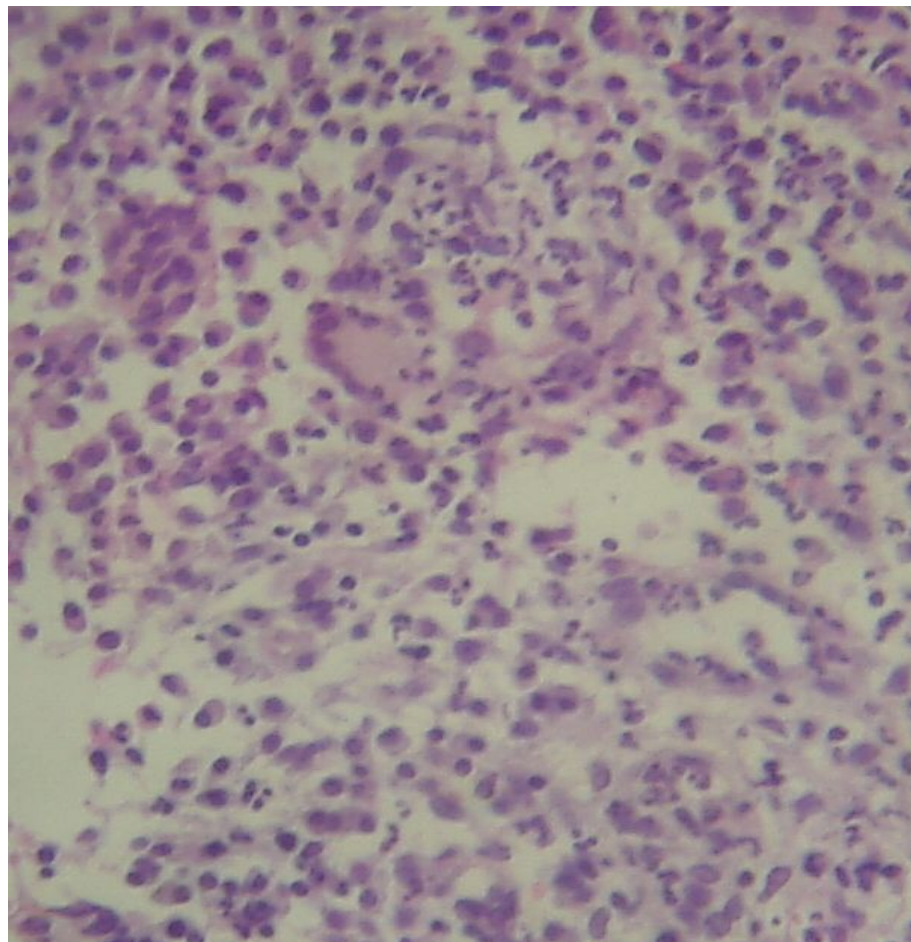
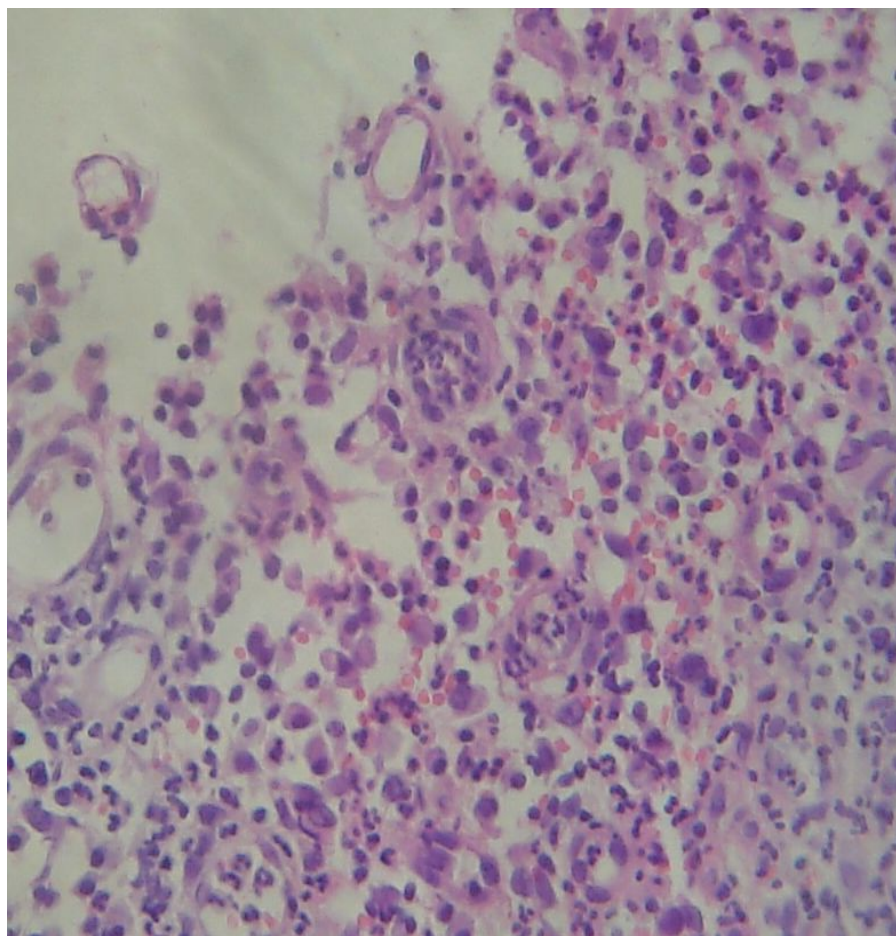
Зона некроза, отека,
фибриноидного пропитывания



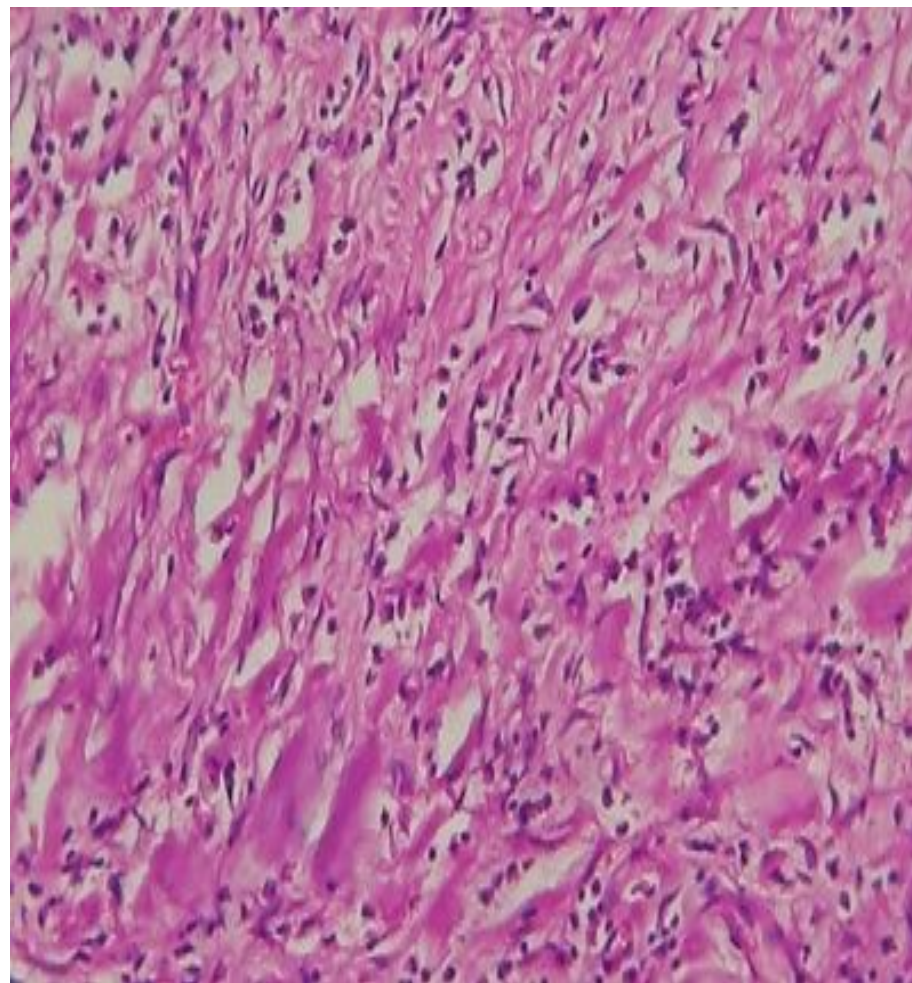
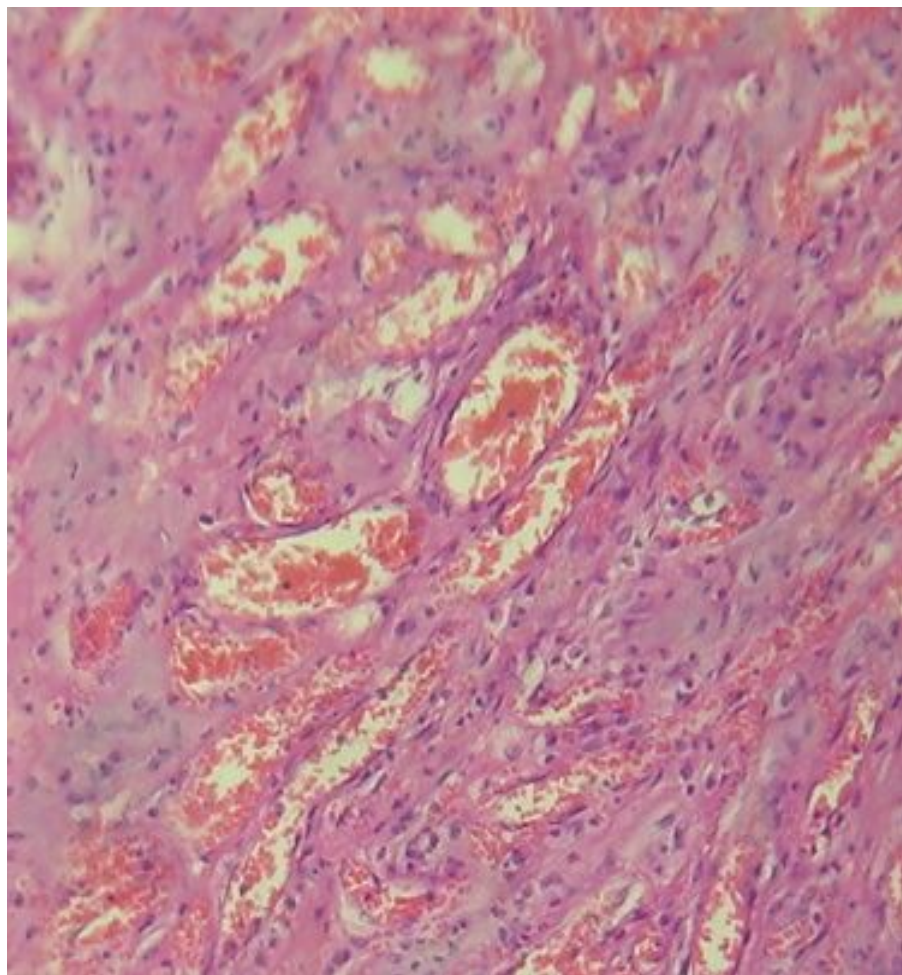
Фибриноидный некроз стенок
сосудов

Грануляционная ткань с гигантскими клетками

Дерижанова И.С., 2010

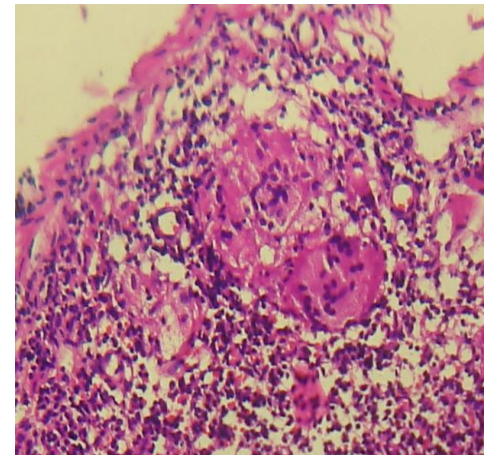
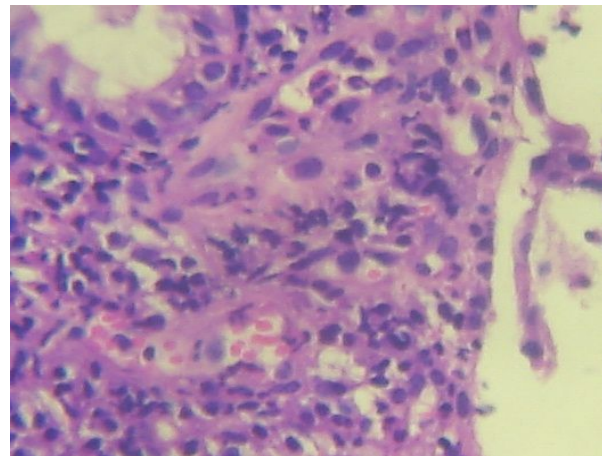
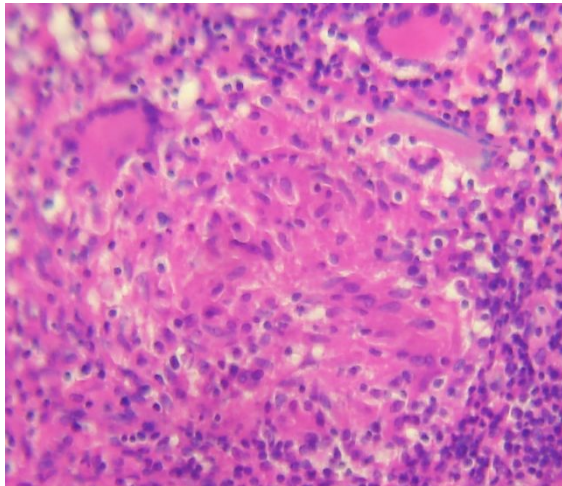
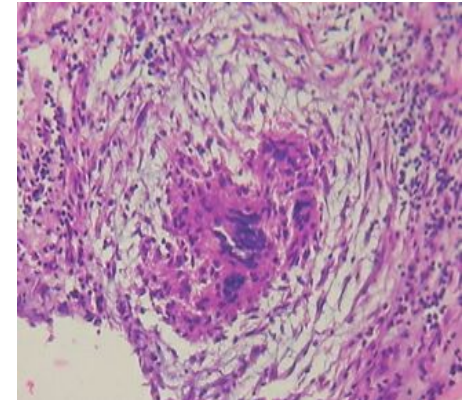
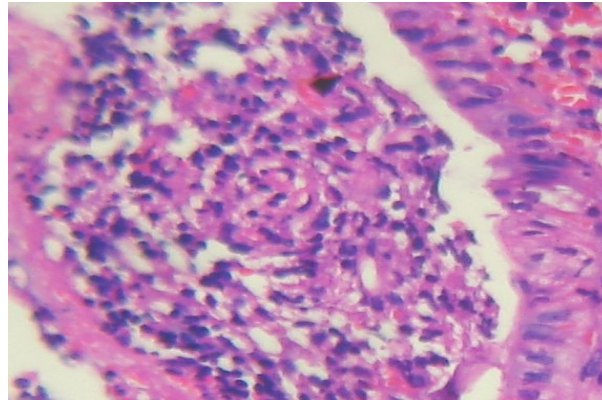
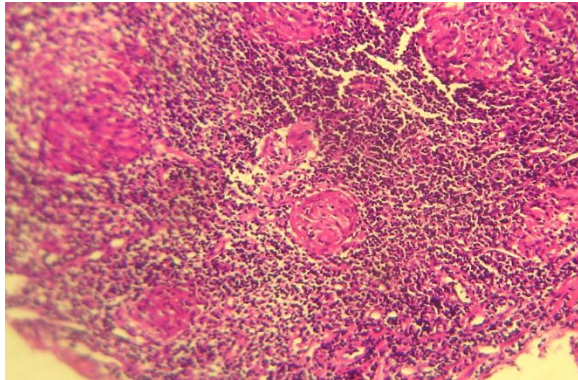


