

П Р А К Т И Ч Е С К О Е Р У К О В О Д С Т В О

Воспалительные заболевания кишечника





П Р А К Т И Ч Е С К О Е Р У К О В О Д С Т В О

Воспалительные заболевания кишечника

Й. Разенак, С.И. Ситкин

7-е издание, переработанное и дополненное

Москва–Санкт-Петербург–Фрайбург
2014

УДК 616.34-002
ББК 54.13
В77

В77 Воспалительные заболевания кишечника: практическое руководство /
Й. Разенак, С.И. Ситкин. – 7-е издание, переработанное и дополненное. –
М.: Форте принт, 2014. – 108 с. : ил.

ISBN 978-5-990-5962-7-6

В издании с современных научных позиций рассмотрены вопросы этиопатогенеза, диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) – язвенного колита и болезни Крона. Освещена роль генетической предрасположенности, нарушений микробиоценоза кишечника, дисрегуляции иммунного ответа и других факторов в развитии ВЗК. Приведены современные рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ВЗК, показаны эффективность и преимущества методов стандартной терапии с использованием инновационных препаратов месалазина и топических кортикостероидов. Продемонстрирована эффективность дополнительного применения пищевых волокон из оболочки семян подорожника овального и комбинированного препарата масляной кислоты и инулина. Затронуты вопросы эффективной подготовки кишечника к колоноскопии с использованием безсульфатного препарата второго поколения на основе макроголя 3350.

Пособие предназначено для практических врачей различных специальностей – терапевтов, гастроэнтерологов, семейных врачей, хирургов, педиатров, а также врачей-интернов, аспирантов, клинических ординаторов и студентов старших курсов медицинских вузов.

УДК 616.34-002
ББК 54.13

Сдано в набор: 03.12.2014
Подписано в печать: 10.12.2014
Бумага мелованная, 115 г/м².
Гарнитура FreeSet. Печать офсетная.
Тираж 10 000 экз.
Верстка: Н. Шуктомова

ISBN 978-5-990-5962-7-6

© Й. Разенак, С.И. Ситкин, 2014

Содержание

Симптомы болезни Крона и язвенного колита	4
Этиология и патогенез	5
Диагностика: гистологическая, рентгенологическая, ультразвуковая	12
Клиническая картина	14
Первичная диагностика/наблюдение врачом общей практики	18
Диагностика и наблюдение врачом-гастроэнтерологом	21
Внекишечные проявления и осложнения	24
Принципы терапии	28
Фармакотерапия болезни Крона	32
Фармакотерапия язвенного колита	36
Российские рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом	40
Хирургическое лечение	42
Пациенты	43
Беременность	44
Дети и подростки	45
Питание	46
Риск развития рака	47
Месалазин – характеристика субстанции	48
Месалазин – механизм действия	52
Салофальк – лекарственные формы	54
Салофальк – рекомендации по применению	74
Будесонид – механизм действия	78
Буденофальк – терапевтическая эффективность	81
Буденофальк – рекомендации по применению	83
Мукофальк – механизм действия и терапевтическая эффективность	86
Закофальк – механизм действия и терапевтическая эффективность	89
Эндофальк – эффективная подготовка кишечника к колоноскопии	94
Литература	100

Симптомы болезни Крона и язвенного колита

Наличие следующих симптомов у пациента позволяет заподозрить наличие язвенного колита или болезни Крона у пациента:

- Стул чаще 2 раз в день
- Водянистый стул
- Кровь и/или слизь в кале
- Диарея продолжительностью более 4 недель
- Схваткообразные (спастические) боли в области живота
- Рецидивирующий характер вышеупомянутых симптомов
- Частые позывы к дефекации
- Ночная дефекация
- Чувство неполного опорожнения кишечника
- Лихорадка

Дифференциальный диагноз:

- Инфекции, вызванные *Yersinia sp.*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, хламидиоз, амебиаз, туберкулез, оппортунистические инфекции при СПИД
- Псевдомембранозный колит
- Эозинофильный гастроэнтерит
- Ишемический колит
- Микроскопический колит (коллагенозный и лимфоцитарный колит)
- Воспалительный процесс в отключенной кишке
- Реакция «трансплантат против хозяина»
- Радиационный колит
- Колит, вызванный приемом лекарственных средств (медикаментозный)
- Эндемическая спру
- Болезнь Бехчета
- Синдром раздраженного кишечника

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) характеризуются наличием воспалительно-деструктивных процессов в кишечнике и рецидивирующим течением. ВЗК представлены язвенным колитом, болезнью Крона, а также более редкими заболеваниями – коллагенозным колитом, лимфоцитарным колитом и атипичным микроскопическим колитом. Болезнь Крона и язвенный колит различаются по локализации, макроскопической и гистологической картине.

Болезнь Крона развивается сегментарно во всех отделах желудочно-кишечного тракта и поражает все слои его стенки. Язвенный колит, напротив, возникает в прямой кишке и оттуда может распространяться на все отделы толстой кишки, поражая только слизистую оболочку. Окончательный диагноз ВЗК нередко может быть установлен только при хроническом течении заболевания, а дифференциация между язвенным колитом и болезнью Крона не всегда возможна.

Этиопатогенетические факторы ВЗК пока не ясны. Генетические факторы играют важную роль, как показывают результаты генетических исследований у монозиготных близнецов. Комбинированная частота конкордантности при болезни Крона по результатам 3 исследований составила 36% для монозиготных близнецов и 4% для дизиготных близнецов. Комбинированная частота конкордантности при язвенном колите – 16%. На сегодняшний день выявлено 9 различных локусов, связанных с воспалительными заболеваниями кишечника. Из них лучше всего изучен ген NOD2/CARD15. Схематически гены могут быть подразделены на гены, повышающие восприимчивость к ВЗК, и на гены, определяющие локализацию заболевания или ответ на терапию.

Кроме генетической предрасположенности в этиопатогенезе болезни Крона могут играть роль следующие факторы:

Этиология и патогенез

<i>Вирусные инфекции</i>	Вирус кори
<i>Бактериальные инфекции</i>	Chlamydiae, Listeria monocytogenes, Pseudomonas sp., Mycobacterium paratuberculosis
<i>Факторы окружающей среды</i>	Раннее отлучение от груди, высокий социально-экономический статус, стероидные противозачаточные средства, нестероидные противовоспалительные препараты, рафинированный сахар, недостаточно свежие фрукты и овощи, оксид титана (зубная паста), курение табака
<i>Психологические факторы</i>	

Следующие факторы могут иметь значение в этиопатогенезе язвенного колита

<i>Вирусные инфекции</i>	Вирусы герпеса
<i>Бактериальные инфекции</i>	Некоторые штаммы Escherichia coli
<i>Факторы окружающей среды</i>	Молоко, стероидные противозачаточные средства

Кроме того, последние иммунологические модели развития ВЗК могут иметь практические следствия для терапии.

Согласно современным представлениям, бактериальные антигены играют важную роль. Желудочно-кишечный тракт подвергается воздействию большого числа антигенов: пищевых компонентов и микроорганизмов, таких как бактерии, вирусы и грибки. В то время как тонкая кишка, как правило, не подвергается обширной колонизации, в толстой кишке до 60% от массы стула состоит из бактерий: каждый грамм фекалий содержит от 10^{10} до 10^{12} бактерий (около 400–500 видов, принадлежащих примерно к 30 родам). Антигены и внутренние органы разделяет лишь тонкий слой клеток. Иммунная система слизистой оболочки непрерывно взаимодействует с содержимым кишечника, обеспечивая переносимость бактерий, специфичных для данной местности, и нутриентов.

В последние десятилетия обсуждалось возможное участие в развитии воспалительных заболеваний кишечника самых различных патогенов, в том числе *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia trachomatis*, цитомегаловируса, вируса кори, *Saccharomyces cerevisiae*, некоторых штаммов *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica* и *Yersinia pseudotuberculosis*. На сегодняшний день, однако, эти данные не подтверждены, а по данным крупных клинических исследований, антибиотики не обладают высокой эффективностью при ВЗК.

Относительно недавно было высказано предположение о том, что нормальная (симбионтная) микрофлора также может играть важную роль в развитии воспалительных заболеваний кишечника. Это подтверждается тем фактом, что хирургическое выключение петель тонкой кишки, приводящее к потере контакта с кишечным содержимым, может привести к исчезновению воспалительных изменений в этих сегментах кишечника. После же восстановления целостности кишечника может наблюдаться рецидив воспалительного процесса. Такие изменения в составе микрофлоры, как снижение лактобацилл или анаэробов, наблюдаются именно при активной болезни Крона, но не в фазе ремиссии. В большинстве случаев экспериментального колита в случае изоляции от бактерий воспаление у животных также не развивается. Кроме того, крайне важным является общее количество бактерий.

Патогенез

Генетика

У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника часто наблюдается повышенная кишечная проницаемость, что связано с редукцией т.н. «запирающих зон». Это может быть обусловлено ассоциацией ВЗК с такими генными локусами, как *DLG5* или *OCTN*, встречающимися у ряда пациентов.

На сегодняшний день, по крайней мере, 9 различных локусов связаны с воспалительными заболеваниями кишечника. Наиболее изученным является ген *NOD2/CARD15*. В экспериментах на животных, однако, мутации гена *NOD2/CARD15* не обязательно приводят к развитию воспалительных заболеваний кишечника. Возможно, что это всего лишь сопутствующий фактор. При этом вполне вероятно, что *NOD2/CARD15* модулирует секрецию дефенсинов. Это эндогенные антимикробные белки, производимые эпителиальными клетками слизистой оболочки. Мутации гена *NOD2/CARD15* связаны с такими формами болезни Крона, при которых воспалительный процесс поражает преимущественно подвздошную кишку, а также формируются стенозы.



*GALT – gut-associated lymphoid tissue – лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником (термин для обозначения иммунной системы кишечника)

Рис. 1. Индукция иммунного ответа в кишечнике и возможность иммунологической интервенции.

В такой модели ВЗК запуск воспалительного каскада начинается с экспозиции антигена в кишечнике (рис. 1). Макрофаги и дендритные клетки фагоцитируют антигены, частично разрушая их и в конечном итоге представляя антигены на своей поверхности специальным клеткам иммунной защиты. Это приводит к активации провоспалительных цитокинов и в результате к деструкции слизистой оболочки кишечника. В последующем иммунокомпетентные клетки пополняются из крови.

В отличие от здоровых людей у пациентов с ВЗК нарушается баланс между про- и противовоспалительными цитокинами. Дисрегуляция иммунных реакций приводит к чрезмерной активации провоспалительных цитокинов. Патологическое увеличение продолжительности жизни Т-лимфоцитов, поддерживающих патологический процесс при болезни Крона, приводит к хронизации заболевания.

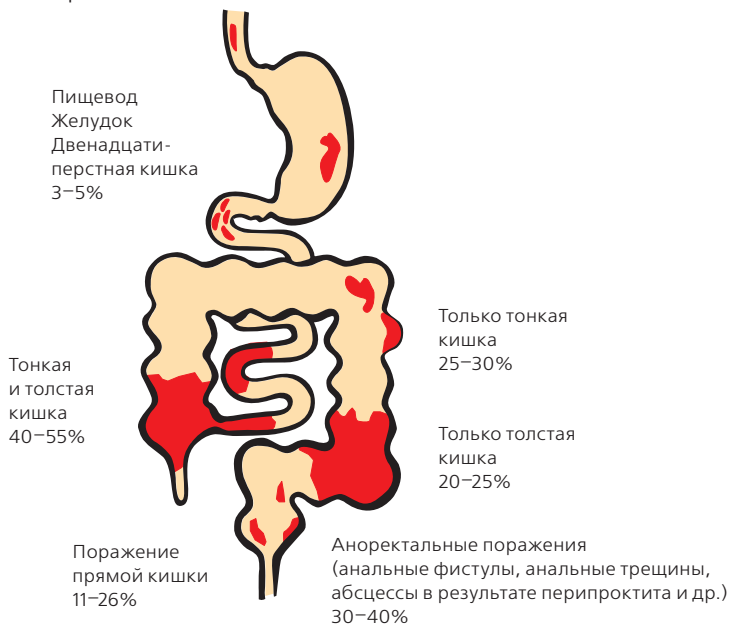
Таким образом, ВЗК связаны не с ослаблением иммунной системы, а с избыточной и сверхпродолжительной активацией иммунной системы кишечника. Поэтому основная цель иммуномодулирующей терапии при ВЗК – подавление этой патологической активности и восстановление нормального баланса иммунной системы.

Современные представления об этиопатогенезе ВЗК и результаты научных исследований объясняют эффективность зарекомендовавших себя схем фармакотерапии с применением препаратов 5-АСК (месалазина), системных кортикостероидов, азатиоприна и формируют теоретическую основу для новых видов иммуномодулирующей терапии (топический кортикостероид будесонид, интерлейкин-10, моноклональные антитела).

Болезнь Крона

Локализация

Частота развития воспалительного процесса в различных отделах желудочно-кишечного тракта



Эндоскопия



Рис. 2. Норма.

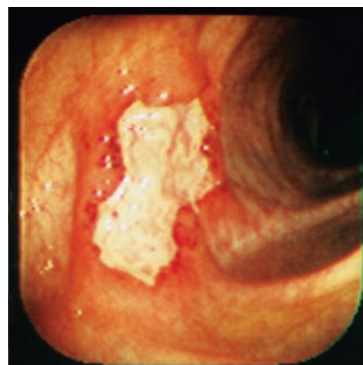


Рис. 3. Болезнь Крона. Язва в форме карты с приподнятыми красными краями.

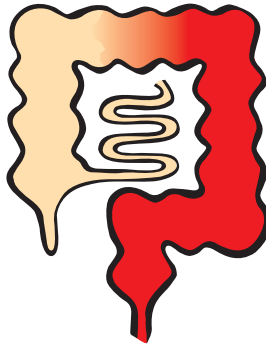
Язвенный колит

Локализация

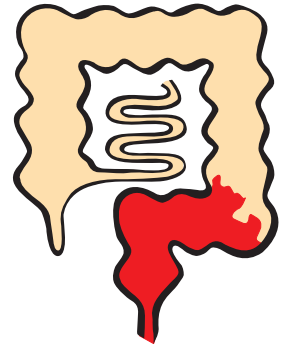
Частота и распространение воспаления в толстой кишке



Тотальный колит – 18%



Левостороннее поражение – 28%



Проктосигмоидит – 54%

Эндоскопия



Рис. 4. Норма.
Гладкая блестящая слизистая оболочка с отчетливо видимыми сосудами.

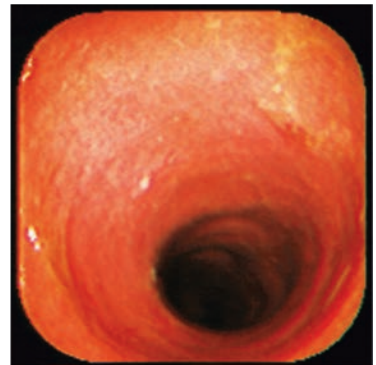


Рис. 5. Язвенный колит.
Ослабление (потеря) сосудистого рисунка, грануляция, бархатистое покраснение.

Диагностика: гистологическая, рентгенологическая, сонографическая

Болезнь Крона

Гистология

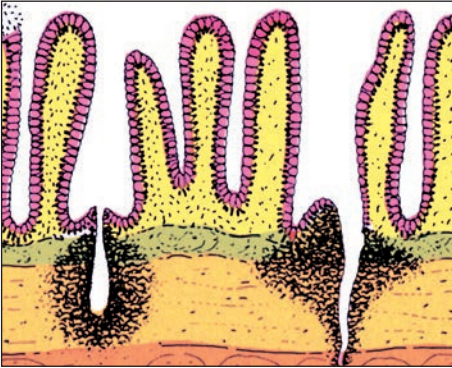


Рис. 6. Трансмуральное воспаление: асимметричное, прерывистое, с наличием гранулем.

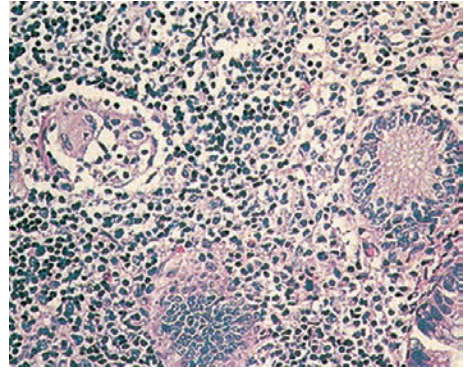


Рис. 7. Лимфоцитарная инфильтрация (*трансмуральная*, с неравномерным распределением); *фокальная лимфоидная гиперплазия*; фиброзирование всех слоев кишечной стенки; *трещины*; *эпителиоидноклеточные гранулемы* (30–60%) в подслизистой оболочке; редкие крипт-абсцессы, содержащие бокаловидные клетки (толстая кишка).

Рентгенология

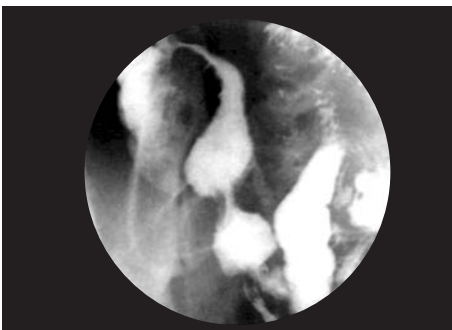


Рис. 8. Терминальный отдел подвздошной кишки, сегментарное стенозирование, слизистая оболочка в виде «булыжной мостовой».

Сонография (УЗИ)

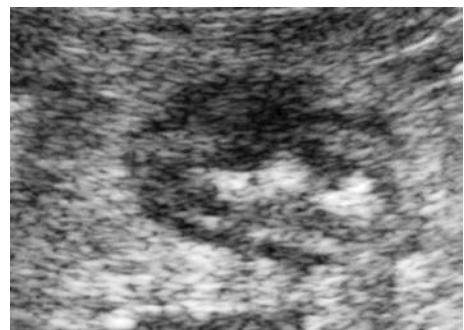


Рис. 9. Слабо выявляемое расширение стенки, типично эксцентрическое.

Язвенный колит

Гистология

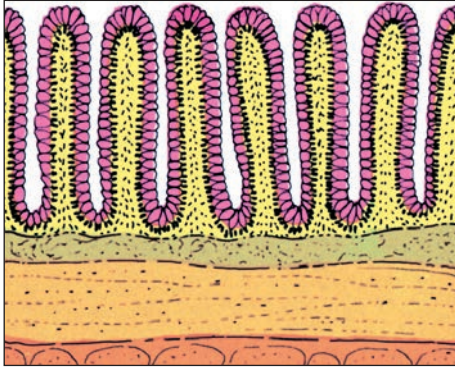


Рис. 10. Воспаление слизистой оболочки: равномерное, непрерывное (сплошное), с крипт-абсцессами.

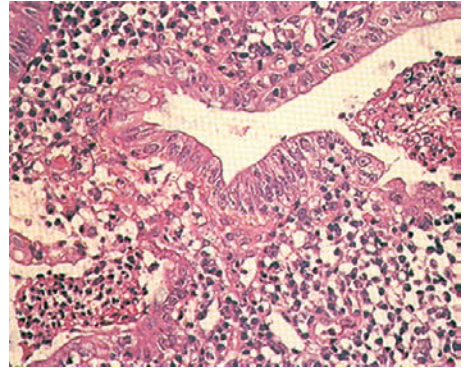


Рис. 11. Непрерывная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами, ограниченная слизистой оболочкой, крипт-абсцессы, число бокаловидных клеток снижено.