Рубцовая ткань



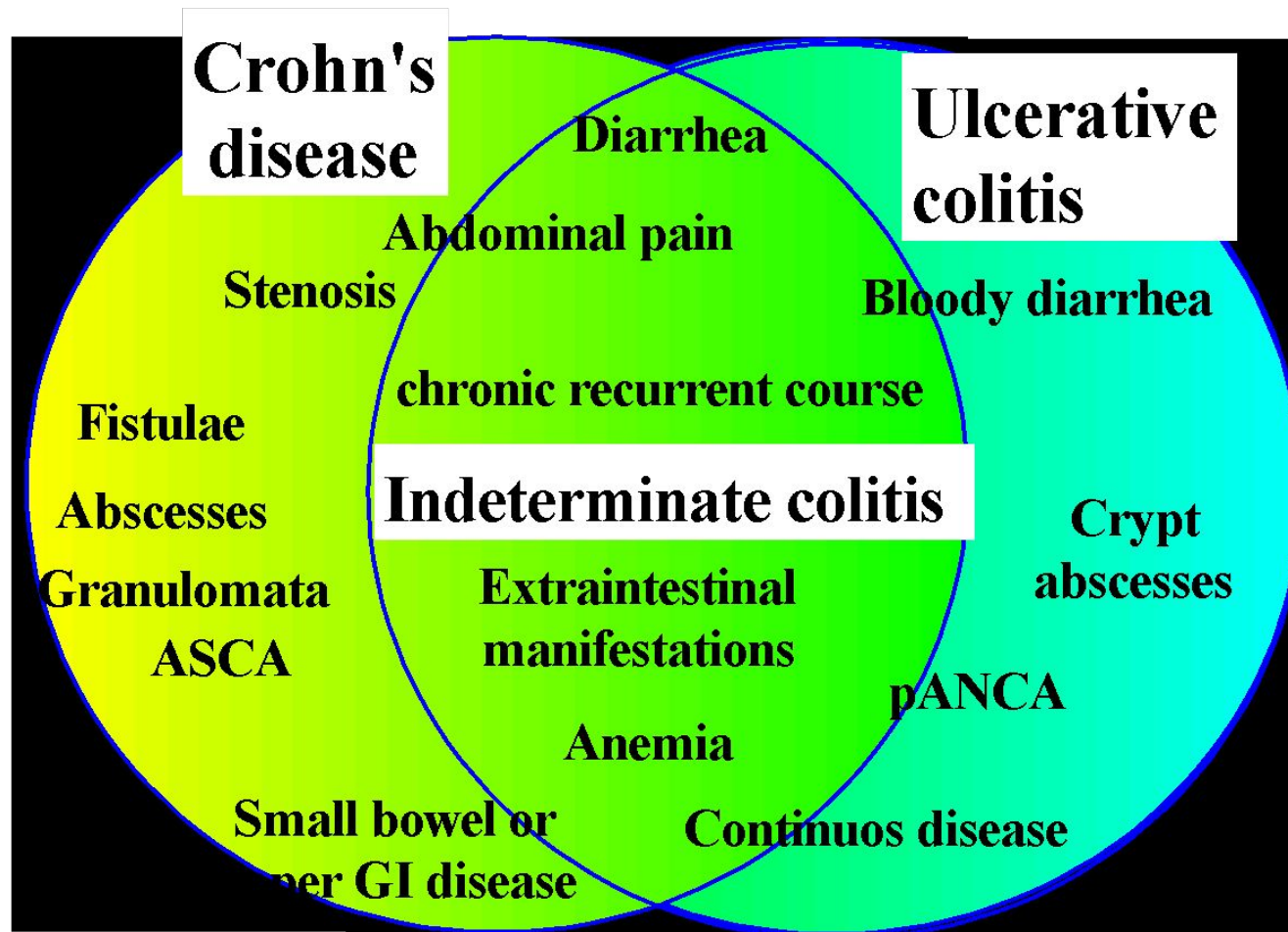
Грануломы при БК

Дерижанова И.С., 2010

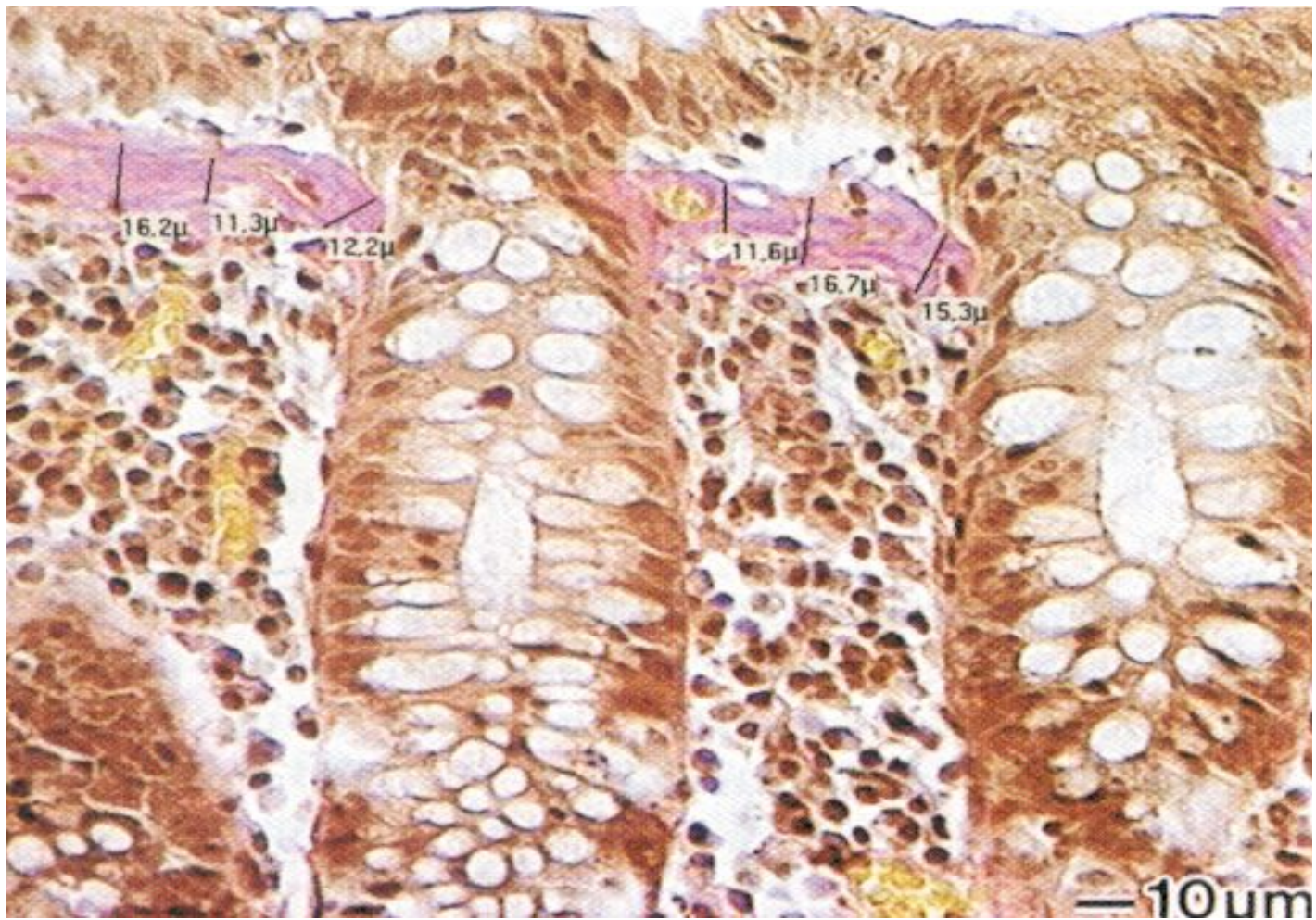


Воспалительные заболевания кишечника

(Prof. Dr. med. T. Andus, 2003)

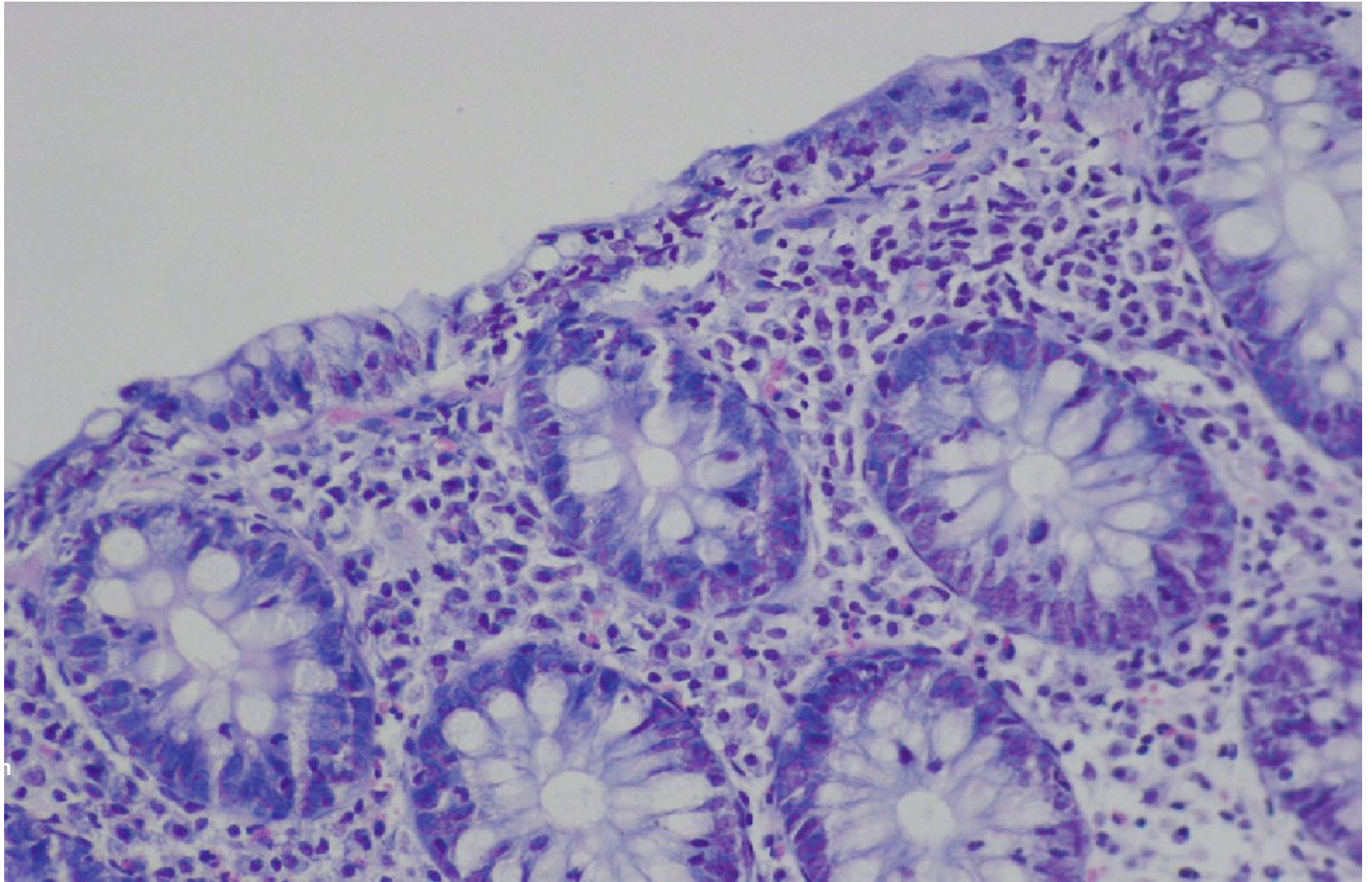


Коллагенозный колит

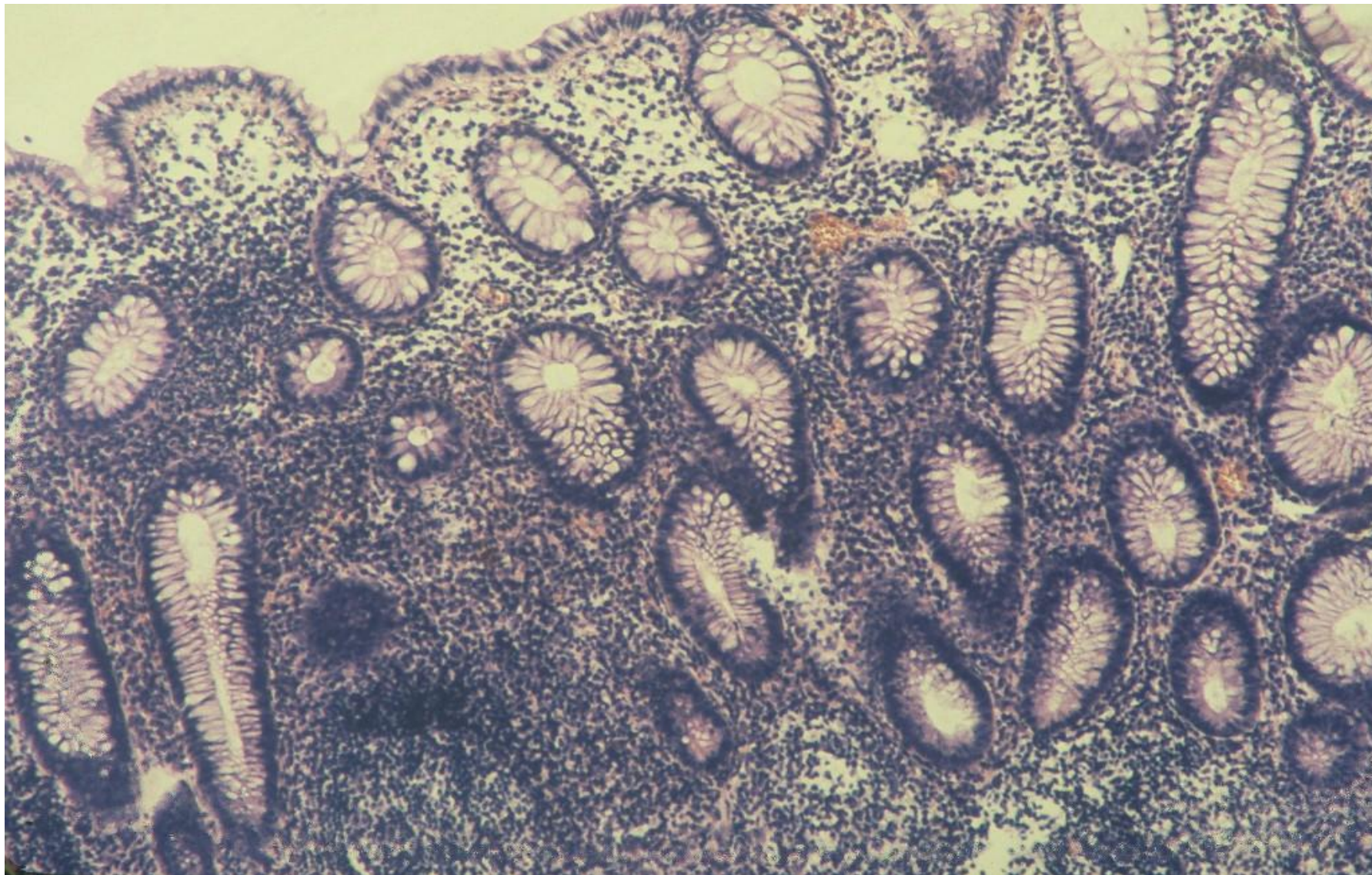


(H.E. stain)

Лимфоцитарный колит



Лимфоцитарный колит



Основные синдромы

- Синдром интоксикации
- Геморрагический синдром
(выделение крови и слизи при стуле)
- Диарея
- Болевой абдоминальный синдром

Острая форма НЯК и БК

- Лихорадка до 39-40°, септический статус
- Интоксикация: цианоз, тахикардия, артралгии
- Диарея от 2-3 до 20-30 раз в сутки вплоть до недержания кала, чаще ночью и в первой половине дня
- Кал перемешан с кровью и слизью
- Критическая величина кровопотери – более 250-300 мл в сутки

Клиника болезни Крона

- Зависит от локализации воспаления, Преобладают боли в правой подвздошной области, диарея, кровотечения, общая интоксикация, нередко свищи, кишечная непроходимость.

При поражении толстой кишки симптоматика напоминает НЯК.

- БК протекает с периодами обострений и ремиссий, возможно острое течение с быстрым развитием осложнений.

Течение

- **Легкое течение:** диарея до 4 раз в сутки с небольшой примесью крови в стуле, без лихорадки, анемии и тахикардии при общем удовлетворительном состоянии
- **Средняя тяжесть:** частота стула до 5-8 раз в сутки
- **Тяжелое течение:** стул более 8-10 раз в сутки со слизью, кровью и гноем, лихорадка, тахикардия, анемия, общее тяжелое состояние
- **Полная ремиссия:** нормализация стула, отсутствие патологических изменений в кале, стойкое улучшение морфологической картины, хорошее самочувствие
- **Неполная ремиссия:** уменьшение числа дефекаций, частичное улучшение морфологической картины на фоне улучшения общего состояния

Вторичные синдромы

- Анемия
- Внекишечные проявления (суставы, билиарный тракт, почки)
- Лихорадка на более поздних этапах
- Дисбиоз, вторичное поражение тонкой кишки

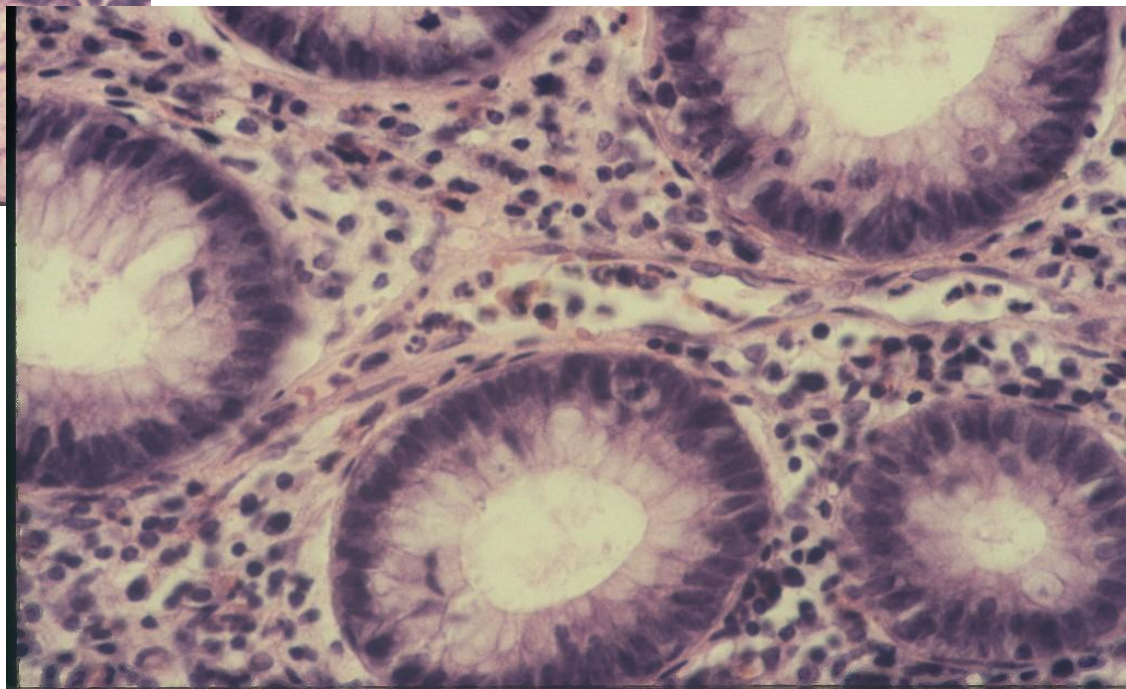
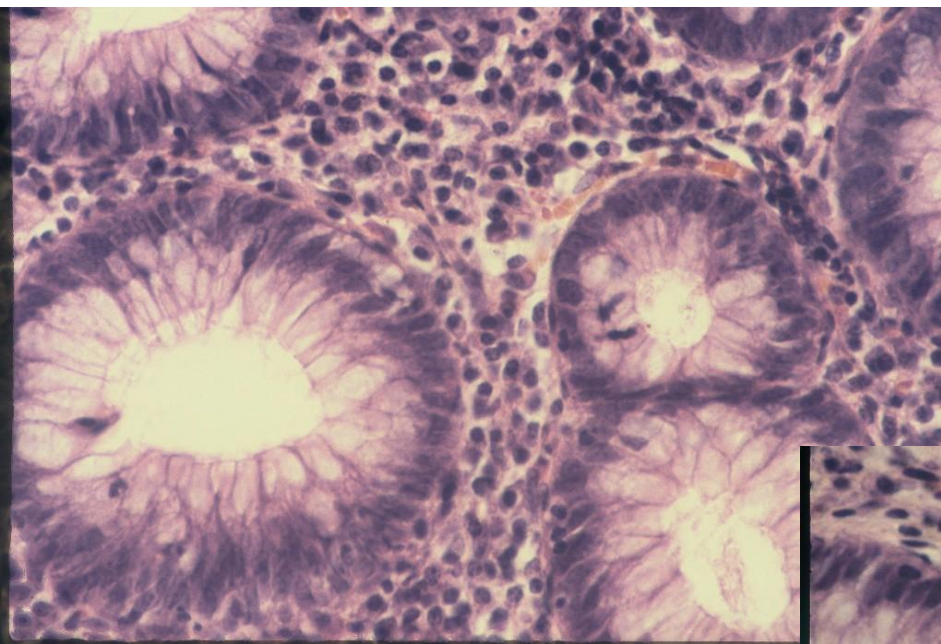
Осложнения НЯК

- Перфорация (до 2,8-3,2% пациентов)
- Токсическая дилатация толстой кишки (до 1,8%)
- Кишечное кровотечение (до 14%)
- Анемия
- Сепсис
- Первичный склерозирующий холангит
- Нефрит
- Дистрофии внутренних органов
- Поражения кожи (синдром Лайела)
- Псевдополипоз, стриктуры
- Карцинома (риск увеличивается через 10 лет на 10%, а через 20 лет – на 5% в год)

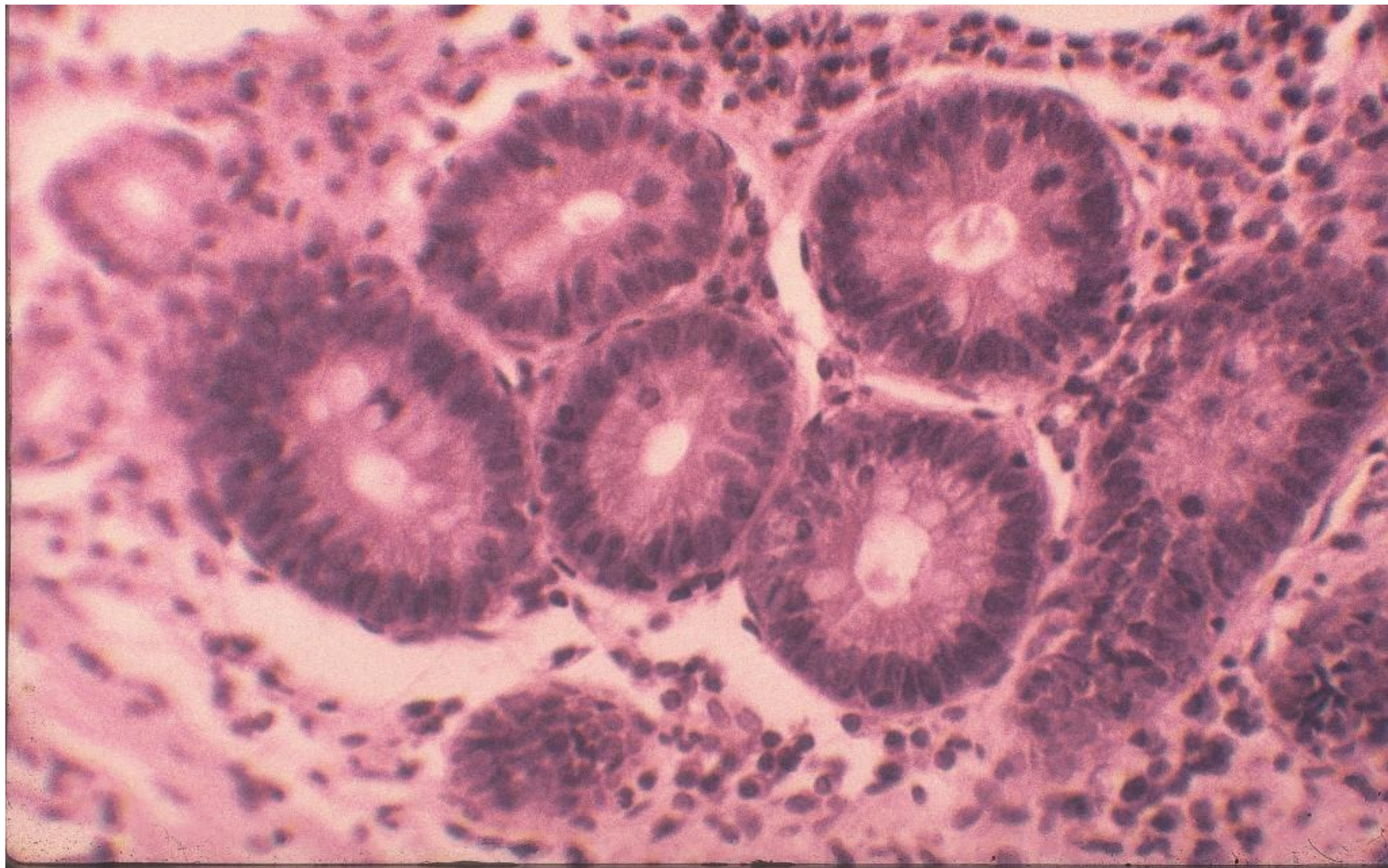
Осложнения болезни Крона

- **Местные:** перфорация, кровотечения, острая токсическая дилатация, ***свищи, стриктуры.***
- **Системные:** поражения печени, почек, глаз, артриты.