Рентгенология



Рис. 12. Снижение гаустрации, вид «окостеневшей («плотно набитой») трубы» (stiff pipe), псевдополипоз.

Сонография (УЗИ)

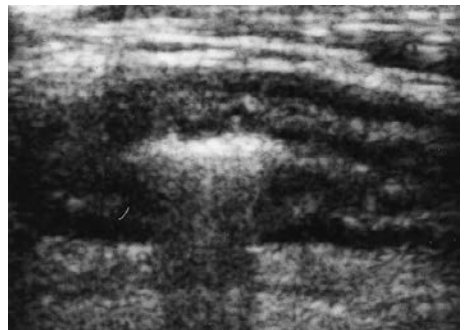


Рис. 13. Фаза «цветущего» язвенного колита: умеренное утолщение кишечной стенки, слои кишечной стенки сохранены.

Клиническая картина

Болезнь Крона

- Сегментарное подострое или хроническое воспаление с преимущественным поражением дистального отдела подвздошной кишки
- Может быть поражен (прерывисто – очагами) **весь** желудочно-кишечный тракт (от полости рта до прямой кишки и ануса)
- Гистология: **трансмуральное** воспаление с микроэрозиями, трещинами, изъязвлениями, гранулемами, инфильтрацией и расширением лимфатических сосудов

Основные симптомы при первой манифестации

Кишечные		Внекишечные	
• Боли в животе	77%	• Снижение массы тела	54%
• Диарея	73%	• Лихорадка	35%
• Кровотечения	22%	• Анемия	27%
• Анальные свищи	16%	• Артралгии	38%
		• Поражение глаз	10%
		• Узловатая эритема	8%

Эпидемиология

- Ежегодная заболеваемость: 3,9–7,0 новых случаев на 100000 населения
- Распространенность: 26–199 случаев на 100000 населения
- Пик заболеваемости приходится на возраст 20–30 лет
- Повышение заболеваемости болезнью Крона

Активность заболевания

Поскольку при болезни Крона имеется асимметричное трансмуральное воспаление (поражающее все слои), то часто глубокие слои кишечной стенки поражаются сильнее. Поэтому во время эндоскопии в просвете кишки открывается лишь верхушка айсберга. Как следствие, клиническая выраженность заболевания не обязательно коррелирует с эндоскопическими и гистологическими признаками или же лабораторными данными. Для оценки активности болезни и назначения адекватной терапии были разработаны специальные индексы. Наиболее известным из них является индекс активности болезни Крона (ИАБК), представленный ниже.

Язвенный колит

- Непрерывное (сплошное) воспаление слизистой оболочки толстой кишки, почти всегда начинающееся в прямой кишке
- Примерно в 50% случаев распространяется проксимально
- Терминальный отдел подвздошной кишки вовлекается редко (рефлюкс-илеит)
- Периодические обострения чередуются с бессимптомными периодами, очень редко наблюдается непрерывно-хроническое течение
- Гистология: Отсутствие трансмурального воспаления
- Стадия обострения: Гранулоцитарное воспаление с редукцией бокаловидных клеток
- При ремиссии: Возможна нормальная картина, однако часто наблюдается разрежение архитектуры крипт, изолированный рост псевдополипов
- Хронический колит: Возможна дисплазия эпителия, как следствие, возможность развития карциномы

Кишечные

	В начале болезни	Через 1 год
• Кишечные кровотечения	80%	100%
• Диарея	52%	85%
• Боли в животе	47%	35%
• Анальные трещины	4%	4%
• Анальные свищи	0%	0%

Внекишечные

• Лихорадка	20%
• Анемия	30–50%
• Артралгии	30%
• Снижение массы тела	30%
• Глазные симптомы	10%
• Узловатая эритема	8%

Основные симптомы

- Ежегодная заболеваемость: 8,7–11,8 новых случаев на 100000 населения
- Распространенность: 37–246 случаев на 100000 населения
- Пик заболеваемости приходится примерно на возраст 20 лет

Эпидемиология

Поскольку язвенный колит характеризуется непрерывным (сплошным) симметричным воспалением слизистой оболочки, эндоскопические и гистологические признаки коррелируют с клинической активностью заболевания. Клинические и лабораторные показатели позволяют правильно оценить тяжесть заболевания и назначить адекватную терапию. Местная терапия (при воздействии из просвета кишки, например, 5-АСК) в данном случае намного эффективнее, чем при болезни Крона. Для оценки активности язвенного колита также был разработан специальный индекс (индекс Рахмилевича), основанный как на субъективных, так и на объективных показателях, отражающих динамику заболевания.

Активность заболевания

Индекс активности болезни Крона (ИАБК) по Бесту

	Показатели 1–8 вводятся на основании результатов обследования и умножаются на коэффициент значимости.	Коэффициент значимости	Всего									
1	Частота неоформленного (жидкого или кашицеобразного) стула за последнюю неделю	<input type="text"/> x 2 =	<input type="text"/>									
2	Боли в животе (по интенсивности) (сумма баллов за неделю)	<input type="text"/> x 5 =	<input type="text"/>									
3	Общее самочувствие (сумма баллов за неделю)	<input type="text"/> x 7 =	<input type="text"/>									
4	Другие симптомы, связанные с болезнью Крона (при наличии отметить галочкой) <table border="0" style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Ирит, увеит</td> <td><input type="checkbox"/> Артралгии, артриты</td> <td><input type="checkbox"/> Температура выше 37,5 °C в течение последней недели</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит</td> <td><input type="checkbox"/> Анальные трещины, свищи, абсцессы</td> <td>Число пунктов, отмеченных галочкой</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Другие свищи</td> <td></td> <td><input type="text"/> x 20 =</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> Ирит, увеит	<input type="checkbox"/> Артралгии, артриты	<input type="checkbox"/> Температура выше 37,5 °C в течение последней недели	<input type="checkbox"/> Узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит	<input type="checkbox"/> Анальные трещины, свищи, абсцессы	Число пунктов, отмеченных галочкой	<input type="checkbox"/> Другие свищи		<input type="text"/> x 20 =		<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Ирит, увеит	<input type="checkbox"/> Артралгии, артриты	<input type="checkbox"/> Температура выше 37,5 °C в течение последней недели										
<input type="checkbox"/> Узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит	<input type="checkbox"/> Анальные трещины, свищи, абсцессы	Число пунктов, отмеченных галочкой										
<input type="checkbox"/> Другие свищи		<input type="text"/> x 20 =										
5	Симптоматическое лечение диареи (применение симптоматических антидиарейных средств) Если да	<input type="text"/> 1 x 30 =	<input type="text"/>									
6	Резистентность стенки живота: 0 – нет 2 – неясная 5 – четко выраженная	<input type="text"/> x 10 =	<input type="text"/>									
7	<input type="text"/> Гематокрит (Hct) Женщины: 42 минус Hct Мужчины: 47 минус Hct	<input type="text"/> x 6 =	<input type="text"/>									
8	<input type="text"/> Масса тела (кг) <input type="text"/> Нормальная масса тела	$1 - \frac{\text{Масса тела}}{\text{Нормальная масса тела (кг)}}$ x 100 =	<input type="text"/>									
Оценка: ИАБК ≤ 150: неактивное заболевание ИАБК > 150: активное течение заболевания		Итоговое значение ИАБК	<input type="text"/>									

Классификация язвенного колита

Классификация в соответствии с активностью заболевания

	Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
Частота стула	< 4	> 6	> 10
Кровотечение	слабое	профузное	непрерывное
Лихорадка	Отсутствует	> 37,5 °С	> 38,8 °С
Гемоглобин	> 100 г/л	< 100 г/л	< 80 г/л
СОЭ	< 30 мм/ч	> 30 мм/ч	> 50 мм/ч
Альбумин	норма	30–40 г/л	< 30 г/л

Эндоскопическая классификация заболевания

0-я степень активности (ремиссия)	Бледная слизистая оболочка, видимые сосуды
1-я степень (легкая активность)	Эритема, слегка гранулированная поверхность, ослабление (потеря) сосудистого рисунка
2-я степень (умеренная [средняя] активность)	Единичные язвы, бархатистая слизистая оболочка, контактная и спонтанная кровоточивость
3-я степень (высокая активность)	Гной, спонтанные кровотечения, множественные изъязвления

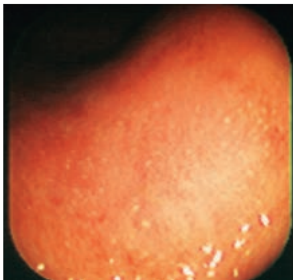


Рис. 14. 1-я степень.

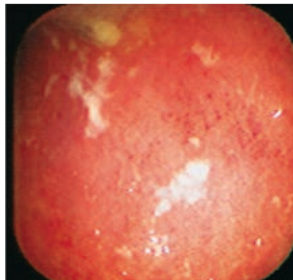


Рис. 15. 2-я степень.

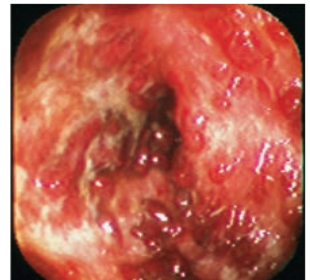


Рис. 16. 3-я степень.

Первичная диагностика/наблюдение врачом общей практики

Первичный диагноз

Период от появления первых симптомов до установления диагноза воспалительного заболевания кишечника (болезни Крона, язвенного колита) в большинстве случаев весьма продолжителен.

Диагностика может осложняться тем обстоятельством, что основной клинический симптом – диарея – часто маскируется первоначально более выраженными внекишечными проявлениями, так что кишечные симптомы могут производить впечатление вторичных.

Базисная диагностика

Анамнез	Частота стула (чаще 2 раз в день) Водянистый стул Продолжительность диареи более 4 недель Кровь и/или слизь в стуле Схваткообразные (спастические) боли Рецидивирующий характер описанных симптомов Частые позывы к дефекации Ночная дефекация Чувство неполного опорожнения кишечника Лихорадка Кожные симптомы Суставные симптомы Боли в области глаз Прием противодиарейных препаратов и анальгетиков Недавние поездки за рубеж Потеря веса Повышенная утомляемость Снижение физической работоспособности Отеки Наличие ВЗК у близких родственников
---------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Клинические данные	<p>Частый стул</p> <p>Наличие крови</p> <p>Боли в животе</p> <p>Ухудшение общего состояния</p> <p>Бледность</p> <p>Изменения на коже (гангренозная пиодермия, узловатая эритема)</p> <p>Урчание</p> <p>Опухолевидное образование в брюшной полости</p> <p>Боли при надавливании на область живота</p> <p>Опухание суставов</p> <p>Афты в полости рта</p> <p>Свищи</p>
Лабораторные показатели	<p>Маркеры острой фазы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • СОЭ • С-реактивный белок (С-РБ) • анемия • тромбоцитоз <p>Микробиологическое исследование кала – при подозрении на наличие инфекции</p> <p>Серология – при подозрении на наличие:</p> <ul style="list-style-type: none"> – сальмонелл, – иерсиний, – <i>Campylobacter jejuni/coli</i>
УЗИ органов брюшной полости	<p>Типичные сонографические признаки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Утолщение (уплотнение) кишечной стенки вследствие воспалительной или опухолевой инфильтрации • Абсцесс • Опухоль (конгломерат)

Первичная диагностика/наблюдение врачом общей практики

Дополнительные
исследования

При подозрении на наличие:

- непереносимости лактозы:
 - H₂-дыхательный тест с лактозой
- малабсорбции:
 - тест на всасывание ксилиты
- дивертикулеза (дивертикулита):
 - колоноскопия,
 - КТ
- глютенной энтеропатии (целиакии):
 - антиглиадиновые IgA-антитела,
 - антитела к тканевой трансглутаминазе

Направление к врачу-гастроэнтерологу / госпитализация

При подозрении на:

- Обострение
- Токсический мегаколон (язвенный колит)
- Хроническое резистентное течение

Наблюдение при подтвержденном диагнозе ВЗК

Клинические данные
Лабораторные показатели



Индексы активности

Диагностика и наблюдение врачом-гастроэнтерологом

- Ректоскопия
- Сигмоидоскопия
- Полная илеоколоноскопия
- Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)
- Рентгенологическое исследование тонкой кишки по Селлинку (Sellink)
- МРТ тонкой кишки (по Селлинку)
- МРТ-фистулография
- Контрастная клизма

Амбулаторное наблюдение

При наличии признаков болезни Крона перед началом лечения необходимо выполнить полный объем диагностических процедур (ЭГДС, рентгенологическое исследование по Селлинку, МРТ по Селлинку, илеоколоноскопия) для того, чтобы установить все пораженные участки кишечника, учитывая сегментарный характер воспалительного процесса. Это также важно для правильного выбора терапии (топической или системной).

Болезнь Крона

При наличии признаков язвенного колита перед началом лечения необходимо выполнить полную илеоколоноскопию для того, чтобы получить точные макроскопические и гистологические данные о распространенности поражения (почти всегда непрерывного). Эти данные крайне важны для выбора направленной топической терапии.

Язвенный колит

Клинические данные, лабораторные показатели и эндоскопия

Наблюдение

- Токсический колит (с мегаколоном или без)
- Подозрение на сепсис
- Подозрение на скрытую или явную перфорацию
- Субилеус/илеус
- Ухудшение общего состояния пациента

Стационарное лечение (госпитализация)

Диагностика и наблюдение врачом-гастроэнтерологом

Максимально используя различные диагностические процедуры, следует, насколько это возможно, провести дифференциальную диагностику между язвенным колитом и болезнью Крона. При этом рекомендуется использовать некоторые дифференциально-диагностические критерии:

Признаки	Язвенный колит	Болезнь Крона
Боли в животе	часто перед дефекацией	часто
Кровь в кале	часто	иногда
Слизь в кале	часто	иногда
Пальпируемое образование в брюшной полости	часто	часто (вовлечение илеоцекальной зоны)
Субилеус	редко	иногда
Вовлечение прямой кишки	всегда	иногда
Перианальные поражения	редко	часто
Свищи	крайне редко	часто
Токсическая дилатация	редко	редко
Рецидив после хирургического лечения	крайне редко	часто

Эндоскопия	Язвенный колит	Болезнь Крона
Афты	нет	часто
Ползучие язвы	нет	часто
Непрерывное (сплошное) поражение	типично	редко
Поражение терминального отдела подвздошной кишки	нет	часто (40–60%)
Вовлечение прямой кишки	95–100%	25–50%
Характер поражения слизистой оболочки	концентрический	эксцентрический
Баугиниева заслонка	как правило, в норме	часто стенозирована
Псевдополипоз	часто	редко
Стриктуры (стенозы)	редко	часто
Эпителиоидноклеточные гранулемы	нет	встречаются (40%)

Внекишечные проявления

Внекишечные симптомы встречаются примерно у 60% пациентов с ВЗК. Они могут играть ключевую роль в формировании клинического течения первичного заболевания. Внекишечные симптомы принципиально могут быть разделены на две группы: внекишечные проявления и внекишечные осложнения. Различаются они тем, что патогенез внекишечных проявлений, как и первичного заболевания, остается невыясненным, в то время как патогенез осложнений, в большинстве случаев, известен.

Внекишечные проявления затрагивают, главным образом, суставы, кожу, глаза и перианальную область. Другие органы поражаются реже. Внекишечные симптомы могут проявляться как начальные симптомы заболевания, в особенности поражения суставов и узловатая эритема. Иногда установление диагноза первичного склерозирующего холангита (ПСХ) при хроническом заболевании печени приводит к выявлению язвенного колита.

Более редкими (< 1%) являются случаи панкреатита, васкулита, перикардита, миокардита, аутоиммунной гемолитической анемии и тромботических заболеваний.

Внекишечные проявления

Кожа	Узловатая эритема Гангренозная пиодермия
Суставы	Полиартрит, моноартрит, сакроилеит
Глаза	Иридоциклит, увеит
Легкие	Альвеолит, фиброз легких
Сердце	Перимиокардит
Печень	Первичный склерозирующий холангит
Кровь	Тромбоэмболические изменения Аутоиммунная гемолитическая анемия
Ткани	Амилоидоз

Причиной внекишечных осложнений по существу является недостаток или (реже) избыток экзогенных или эндогенных веществ в организме в результате нарушения функции кишечника. Решающее значение здесь принадлежит витаминам, микроэлементам, белкам, желчным кислотам, щавелевой кислоте и воде. Дефицит этих веществ может приводить к развитию анемии, остеопороза, сенсорных расстройств (дефицит цинка, дефицит витаминов группы В). Нарушения всасывания могут быть причиной образования как желчных (снижение абсорбции желчных кислот), так и почечных камней.

При поражении глаз и суставов показана специализированная офтальмологическая и ревматологическая диагностика. Изменения в печени, желчные и почечные камни, как правило, могут быть выявлены при сонографическом исследовании; первичный склерозирующий холангит (ПСХ) диагностируется только с помощью эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ). Для определения дефицита микроэлементов и витаминов еще **до появления симптомов** рекомендуется ежегодное определение содержания Fe, Ca, Mg, Zn, ферритина, фолиевой кислоты, витаминов А, В₁₂, D, Е и К. Тест Шиллинга позволяет на ранней стадии установить потребность в постоянном возмещении витамина В₁₂.

Следует помнить также и о побочных эффектах лекарственных препаратов. Так, например, системные кортикостероиды (в отличие от топических) могут нарушать всасывание кальция (риск развития остеопороза), а сульфасалазин – фолиевой кислоты!

Внекишечные осложнения

Внекишечные осложнения

1. Дефицит витаминов, микроэлементов, белка
 - а) дефицит витаминов (А, В₁₂, С, D, Е, К): остеомаляция, мышечная атрофия, никталопия (куриная слепота), сенсорные функциональные расстройства, гиперкератоз, анемия
 - б) дефицит минералов (железо, кальций, магний, цинк): анемия, остеомаляция, задержка роста, олигоспермия, иммунодефицит
 - в) дефицит белка: отеки
2. Нарушения всасывания
 - а) гипероксалурия, потеря жидкости: почечные камни
 - б) дефицит желчных кислот: желчные камни

Поражение сосудов

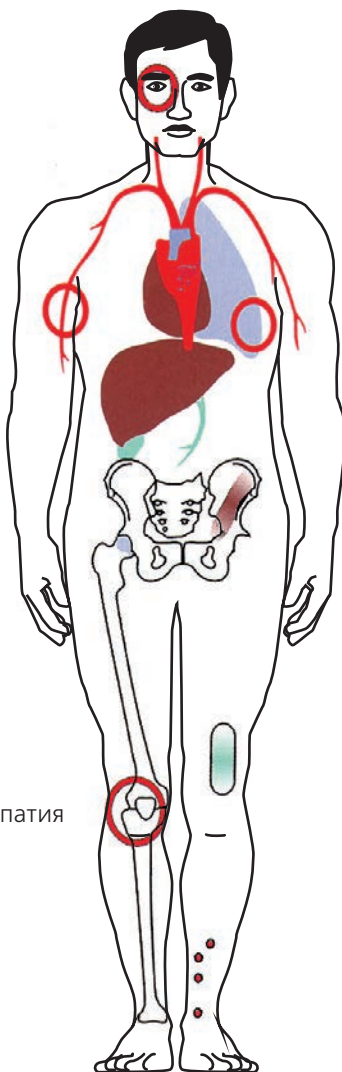
Васкулит
Тромбоэмболии

Поражение печени

Жировой гепатоз
Хронический
активный гепатит
Первичный
склерозирующий
холангит

Поражение суставов

Периферическая артропатия
Сакроилеит
Спондилит



Поражение глаз

Эписклерит
Увеит
Конъюнктивит

Поражение сердца

Плевроперикардит
Миокардит

Поражение почек

Оксалатные камни
Повреждение
почечных канальцев

Поражение кожи

Гангренозная
пиодермия
Узловатая эритема

Рис. 17. Внекишечные проявления и осложнения при болезни Крона.