Нормальная и высокая митотическая активность



Дисплазия высокой степени



Диагностика и оценка активности язвенного колита и болезни Крона

- клинико-лабораторные данные
- эндоскопические данные
- частота и характер стула
- температура
- астенический синдром
- масса тела
- внекишечные проявления

Лабораторные данные

- Гемоглобин
- СОЭ
- Гематокрит
- Лейкоцитоз
- Калий
- Альбумины
- Глобулины
- С-реактивный белок
- Иммунные комплексы и тканевые антитела
- Фактор некроза опухоли
- Баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов

ВЗК – принципы терапии

(T. Andus, 2003)

Определение заболевания, локализации, активности и осложнений

Исключение других интеркурентных заболеваний

Определение эффективности и побочных эффектов ранее проводимого лечения

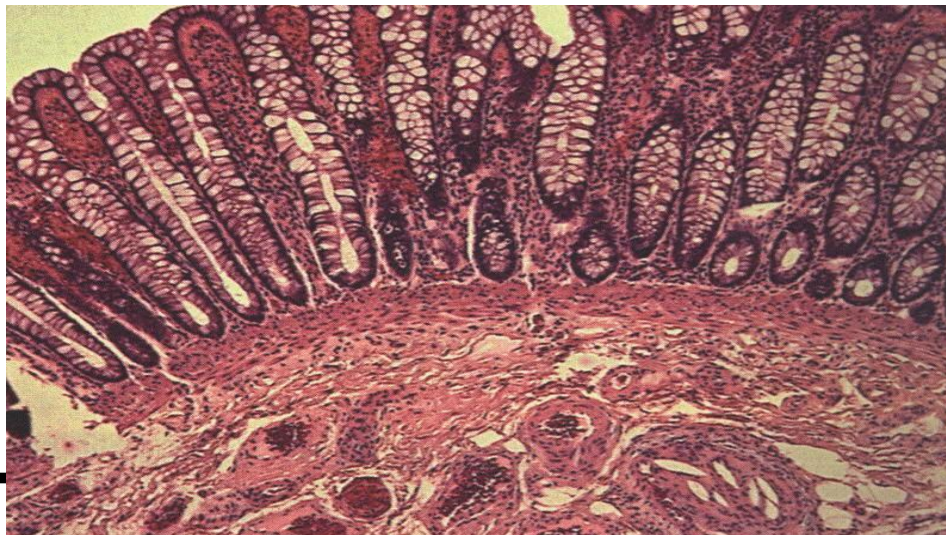
Использование лучших препаратов, компенсация недостаточности питания, выполнение хирургического вмешательства до осложнений

Комбинация доказательств и опыта

Цели лечения при ВЗК

Сегодня: - **устранение или улучшение**
жалоб и симптомов
- **предупреждение или**
снижение осложнений

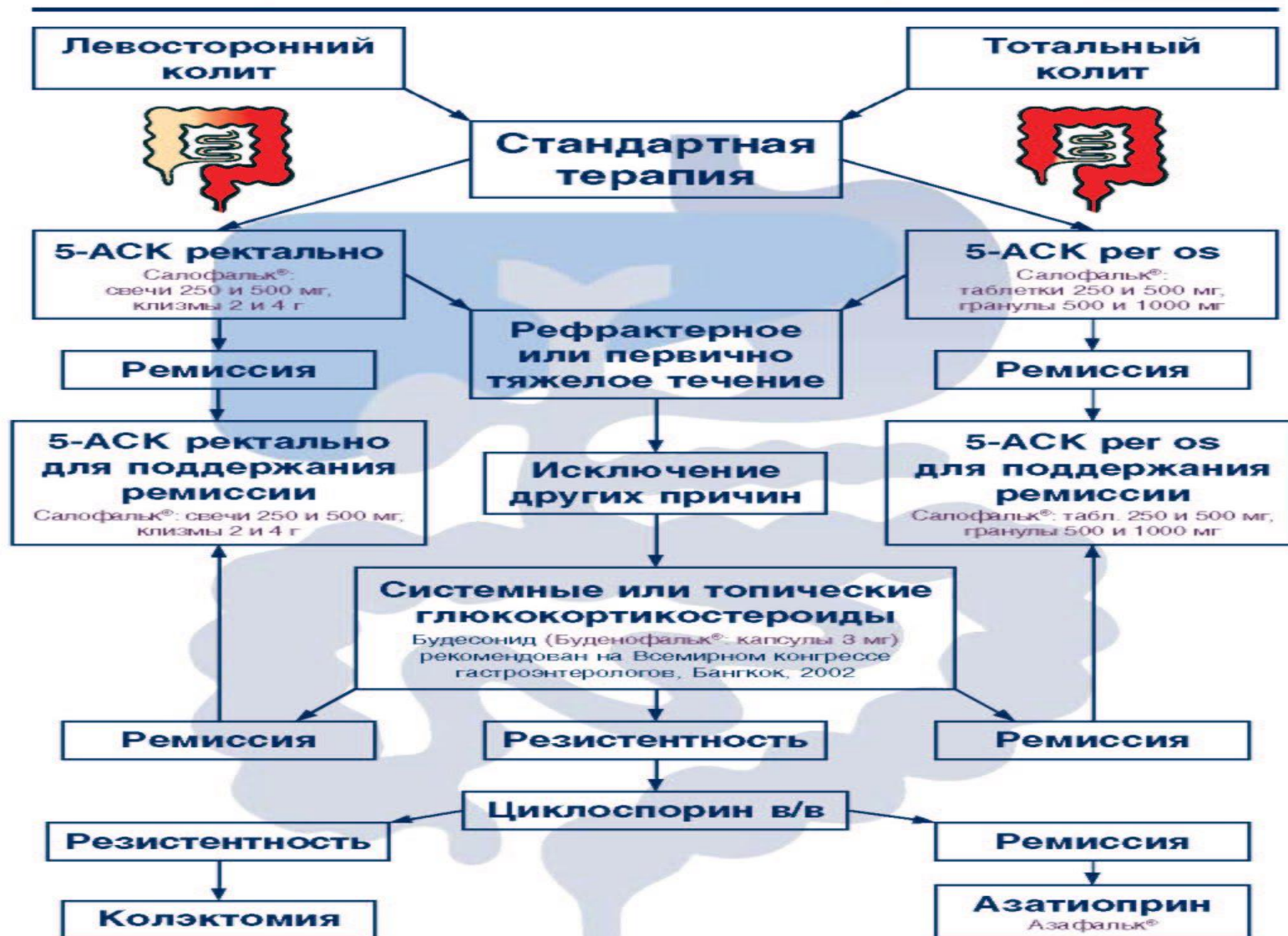
В будущем: - **„Выздоровление слизистой**
оболочки“
- **Этиотропная терапия с устранением**
причин (гены, факторы внешней среды)





Поэтапная стандартная терапия язвенного колита

(проф. Й. Шольмерих, 2002, Германия)



Лечение НЯК и болезни Крона

- Препараты 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазин, месалазин)
- Глюкокортикоиды
- Иммуносупрессоры: 6-меркаптопурин, азатиоприн,
- Биологическая терапия: Инфликсимаб (ремикейд)
- Плазмаферез, гемосорбция, оксигенобаротерапия.
- Хирургическое лечение: резекция пораженного участка или всей толстой кишки.
- Физиотерапия нежелательна

Лечение болезни Крона ремиссия (ИАБК < 150)

- **Месалазин** для профилактики обострения 3 г/д
– **Особенно после оперативного лечения**
- **Азатиоприн** у больных с частыми обострениями
- Легкая полноценная диета
- Компенсация дефицита витаминов и минералов (В₁₂, фолиевая к-та, железо, цинк, жирорастворимые витамины)
- Холестирамин при хологенной диарее
- Антидиарейные средства (лоперамид)
- Безлактозная диета при наличии лактазной недостаточности
- **Прекращение курения**



Лечение болезни Крона обострение (ИАБК > 150)

Осложненное течение заболевания

- **Азатиоприн** 2-3 мг/кг/сут (начало действия через 2-6 месяцев)
 - «стероид-зависимое» или «стероид-рефрактерное» течение
 - Хроническое активное заболевание или хронические фистулы
- **Элементная диета** («пища космонавтов») в течение 4-12 недель
 - Только при вовлечении тонкой кишки через дуоденальный зонд
- **Антибиотики** (ципрофлоксацин)
- **Метронидазол** 500-100 мг/сут (7-10 дней)
- **Метотрексат**
- **Антитела к TNF-α**

Препараты для лечения ВЗК

- 5-аминосалицилаты** - Высвобождение в толстой
кишке
- Высвобождение в тонкой
кишке
- ректальное введение

- Глюкокортикоиды** - преднизолон
- будесонид (per os, ректально)
- гидрокортизон (ректально)

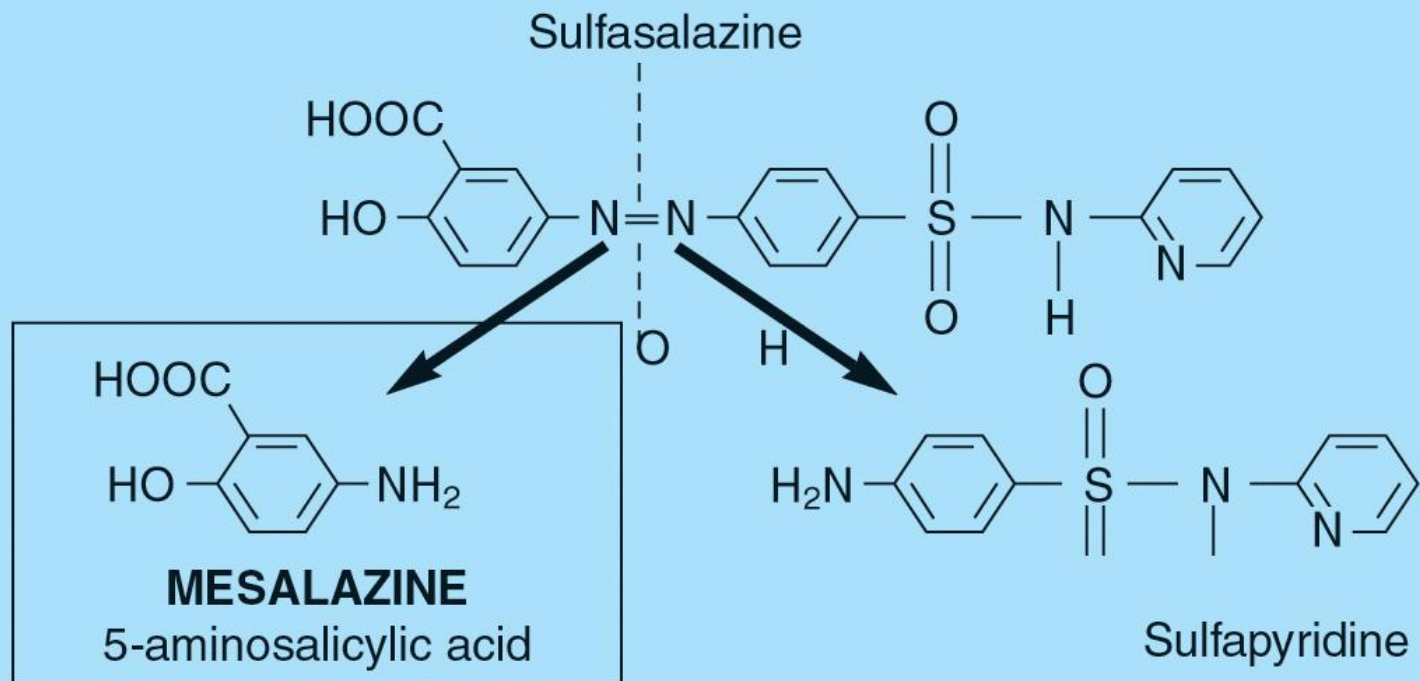
- Иммуносупрессанты** - циклоспорин А
- такролимус
- азатиоприн

- Антибиотики** - ципрофлоксацин (?)

- Пробиотики** - E. coli Nissle , Lactobacilli (?)

- Новые субстанции** - Биопрепараты (инфликсимаб)
-

Метаболизм сульфасалазина – 5-АСК



Основные механизмы 5-АСК

- Ингибирование циклооксигеназного и липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты (Рg)
- Подавление синтеза медиаторов воспаления (лейкотриенов, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-а и др.) макрофагами и субпопуляциями лимфоцитов и Ig B-лимфоцитами
- Ингибирование свободных радикалов, «респираторного взрыва» и лизосомальных ферментов нейтрофилов
- Превентивный антиканцерогенный эффект

Преимущества действия месалазина

- В отличие от сульфасалазина прием месалазина не сопровождается серьезными побочными эффектами и не зависит от микробиоценоза
- Активация γ -рецепторов, активированных пролифератором пероксисомы (PPAR- γ), играющих ключевую роль в поддержании целостности слизистой оболочки кишечника¹
- Восстановление барьерной функции кишечника²

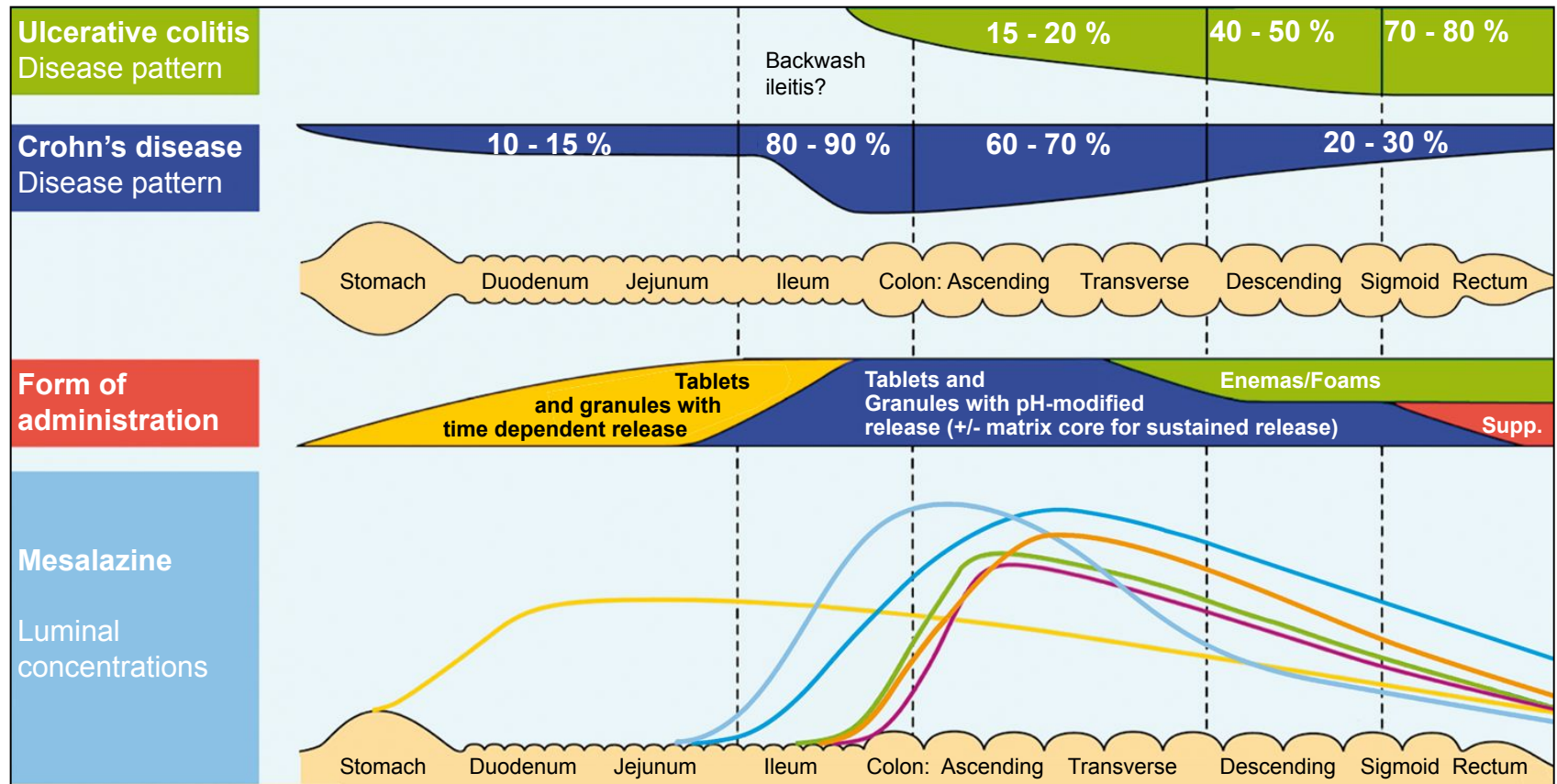
¹Rousseaux et al. (2005), ²Swidsinski et al. (2007)

Месалазин (в отличие от азатиоприна) восстанавливает барьерную функцию слизистой оболочки при ВЗК*

- В норме кишечный эпителий покрыт слоем слизи, свободным от бактерий. При ВЗК этот слой намного тоньше, и бактерии проникают непосредственно в слизистую оболочку (СО)
- По сравнению с пациентами из группы азатиоприна, имеющими повышенную концентрацию бактерий в СО, у пациентов, леченных месалазином, концентрация бактерий в СО, а также количество бактерий на поверхности эпителия, достоверно ниже
- Месалазин не обладает прямым антибактериальным эффектом, а его противовоспалительное действие является результатом восстановления барьерной функции кишечника

***Swidsinski et al. (2007)**

Фармакокинетика препаратов месалазина: Профиль высвобождения 5-АСК и ее дериватов*



- Microencapsulated mesalazine (Pentasa®)
- Eudragit L-coated mesalazine (Salofalk® Tablets)
- Eudragit L-coated mesalazine with polymer matrix core (Salofalk® Granules)
- Eudragit S-coated mesalazine (Asacol®)
- Eudragit S-coated mesalazine with matrix core (Mezavant®)
- SASP/Olsalazine (Dipentum®)

*Tromm et al.
(1999, 2009)

Трудности терапии

- **20-30% (?)** пациентов резистентны к базисной терапии в стандартных дозах
- отрицательные явления и осложнения при лечении системными глюкокортикоидами, иммуносупрессантами и биологическими препаратами
- экономические причины

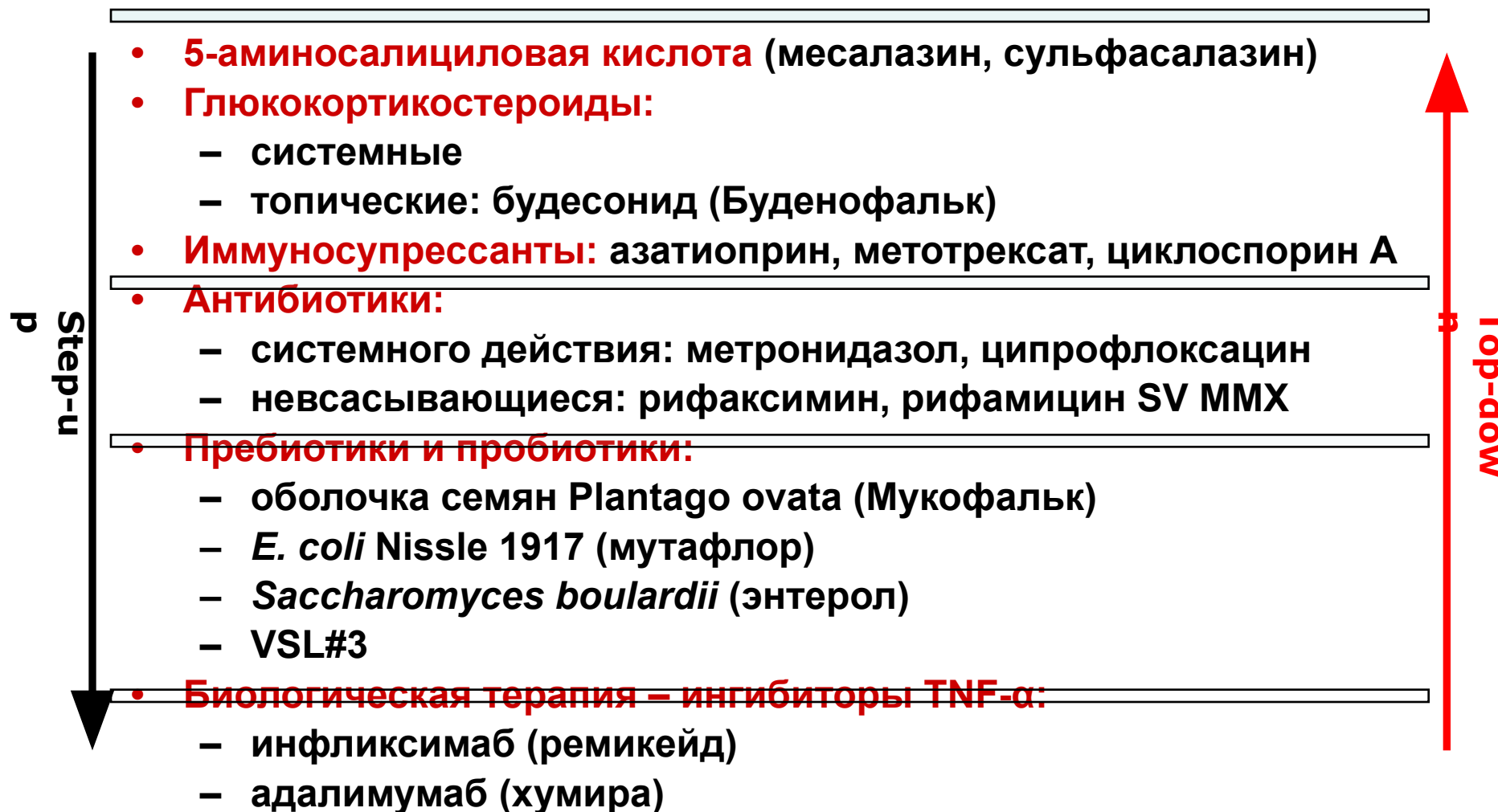


Как лечить?

- Восходящий метод (**Step-up**) – традиционная терапия
- Нисходящий метод (**Top-down**) – более агрессивен и сопровождается большим числом побочных эффектов
- Рекомендуемая последовательность*:
5-АСК и/или кортикостероиды
(при необходимости в комбинации с антибиотиками, пребиотиками и пробиотиками) – **иммуносупрессанты** – **биологическая терапия**

*Schölmerich (2005), Herfarth (2006), Reinshagen (2008)

Основные группы лекарственных средств, применяемых в терапии ВЗК



Пути повышения эффективности и безопасности терапии

- Восходящая терапия (Step-up)
- Направленная топическая терапия, включающая:
 - Использование **высоких доз месалазина** и комбинированной терапии пероральными и ректальными формами месалазина
 - Более широкое использование топических кортикостероидов (Буденофальк), в том числе комбинации топических и системных кортикостероидов
 - Дополнительное использование пребиотиков (Мукофальк) и пробиотиков
 - При необходимости применение невсасывающихся антибиотиков и их комбинация с системными антибиотиками

Виды таблеток месалазина

- С покрытием из **эудрагита L**:
освобождение месалазина
при $\text{pH} > 6$ (**Салофальк**)
- Таблетки с микросферами с покрытием из **этилцеллюлозы**: освобождение
месалазина уже при $\text{pH} = 1$ (**Пентаса**)
- С покрытием из эудрагита S:
($\text{pH} > 7$)
- ... **Акриловая** кишечнорастворимая
оболочка (**Месакол**)

Рекомендации MIMS 2009

- Различные препараты аminosалицилатов (месалазина) и их лекарственные формы **не являются взаимозаменяемыми**, поскольку имеют различные фармакокинетические свойства и высвобождают действующее вещество (5-АСК) в различных отделах кишечника.
- Они должны рекомендоваться (прописываться) в строгом соответствии с **профилем высвобождения действующего вещества и обязательным указанием фирменного наименования** препарата.

Лекарственные формы месалазина*

- **Таблетки 250 и 500 мг** (с 1984 года)
- **Гранулы 500 и 1000 мг** (с 2001 года), 1500 мг (с 2008 г., в РФ – 2010 г.)
- **Свечи 250 и 500 мг** (с 1984 года)
- **Микроклизмы** (суспензия для ректального введения) 2 г / 30 мл и 4 г / 60 мл (с 1995 года)
- **Пена (аэрозоль)** для ректального введения 1 г (с 2004 г., в РФ – 2010 г.)

*В виде всех 5 форм производится только Салофальк®

Дозозависимый эффект месалазина

- При повышении дозы месалазина снижается инаktivация 5-АСК за счет т.н. насыщения ферментативной системы ацетилирования, что подтверждается повышением коэффициента 5-АСК/Ац-5-АСК (> 2)
- Для достижения полноценного клинического ответа в фазе обострения требуются высокие дозы 5-АСК:
 - ЯК: не менее **3 г**
 - БК: не менее **4–4,5 г**

***Goebell et al. (1993), Layer et al. (1995), Tromm et al. (1999, 2009)**

Дозозависимые эффекты 5-АСК при активном ЯК

8 недель (n=104)	(n = 104)	3 x 0.5 г (n =104)	3 x 1.0 г	3 x 1.5 г
---------------------	-----------	-----------------------	-----------	-----------

Ремиссия (ИАЯК < 4)	50	66 *	55	
---------------------	----	------	----	--

Время ответа (дни)	27.5	26.5	21.6	
-----------------------	------	------	------	--

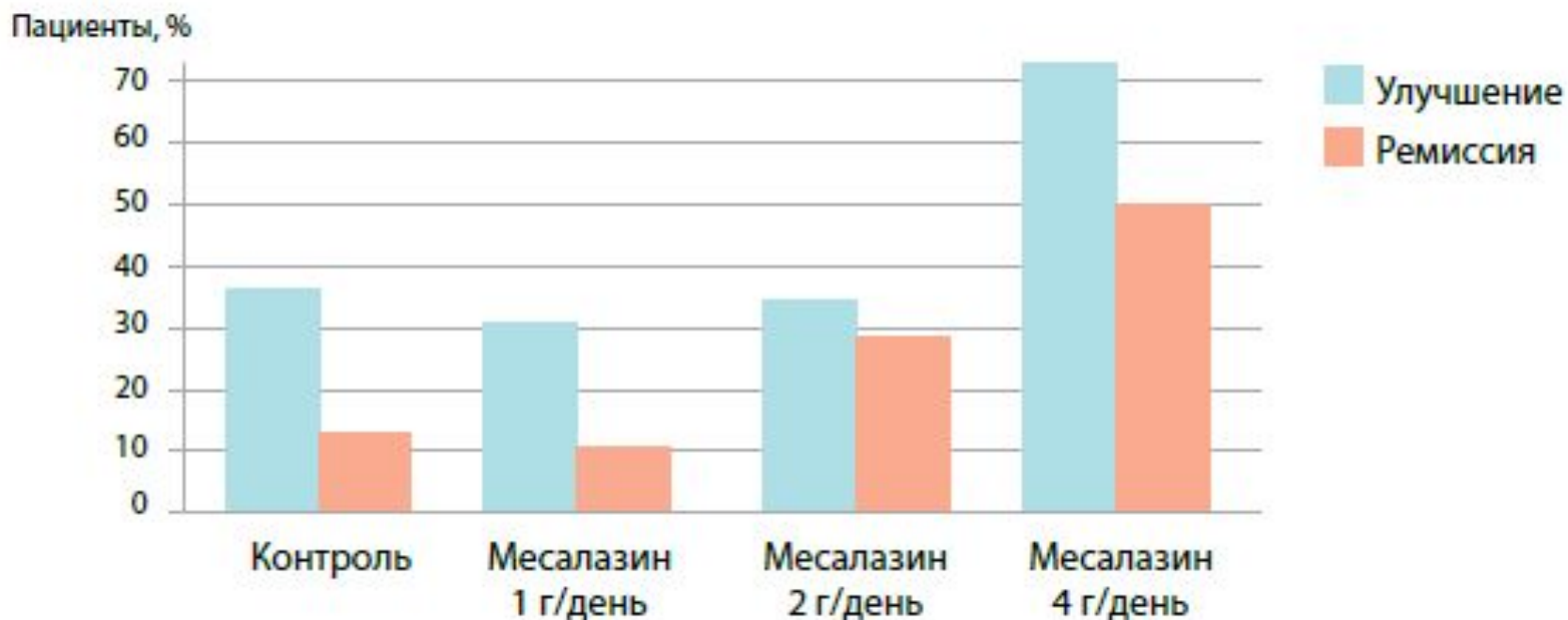
Эндоскопическая ремиссия (%)	28	48 *	49	
------------------------------	----	------	----	--

Гистологическое улучшение (%)	42	56 *	63	
-------------------------------	----	------	----	--

Побочные эффекты (n)	11	7	9	
----------------------	----	---	---	--

Kruis, AGA, 2000

Влияние дозы месалазина на достижение ремиссии при болезни Крона*



*Singleton et al. (1993)

Комбинированная терапия и монотерапия месалазином в повышенных дозах при тяжелом язвенном колите*

- Салофальк **4 г** per os + **4 г** салофалька в клизмах в сутки в течение 7–14 дней
- **8 г** салофалька per os с постепенным снижением на 2 г через каждые 2 дня с доведением до 5–6 г. Выписка – 2–3–4 г +
- Преднизолон 30 мг или буденофальк 9 мг

*Голофеевский В.Ю., Герасимова А.В., Ситкин С.И. (2002)

Новые формулы 5-АСК

- Месаламин MMX - SPD476 (Lialda™ в США; Mezavant™ в ЕС; производство Shire Pharmaceuticals Inc., Вена, Австрия, по лицензии Giuliani SpA, Милан, Италия) в однократной ежедневной дозе **2,4-4,8 г** был эффективным и хорошо переносимым для индукции клинической и эндоскопической ремиссии легкого и средне-тяжелого язвенного колита.