Принципы терапии

Поскольку этиология воспалительных заболеваний кишечника до сих пор остается невыясненной, то и этиотропной терапии пока не существует.

Поэтому принципы терапии первой линии при воспалительных заболеваниях кишечника сводятся к лекарственной терапии, направленной на ликвидацию симптомов обострения и поддержание последующей ремиссии, а также к оперативным вмешательствам, проводимым с целью устранения угрожающих жизни ситуаций.

Основные группы лекарственных препаратов, применяющихся как при язвенном колите, так и при болезни Крона, следующие: 1) препараты, непосредственно высвобождающие 5-аминосалициловую кислоту (месалазин), или же препараты, в которых 5-аминосалициловая кислота образуется в процессе расщепления действующего вещества уже в кишечнике (сульфасалазин); 2) топические (будесонид) или системные кортикостероиды; 3) иммуносупрессанты и препараты биологической терапии. Несмотря на отсутствие полного патофизиологического понимания, эмпирически было доказано, что такие терапевтические подходы позволяют добиться успеха примерно у 3/4 всех пациентов с ВЗК в стадии обострения. Резистентные и хронически активные формы ВЗК до сих пор представляют терапевтическую проблему. Всегда следует помнить также и о возможных побочных эффектах лекарственных средств.

Все три вышеуказанные группы препаратов применяются для дифференцированной терапии язвенного колита и болезни Крона. При этом для каждого из этих заболеваний существует своя терапевтическая тактика.

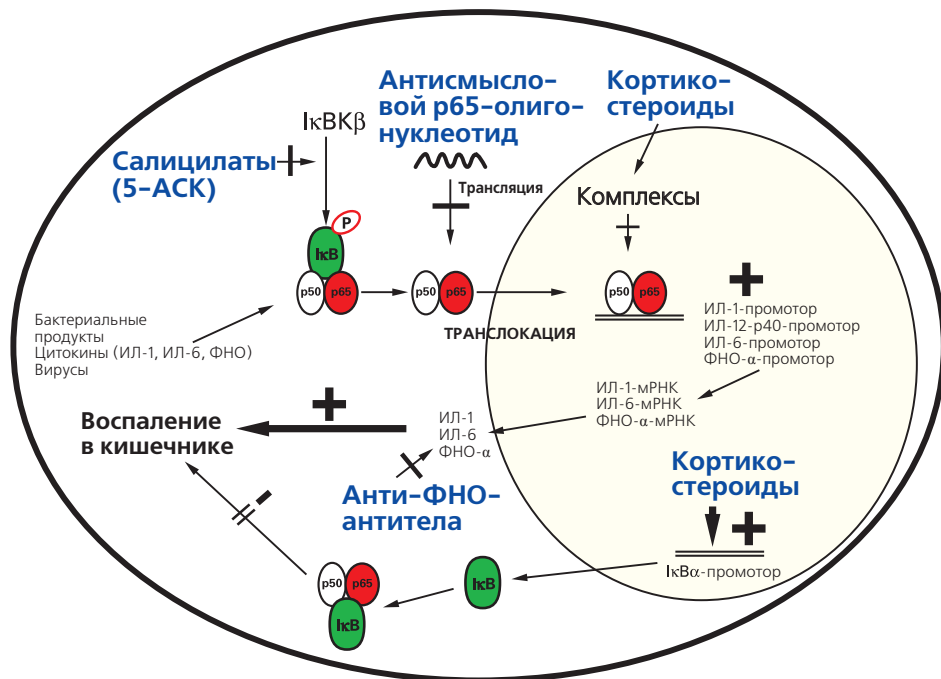


Рис. 18. Место действия различных препаратов, используемых в терапии ВЗК.

Болезнь Крона – принципы терапии

Обострение

Легкие и среднетяжелые формы

- **Месалазин** (Салофальк) или сульфасалазин
- Кортикостероиды
 - топические:
будесонид (Буденофальк)
 - системные:
например, преднизолон

Тяжелые формы

- Кортикостероиды
 - системные:
например, преднизолон
- Иммуносупрессанты (например, азатиоприн)
- Элементарная диета
- Биологическая терапия

Поддержание ремиссии

- **Месалазин** (Салофальк)
 - Прекращение курения
 - Азатиоприн
- Общие меры:
- Диета, богатая пищевыми волокнами, Мукофальк
 - Компенсация дефицита витаминов и микроэлементов (например, витамина B₁₂, цинка)
 - Холестирамин при хологенной диарее
 - Антидиарейные средства

Хронически активное течение, стероидная зависимость, свищи

- Азатиоприн

При отсутствии ответа на иммуносупрессанты:

- Антитела к ФНО- α

Язвенный колит – принципы терапии

Легкое обострение

- Месалазин (Салофальк) или сульфасалазин

Обострение средней степени тяжести

- Месалазин (Салофальк) или сульфасалазин
- Кортикостероиды – топические:
 будесонид (Буденофальк)

Тяжелое обострение

- Кортикостероиды
- Месалазин (Салофальк) или сульфасалазин
- Парентеральное или энтеральное питание или заместительная терапия
- Циклоспорин А (внутривенно)
- Антитела к ФНО- α

Поддержание ремиссии

- Месалазин (Салофальк) или сульфасалазин
- Диета, богатая пищевыми волокнами, Мукофальк
- E. coli Nissle (при непереносимости месалазина)

Хронически активное течение, стероидная зависимость, поддержание ремиссии после терапии циклоспорином или такролимусом

- Азатиоприн

Фармакотерапия болезни Крона

Обострение (легкие и среднетяжелые формы)

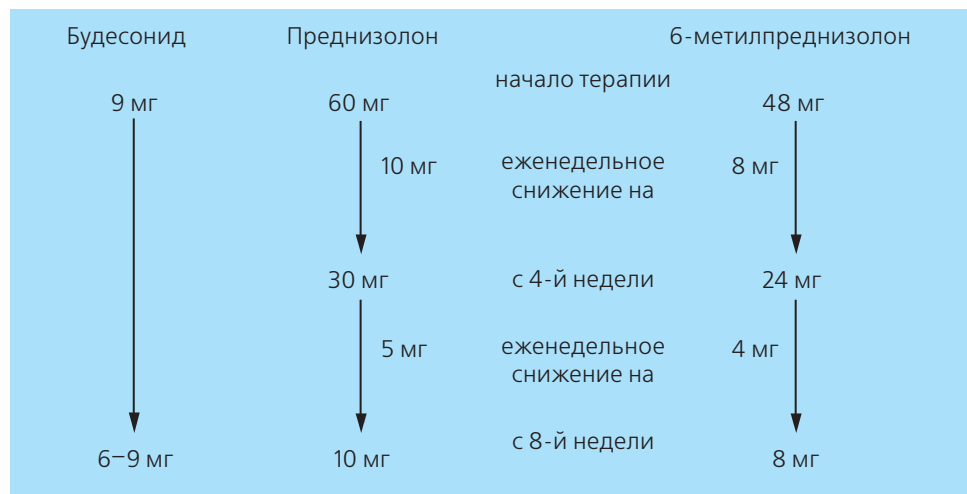
При обострении болезни Крона эффективно применение **месалазина** (Салофалька) в дозе 3–4,5 г в день. При преимущественном поражении илеоцекальной зоны препаратом выбора является топический кортикостероид **будесонид** (Буденофальк) в дозе 9 мг в день, отличающийся высоким эффектом «первого прохождения» через печень (first-pass effect). После абсорбции в кишечнике более 90% препарата инактивируется в печени. Будесонид обладает исключительной эффективностью непосредственно в местах локализации воспалительного процесса и отличается при этом низкой частотой побочных эффектов.

Обострение (тяжелые формы)

При тяжелом течении болезни Крона рекомендуется применение системных кортикостероидов (преднизолон, 6-метилпреднизолон, гидрокортизон).

Представленная схема демонстрирует общепринятый режим дозирования топических и системных кортикостероидов.

Схема терапии обострений болезни Крона кортикостероидами



Если длительная терапия высокими дозами глюкокортикостероидов не приводит к ремиссии, может обсуждаться возможность назначения иммуносупрессантов. Препаратом выбора является азатиоприн, назначаемый в дополнение к кортикостероидам из-за медленного (через 2–6 месяцев) начала его действия. При этом следует обращать внимание на возможные побочные эффекты препарата с развитием тяжелых осложнений, в особенности со стороны системы крови, печени и поджелудочной железы. Оптимальная ежедневная доза азатиоприна составляет 2–2,5 мг/кг массы тела. Помимо индукции клинической ремиссии целью лечения является и снижение дозы кортикостероидов.

Препарат второй линии – метотрексат, назначаемый внутримышечно в начальной дозе 25 мг один раз в неделю с последующим снижением дозы до 15 мг в неделю. Противопоказаниями к назначению метотрексата являются цирроз печени, злоупотребление алкоголем, сниженная функция почек (СКФ < 50 мл/мин) и беременность. Целесообразно назначение фолиевой кислоты.

При неэффективности терапии может быть рассмотрен вопрос о назначении антител к ФНО- α . Иммуносупрессивная терапия, например, азатиоприном, при этом должна быть продолжена. До начала терапии антителами к ФНО- α у пациентов должен быть исключен туберкулез. Противопоказанием к анти-ФНО-терапии является также сердечная недостаточность (III и IV стадия). В процессе лечения пациенты должны контролироваться на наличие инфекций.

Установление хирургически устранимых причин ряда симптомов (стенозы, свищи) может приводить к улучшению состояния больных после соответствующего хирургического вмешательства.

Для болезни Крона характерна высокая частота рецидивов. В связи с этим, при достижении стероид-индуцированной ремиссии лечение кортикостероидами завершается не сразу, а постепенно – в течение 3–6 месяцев. Клинические исследования показали высокую эффективность месалазина в поддержании ремиссии. Оптимальная суточная доза препарата при этом составляет 3 г в сутки. Кроме того, эффективным может быть назначение азатиоприна.

Фармакотерапия болезни Крона

Лечение свищей

Для лечения свищей может быть использован метронидазол. Клинические исследования показали, что у 50% пациентов закрытие свищей достигается в течение примерно 3 месяцев (!). При этом следует иметь в виду, что согласно действующим рекомендациям прием метронидазола не должен превышать 10 дней. Это означает, что за пациентами, длительно принимающими метронидазол, должно быть установлено тщательное наблюдение во избежание развития побочных эффектов. При появлении периферических нейропатий с «покалывающими» парестезиями нижних конечностей метронидазол должен быть немедленно отменен до полного исчезновения этих симптомов. Одного лишь снижения дозы недостаточно.

Показан также положительный эффект ципрофлоксацина при свищевых формах болезни Крона, в том числе в комбинации с метронидазолом и/или азатиоприном.

Клинические исследования показали, что при лечении азатиоприном достигается достоверно более высокая частота закрытия свищей (31%), чем при использовании плацебо (6%).

При отсутствии ответа на традиционное лечение свищей у пациентов с болезнью Крона может обсуждаться возможность терапии антителами к ФНО- α .

Фармакотерапия обострений

Симптомы и клинико-лабораторные данные
Индекс активности болезни Крона по Бесту (ИАБК) > 150

Обострения легкой или средней степени тяжести:

Месалазин (Салофальк) –
3–4,5 г в день перорально
(при легком обострении возможна
монотерапия) и/или

Будесонид (Буденофальк) –
9 мг в день перорально*
– при илеоцекальной локализации
и поражении восходящей кишки
– при отсутствии внекишечных
симптомов

* При необходимости дозировку
можно увеличить до 12–18 мг в день
(*прим. ред.*)

При поражении прямой кишки и
дистальных отделов толстой кишки:
Местное лечение **месалазином**
(Салофальк) в свечах или в клизмах
Кортикостероиды в форме пены или
в клизмах, **будесонид** в клизмах

Обострения – от среднетяжелых до тяжелых:

Преднизолон или его аналоги
перорально (реже требуется
в/в введение)

1-я неделя	60 мг
2-я неделя	40 мг
3-я неделя	30 мг
4-я неделя	25 мг
5-я неделя	20 мг
6-я неделя	15 мг

Снижение дозы после достижения
клинического эффекта

7–26-я неделя 10 мг в день
(для профилактики ранних рецидивов
после достигнутой ремиссии)

С 27 недели – постепенная отмена

Возможна дополнительная местная
терапия

Осложненное течение заболевания:

Азатиоприн – 2–3 мг/кг массы тела (эффект – через 2–6 месяцев)

– при «стероид-зависимых» или «стероид-рефрактерных» формах
заболевания

– при хронически активном заболевании и хронических свищах
Элементарная диета («пища астронавтов») в течение 4–12 недель (только
при поражении тонкой кишки) через дуоденальный зонд

Антибиотики, например, цiproфлоксацин, рифаксимин

Метронидазол – 500–1000 мг в день (7–10 дней)

При неэффективности:

Метотрексат

Антитела к ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб)

Терапия в фазе ремиссии:

- Профилактика рецидивов **месалазином** (Салофальк) – 1,5–3 г в день
(в особенности, у прооперированных пациентов)
- Продолжение первичной активной терапии азатиоприном
(также без стероидов)
- Стандартная диета, богатая пищевыми волокнами, Мукофальк
- Восполнение дефицита витамина B₁₂, фолиевой кислоты,
железа, цинка, жирорастворимых витаминов
- Холестирамин при хологенной диарее
- Антидиарейные средства
- Безлактозная диета при доказанной непереносимости лактозы
- Прекращение курения

Фармакотерапия язвенного колита

Обострение Для терапии первой линии используются препараты, содержащие или выделяющие месалазин, и кортикостероиды, применяемые ректально, перорально или внутривенно в зависимости от локализации поражения (от дистального до тотального поражения толстой кишки). Действие сульфасалазина известно давно. Это вещество расщепляется с помощью бактерий в толстой кишке на 5-АСК (месалазин) и сульфонамидный компонент (сульфапиридин). Сульфапиридин, не обладающий терапевтическим действием, является главной причиной серьезных побочных эффектов сульфасалазина.

Месалазин-содержащие препараты выпускаются в так называемых «медленно высвобождающих» лекарственных формах (slow release formulations), обеспечивающих даже при пероральном применении высвобождение действующего вещества в терминальном отделе подвздошной кишки и/или в толстой кишке, то есть непосредственно в тех участках кишечника, где локализуется воспалительный процесс при ВЗК.

Кроме того, в настоящее время наряду с монолитными лекарственными формами (таблетки) все чаще применяются многоэлементные лекарственные формы (например, гранулы). Относительно быстрое и равномерное распределение этих отдельных частиц позволяет избежать чрезмерной концентрации препарата в отдельных участках и соответственно обеспечить контакт действующего вещества с большей площадью поверхности слизистой оболочки кишечника.

Для лечения дистального колита и проктита успешно используются клизмы и свечи с месалазином в качестве активной субстанции. При левостороннем колите в случае обострений легкой и средней степени тяжести всегда показано ректальное применение препаратов месалазина, при тяжелых обострениях дополнительно назначаются кортикостероиды в клизмах или в форме пены. При этом левый изгиб ободочной кишки (селезеночный угол), как правило, является анатомической границей для эффективной терапии ректальными формами препаратов. Свечи рекомендуются только при проктите, однако в этом случае они весьма эффективны. При тотальном колите (панколите) легкой или средней степени тяжести показана пероральная терапия месалазином, при тяжелых обострениях – пероральная кортикостероидная терапия, а при очень тяжелых обострениях может понадобиться внутривенное введение кортикостероидов или циклоспорина А.

Препаратом выбора является азатиоприн и его метаболит 6-меркаптопурин. На клинический ответ можно рассчитывать примерно у 2/3 пациентов. Начало действия азатиоприна замедлено. Эффект наступает через 2–6 месяцев и требует постоянного применения кортикостероидов в течение этого периода. Около 10% пациентов не переносят азатиоприн; наиболее тяжелыми осложнениями являются лейкопения и панкреатит.

Хронически активная форма

Иммуносупрессанты

При тяжелом стероид-рефрактерном язвенном колите в условиях клиники возможно внутривенное применение циклоспорина А, что может обеспечить кратковременный эффект примерно в 80% и долгосрочный эффект – примерно в 50% случаев.

В случае неэффективности лечения высокими дозами кортикостероидов при тяжелом язвенном колите, а также при клиническом прогрессировании заболевания должна обсуждаться возможность проведения колэктомии. Этот метод заслуживает внимания и при хронически активном язвенном колите, который может быть вылечен с помощью колэктомии. Разработка новой резервуарной (pouch) техники, возможно, позволит в ряде случаев избежать необходимости постоянного применения кортикостероидов и иммуносупрессантов.

Колэктомия

Месалазин (Салофальк) в дозе 1,5–3 г в день или сульфасалазин (2 г в день) достоверно снижают частоту рецидивов. При дистальном и левостороннем колите возможна также профилактическая терапия с использованием клизм, пены или свечей месалазина.

Поддержание ремиссии

Терапия язвенного колита

Фармакотерапия обострений

Легкое обострение:

Месалазин (Салофальк) – 0,5–1 г × 3–4 раза в день перорально (таблетки или гранулы) или сульфасалазин (менее предпочтительно) по 1 г 3–4 раза в день

Местная терапия

При поражении прямой кишки и дистальных отделов толстой кишки: Проктиты:

Месалазин (Салофальк) в свечах или сульфасалазин в свечах и/или кортикостероиды ректально в форме пены

Левосторонний колит: **Месалазин** (Салофальк) в клизмах или в форме пены и/или будесонид в клизмах (2 мг) или кортикостероиды в клизмах

Комбинированная терапия

При распространенных формах язвенного колита высокоэффективна комбинация пероральных и ректальных форм **месалазина** (Салофальк)

Обострение средней степени тяжести:

Терапия как при легком обострении плюс:

Преднизолон – первоначально 40–60 мг в день перорально с еженедельным снижением ежедневной дозы сначала на 10 мг, а затем на 5 мг в зависимости от клинической активности

Будесонид – 9 мг в день перорально (рекомендован на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Бангкоке), при необходимости дозировку можно увеличить до 12–18 мг в день (*прим. ред.*)

Тяжелое обострение:

Преднизолон – первоначально в дозе 100 мг в день или более, возможен вечерний прием, возможно внутривенное введение; дозирование зависит от клинической картины и ответа на лечение

Месалазин или сульфасалазин перорально, если возможен их пероральный прием

Полное парентеральное питание, возмещение электролитов, альбумина, компонентов крови, факторов свертывания крови, интенсивный мониторинг

При клинической картине сепсиса требуются антибиотики, особенно для борьбы с анаэробной инфекцией, например, цiproфлoксацин

Осложненное течение заболевания:

Азатиоприн – 2–3 мг на кг массы тела
(эффект – через 2–6 месяцев)

- при «стероид-зависимых» или «стероид-рефрактерных» формах заболевания
- для определения показаний к эффективной операции важна точная диагностика

Циклоспорин А – при фульминантном колите – 4 мг на кг массы тела в день в течение одной недели

При неэффективности: антитела к ФНО- α

Терапия в фазе ремиссии:

- Профилактика рецидивов **месалазином** (Салофальк) – 1,5–3 г в день перорально (таблетки или гранулы) или сульфасалазином (менее предпочтительно) по 1 г 2 раза в день (при проктите и левостороннем колите также эффективны свечи, клизмы и ректальная пена)
- «Здоровая» диета, богатая пищевыми волокнами, Мукофальк, Закофальк
- Восполнение дефицита витаминов и микроэлементов, прежде всего, железа

Российские рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом

В 2013 году Ассоциацией колопроктологов России (АКР), Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА) и Обществом по изучению воспалительных заболеваний кишечника при АКР были разработаны совместные рекомендации по диагностике и лечению язвенного колита и болезни Крона. Эти рекомендации составлены на основании европейских доказательных консенсусов по диагностике и лечению ВЗК, представленных Европейской организацией по изучению болезни Крона и язвенного колита (ЕССО), и данных опубликованных клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов. Полный текст рекомендаций опубликован в Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии и в журнале «Колопроктология», а также доступен на сайтах РГА и ГНЦ колопроктологии (<http://www.gastro.ru/?pageId=41>, <http://www.gnck.ru/recommendation.shtml>).

В 2014 году на основе рекомендаций было опубликовано пособие для врачей «Консервативная терапия воспалительных заболеваний кишечника в схемах», в котором авторы отразили рекомендации в виде схем-алгоритмов, удобных для повседневного использования, а также дали рекомендации на основе собственного клинического опыта и данных научных исследований (Халиф И.Л., Белоусова Е.А., 2014). Рассмотрим некоторые принципиальные комментарии к рекомендациям, касающиеся выбора препарата и режима его дозирования в конкретных клинических случаях.

Консервативное лечение язвенного колита

- В период обострения могут быть использованы разные формы перорального месалазина:
 - Салофальк в гранулах в дозе 3 г в сутки однократно или в три приема;
 - Салофальк в таблетках – 3 г только в три приема;
 - Пентаса – 3–4 г в 2–3 приема (рекомендуется применение максимальной дозы в связи с потерями 30–50 % месалазина в тонкой кишке);
 - ММХ-месалазин (Мезавант) – однократно (стартовая доза может быть уменьшена до 2,4 г, при неэффективности – повышена до 3,6–4,8 г).
- При левостороннем колите при использовании гранул Салофалька более эффективным является однократный прием (Leifeld L. et al., 2011). При тотальном колите кратность приема не влияет на эффективность.
- Несмотря на то, что все препараты месалазина позволяют достичь ремиссии, время до наступления улучшения может существенно отличаться. Максимально быстрое разрешение симптомов (стул ≤ 3 сут⁻¹) с полным прекращением ректального кровотечения достигается при использовании гранул Салофалька – уже на 11–12 день (более подробно см. ниже) (Kruis W. et al., 2009; Gross V. et al., 2011). Разница в скорости наступления эффекта обусловлена различным профилем высвобождения месалазина у разных препаратов. Добавление ректальных форм месалазина позволяет ускорить наступление улучшения.

- В период ремиссии для улучшения комплаенса пациентов рекомендовано использовать препараты месалазина с возможностью однократного приема (например, гранулы Салофальк и ММХ-месалазин). Доза гранул Салофальк при поддерживающей терапии является минимальной (среди всех препаратов месалазина) – 1,5 г в сутки. Минимально возможная доза Мезаванта для поддерживающей терапии согласно инструкции и данным клинических исследований – 2,4 г (использование более низкой дозы Мезаванта 1,2 г не рекомендуется ввиду отсутствия рандомизированных клинических исследований). Рекомендованная доза Пентасы для поддержания ремиссии – не менее 2 г в сутки.
- Вместо клизм с месалазином (Салофальк) может быть использована ректальная пена (Салофальк), особенно у больных, имеющих проблемы с удержанием клизм. В фазу обострения ректальная пена может назначаться однократно (2 впрыскивания по 1 г) или двукратно (1 впрыскивание по 1 г утром и вечером). В период ремиссии для терапии «выходного дня» доза ректальной пены может быть сокращена вдвое за счет ее высоких адгезивных свойств (1 впрыскивание по 1 г однократно в субботу и воскресенье, альтернатива – по 1 впрыскиванию через день).
- При болезни Крона пероральный будесонид (Буденофальк) в дозе 9 мг в сутки может применяться как однократно, так и в 3 приема (Gross V. et al., 2011).
- Пероральный будесонид (Буденофальк) может быть отменен сразу без постепенного снижения дозы, так как его прием не подавляет выработку собственного кортизола (Dignass A. et al., 2014).
- Единственное клиническое исследование, проведенное в 2011 году, показало, что при легкой болезни Крона илеоцекальной локализации таблетки Салофальк в дозе 4,5 г в сутки не уступают по эффективности будесониду (Tromm A. et al., 2011). Для других препаратов месалазина доказательная база отсутствует.
- При толстокишечной локализации заболевания месалазин так же эффективен, как и сульфасалазин, однако при применении месалазина риск развития побочных эффектов существенно ниже (более подробно см. ниже).
- При тонкокишечной локализации легкой болезни Крона (кроме случаев с поражением терминальных отделов подвздошной кишки) следует отдавать предпочтение препаратам месалазина с оболочкой из этилцеллюлозы (Пентаса, Кансалазин), так как только у этих препаратов высвобождение действующего вещества, не зависящее от pH, начинается уже в желудке и продолжается в тонкой кишке.

Консервативное лечение болезни Крона

Хирургическое лечение

Болезнь Крона

В хирургическом вмешательстве нуждаются примерно 80% пациентов с болезнью Крона. Однако показания редко бывают неотложными, поэтому, в большинстве случаев, имеется достаточно времени, чтобы подготовить пациентов к операции, в том числе, с помощью диеты и других мер.

- Абсолютные (немедленные) показания:
Токсический мегаколон; перфорация; перитонит; илеус; тяжелые кровотечения
- Абсолютные показания без необходимости срочного вмешательства:
Абсцессы (при необходимости также наложение чрескожного дренажа); скрытая перфорация; свищи в мочевиной пузырь; компрессия мочеточника с его закупоркой; хронический субилеус с рубцовым стенозом
- Относительные показания:
Энтерокутаные, энтеровагинальные, энтероэнтеральные свищи; опухолевые конгломераты; анальные свищи с возможной угрозой развития недостаточности сфинктера

Язвенный колит

Необходимость хирургического лечения при язвенном колите возникает при острых резистентных к терапии формах заболевания (токсический мегаколон, перфорация). Угроза перфорации особенно высока у молодых пациентов с тяжелым течением воспалительного процесса уже во время первой атаки (вследствие отсутствия относительного защитного эффекта, обусловленного образованием рубцовой ткани, спаек и т.д.). Другими показаниями к хирургическому вмешательству являются хронически активные стероид-рефрактерные и стероид-зависимые формы заболевания.

Показанием к колэктомии является также дисплазия эпителия (риск развития рака!). Техникой выбора является тотальная сохраняющая континенцию проктоколэктомия с формированием резервуара. При сохранении части толстой кишки возможен рецидив язвенного колита.

Больные воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) – это, как правило, длительно страдающие люди, получающие лишь симптоматическую терапию при, по сути, неизлечимом заболевании. При этом часто в процессе течения заболевания или же в результате лечения развиваются тяжелые осложнения. Какие же факторы поддерживают доверительные отношения между врачом и пациентом?

Для лучшего понимания наших пациентов и, в особенности, их внутреннего мира нужно попытаться представить себя на их месте:

– Представьте, что вы страдаете от неизлечимого хронического воспалительного заболевания кишечника, и у вас вновь развилось обострение, несмотря на недавно пройденный курс лечения. Вас беспокоят боли и спазмы в животе, у вас уже было несколько приступов кровавой диареи, и, кроме того, на людях тяжело даже признаться, что вы больны.

– Какое влияние окажет это заболевание на вас и на ваши отношения с партнерами, на вашу профессиональную деятельность и социальное окружение? Каков ваш образ жизни сейчас, и каким вы представляете свое будущее?

– Какое понимание и какую поддержку вы ждете со стороны вашего врача в настоящий момент? Что могло бы поддержать вас и помочь интегрировать это заболевание в вашу жизнь, несмотря на все неудачи, разочарования и опасения?

В группах самопомощи пациенты часто говорят о своих пожеланиях в адрес врачей. По их мнению, врач должен:

- строить и развивать партнерские отношения с пациентом на основе открытости и понимания, особенно при наличии различных точек зрения;
- внимательно выслушивать пациента и проявлять должный интерес к его индивидуальным запросам;
- иметь время и терпение для объяснения ситуации простым, понятным пациенту языком;
- предоставлять пациенту полную информацию о результатах исследований и последующих действиях;
- подключать пациентов к принятию решений при назначении лечебных и диагностических процедур;
- лечить не только пораженный орган, но и больного в целом, учитывая его индивидуальные особенности.

Беременность

Молодые женщины, страдающие воспалительными заболеваниями кишечника, очень часто хотят иметь детей. Такие женщины интересуются, представляет ли их заболевание повышенный риск для беременности и возможную опасность для матери или ребенка. Им очень хочется знать, может ли лекарственная терапия повредить их ребенку в течение этого периода.

Желательно, чтобы беременность протекала в фазе ремиссии ВЗК. Поэтому планировать беременность следует, консультируясь с лечащим врачом. Вероятность рождения здорового ребенка при этом так же высока, как и у здоровых женщин. Повышенного риска отклонений в развитии или рождения недоношенного ребенка также нет. В 75% случаев сама беременность не влияет на активность ВЗК. Активные обострения обычно наблюдаются в первом триместре беременности или же после родов.

В процессе терапии азатиоприном и метронидазолом и, по крайней мере, в течение 3 месяцев после нее, как женщины, так и мужчины, должны использовать контрацептивные средства.

Научные исследования показали безопасность кортикостероидов, сульфасалазина и месалазина для человеческого эмбриона, что означает возможность применения данных препаратов во время беременности. Так, в недавнем исследовании, проведенном в США, была продемонстрирована безопасность будесонида у беременных женщин с болезнью Крона (Beaulieu et al., 2009). Если беременность наступила во время проведения лекарственной терапии, отменять препараты не следует из-за риска повышения активности заболевания.

В то же время, беременность является противопоказанием к применению метотрексата и метронидазола (в течение 1-го триместра).

В настоящее время создается устойчивое впечатление, что частота воспалительных заболеваний кишечника среди детей и лиц молодого возраста растет. Возрастной фактор, с одной стороны, и соответственно длительное течение заболевания, с другой, требуют тщательной диагностики и терапии ВЗК на ранних стадиях – идеально в педиатрических гастроэнтерологических центрах. Довольно часто эти заболевания нарушают физическое развитие детей и подростков. Этот фактор сочетается с интенсивным терапевтическим воздействием, что делает абсолютно необходимым постоянное наблюдение семейным врачом. Применение системных кортикостероидов должно быть ограничено, особенно в связи с возможной задержкой роста. Предпочтительнее раннее лечение топическими кортикостероидами (будесонид), препаратами месалазина и иммуносупрессантами (азатиоприн). Высокая эффективность и безопасность будесонида (Otley et al., 2008; Levine et al., 2009) и месалазина (Wiersma et al., 2004; Henriksen et al., 2007) в педиатрической практике неоднократно была подтверждена клиническими исследованиями.

Психоэмоциональные нагрузки у детей и подростков, страдающих ВЗК, могут оказывать просто разрушительное действие. Если больной ребенок (подросток) и/или его семья не в состоянии справиться с возникшими психоэмоциональными проблемами, то уже на ранних стадиях заболевания может потребоваться индивидуализированная клиничко-психологическая или, если необходимо, педиатрическая нейропсихиатрическая помощь.

Общей формулы диетического питания при ВЗК не существует. Рекомендуется хорошо сбалансированная диета, восполняющая дефицит нутриентов. Диетотерапия при болезни Крона отличается от таковой при язвенном колите.

При болезни Крона, в особенности, используются различные формы энтерального или парентерального питания. Это не только индуцирует улучшение нутритивного статуса, но и снижает также активность воспаления. Особенно показано энтеральное питание при наличии тяжелой недостаточности питания или задержки роста, причем, как в активной, так и в неактивной фазе болезни Крона.

Одним из наиболее перспективных продуктов энтерального питания является модулен IBD, специально разработанный для пациентов с ВЗК (Ткаченко Е.И. и соавт., 2008). Это – сухая полноценная сбалансированная смесь на основе казеина, в состав которой входят белки, жиры и углеводы, а также все необходимые витамины, макро- и микроэлементы. Особенностью этой смеси, за счет которой реализуются ее терапевтические свойства, является наличие в ее составе естественного противовоспалительного фактора роста (TGF- β_2), противовоспалительная активность которого реализуется за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов в слизистой оболочке кишечника – ИЛ-1, ИЛ-8 и γ -интерферона.

Формы нутрици- онной поддержки

Взрослые пациенты с легкой степенью недостаточности питания могут получать жидкую пищу в дополнение к их обычному питанию.

При тяжелой недостаточности питания (например, при задержке роста у детей) рекомендуется вводить пищу через зонд. Здесь предпочтительнее периодическое введение, например, в течение ночи. В активной фазе зондовое питание является почти обязательным, хотя и не встречает большого одобрения со стороны пациентов (2 литра жидкой пищи). Установившейся концепции, обосновывающей применение диетических мероприятий с целью длительного поддержания ремиссии, пока не существует.

Известно, что при длительном течении хронического воспалительного процесса риск развития рака возрастает.

При **язвенном колите** известно, что повышенный риск развития рака следует ожидать при тотальном поражении толстой кишки, начале заболевания в детском или юношеском возрасте, а также при продолжительности заболевания более 8 лет. Это означает, что у больных язвенным колитом должно регулярно проводиться эндоскопическое обследование толстой кишки, по крайней мере, один раз в два года. Это – единственный путь раннего выявления признаков перерождения, так называемой дисплазии слизистой оболочки. Оперативное вмешательство в таких случаях может предотвратить развитие рака.

Эпидемиологические данные и экспериментальные исследования, указывают на протективный эффект нестероидных противовоспалительных препаратов в отношении развития колоректального рака. Клинические исследования показали достоверное снижение риска развития рака и предраковых состояний (дисплазия толстой кишки) у больных язвенным колитом при регулярном приеме **месалазина** (Салофальк) в дозе, по крайней мере, 1–1,5 г в день. Доказанным химиопрофилактическим действием в отношении колоректального рака обладает и **урсодеоксихолевая кислота** (УДХК, Урсофальк), применяемая непрерывно и длительно в дозе 8–15 мг/кг в день. Особенно эффективно применение УДХК у пациентов с язвенным колитом и сопутствующим первичным склерозирующим холангитом (Pardi D.S. et al., 2003; Khare S. et al., 2005; Wolf J.M. et al., 2005).

При **болезни Крона** риск развития рака существенно ниже.

Месалазин – характеристика субстанции

Повышение эффективности терапии ВЗК с помощью месалазина

Принципы фармакотерапии язвенного колита и болезни Крона в общих чертах схожи. Помимо кортикостероидов с этой целью широко используются препараты, содержащие или выделяющие месалазин. Первым препаратом такого рода был сульфасалазин (SASP), известный с 1942 года, – азосоединение сульфапиридина и месалазина (5-аминосалициловой кислоты) (рис. 19).

В толстой кишке (преимущественно в восходящей кишке) около 75% сульфасалазина расщепляется с помощью бактериальных азоредуктаз на два компонента – сульфапиридин и месалазин. Ранее считалось, что сульфонамид сульфапиридин является активным противовоспалительным метаболитом. Однако, как показали дальнейшие исследования (в конце 70-х – начале 80-х гг.), он выполняет всего лишь функции транспортного агента месалазина, препятствуя преждевременной абсорбции 5-АСК в тонкой кишке. Собственной противовоспалительной активностью сульфапиридин не обладает, а терапевтический эффект сульфасалазина обусловлен исключительно месалазином (Azad Khan A.K. et al., 1977).

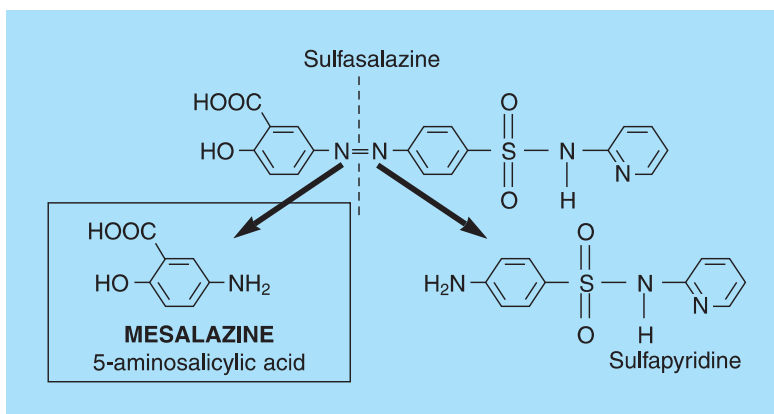


Рис. 19. Метаболизм сульфасалазина.

Стоит отметить, что при этом неактивный сульфонамидный компонент сульфацина отвечает практически за весь спектр серьезных побочных эффектов сульфасалазина – от тошноты, рвоты, кожного зуда, головокружения и головной боли до импотенции, тяжелых анемий, агранулоцитоза, панцитопении и фульминантного гепатита (Singleton J.W. et al., 1979). Описан даже случай развития гемолитической анемии у плода в связи с лечением матери сульфасалазином в период беременности (Bokström H. et al., 2006). Кроме того, регулярный прием сульфасалазина, являющегося конкурентным ингибитором кишечного транспорта фолатов, может привести к развитию тяжелого дефицита фолиевой кислоты (Selhub J. et al., 1978; Onal I.K. et al., 2014). В целом частота побочных эффектов при употреблении сульфасалазина достигает, по некоторым данным, 55%, составляя в среднем **29%** по сравнению с 15% при применении месалазина (OR = 0,48, 95% ДИ: 0,37–0,63) (Singleton J.W. et al., 1979; Taffet S.L. & Das K.M., 1983; Peppercorn M.A., 1984; Watkinson G., 1986; Feagan B.G. & Macdonald J.K., 2012).

Следует иметь в виду, что уровень побочных эффектов при приеме сульфасалазина зависит от **фенотипа ацетилирования** конкретного пациента, поскольку сульфацина метаболизируется именно этим путем. У так называемых «медленных» ацетиляторов, составляющих большинство популяции (в России – около 60%), период полувыведения сульфацина в 2,33 раза превышает таковой у лиц с быстрым типом ацетилирования (14 часов по сравнению с 6 часами), обуславливая и существенно более высокую частоту побочных эффектов (Schröder H. & Evans D.A., 1972; Klotz U., 1985; Tanaka E. et al., 2002; Сычев Д.А. и соавт., 2004; Soejima M. et al., 2008). К сожалению, в рутинную практику исследования по определению фенотипа ацетилирования у пациентов перед назначением сульфасалазина в России пока еще не вошли, хотя работы в этом направлении ведутся (Гармонов С.Ю. и соавт., 2010).