GASTROENTEROLOGY (2007)

M.A. Kamm et al.

CLIN. GASTROENTEROL. HEPATOL. (2007)

G.R. Lichtenstein et al.

Кратность назначения

- Ежедневная доза 3 г месаламина (гранулы Salofalk®) является терапевтическим эквивалентом троекратной ежедневной дозы по 1 г месаламина при лечении активного язвенного колита

GASTROENTEROLOGY (2007)

W. Kruis et al.

**Применение местно действующих
методов терапии при лечении
дистальных форм колитов**

**Одна тема – много перспективных
направлений**

Мюнхен, 13 января 2007 г.

Международные мультицентровые исследования

- Протоколы MRUC 3003, 3004, 3005 – применение месалазина в капсулах (гранулы) по **1,5 г один раз в сутки** для достижения и поддержания ремиссии при легкой и средней тяжести язвенного колита и оценки долгосрочной безопасности и переносимости в сравнении с плацебо
- Протокол SAS-6/UCA – суппозитории **по 1 г в сутки** в сравнении с **0,5 г 3 раза в сутки** при остром язвенном проктите

ALIMENT. PHARMACOL. THER. 26: 1237–1249
R. Eliakim (2007)

**Рандомизированное контролируемое
клиническое исследование,
сравнивающее эффективность и
безопасность пены месалазина с низким
или высоким объемом при активном
дистальном язвенном колите**

Ректальная и кишечная концентрация месалазина при ЯК: сравнение перорального приема с комбинированной терапией

- Уровень месалазина в слизистой оболочке **прямой кишки** был значительно выше при терапии перорально плюс местно (**52,1 нг/мг**, 13,6-122,1), чем при терапии только перорально (**0,2 нг/мг**, 0,2-9,7).
- **В нисходящей кишке** – концентрация месалазина в слизистой оболочке была значительно выше при комбинированном лечении (**46,6 нг/мг**, 6-112,6), по сравнению с монотерапией (**15,9 нг/мг**, 2,3-42,4).
- Таким образом, **местное лечение достоверно повышает концентрацию месалазина в слизистой оболочке до левого изгиба ободочной кишки**, подтверждая рациональность назначения местнодействующих лекарственных форм месалазина при левостороннем язвенном колите

***Frieri et al. (1999)**

Длительная комбинированная терапия пероральными и ректальными формами месалазина при часто рецидивирующем язвенном колите*



- Дозировка: 3–4,5 г месалазина в день перорально и 4 г месалазина в день ректально в течение 6 месяцев, затем – 3 раза в неделю в течение 2 лет
- Заключение: Комбинация высоких доз перорального и ректального месалазина обеспечивает **90%-е снижение частоты обострений и потребности в кортикостероидах** по сравнению со стандартной пероральной терапией

*Frieri et al. (2005)

Противоопухолевый эффект 5-АСК

- достоверное снижение риска дисплазии и колоректальной карциномы у пациентов с язвенным колитом, которых лечили аминосалицилатами

CLIN. GASTROENTEROL. HEPATOL. (2006)

D.T. Rubin

Профилактика колоректального рака при воспалительных заболеваниях кишечника и роль 5-аминосалициловой кислоты: Клинический обзор

INFLAMM. BOWEL DIS. 14: 265–274 (2008)

D.T. Rubin, M.R. Cruz-Correa, C. Gasche, J.R. Jass,

G.R. Lichtenstein, E.A. Montgomery, R.H. Riddell,

M.D. Rutter, T.A. Ullman, F.S. Velayos,

S. Itzkowitz,

5-ASA in Colorectal Cancer Prevention Meeting Group

Эффекты применения 5-аминосалицилатов при риске колоректального рака и дисплазии: Систематический обзор и мета-анализ выполненных исследований

**AM. J. GASTROENTEROL. 100: 1345-1353 (2005)
F.S. Velayos, J.P. Terdiman, J.M. Walsh**

Применение 5-аминосалицилатов и риск колоректального рака при воспалительных заболеваниях кишечника: Крупное эпидемиологическое исследование

**GUT 54: 1573-1578 (2005)
T.P. van Staa, T. Card, R.F. Logan, H.G.M. Leufkens**

Преднизолон

- не подтверждено преимущество назначения преднизолона при тяжелом язвенном колите в более высокой суточной дозе, чем 60 мг

CLIN. GASTROENTEROL. HEPATOL. (2007)

D. Turner

Буденофальк®

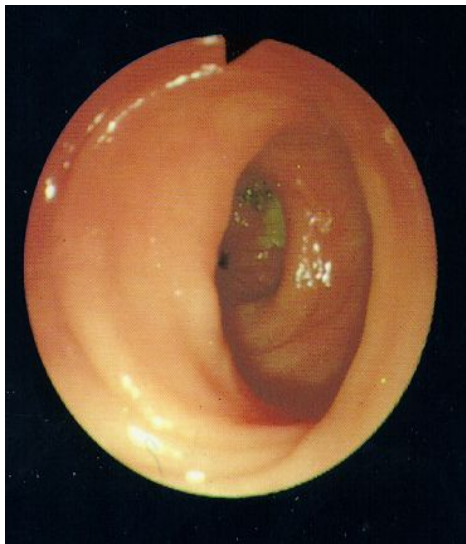


- Первый препарат будесонида, специально разработанный для лечения ВЗК
- Доказана эффективность при легких и среднетяжелых формах ВЗК
- Дозы: 3 мг (1 капсула) × 3 раза в день
- Курс – не менее 8 недель

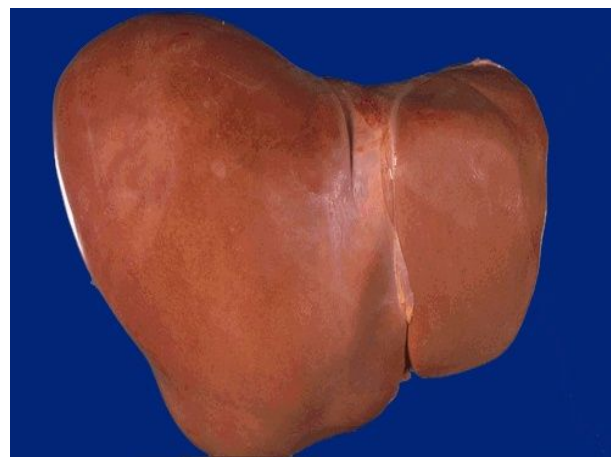
Капсула буденофалька® 3 мг с pH-зависимым высвобождением будесонида из микрогранул



Топический глюкокортикостероид будесонид (Буденофальк®)

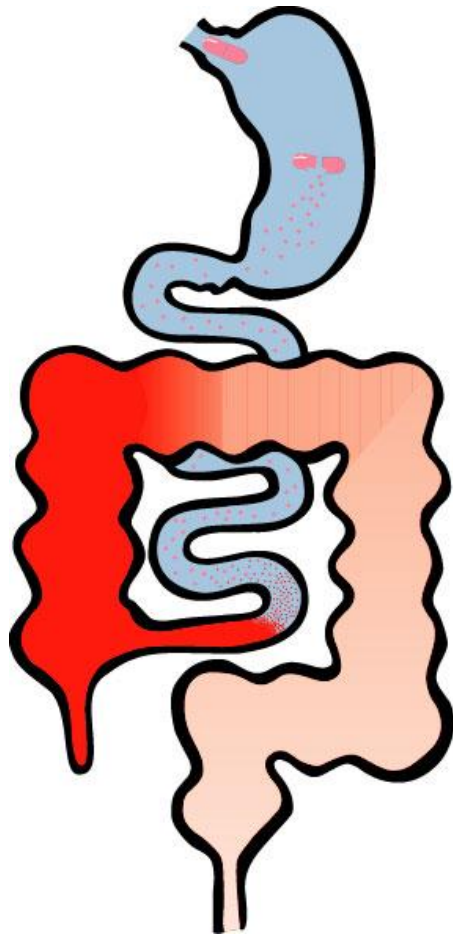


Резорбция будесонида в кишечнике
100% – топическое воздействие



90% расщепляется при первом
пассаже через печень (First-pass effect)
⇒ < 10% побочных явлений на периферии

Высвобождение будесонида из капсул



Растворение капсулы в желудке
и высвобождение микрогранул,
резистентных к желудочному соку

Высвобождение активной субстанции
из микрогранул при $pH > 6,4$
(начиная с терминального отдела
подвздошной кишки)

Степень сродства к специфическим рецепторам

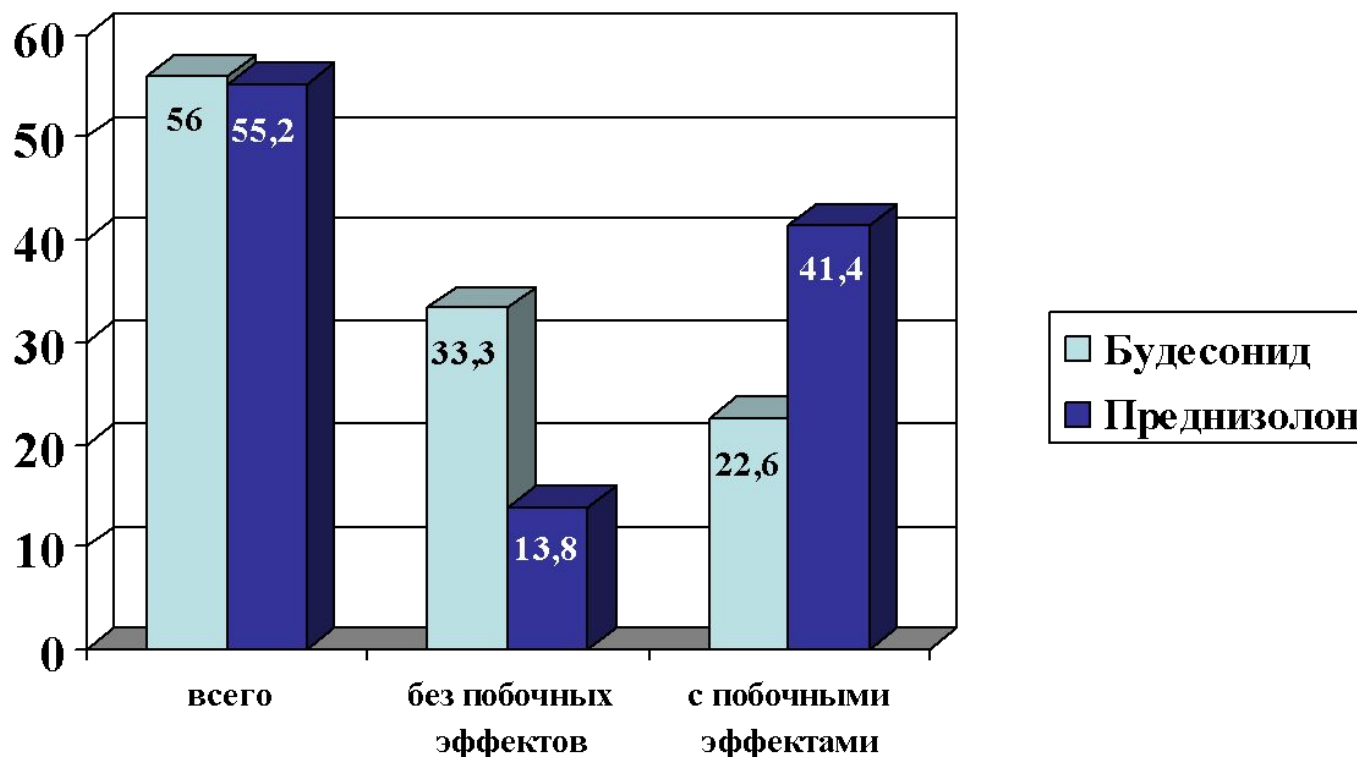
- Будесонид – 935 единиц
- Дексаметазон – 100 единиц
- 6-метипреднизолон – 42 единицы
- Преднизолон – 16 единиц
- Гидрокортизон – 9 единиц

Клинические испытания буденофалька

Страны	Время проведения	Число пациентов
Россия и СНГ	1995–1997	409
Израиль	1995–1997	201
Германия, Австрия Швейцария	1992–1998	2786

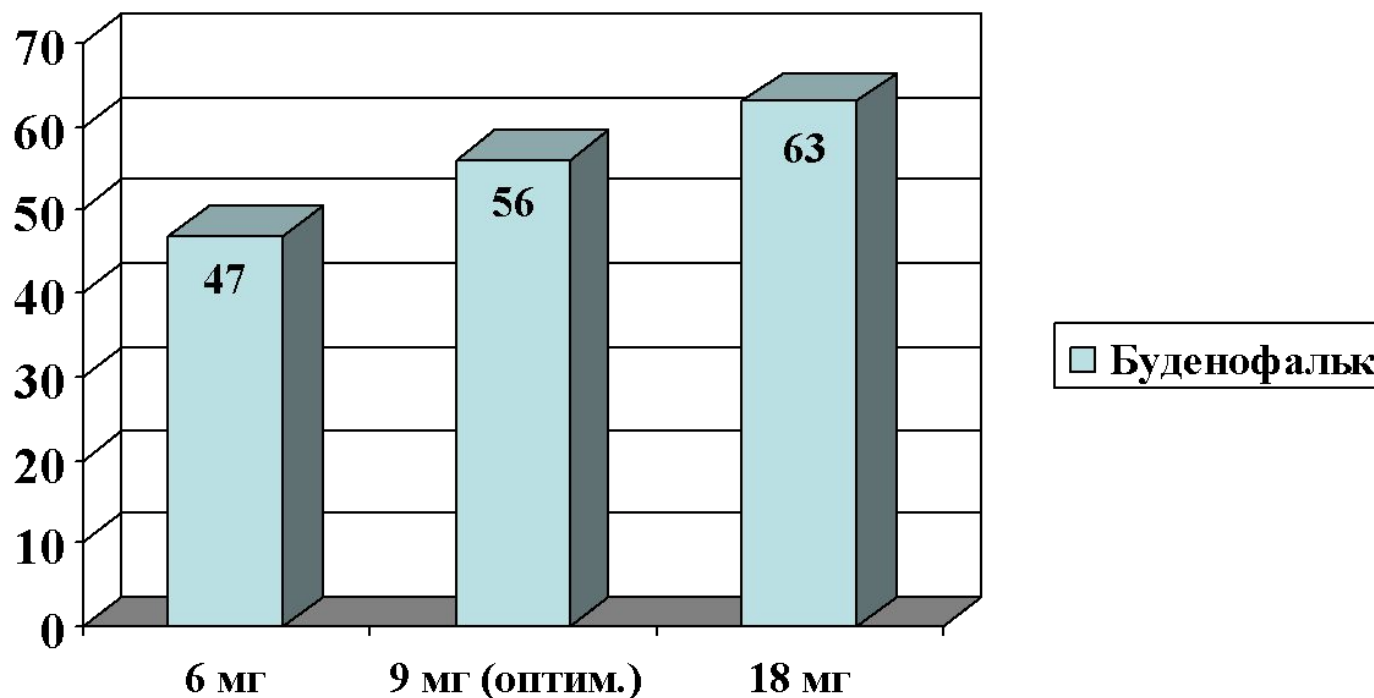
Эффект терапии будесонидом по сравнению с преднизолоном при активной болезни Крона (*S. Bar-Meir et al., 1998*)