Чтобы избежать развития побочных эффектов суточные дозы сульфасалазина не должны превышать 2,0–3,0 г, что может существенно сказаться на его клинической эффективности, поскольку доза сульфасалазина 2,0 г стехиометрически соответствует всего лишь 0,75 г месалазина (Das K.M. & Dubin R., 1976).

Месалазин – характеристика субстанции

Первый в мире препарат чистого месалазина – **Салофальк** (Salofalk®) – появился в Германии в марте 1984 года в форме свечей (250 мг). В декабре этого же года увидели свет таблетки Салофалька (250 мг). В настоящее время для индивидуальной, гибкой, прицельной терапии ВЗК в распоряжении врача имеется исчерпывающий ассортимент из пяти лекарственных форм Салофалька (таблетки, гранулы, свечи, клизмы и пена), четыре из которых выпускаются как минимум в 2 дозировках (!).

Гранулы Салофалька (500 мг, 1000 мг, а в ближайшей перспективе – 1,5 г и 3 г) являются инновационной разработкой компании «Др. Фальк Фарма ГмбХ» для пероральной терапии. Гранулы (многоэлементная лекарственная форма) сочетают в себе проверенные терапевтические качества (например, pH-зависимое высвобождение) таблеток Салофалька (монокристаллическая лекарственная форма) с длительным непрерывным высвобождением месалазина из ядра гранулы (на основе оригинальной полимерной матрицы) на всем протяжении толстой кишки (вплоть до прямой кишки). С появлением гранул терапия язвенного колита высокими дозами месалазина стала гораздо более удобной для пациентов.

Салофальк®

Гранулы 500 мг и 1000 мг



Инновационная технология двойного высвобождения

- 3 г один раз в день для лечения активного язвенного колита
- 1,5 г один раз в день для поддержания ремиссии при язвенном колите
- Непрерывное выделение месалазина на всем протяжении толстой кишки

Салофальк®. Состав и форма выпуска. 1 таблетка Салофалька 250 и 500 мг, покрытая кишечнорастворимой пленочной оболочкой, содержит 250 или 500 мг месалазина; в коробке – 50 или 100 таблеток. Гранулы Салофалька 500 и 1000 мг, покрытые кишечнорастворимой оболочкой (гастрорезистентные), пролонгированного действия содержат 500 или 1000 мг месалазина в пакетиках; в коробке – 50 пакетиков. 1 суппозиторий ректальный (свеча) Салофалька 250 и 500 мг содержит 250 или 500 мг месалазина; в коробке – 10 или 30 суппозитория. 1 микроклизма одноразового применения с суспензией ректальной Салофалька 2 г/30 мл и 4 г/60 мл содержит 2 или 4 г месалазина в 30 или 60 мл суспензии соответственно; в коробке – 7 шт. 1 впрыскивание пены (азропен) Салофалька для ректального применения содержит 1 г месалазина в 30 мл пены. Каждый баллончик содержит 80 г пены, что рассчитано на 14 впрыскиваний (по 1 г месалазина каждое) и эквивалентно 7 дозам по 2 г. **Фармакологическое действие.** Противовоспалительное. Ингибирует синтез метаболитов арахидоновой кислоты (ПГ), активность нейтрофильной липоксигеназы, тормозит миграцию, дегрануляцию и фагоцитоз нейтрофилов, секрецию иммуноглобулинов лимфоцитами; связывает и разрушает свободные радикалы кислорода. **Фармакокинетика.** В зависимости от лекарственной формы и пути введения высвобождение месалазина происходит в прямой и ободочной кишке (суппозитории, клизмы, пена) или в терминальном отделе тонкой кишки и в толстой кишке (таблетки, гранулы). Таблетки и гранулы начинают растворяться в тонкой кишке (при pH \geq 6). На скорость растворения не влияют изменения pH среды, вызванные приемом пищи или других препаратов. **Показания.** Язвенный колит, болезнь Крона, недифференцированный колит, дивертикулярная болезнь (дивертикулез и дивертикулит толстой кишки), химиопрофилактика colorectal рака. **Противопоказания.** Гиперчувствительность, болезни крови, печеночная недостаточность, детский возраст (до 2 лет). **Побочные эффекты.** Редко – боли в области живота, диарея, метеоризм, головные боли и головокружение, аллергические реакции, в единичных случаях – интерстициальный нефрит, синдром системной красной волчанки, метгемоглобинемия, тромбоцитопения. **Способ применения и дозы.** Выбор лекарственной формы зависит, прежде всего, от локализации поражения кишечника и его распространенности. Таблетки принимают до еды, запивая большим количеством воды; гранулы можно принимать вне зависимости от приема пищи. Гранулы можно принимать один раз в день (всю суточную дозу, предпочтительнее утром). Для лечения легких и среднетяжелых форм язвенного колита препарат назначают внутрь в дозе 1,5–3 г/сут, болезни Крона – 3–4,5 г/сут. Комбинированное применение пероральных и ректальных форм повышает эффективность терапии. В случае тяжелого течения ВЗК суточная доза препарата может быть увеличена до 6–8 г (на срок не более 8–12 нед). Для профилактики рецидивов язвенного колита препарат назначают внутрь в дозе 1,5 г/сут, или же комбинируют таблетки или гранулы со свечами (500 мг на ночь). Для профилактики рецидивов болезни Крона препарат назначают внутрь в дозе 3 г/сут. Ректально при активном проктите, проктосигмоидите и левостороннем язвенном колите применяют свечи в дозе 1,5 г/сут (3 раза в сутки), клизмы (4 г/60 мл или 2 г/30 мл в зависимости от распространенности поражения) и пену (последние две формы назначают, как правило, 1 раз в сутки перед сном, предварительно очистив/опорожнив кишечник). Для профилактики рецидивов язвенного колита, ограниченного поражением прямой кишки, обычно эффективно уже применение свечей по 250 мг 3 раза в сутки. **Меры предосторожности.** Препарат рекомендуется применять только под контролем врача.

DR. FALK PHARMA GmbH



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

Месалазин – механизм действия

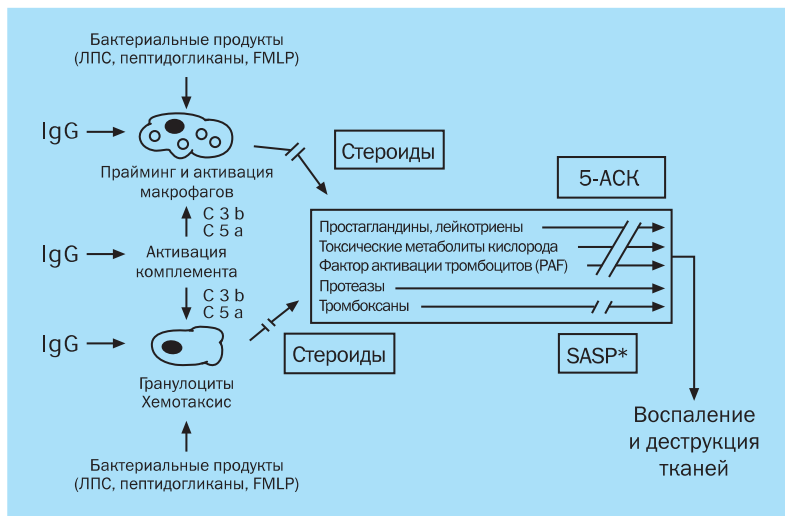
Механизм, посредством которого активная субстанция Салофалька – месалазин – защищает слизистую оболочку в активной фазе воспалительных заболеваний кишечника, полностью еще не изучен. Тем не менее, установлены многочисленные эффекты, с помощью которых месалазин может подавлять воспаление.

Месалазин может подавлять продукцию простагландинов путем ингибирования циклооксигеназы. Этот путь, по всей видимости, имеет второстепенное значение в достижении терапевтического эффекта, поскольку существуют мощные ингибиторы циклооксигеназы (например, индометацин), не эффективные при воспалительных заболеваниях кишечника.

Более важным механизмом является ингибирование липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты. Месалазин подавляет липооксигеназную активность активированных нейтрофилов. *In vitro* показано дозозависимое подавление высвобождения лейкотриена В₄ (LTB₄) и сульфопептидных лейкотриенов (Schreiber S. et al., 1992).

Высокие концентрации месалазина могут тормозить определенные функции нейтрофильных гранулоцитов человека (например, миграцию, дегрануляцию, фагоцитоз), а также подавлять образование свободных токсических радикалов кислорода. Кроме того, месалазин ингибирует синтез фактора активации тромбоцитов (PAF). Благодаря антиоксидантным свойствам месалазин в состоянии блокировать свободные радикалы кислорода, что также представляется весьма важным механизмом его противовоспалительного действия.

В последнее время большое значение придается участию месалазина в активации PPAR-γ-рецепторов, играющих ключевую роль в поддержании целостности слизистой оболочки кишечника, а восстановление барьерной функции кишечника, обеспечивающее достоверно меньшую концентрацию бактерий в слизистой оболочке кишечника (в 60 раз ниже, чем при терапии азатиоприном!) рассматривается как ведущий компонент механизма действия 5-АСК. Кроме того, месалазин оказывает значимое влияние на экспрессию генов, ответственных за инвазивность, метаболизм и стрессоустойчивость бактерий (Swidsinski A. et al., 2007; Kaufman J. et al., 2009).



*SASP – сульфасалазин

Рис. 20. Возможные механизмы действия месалазина, сульфасалазина и кортикостероидов (Schreiber S. et al., 1992).

Современные исследования показали, что месалазин эффективно ингибирует образование цитокинов – интерлейкина-1 (ИЛ-1) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в слизистой оболочке кишечника, а также подавляет образование рецепторов интерлейкина-2 (ИЛ-2), непосредственно вмешиваясь, таким образом, в иммуномодулирующие процессы (Rachmilewitz D. et al., 1992).

Дальнейшие исследования показали, что месалазин эффективно ингибирует ядерный (нуклеарный) фактор (NF-κB), отвечающий за регуляцию генной активности и синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α) (Kaiser G.C. et al., 1999).

Кроме того, месалазин стимулирует апоптоз (запрограммированную гибель клеток) клеток колоректального рака (Bus P.J. et al., 1999), подавляет митоген-активированную протеинкиназу (МАП-киназу) и уменьшает скорость пролиферации колоректальной слизистой оболочки у пациентов со sporadic полипами.

Салофальк – лекарственные формы

**Действующее
вещество
и профиль
высвобождения**

Салофальк в таблетках по 250 и 500 мг

Таблетки Салофалька с запатентованной кишечнорастворимой пленочной оболочкой, содержащие месалазин в качестве активной субстанции, при прохождении по желудочно-кишечному тракту остаются практически без изменений вплоть до терминального отдела подвздошной кишки.

Затем, независимо от присутствия кишечных бактерий, происходит парциальное высвобождение действующего вещества, и, таким образом, начинается его фармакологическое действие.

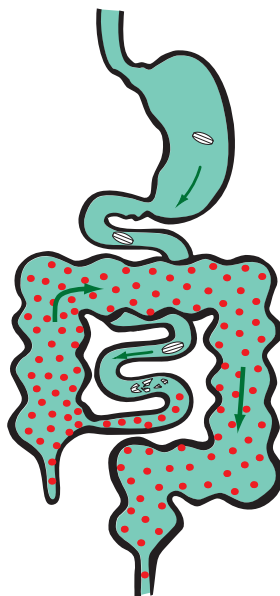


Рис. 21. Высвобождение активной субстанции из таблеток Салофалька при прохождении по желудочно-кишечному тракту.

Стационарная фармакокинетика месалазина (5-АСК) и его основного метаболита – N-ацетил-5-аминосалициловой кислоты (N-ацетил-5-АСК) была изучена у 11 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. В процессе лечения месалазином в дозе 0,5 г три раза в день время полувыведения находилось в интервале между 0,7 и 2,4 часами ($1,4 \pm 0,6$ ч). Средняя равновесная (стационарная) концентрация 5-АСК и N-ацетил-5-АСК в плазме составила $0,7 \pm 0,4$ мкг/мл и $1,2 \pm 0,3$ мкг/мл соответственно.

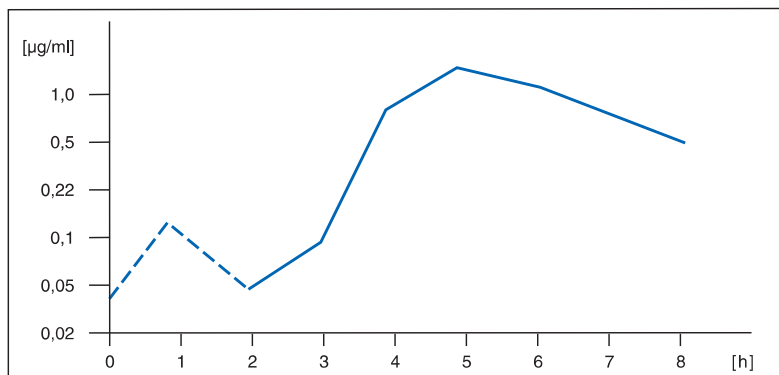


Рис. 22. Равновесная (стационарная) концентрация месалазина (5-аминосалициловой кислоты) в плазме у пациентов с болезнью Крона после применения месалазина (Салофалька) в дозе 500 мг 3 раза в день.

Исследования (Goebell H. et al., 1993), подтверждающие кривую динамики плазменных концентраций при высвобождении месалазина из таблеток Салофалька (рис. 22), показали, что примерно 40% активной субстанции месалазина высвобождается на протяжении терминального отдела подвздошной кишки, и при этом около 75% чистого действующего вещества еще остается доступным в толстой кишке.

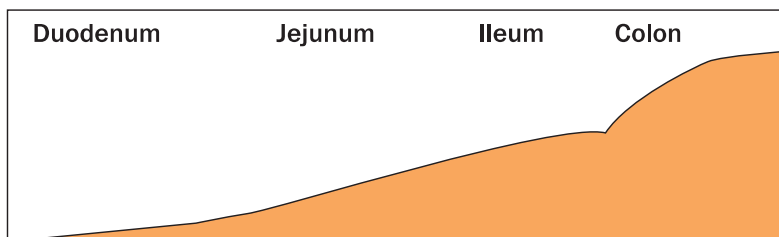


Рис. 23. Высвобождение месалазина из Салофалька (таблетки с кишечнорастворимой оболочкой, 500 мг).

Таблетки Салофалька используются для активного лечения язвенного колита и болезни Крона. При остром язвенном колите рекомендуется прием от 1,5 до 3 г месалазина в день в форме Салофалька (Sutherland L.R. et al., 1991). Такая терапия эффективна примерно у 3/4 пациентов.

Салофальк – лекарственные формы

При активной болезни Крона месалазин назначается в дозах 3–4,5 г в день (Gross V. et al., 1995; Hanauer S. et al., 1993), что индуцирует ремиссию более чем у половины пациентов. Лечение месалазином рекомендуется пациентам при обострениях легкой или средней степени тяжести.

При илеоцекальной форме заболевания наиболее эффективна пероральная терапия Салофальком в дозе 4–4,5 г в день, что подтверждено результатами многочисленных клинических исследований, в том числе в недавнем двойном слепом мультицентровом рандомизированном исследовании с двойной маскировкой (Tromm A. et al., 2011).

Для профилактики обострений язвенного колита рекомендуется прием 1,5 г месалазина в день в форме Салофалька, что эффективно снижает частоту рецидивов. При этом примерно у 90% пациентов с плохой переносимостью сульфасалазина лечение месалазином проходит без каких-либо побочных эффектов.

Салофальк назначается также для профилактики рецидивов болезни Крона. Прием 1,5 г Салофалька в день позволяет достоверно снизить частоту рецидивов примерно у половины пациентов, причем у больных с изолированным поражением подвздошной кишки назначение Салофалька особенно эффективно. Дальнейшие исследования (Arber N. et al., 1995) подтвердили преимущества приема 1 г Салофалька в день для поддержания ремиссии у пациентов с болезнью Крона. При использовании Салофалька в таблетках в дозе 3 г в день возможно также достоверное снижение частоты послеоперационных рецидивов болезни Крона в течение 3 лет (относительный риск: 0,628).

Салофальк в гранулах по 500 мг и 1000 мг

Салофальк в гранулах по 500 мг и 1000 мг является инновационным развитием идеи Салофалька в таблетках. Гранулы сочетают хорошо проверенные свойства таблеток с преимуществами многоэлементной лекарственной формы:

- более легкий прием гранул;
- возможность назначения **вне зависимости от приема пищи**: малый размер гранул (около 1 мм) обеспечивает беспрепятственный пассаж через желудок;
- возможность приема **один раз в день**;
- относительно быстрое и равномерное распределение гранул в толстой кишке;
- контакт высвобождающегося действующего вещества с большей площадью поверхности слизистой оболочки кишечника;
- высокая внутрипросветная концентрация месалазина **на всем протяжении толстой кишки** (вплоть до прямой кишки).

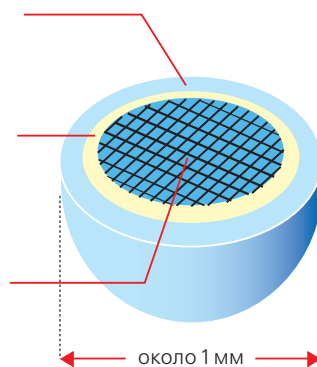
Большое количество гранул (3 г Салофалька® = около 3500 гранул) обеспечивает равномерное и эффективное распределение активной субстанции и, благодаря очень большой площади поверхности (3 г гранул = 100 см²), гарантирует эффект даже при ускоренном пассаже по кишечнику (при диарее).

Благодаря устойчиво высокой пристеночной концентрации препарата на всем протяжении кишечника, начиная с терминального отдела подвздошной кишки, гранулы Салофалька рекомендуются для лечения всех локализаций язвенного колита, включая рефлюкс-илеит (backwash ileitis) и проктосигмоидит.

Набухающая оболочка, покрытая
любрикантом (скользящим веществом)
с приятным вкусом ванили
для облегчения проглатывания

Кишечнорастворимая пленочная
оболочка из зудрагита L, нерастворимая
в кислой среде. Начало растворения
примерно при pH ≥ 6,0

Месалазин (5-АСК)-содержащее
ядро на основе полимерной матрицы,
обеспечивающее замедленное
(продолгованное) высвобождение
действующего вещества



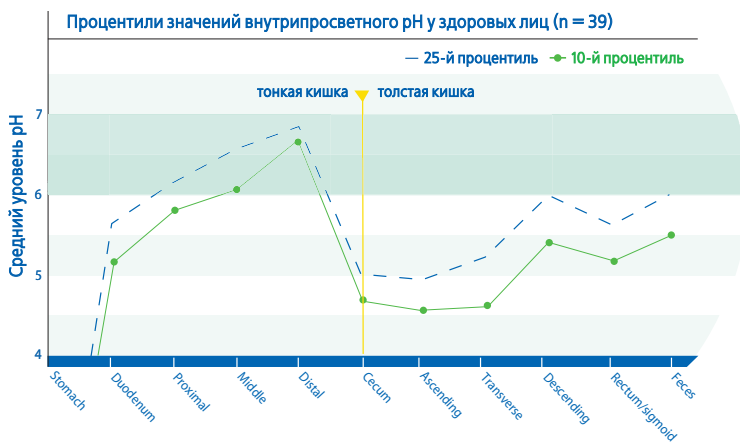
*Комментарии
к рисунку*

Рис. 24. Структура гранулы Салофалька.