Частота ремиссии (%)



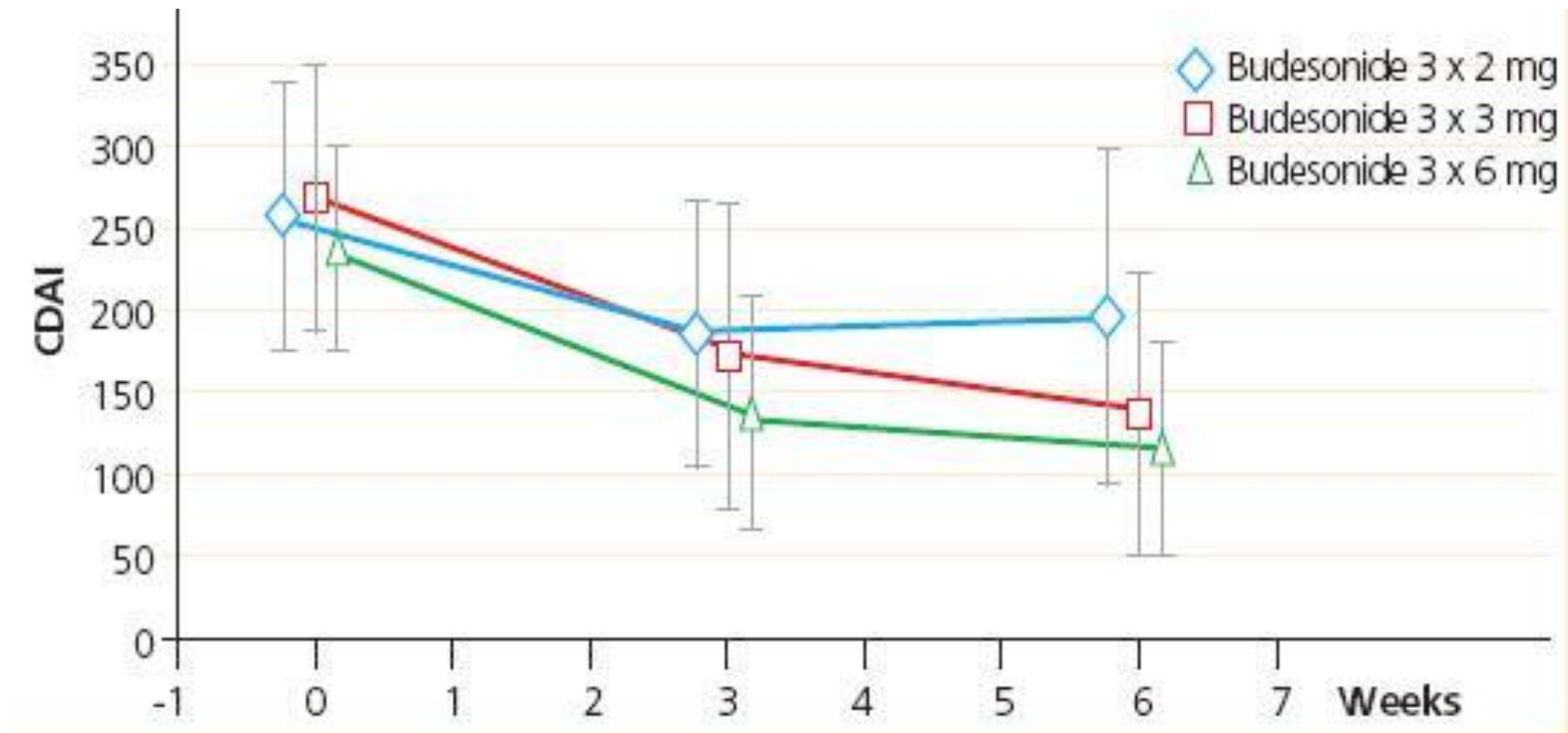
Исследования дозозависимости: эффективные дозы будесонида

Частота ремиссии (%) при болезни Крона
после 6 недель монотерапии буденофальком



S. Bar-Meir et al., 1998

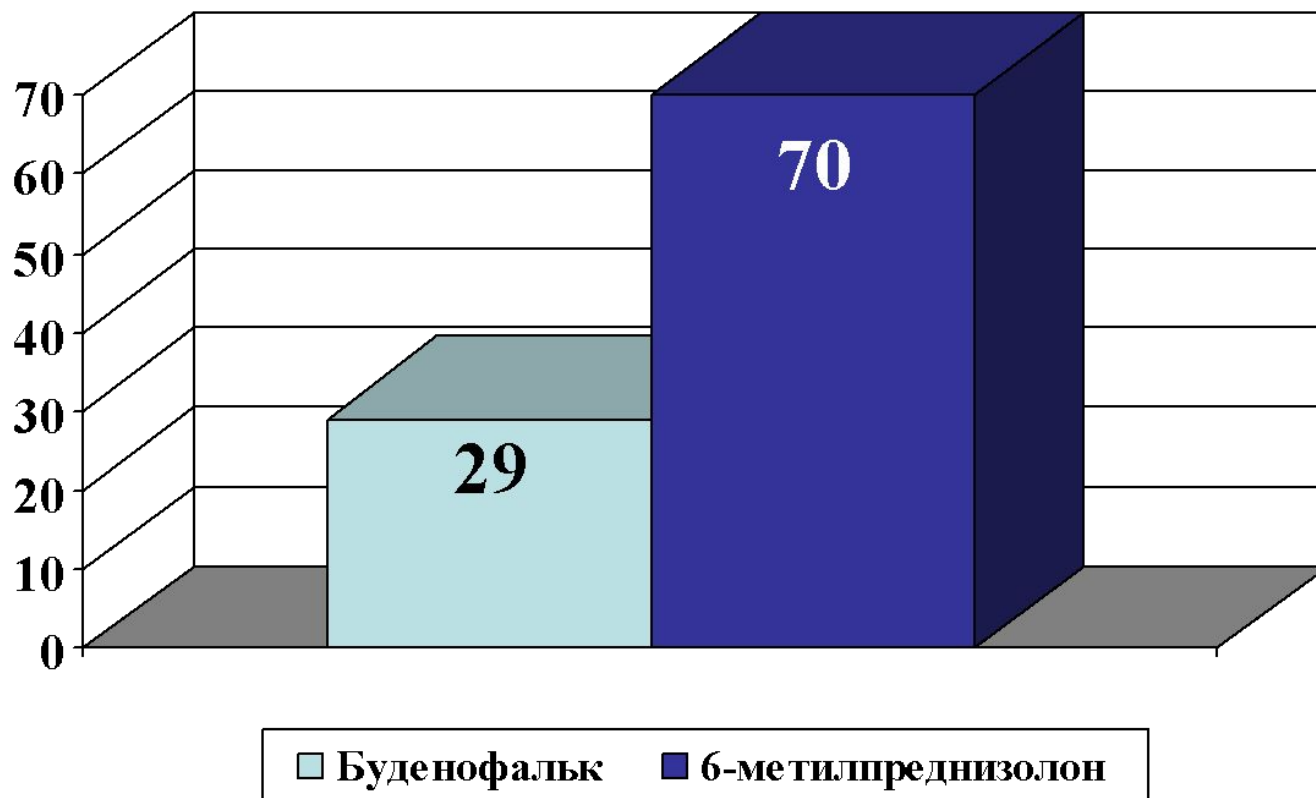
Зависимость динамики ИАБК от дозы будесонида*



**Herfarth et al., 2004*

Побочные эффекты будесонида в сравнении с системными ГКС

Частота побочных эффектов (%)



**Gross et al., 1996*

Побочные эффекты будесонида

Побочные эффекты	Плацебо (n = 1580)	Будесонид (n = 798)
Головная боль	1,7%	17,7%
Боль в животе	4,8%	8,7%
Артралгия	11,0%	6,7%
Гриппоподобные симптомы	3,4%	6,1%
Тошнота	1,5%	4,6%
Акне	2,7%	4,5%
Метеоризм	1,9%	4,4%
Диарея	2,5%	2,5%
Рвота	—	3,0%
Диспепсия	0,7%	2,3%
Узловатая эритема	1,0%	2,1%
Синдром Кушинга	—	2,0%
Отек лица	0,8%	1,8%
Эритематозная сыпь	—	1,8%
Артрит	11,5%	1,8%

Vollmar et al., Mannheim, 1996

Результаты и побочные эффекты

- Частота ремиссии через 12 недель составила **47%** в группе будесонида и **50%** – в группе преднизона ($p > 0,05$)
- Побочные эффекты наблюдались у **71%** пациентов, получавших преднизолон, и только у **32%** пациентов, получавших будесонид ($p < 0,05$)
- Выраженность побочных эффектов при терапии будесонидом была достоверно меньше ($p < 0,01$)

**Levine et al., 2003*

Влияние на минеральную плотность костей при болезни Крона

- Двухгодичное исследование, в которое вошли 272 пациента с болезнью Крона, выявило, что терапия будесонидом приводит к достоверно меньшему снижению минеральной плотности костей и сопровождается существенно менее выраженными побочными эффектами, чем терапия преднизолоном (*Schoon et al., 2005*)

Комбинация традиционных ГКС с будесонидом

	Преднизолон (мг в день)	Будесонид (мг в день)
Неделя 1	30	9
Неделя 2	25	9
Неделя 3	20	9
Неделя 4	15 и т.д.	9

С.И. Ситкин и соавт., 2007

*D.J. de Jong a.al. NETH. J. MED. 65:
339–345 (2007)*

**Поддерживающая терапия
будесонидом по 6 мг против 9 мг
один раз в день у пациентов с
болезнью Крона в фазе ремиссии**

Биологическая терапия

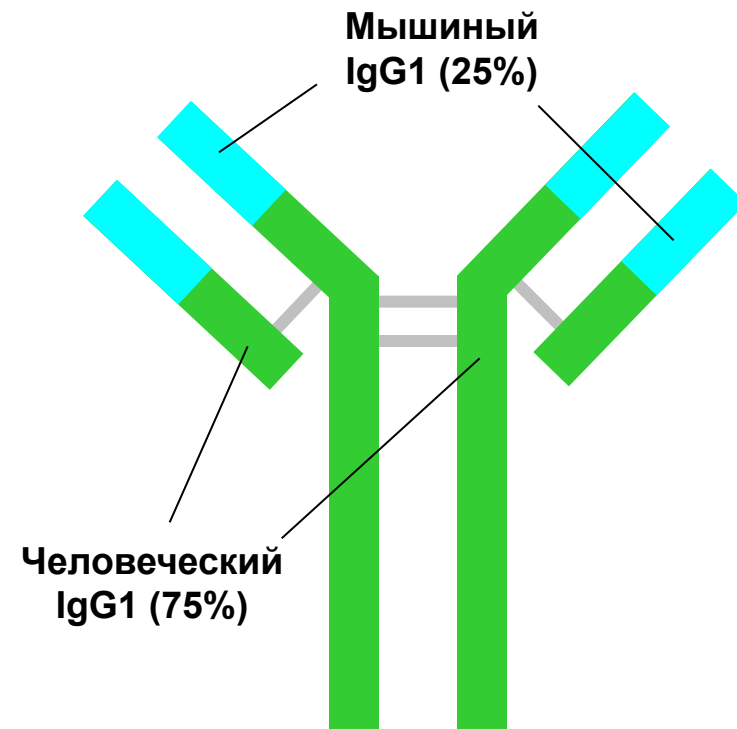
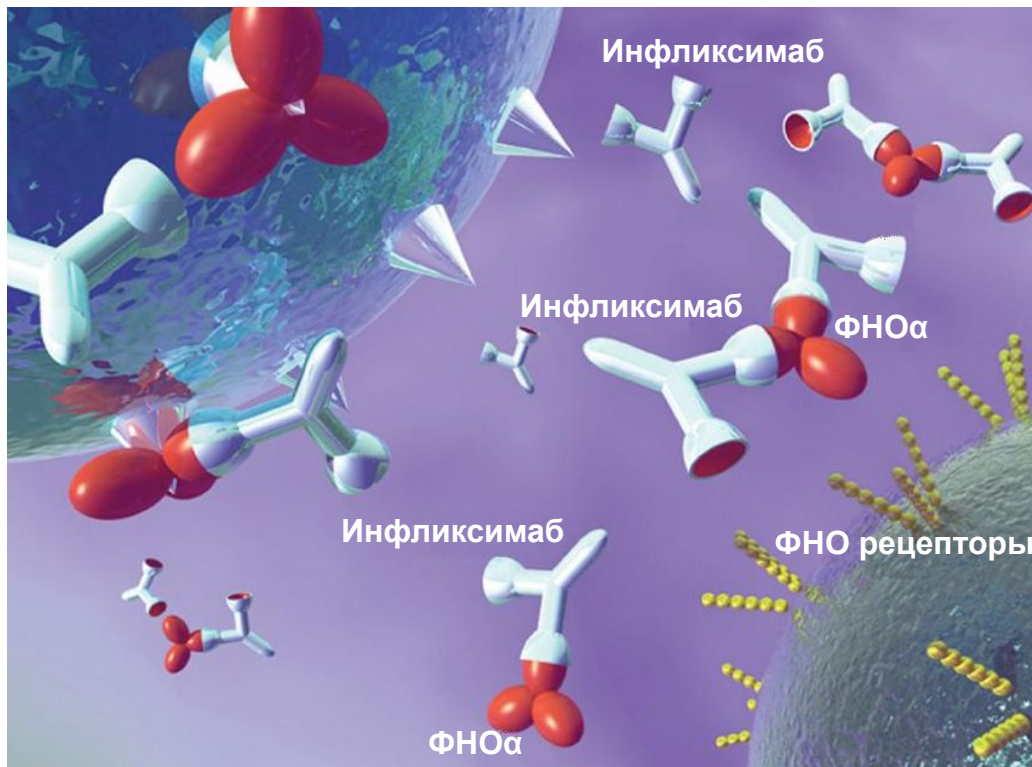
- **Антагонисты ФНО**