Салофальк – лекарственные формы

Гранулы Салофалька (в США зарегистрированы под торговым наименованием Apriso) сочетают pH-контролируемое высвобождение активной субстанции с длительным непрерывным выделением месалазина из матричного ядра. Высвобождение действующего вещества из гранул Салофалька зависит от уровня pH ($\text{pH} \geq 6,0$) и начинается в терминальном отделе подвздошной кишки. Выбор данного значения pH (6,0) вполне закономерен, поскольку по результатам исследования Fallingborg J. et al. (1989) с использованием специальной радиотелеметрической капсулы с pH-датчиком, уровень внутрипросветного pH в 6,0 достигается в проксимальных отделах кишечника (в том числе в подвздошной кишке) у абсолютного большинства людей (90%), в то время как уровень pH в 7,0 никогда не достигается у 25% (!) лиц ни в одном отделе желудочно-кишечного тракта (рис. 25). Это особенно следует учитывать при назначении препаратов, высвобождающих месалазин при значениях pH $\geq 7,0$ (например, асакол, мезавант и др.), поскольку у четверти пациентов они могут быть малоэффективны.

Особые галеновые свойства ядра на основе полимерной матрицы обеспечивают постепенное высвобождение активной субстанции на всем протяжении толстой кишки – вплоть до прямой кишки (Gibson P. et al., 2009), при этом в ряде случаев в стуле пациента могут обнаруживаться непереариваемые остатки полимерной матрицы, выполняющей исключительно транспортную функцию. Это абсолютно нормальное, даже предусмотренное явление, никоим образом не свидетельствующее о недостаточном высвобождении действующего вещества из гранул.



- у 90% лиц в проксимальных отделах кишечника достигается уровень внутрипросветного pH в 6,0
- у 25% лиц уровень pH в 7,0 никогда не достигается ни в одном отделе желудочно-кишечного тракта

Рис. 25. Уровень внутрипросветного pH (Fallingborg J. et al., 1989).

Клинические исследования гранул Салофалька

Для определения оптимальных доз Салофалька в гранулах при активном язвенном колите (1,5, 3,0 или 4,5 г в день соответственно) было проведено двойное слепое рандомизированное клиническое исследование (Kruis W. et al., 2003), включившее 321 пациента. Наиболее эффективным оказался прием гранул Салофалька в дозе **3 г в день** (рис. 26). При этом пациенты, ранее принимавшие таблетки, как правило, оказывали предпочтение гранулам.

Процент больных с эндоскопической ремиссией был одинаковым в группах, получавших 3,0 и 4,5 г месалазина в день, и при этом достоверно более высоким, чем в группе пациентов, получавших 1,5 г месалазина в день. Показатели гистологического улучшения в группах, получавших 4,5 г месалазина в день ($p = 0,017$) и 3,0 г месалазина в день (n.s.), также превосходили таковые в группе больных, получавших 1,5 г месалазина в день. Частота побочных эффектов была примерно одинаковой в группах пациентов, получавших 1,5 г, 3,0 г и 4,5 г месалазина в день, при этом тяжелых побочных эффектов, связанных с приемом препарата, не наблюдалось.

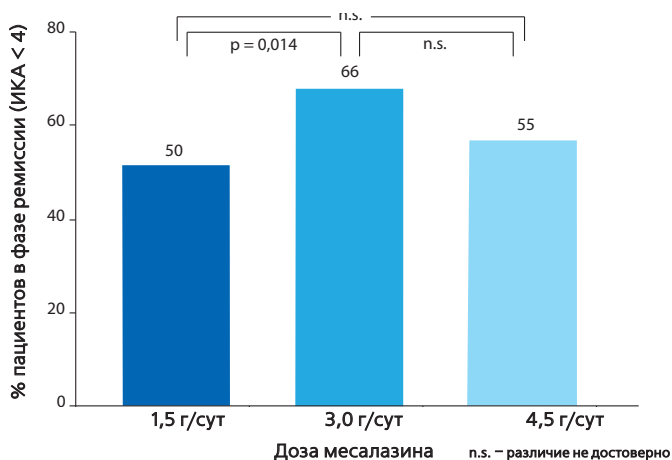


Рис. 26. Клиническая ремиссия у пациентов с легкими и среднетяжелыми формами активного язвенного колита после 8-недельной терапии гранулами Салофалька® в дозах 1,5, 3,0 или 4,5 г в сутки (Kruis W. et al., 2003).

Гранулы Салофалька при дистальном язвенном колите эффективнее, чем таблетки

Преимущества гранул Салофалька подтверждены рандомизированными клиническими исследованиями. Так, на основании результатов 4 контролируемых рандомизированных исследований (Kruis W. et al., 2003; Marakhouki Y. et al., 2005; Gibson P. et al., 2006 и Kruis W. et al., 2009) было показано, что гранулы Салофалька, обладая сопоставимо высокой эффективностью с таблетками Салофалька при левостороннем и тотальном колите (панколите), обеспечивают существенно более высокую частоту ремиссии и заживления слизистой оболочки у пациентов с дистальным язвенным колитом (проктосигмоидитом), чем таблетки в той же дозе (**78% vs. 55%**, $p < 0,0001$ и **32% vs. 15%**, $p = 0,002$ соответственно) (Gibson P. et al., 2009; рис. 27). То есть эффективность гранул Салофалька в отношении заживления слизистой оболочки кишечника при дистальном колите **в 2 раза** превышает эффективность таблеток. Следует также отметить, что при дистальных формах язвенного колита гранулы Салофалька существенно превосходят не только таблетки, но и ММХ-месалазин и клизмы месалазина (78–86% vs. 60% и 50% соответственно; Gibson P. et al., 2009; Kruis W. et al., 2009; Prantera C. et al., 2005).

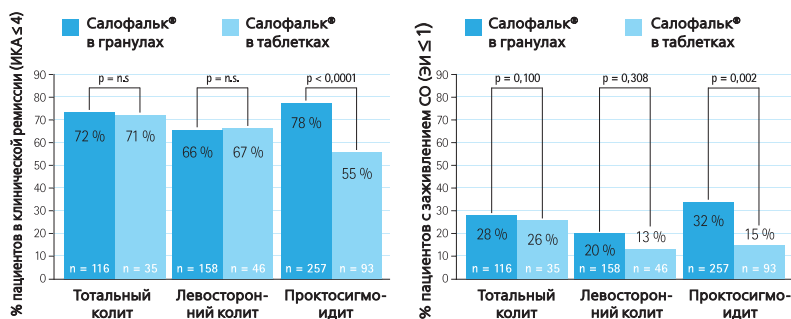


Рис. 27. Клиническая ремиссия и заживление слизистой оболочки (СО) через 8 недель терапии гранулами и таблетками Салофалька у 705 пациентов с активным язвенным колитом (Gibson P. et al., 2009).

Результаты недавнего проспективного двойного слепого рандомизированного клинического исследования показали, что при дистальных формах язвенного колита гранулы Салофалька в наибольшей степени превосходят таблетки именно в отношении **эндоскопической ремиссии** (рис. 28), то есть фактически в отношении заживления слизистой оболочки (Leifeld L. et al., 2011). По мнению большинства ведущих гастроэнтерологов мира, именно достижение заживления слизистой оболочки кишечника должно стать одной из важнейших целей терапии, наряду с достижением клинической ремиссии и улучшением качества жизни пациентов, и рассматриваться как реальная возможность изменить течение ВЗК и сохранить функции кишечника.

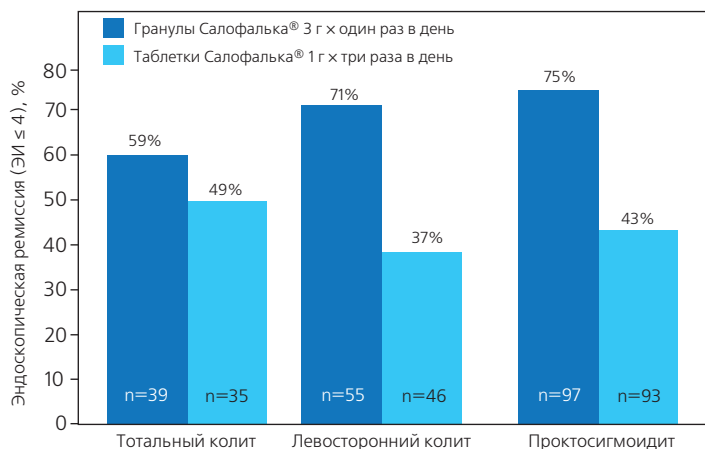


Рис. 28. Сравнительная эффективность гранул и таблеток Салофалька® при различных формах активного язвенного колита в отношении эндоскопической ремиссии (Leifeld L. et al., 2011).

Таким образом, результаты всех клинических исследований гранул Салофалька подтвердили тезис о том, что гранулированная лекарственная форма на основе полимерной матрицы позволяет обеспечить эффективное действие месалазина **на всем протяжении толстой кишки** (включая сигмовидную и прямую кишки), причем в отношении не только клинической, но и **эндоскопической ремиссии и заживления слизистой оболочки**.

Однократный прием суточной дозы Салофалька в гранулах при язвенном колите не только высокоэффективен, но и предпочитаем пациентами

Терапевтическая эффективность и безопасность однократного приема всей суточной дозы гранул Салофалька у пациентов с активным язвенным колитом была подтверждена в двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании с двойной маскировкой (Kruis W. et al., 2009). Однократный режим дозирования (3 г один раз в день) обеспечивал высокую частоту ремиссии (79–83%) через 8 недель терапии, сопоставимую с частотой ремиссии при обычном 3-разовом режиме (76–78%). При дистальном же поражении (проктосигмоидит) однократный прием суточной дозы гранул Салофалька достоверно превосходил по эффективности обычный прием (3 раза в день), обеспечивая **частоту ремиссии через 8 недель в 86%** (vs. 73%; $p = 0,0298$). При назначении препарата один раз в день симптомы также купировались быстрее (за 12 дней вместо 16) (рис. 29).

По результатам исследования однократный режим обеспечивал и более высокие показатели комплаенса и приверженности больных лечению по сравнению с трехкратным приемом. При язвенном колите это крайне важно не только для успешного лечения активного воспаления, но и для более эффективного поддержания последующей ремиссии и профилактики колоректального рака. По данным авторов, подавляющее **большинство пациентов (80%) предпочитают однократный прием** суточной дозы препарата.

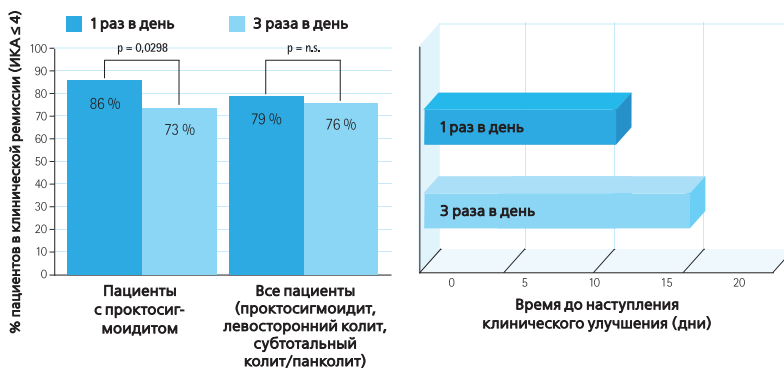


Рис. 29. Клиническая ремиссия через 8 недель терапии гранулами Салофалька в суточной дозе 3 г (1 раз в день и 3 раза в день) и среднее время до клинического улучшения (стул без примеси крови ≤ 3 раз в день) у 380 пациентов с активным язвенным колитом (Kruis W. et al., 2009).

Использование наиболее строгих индексов активности, рекомендованных FDA, в клинических исследованиях гранул Салофалька

Следует отметить, что при проведении клинических исследований гранул Салофалька® использовались как классические индексы клинической и эндоскопической активности по Рахмилевичу, так и **более строгий модифицированный индекс активности Sutherland**, рекомендованный FDA. Результаты исследований показали, что при использовании самых строгих критериев модифицированного индекса активности по L. Sutherland (ИАБ ≤ 1 , показатели ректального кровотечения и частоты стула = 0, комбинированный показатель общей оценки врача и показатель сигмоидоскопии ≤ 1 , снижение показателя сигмоидоскопии, по крайней мере, на 1 пункт от исходного, Δ ИАБ ≥ 1 , отсутствие контактной кровоточивости слизистой оболочки и др.) **эффективность гранул Салофалька® при активном язвенном колите так же высока, как и эффективность MMX-месалазина** (37–38% vs. 35–37% соответственно; Kruis W. et al., 2009; Sandborn W. et al., 2007) (рис. 30).

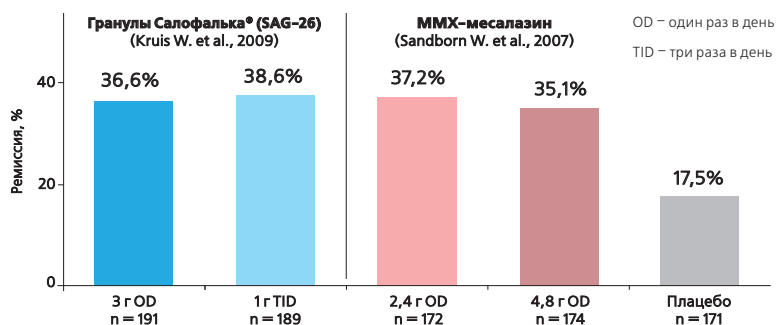


Рис. 30. Сравнительная эффективность гранул Салофалька®, MMX-месалазина и плацебо при активном язвенном колите с использованием модифицированного индекса активности Sutherland (Kruis W. et al., 2009; Sandborn W. et al., 2007).

Салофальк – лекарственные формы

Стоит также отметить, что в отличие от других препаратов месалазина, гранулы Салофалька® (3,0 г в день) обеспечивали максимально быстрое разрешение симптомов (стул ≤ 3 сут⁻¹) с полным прекращением ректального кровотечения при активном язвенном колите – всего за **11–12 дней** (Kruis W. et al., 2009; Gross V. et al., 2011). В то же время, купирование симптомов и/или прекращение ректального кровотечения при применении асакола (4,8 г в день) наблюдалось только через 21 день (Hanauer S.B. et al., 2005), пентасы (4,0 г в день per os + 1,0 г в день per rectum) – через 28 дней (исследование PINCE: Probert C.S. et al., 2014), ММХ-месалазина (2,4 г в день и 4,8 г в день) – через 43 и 44 дня соответственно (Lichtenstein G.R. et al., 2007), пентасы (4,0 г в день) – более чем через 56 дней (PINCE: Marteau P. et al., 2005; Probert C.S. et al., 2014).

Поддерживающая терапия гранулами Салофалька при язвенном колите

Применение гранул Салофалька, назначаемых в дозе **1,5 г один раз в день** для поддержания ремиссии при язвенном колите, обеспечивает отсутствие рецидивов в течение 6 месяцев у **79% пациентов** (Zakko S. et al., 2009; Lichtenstein G.R. et al., 2010). При этом уже через 1 месяц терапии вероятность оставаться в ремиссии при приеме гранул Салофалька была достоверно выше ($p < 0,0001$; рис. 31).

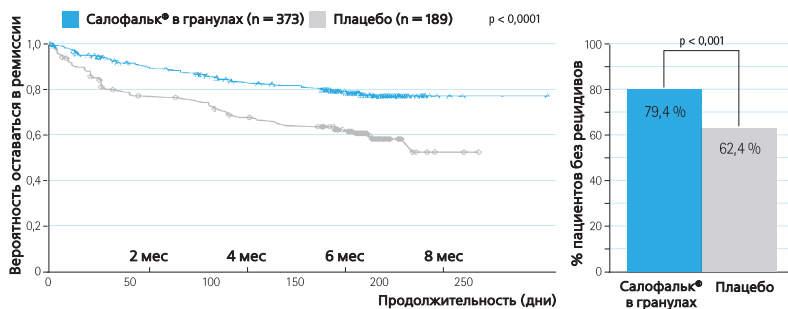


Рис. 31. Вероятность оставаться в ремиссии и % пациентов без рецидивов (через 6 месяцев) при приеме гранул Салофалька (1,5 г один раз в день) и плацебо (Zakko S. et al., 2009).

Выбор режима поддерживающей терапии месалазином при язвенном колите в зависимости от заживления слизистой оболочки

Поскольку важность заживления слизистой оболочки, как фактора, обеспечивающего более благоприятный прогноз для пациента с ВЗК, не подлежит сомнению, то вполне правомерны следующие вопросы:

- должна ли поддерживающая доза месалазина при язвенном колите зависеть от состояния слизистой оболочки?
- может ли в ряде случаев потребоваться увеличение стандартной поддерживающей дозы (1,5 г)?

По результатам исследований Kruis W. et al. (2008, 2011), сравнивающих различные поддерживающие дозы Салофалька в гранулах (3,0 и 1,5 г в день) у пациентов с язвенным колитом, было убедительно показано, что у пациентов, не имеющих эндоскопических изменений (то есть с зажившей слизистой оболочкой), обе дозы одинаково эффективны (78–81%), в то время как у пациентов с эндоскопически подтвержденным воспалением доза 3 г в день существенно эффективнее (**72% vs. 58%**; $p < 0,01$) (рис. 32).

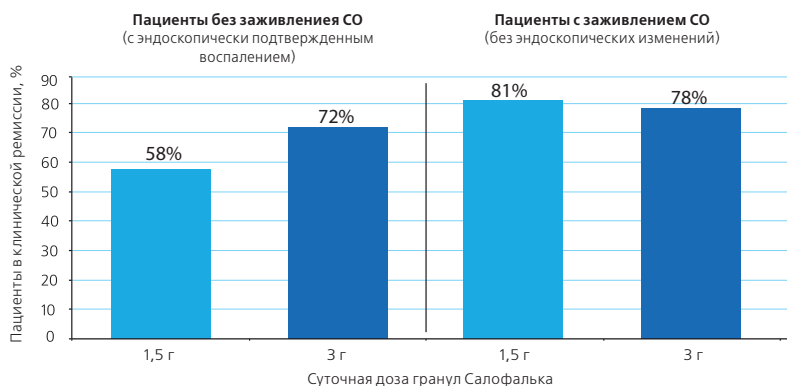


Рис. 32. % пациентов в клинической ремиссии через 12 месяцев поддерживающей терапии гранулами Салофалька в зависимости от дозы и состояния слизистой оболочки (Kruis W. et al., 2011).

Салофальк – лекарственные формы

Таким образом, для пациентов с заживлением слизистой оболочки достаточно поддерживающей дозы Салофалька в гранулах – 1,5 г в день. При этом гранулы Салофалька в дозе 1,5 г в день так же эффективны, как и ММХ-месалазин в дозе 2,4 г в день (Kruis W. et al., 2008, 2011; Kamm M.A. et al., 2008) (рис. 33).