- Инфликсимаб (человеческо-мышинные антитела)
- Адалимумаб (человеческие антитела) - индукция и поддержание ремиссии
- Цертолизумаб пегол (индукция и поддержание ремиссии)
- Этанерцепт (неэффективен)
- CDP571 (неэффективен)
- Онерцепт (неэффективен)

W.J. Sandborn (2006)

ИНФЛИКСИМАБ

- Химерное соединение на основе гибридных мышиных и человеческих IgG1 моноклональных антител
- Связывается с фактором некроза опухоли альфа (ФНО α) с высокой специфичностью и афинностью
- Нейтрализует растворимый и трансмембранный ФНО α



Top-down: за и против

- Высокая частота ремиссии в первые недели терапии (до 60% через 10 нед.) без применения кортикостероидов
- Более высокий процент пациентов (57%) с эндоскопической ремиссией («заживлением» слизистой оболочки) при длительной терапии
- Более агрессивная Top-down-терапия в ряде случаев (но не всегда) может изменить естественное течение заболевания

Baert et al. (2007), D'Haens et al. (2008)

Top-down: за и против

- У **50%** (43–56%)^{1, 2} из всех пациентов не требуется назначение кортикостероидов
- **Более 50%** пациентов с впервые диагностированной болезнью Крона уже имеют **осложненное течение** (стенозы, свищи)³ – в таких случаях биологическая терапия уже **не сможет изменить течение** заболевания
- Отсутствие **достоверных маркеров**, идентифицирующих больных, нуждающихся в более агрессивной терапии
- Высокая активность болезни наблюдается только **в первый год** манифестации⁴; около **50%** (ЯК) и **30%** (БК) пациентов имеют стойкую ремиссию в течение года после конвенциональной терапии⁵

¹Munkholm et al. (1994), ²Faubion et al. (2001), ³Papi et al. (2005), ⁴Munkholm et al. (1995), ⁵Reinshagen (2008)

Top-down: за и против

- Риск **инфекций** (около **20%**), в том числе серьезных* ($\approx$ **10%**): сепсис, туберкулез, листериоз, гистоплазмоз, *Pneumocystis carinii* и др.^{1, 2, 3, 6}
(*OR = **2,01**⁷)
- Риск **новообразований**** (**3–6%**): гепатолиенальная Т-клеточная лимфома, КРР, РЛ и др.^{3, 4, 5, 6} (**OR = **3,29**⁷)
- Риск развития **демиелинизирующих заболеваний ЦНС и ПНС** (до **3%**): невриты, рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре^{3, 6}

¹Ricart et al. (2008), ²Ferrante et al. (2008), ³Lees et al. (2009),

⁴Mackey et al. (2007), ⁵De Vries et al. (2008), ⁶Andus et al. (2004), ⁷Bongartz et al. (2006)

«Представленные серьезные побочные эффекты обуславливают необходимость **строгого соблюдения показаний к назначению инфликсимаба**, однако, они не должны быть причиной отказа от применения препарата в тех случаях, когда он действительно нужен больным».*

***Andus T., Stange E.F., Hoffler D., Keller-Stanislawski B.
Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen nach Infliximab
(Remicade®) aus Deutschland // Med. Klin. – 2003. – Bd 98, Nr 8. –
S. 429–436.**

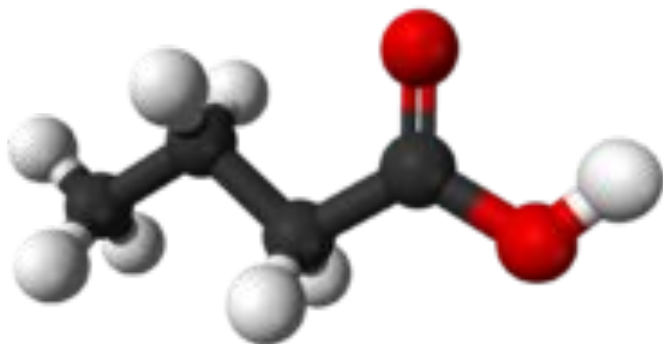
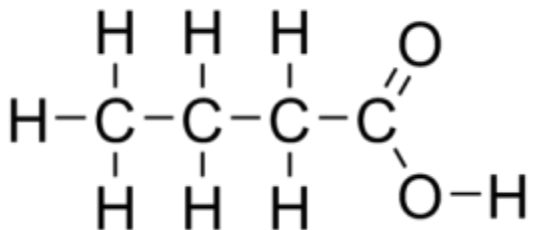
Top-down: за и против

- Образование **антител к инфликсимабу** при длительной терапии у 60% больных, снижающее эффективность лечения¹
- Чрезвычайно **высокая стоимость** (индукция ремиссии инфликсимабом – **8400 EUR**, поддержание ремиссии в течение одного года – **18500 EUR**)²
- В большинстве случаев (90–100%) требуются **иммуносупрессанты**
- Доля пациентов, находящихся в ремиссии, **выравнивается уже через 1,5 года** терапии (Top-down vs. Step-up)³
- Top-down-терапия **избыточна у 30–50% больных**⁴

¹Andus et al. (2004), ²Baert et al. (2007), ³D'Haens et al. (2008),

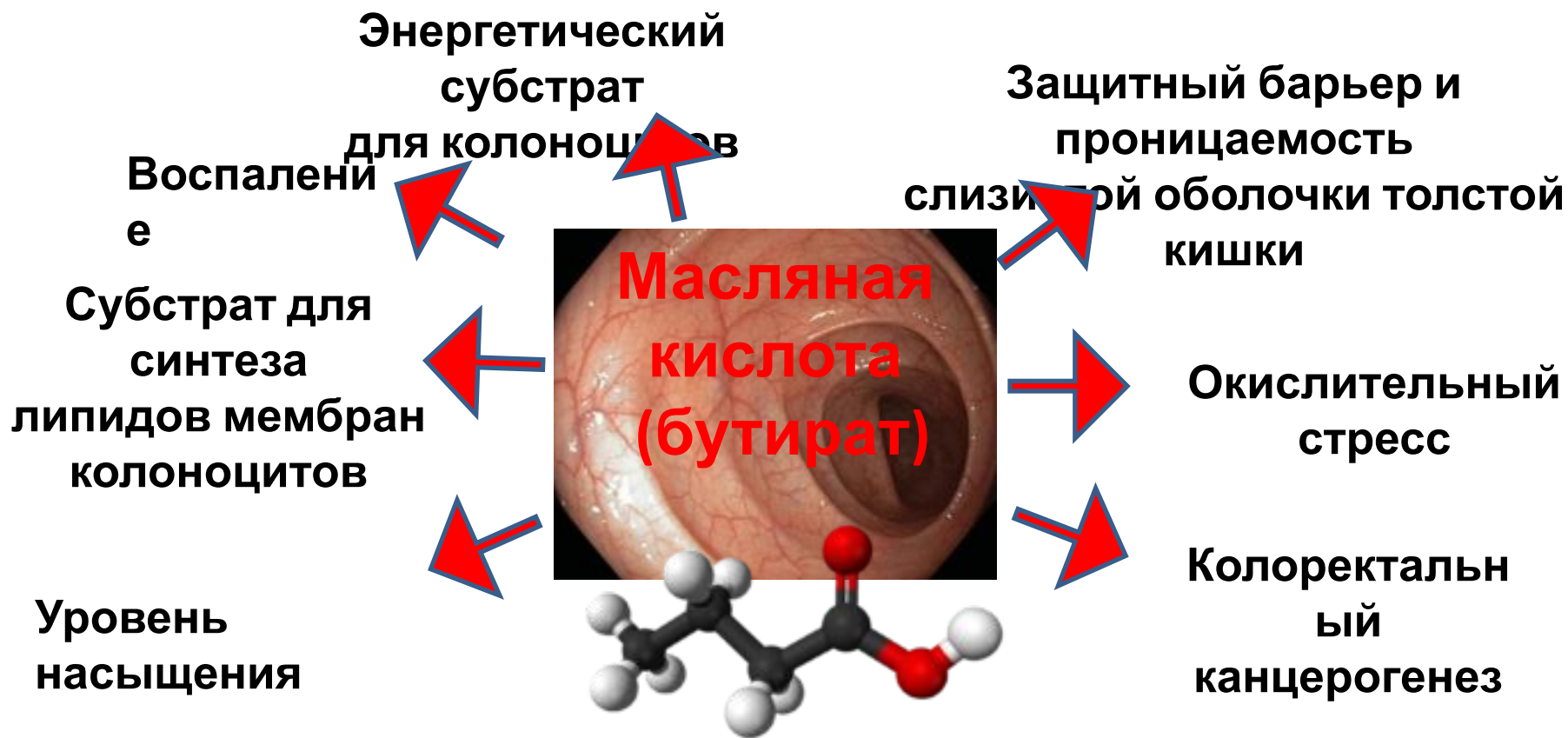
⁴Reinshagen (2008)

Масляная кислота (бутират, C4)



- Одна из трех короткоцепочечных жирных кислот – основных продуктов бактериального метаболизма
- У здоровых людей кишечная продукция масляной кислоты достигает **5 г/день***
- На сегодняшний день доказано, что роль масляной кислоты не исчерпывается ее ролью как энергетического источника для колоноцитов, а заключается в регуляции многих других метаболических и сигнальных процессов в кишечнике

Основные физиологические эффекты масляной кислоты в поддержании гомеостаза толстой кишки*



*H. M. Hamer et al. Review article: the role of butyrate on colonic function.
Aliment Pharmacol Ther 27, 104–119, 2008

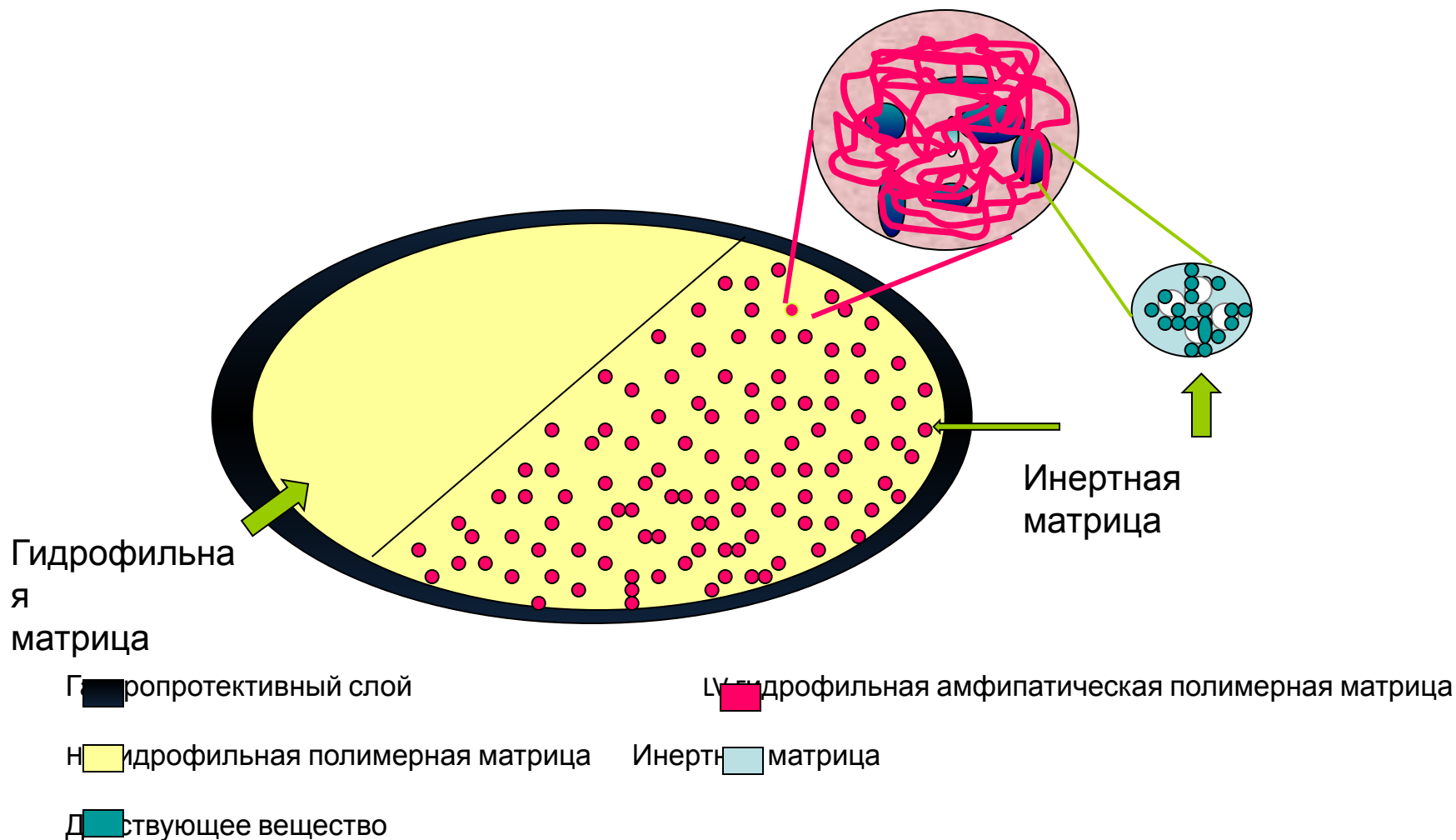
ЗАКОФАЛЬК® NMX

Первый пероральный препарат с непосредственной доставкой масляной кислоты и инулина в толстую кишку!



- Комбинированный препарат
 - масляная кислота 250 мг (в виде бутирата кальция)
 - инулин 250 мг
- Непосредственное высвобождение действующих веществ в толстой кишке

Лекарственная форма на основе полимерной мультиматриксной системы (NMX™)



Заключение

- **Стандартная терапия ВЗК сегодня – это направленная топическая терапия, включающая:**
 - **Использование высоких доз месалазина**
 - **Комбинированную терапию пероральными и ректальными формами месалазина**
 - **Более широкое использование топических кортикостероидов (Буденофальк), в том числе комбинации топических и системных кортикостероидов**



Благодарю за внимание!