Доза 3 г в день необходима и наиболее эффективна только у пациентов с эндоскопически подтвержденным воспалением (то есть с незажившей слизистой оболочкой). Следует отметить, что у таких пациентов гранулы Салофалька® в дозе 3,0 г в день существенно превосходят по эффективности ММХ-месалазин в дозе 2,4 г в день.

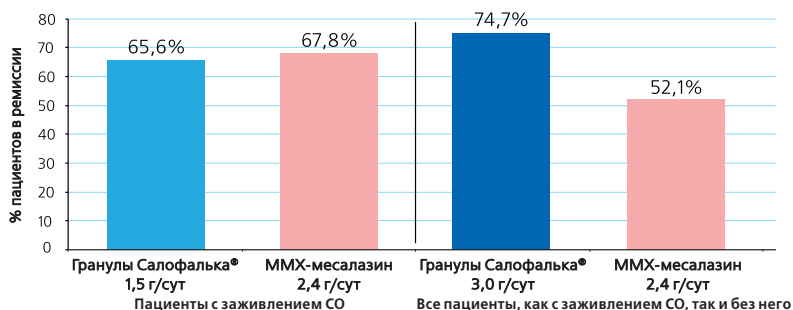


Рис. 33. % пациентов в ремиссии (клинической и эндоскопической) через 1 год поддерживающей терапии гранулами Салофалька или ММХ-месалазином (Kruis W. et al., 2008, 2011; Kamm M.A. et al., 2008).

Переход с других препаратов месалазина на гранулы Салофалька при поддерживающей терапии у пациентов с язвенным колитом

Исследование, проведенное в Великобритании, показало дополнительные преимущества гранул Салофалька при поддерживающей терапии (Prasher H. et al., 2013). Пациенты с язвенным колитом из 7 центров общей врачебной практики, охватывающих популяцию в 103 тыс. чел., были опрошены независимыми клиническими фармакологами. После интервью, оценки активности заболевания (индекс Walmsley) и получения согласия (как пациента, так и лечащего врача) пациенты, находящиеся на поддерживающей терапии месалазином, были переведены на Салофальк в гранулах (**1,5 г один раз в день**) с последующим контролем через 6 месяцев. Из 363 опрошенных пациентов смена препарата была рекомендована 130 больным, 87 из которых были включены в исследование.

Следует отметить, что до перехода на гранулы Салофалька 97% всех пациентов для поддержания ремиссии получали месалазин в дозе не менее чем 2,0 г в день (диапазон: 2,0–3,6 г в день). Наиболее часто назначаемой дозой (91% всех случаев) была доза 2,4 г месалазина в день. Кратность приема месалазина у 88,5% пациентов составляла 3 раза в день, у 11,5% – два раза в день.

Через 6 месяцев после перехода на Салофальк в гранулах объективное улучшение, оцениваемое как достоверное снижение индекса Walmsley, отмечалось **у 70% пациентов**. У оставшихся 30% больных течение заболевания не изменилось. Общее количество госпитализаций при этом уменьшилось на 47%, число госпитализаций, связанных с обострением язвенного колита, – на 60%, количество визитов к врачу общей практики – на 44%, число курсов стероидной терапии сократилось на 50%.

Абсолютное большинство пациентов предпочли одноразовый режим приема, при этом 85% всех пациентов признались, что ранее не имели никакой информации об альтернативных вариантах дозирования. Экономическая эффективность перехода на гранулы Салофалька составила около 30000 фунтов стерлингов в год.

Салофальк – лекарственные формы

В завершение раздела следует отметить, что введение в клиническую практику инновационных лекарственных форм месалазина на основе полимерных матриц (с возможностью однократного приема суточной дозы), таких как гранулы Салофалька, может не только повысить эффективность стандартной терапии при воспалительных заболеваниях кишечника, позволив в ряде случаев ограничить применение ректальных лекарственных форм, но и значительно улучшить показатели комплайенса и приверженности больных лечению. Последнее обстоятельство имеет немаловажное значение с учетом длительности терапии (иногда пожизненной) и повышенного риска развития колоректального рака у пациентов с ВЗК.

Салофальк в свечах (суппозиториях) по 250 мг и 500 мг

Свечи Салофалька наиболее эффективны при воспалении, ограниченном прямой и сигмовидной кишкой, и очень удобны для использования, благодаря гладкой, скользящей поверхности и «торпедообразной» форме.

Действующее вещество, высвобождаемое из свечей Салофалька у пациентов с язвенным колитом, концентрируется в ректосигмовидном отделе. Это было доказано скинтиграфическими исследованиями с мечеными радиоактивным ^{99m}Tc свечами Салофалька по 500 мг.

Время (ч)	Прямая кишка	Сигмовидная кишка	Другие отделы
0	93,3 ± 0,4	3,5 ± 0,3	1,2 ± 0,2
1	89,2 ± 2,8	9,3 ± 2,4	1,6 ± 0,4
2	84,2 ± 3,6	13,4 ± 3,0	2,3 ± 1,0
3	82,0 ± 4,5	14,6 ± 3,4	3,5 ± 1,6
4	82,9 ± 4,3	14,2 ± 3,4	2,9 ± 1,4

Средний процент распределения активной субстанции после применения свечей месалазина (500 мг), меченных ^{99m}Tc , у пациентов с проктитом или проктосигмоидитом.

Свечи, содержащие активную субстанцию месалазина, уже много лет успешно применяются при лечении язвенного колита, поскольку именно дистальные отделы кишечника, в первую очередь, поражаются при этом заболевании. На улучшение можно также рассчитывать и при болезни Крона – в тех случаях, когда в патологический процесс вовлечена прямая кишка. Исследования показывают, что наилучших терапевтических результатов с применением свечей Салофалька по 250 мг и 500 мг можно добиться при дистальном язвенном колите, проктите и проктосигмоидите. Симптоматика улучшается уже через нескольких дней.

Последующие перспективы в терапии проктита и проктосигмоидита связаны с введением в клиническую практику свечей Салофалька, содержащих **высокую дозу месалазина – 1 г**. Рандомизированное клиническое многоцентровое исследование показало, что при активном язвенном проктите терапия свечами Салофалька по 1 г один раз в день (суточная доза – 1 г) является столь же эффективной и безопасной, но при этом значительно более удобной, чем стандартная терапия свечами Салофалька по 500 мг три раза в день (суточная доза – 1,5 г). Частота клинического улучшения через 6 недель лечения составила 94%, частота клинической ремиссии – 88%, заживление слизистой оболочки прямой кишки было достигнуто в 86% случаев, время до первого разрешения симптомов (стул ≤ 3 сут⁻¹ при отсутствии кровотечения) – 5 дней (Andus T. et al., 2010).

Стоит подчеркнуть, что только исследование со свечами Салофалька продемонстрировало эквивалентную эффективность применения свечей по 1 г один раз в день и свечей по 500 мг три раза в день, показав возможность уменьшения суточной дозы месалазина в 1,5 раза при переходе на свечи по 1 г без какой-либо потери эффективности (Andus T. et al., 2010).

Свечи Салофалька могут успешно применяться и при лечении воспалительных осложнений геморроя, а также в предоперационной терапии (перед геморроидэктомией), позволяя за сравнительно короткий период купировать такие симптомы как боль, выделения, жжение, зуд, анальная секреция (см. табл.) (Neiger A. & Widauer J.O., 1993; Sternberg A. et al., 1995; Zengin K. et al., 2001).

Салофальк – лекарственные формы

Рекомендуемые дозы Салофалька в свечах при геморрое – 1–1,5 г в день (в течение 2–3 недель), хотя и более низкие дозы могут быть эффективны. Так, в исследовании Govosdis V. et al. (1996) при назначении месалазина в свечах в суточной дозе 500 мг (2 × 250 мг) в течение 14 дней также наблюдали существенное улучшение таких клинических показателей как боль, кровотечение, зуд, слизистая секреция и жжение.

Симптом	Доля пациентов до лечения	Доля пациентов после 14-дневной терапии
Боль	87%	20%
Выделения/жжение	55%	3%
Зуд	80%	1–2%
Анальная секреция	59%	10%

Эффективность 14-дневной терапии Салофальком в свечах по 500 мг (3 × 500 мг месалазина в день) у пациентов с геморроем.

Салофальк в форме ректальной пены по 1 г

1 впрыскивание пены Салофалька для ректального применения содержит 1 г месалазина в 30 мл пены. Каждый баллончик содержит 80 г пены, что рассчитано на 14 впрыскиваний (по 1 г месалазина каждое) и эквивалентно 7 дозам по 2 г.

Салофальк в форме ректальной пены позволяет проводить эффективную местную терапию при воспалительных заболеваниях кишечника, обеспечивая наиболее оптимальный контакт действующего вещества с поверхностью слизистой оболочки. Высоковязкая пена с великолепными адгезивными свойствами быстро распространяется проксимально по левой половине толстой кишки (в результате значительного увеличения в объеме и ретроградной перистальтики), достигая в ряде случаев поперечной ободочной и даже восходящей кишки, и очень долго удерживается на слизистой оболочке, поддерживая высокую локальную концентрацию действующего вещества.

Фармакокинетика ректальной пены эквивалентна фармакокинетике клизм, однако персистенция (удерживание) пены в сигмовидной кишке на 80% выше, чем у клизм (Palumbo R. et al., 1997).

Эффективность пены сопоставима с эффективностью клизм – частота ремиссии составляет **более 70%** (в среднем – 75,5–77,4%), но при этом многие пациенты отдают предпочтение пене Салофалька, как существенно более удобной в применении лекарственной форме (Ardizzone S. et al., 1999; Eliakim R. et al., 2007).

Улучшенная система введения пены с помощью аэрозольного баллончика, мягкий одноразовый аппликатор со специальным покрытием, обеспечивающим скольжение, небольшой объем пены при одном впрыскивании (всего 30 мл), уменьшающий ощущение распираания и снимающий проблемы с удержанием препарата, повышают комплаенс и приверженность больных лечению (Eliakim R. et al., 2007).

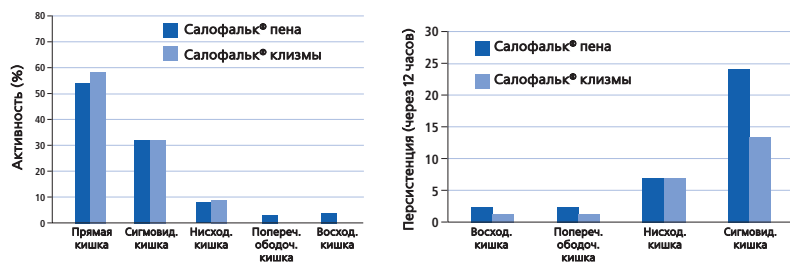


Рис. 34. Фармакокинетика месалазина в форме ректальной пены (Palumbo R. et al., 1997; Dilger K. et al., 2006).

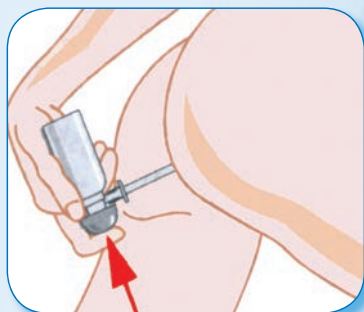
Улучшенная система введения пены повышает комплаенс и приверженность больных лечению

- ▶ Объем пены при одном впрыскивании составляет только 30 мл (в два раза меньше, чем при использовании обычной пены большого объема), уменьшая ощущение распирания
- ▶ Высоковязкая пена с великолепными адгезивными свойствами быстро распространяется по левой половине толстой кишки и очень долго удерживается на ее слизистой оболочке
- ▶ Мягкий одноразовый аппликатор (наконечник) со специальным покрытием, обеспечивающим скольжение при введении
- ▶ Гигиеничность процедуры: специальные одноразовые пакетики для использованных наконечников



Простота применения и удобство для пациентов

- ▶ **Хорошо встряхните** баллончик перед применением.
- ▶ **Переверните баллончик вверх дном** (колпачком вертикально вниз) и введите аппликатор в задний проход.
- ▶ Нажмите на колпачок (до упора) и **удерживайте его в этом положении в течение 2 секунд**.
- ▶ **Очень медленно** отпускайте колпачок (чтобы пена выходила медленно). Оставьте аппликатор в заднем проходе еще на 10–15 секунд.



Салофальк в клизмах по 2 г/30 мл и 4 г/60 мл

Клизмы Салофалька содержат 2 или 4 г месалазина, распространяющегося ретроградно по нисходящей кишке до левого угла толстой кишки (Vitti R.A. et al., 1989). У некоторых пациентов препарат достигает поперечной ободочной и даже восходящей кишки.

При применении клизм обеспечивается адекватная доставка активной субстанции во все дистальные отделы толстой кишки.

При ректальном применении месалазина наблюдается низкая системная абсорбция. В зависимости от времени удержания этот уровень составляет 5–35% от введенной дозы.

Салофальк в клизмах по 4 г позволяет проводить эффективную местную терапию при левостороннем язвенном колите.

Кроме Салофалька в клизмах по 4 г/60 мл в распоряжении врачей имеется также Салофальк в клизмах по 2 г/30 мл, что открывает возможности для проведения более гибкой индивидуальной терапии.

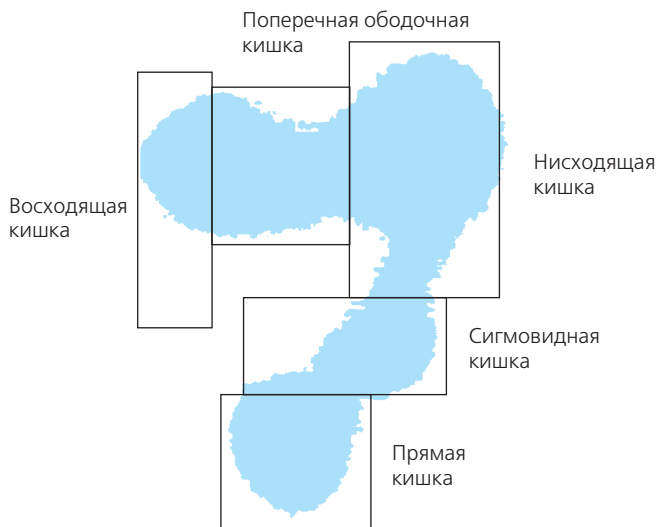


Рис. 35. Распределение Салофалька, меченного ^{99m}Tc , через 4 часа после клизмы.

Салофальк – рекомендации по применению

Салофальк в таблетках по 250 мг и 500 мг с кишечнорастворимой пленочной оболочкой

Если не прописано иное, то применяются следующие дозировки:

Язвенный колит:

В случае обострения назначают по 1,5–3,0 г месалазина в день (от 3 × 2 табл. Салофалька по 250 мг до 3 × 2 табл. Салофалька по 500 мг).

Для профилактики рецидивов назначают 1,5 г месалазина в день (от 3 × 2 табл. Салофалька по 250 мг до 3 × 1 табл. Салофалька по 500 мг).

Болезнь Крона:

Для лечения обострения назначают 1,5–4,5 г месалазина в день (от 3 × 2 табл. Салофалька по 250 мг до 3 × 3 табл. Салофалька по 500 г)

Таблетки рекомендуется принимать за один час до еды, запивая достаточным количеством жидкости.

Салофальк в гранулах по 500 мг и 1000 мг

Активный язвенный колит: 1,5–3 г в день

Взрослым: от 3 × 500 мг Салофалька в гранулах
до 3 × 1000 мг Салофалька в гранулах
один раз в день (утром) или в три приема

Детям: 30–50 мг на кг массы тела в день (в три приема).

Язвенный колит – профилактика рецидивов: 1,5 г в день

Взрослым: по 3 × 500 мг Салофалька в гранулах

Доза 3 г в день необходима только пациентам с эндоскопически подтвержденным воспалением (т.е. с незажившей слизистой оболочкой).

Детям: 15–30 мг на кг массы тела в день (в два приема)

Примечание. Следует иметь в виду, что в ряде случаев при приеме гранул в стуле пациента могут обнаруживаться неперевариваемые остатки полимерной матрицы, выполняющей исключительно транспортную функцию. Это нормальное, предусмотренное явление, никоим образом не свидетельствующее о недостаточном высвобождении действующего вещества из гранул.



Рис. Удобство и простота приема гранул Салофалька.

Между употреблением гранул Салофалька 500 мг и 1000 мг и приемом пищи не требуется перерывов, поскольку гранулы беспрепятственно проходят через пилорус.

Салофальк в свечах по 250 мг и 500 мг

Если не прописано иное, то при дистальном язвенном колите применяются следующие дозировки:

В период обострения – 1,5 г месалазина в день ректально (3 × 2 супп. Салофалька по 250 мг или 3 × 1 супп. Салофалька по 500 мг). В тяжелых случаях доза может быть удвоена.

Когда ремиссия достигнута, то с целью профилактики рецидива следует использовать пониженную дозу препарата – 3 × 1 супп. Салофалька по 250 мг.

Салофальк в форме пены по 1 г

Для терапии активного язвенного проктосигмоидита у взрослых и детей старше 12 лет применяют 2 г (2 впрыскивания) пены один раз в день перед сном. Возможно применение пены по 1 г × 2 раза в день (по 1 впрыскиванию утром и вечером). Наилучшие результаты достигаются в том случае, если пациент до применения пены опорожнил кишечник.

Салофальк в клизмах по 2 г/30 мл и 4 г/60 мл

Для лечения легких или среднетяжелых форм активного язвенного колита с поражением, главным образом, прямой и сигмовидной кишки назначают по 1 клизме 2 г/30 мл × 2 раза в день, по 2 клизмы 2 г/30 мл × 1 раз в день или по 1 клизме 4 г/60 мл × 1 раз в день.

Комбинированная терапия пероральными и ректальными формами

Для повышения эффективности терапии действующие стандарты ЕССО рекомендуют комбинированное применение пероральных и ректальных форм месалазина при левостороннем и распространенном/тотальном язвенном колите. Комбинированная терапия быстрее и эффективнее индуцирует ремиссию за счет гораздо более высокого (чем при монотерапии) уровня месалазина в слизистой оболочке кишечника. Так, Frieri G. et al. (2005) показал, что длительная комбинированная терапия высокими дозами перорального и ректального месалазина при часто рецидивирующем язвенном колите обеспечивает 90%-е снижение частоты обострений и потребности в кортикостероидах по сравнению со стандартной пероральной терапией ($p < 0,0001$). Дополнительное назначение месалазина ректально, даже 2 раза в неделю по выходным, достоверно превосходит по эффективности только пероральную терапию, приводя к снижению частоты рецидивов более чем **в 4 раза** (с 76,9% до 18,2%) (Yokoyama H. et al., 2007). Комбинированная терапия пероральным и ректальным месалазином при дистальном язвенном колите приводит к более быстрому прекращению ректального кровотечения (Sandborn W.J. et al., 2011). Даже при терапии гранулами Салофалька, эффективно высвобождающими месалазин на всем протяжении толстой кишки, дополнительное назначение ректальных форм может обеспечить так называемую «турборемиссию», то есть более быстрое (раннее) наступление клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии.

Применение у детей

Салофальк также является препаратом выбора и в терапии воспалительных заболеваний кишечника у детей. Эффективность и безопасность месалазина в педиатрической практике была неоднократно подтверждена клиническими исследованиями (Klotz, 1995; Wiersma H. et al., 2004; Henriksen et al., 2007). Следует отметить и тот факт, что **гранулы Салофалька** – единственный в мире гранулированный препарат месалазина (5-АСК), разрешенный к применению у детей (в возрасте 6 лет и старше).

Дети в возрасте 6 лет и старше и подростки

При обострении язвенного колита в зависимости от возраста и тяжести заболевания Салофальк® назначается в суточной дозе 30–50 мг/кг массы тела в сутки (в три приема).

Топические лекарственные формы Салофалька (свечи, микроклизмы, ректальная пена) применяются главным образом перед сном или после опорожнения кишечника у детей с эндоскопически подтвержденной локализацией воспалительного процесса в прямой, сигмовидной и нисходящей ободочной кишке (левосторонний колит).

Для поддержания ремиссии (профилактики рецидивов) при язвенном колите в зависимости от возраста назначается 15–30 мг Салофалька на кг массы тела (в два приема).

Общая рекомендация: при массе тела до 40 кг назначается примерно половина взрослой дозы, при весе свыше 40 кг – обычная взрослая доза.

Дети до 6 лет

Официальных рекомендаций по лечению грудных детей и детей раннего возраста пока нет, поскольку опыт применения препарата в этой возрастной группе недостаточен. Салофальк таким пациентам назначается по усмотрению лечащего врача при детальном информировании их родителей.

Будесонид – механизм действия

Буденофальк (капсулы по 3 мг) содержит топически активный глюкокортикостероид будесонид. Будесонид уже успешно применяется в ингаляционной терапии бронхиальной астмы. Применение же его для местной терапии активной болезни Крона с вовлечением подвздошной и/или восходящей кишки является принципиально новым.

Специально разработанная галеновая лекарственная форма Буденофалька (рис. 36) наиболее оптимально учитывает физиологические условия пассажа по желудочно-кишечному тракту:

Капсулы растворяются в желудке, освобождая около 350 микросферических частиц, устойчивых, благодаря специальной кишечнорастворимой оболочке из эудрагита, к действию желудочного сока. Благодаря pH-модифицированному контролю высвобождение активной субстанции происходит в терминальном отделе подвздошной кишки (при $\text{pH} > 6,4$), то есть в месте наиболее частой локализации болезни Крона.

Большое количество высвобождающихся частиц обеспечивает распределение активной субстанции на большой площади и ее хорошую дисперсию.

Наиболее высокая внутрипросветная концентрация действующего вещества и соответственно наибольшая эффективность Буденофалька достигаются, начиная с терминального отдела подвздошной кишки и далее – вплоть до поперечной ободочной кишки (рис. 37).

Действующее вещество – будесонид – обладает выраженной липофильностью и быстро абсорбируется, благодаря чему хорошо проникает в ткани. По сравнению с классическими глюкокортикостероидами будесонид обладает очень высоким аффинитетом (сродством) к рецепторам. Благодаря этому, истинная активность будесонида во много раз выше, чем у классических глюкокортикостероидов.

Таким образом, Буденофальк обладает мощным топическим действием, специфически нацеленным на зону воспаления.

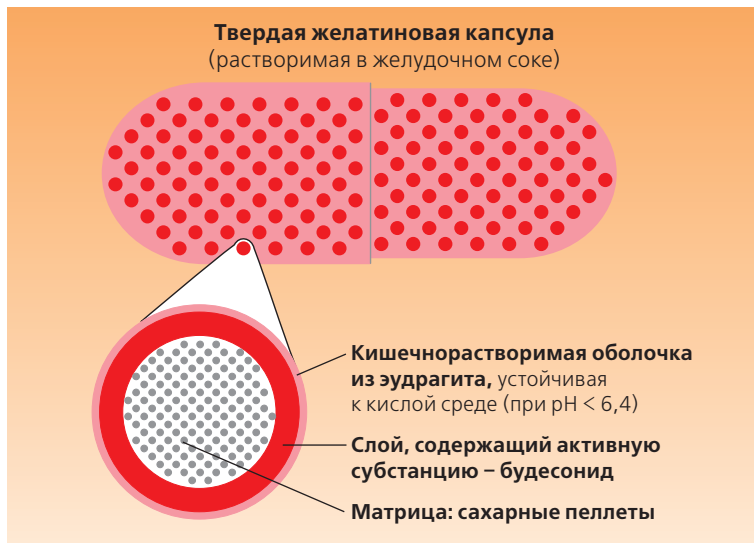


Рис. 36. Капсулы Буденофалька с pH-зависимым высвобождением активной субстанции.

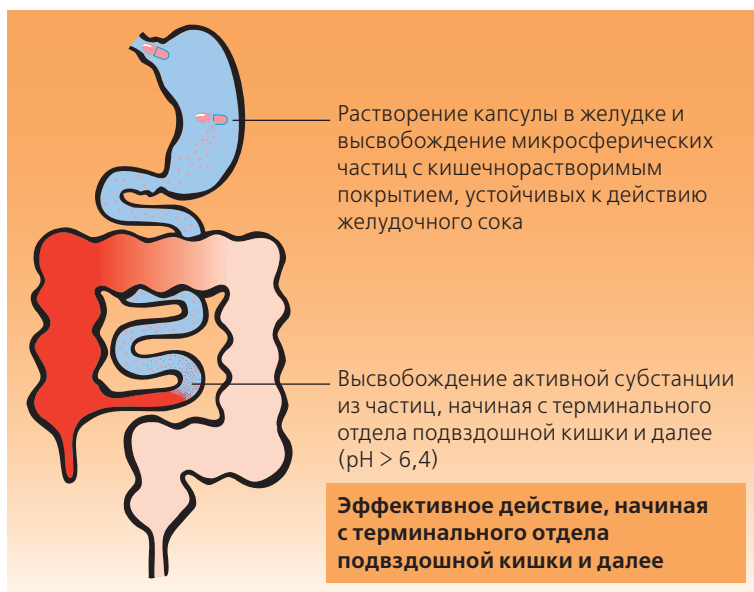


Рис. 37. Профиль высвобождения и активности Буденофалька в капсулах по 3 мг.

Будесонид – механизм действия

Будесонид подвергается **очень высокому метаболизму (90%)** уже при «первом прохождении» через печень (first pass effect), обеспечивая уровень системной биодоступности всего лишь в 10%. Из этих 10% почти 90% связывается с альбумином и, следовательно, биологически инактивируется. Низкая системная биодоступность будесонида обеспечивает сохранение реактивности системы «гипофиз – кора надпочечников», что подтверждается результатами теста с фактором высвобождения кортикотропина. Результатом пресистемной элиминации будесонида является и низкая вероятность развития побочных эффектов (рис. 38). При применении будесонида побочные эффекты наблюдаются **в 2,4 раза реже**, чем при приеме эквивалентных доз преднизолона.

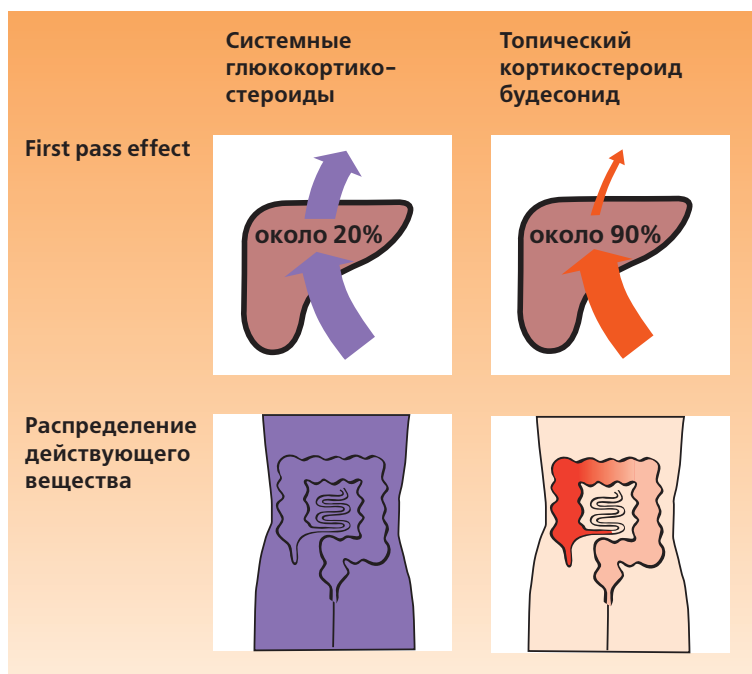


Рис. 38. Эффект «первого прохождения» через печень (first-pass effect) и профили активности (зоны действия): сравнительная характеристика системных глюкокортикостероидов и топического глюкокортикостероида будесонида.

Буденофальк – терапевтическая эффективность

Буденофальк используется для лечения активной болезни Крона с вовлечением подвздошной кишки и/или восходящей ободочной кишки. Буденофальк индуцирует ремиссию в среднем у 53% пациентов (в дозе 3 × 3 мг будесонида в день) [15, 16, 17]. Благодаря специальной галеновой форме, Буденофальк особенно эффективен в терминальном отделе в подвздошной кишки и в восходящей ободочной кишке (частота ремиссии в этих случаях составляет в среднем 58%), поскольку высвобождение активной субстанции начинается преимущественно в терминальном отделе подвздошной кишки. У пациентов с болезнью Крона с локализацией в подвздошной и/или толстой кишке препарат был столь же высоко эффективен, как и у больных с сопутствующими внекишечными проявлениями. Лишь у больных с вовлечением самых верхних отделов желудочно-кишечного тракта эффект был слабо выражен, что объясняется профилем высвобождения препарата. Пациенты с легкими или среднетяжелыми обострениями отвечают на терапию лучше, чем больные с тяжелыми формами. Продолжительность заболевания практически не влияет на частоту ремиссии (рис. 39а–г).

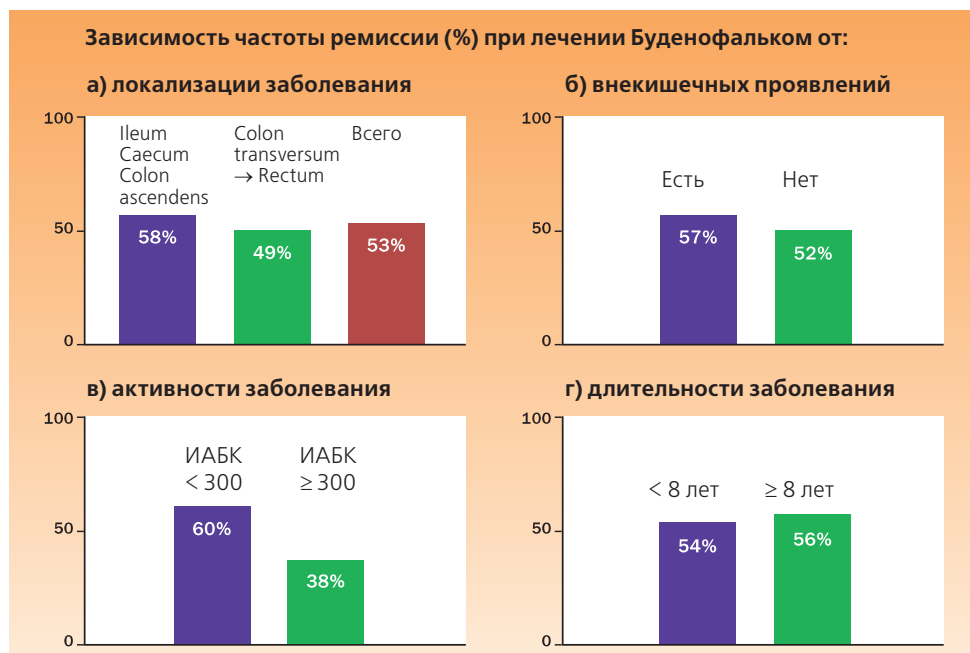


Рис. 39а–г. Частота ремиссии через 6–8 недель лечения Буденофальком (3 × 3 мг будесонида в день) при активной болезни Крона (Gross V. et al., 1996; Bar-Meir S. et al., 1998; Herfarth H. et al., 2004).

Буденофальк – терапевтическая эффективность

По сравнению с традиционными системными глюкокортикостероидами Буденофальк в дозе 3 × 3 мг будесонида в день обеспечивает такую же частоту ремиссии при существенно более низкой частоте стероидных побочных эффектов (рис. 40) (Gross V. et al., 1996).

Буденофальк так же эффективен, как и преднизолон, в лечении активной болезни Крона с поражением терминального отдела подвздошной кишки и восходящей ободочной кишки, но отличается при этом достоверно более низкой частотой побочных эффектов (рис. 41) (Bar-Meir S. et al., 1998).

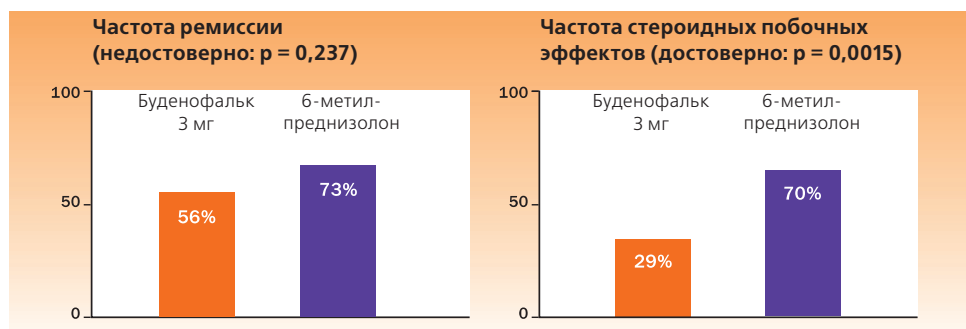


Рис. 40. Эффективность и побочные эффекты Буденофалька по сравнению с системными кортикостероидами (6-метилпреднизолон) при активной болезни Крона (Gross V. et al., 1996).

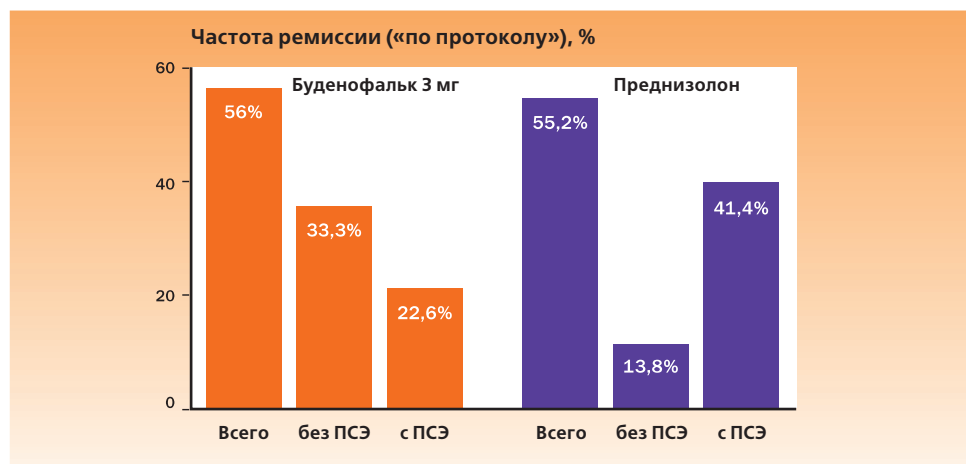


Рис. 41. Терапевтическая эффективность и побочные эффекты (ПСЭ) Буденофалька по сравнению с преднизолоном (Bar-Meir S. et al., 1998).

Буденофальк – рекомендации по применению

В клиническом исследовании у пациентов, находящихся на длительной поддерживающей терапии, традиционные глюкокортикостероиды были заменены Буденофальком без какой-либо явной прогрессии болезни Крона. Преимуществом перехода на Буденофальк явилось существенное снижение частоты стероидных побочных эффектов (Andus T. et al., 2003).

Клинические исследования наглядно продемонстрировали эффективность перорального будесонида и при язвенном колите. Так, при тяжелом обострении стероид-зависимого язвенного колита (71% – распространенный и тотальный колит, 29% – левосторонний колит и проктит) прием Буденофалька в капсулах в дозе 9 мг в день (3 мг × 3 раза в день) в течение 6 месяцев привел к достоверному снижению индекса клинической активности (ИКА) и позволил отказаться от применения системных кортикостероидов у абсолютного большинства пациентов (79%) (Keller R. et al., 1997). В другом рандомизированном многоцентровом исследовании была показана эффективность Буденофалька в капсулах даже при дистальных формах язвенного колита: через 8 недель лечения улучшение индекса клинической активности на фоне хорошей переносимости препарата наблюдалось у 71% пациентов, получавших по 3 капсулы Буденофалька 1 раз в день (Kolkman J.J. et al., 2004).

Стандартная **рекомендованная суточная доза Буденофалька** при обострении болезни Крона с вовлечением подвздошной кишки и/или восходящей ободочной кишки составляет в активной фазе лечения 9 мг (по 1 капсуле, содержащей 3 мг будесонида, как правило, 3 раза в день) (Herfarth H. et al., 2004). Последние исследования продемонстрировали возможность эффективного назначения всей суточной дозы Буденофалька (9 мг) **один раз в день** (Tromm A. et al., 2011; Dignass A. et al., 2014). Уровень сывороточного кортизола при однократном режиме дозирования, так же как и при трехкратном приеме, находится в границах физиологической нормы (140–700 ммоль/л), составляя через 8 недель терапии 313,8 и 298,1 ммоль/л соответственно (Dignass A. et al., 2014).

При активном язвенном колите (особенно при дистальных формах) и коллагенозном колите однократный прием суточной дозы будесонида (9 мг) даже более эффективен. При поражении поперечной и/или нисходящей ободочной кишки, а также при тяжелых формах болезни Крона и язвенного колита дозировки могут быть увеличены до 12–18 мг в день (Herfarth H. et al., 2004; Levine A. et al., 2009).

Как и при традиционной кортикостероидной терапии, отмена Буденофалька производится постепенно. В заключительной фазе лечения суточная доза обычно составляет 6 мг, 4,5 мг (9 мг каждый второй день) или 3 мг будесонида и назначается в течение 1–2 последних недель. Последние исследования, однако, свидетельствуют о возможности безопасной отмены будесонида без постепенного снижения дозы, поскольку его прием никак не влияет на уровень собственного кортизола (Dignass A. et al., 2014).

Переход с системных кортикостероидов на Буденофальк

При переходе с системных кортикостероидов на будесонид суточная доза традиционного глюкокортикостероида снижается первоначально на 10 мг в преднизолоновом эквиваленте, что соответствует 8 мг 6-метилпреднизолона, а будесонид назначается дополнительно сразу же в стандартной дозе 9 мг в день. Далее суточную дозу классического глюкокортикостероида следует снижать ступенчато по 10 мг в неделю. Если суточная доза классических глюкокортикоидов была эквивалентной 10 мг преднизолона (8 мг 6-метилпреднизолона), то в течение следующей недели она должна составить 5 мг в день. Доза будесонида при этом остается неизменной – 9 мг в день.

В большинстве случаев лечение сразу же может быть начато с комбинированного применения преднизолона в дозе 30 мг и будесонида в дозе 9 мг с постепенным снижением дозы преднизолона на 5 мг в неделю (до полной отмены). Предлагаемый режим позволяет обеспечить эффективную начальную терапевтическую дозировку кортикостероидов (60 мг в преднизолоновом эквиваленте) при существенном ослаблении стероидных побочных эффектов (Ситкин С.И., Жигалова Т.Н., Ткаченко Е.И., 2008; Ситкин С.И., 2008).

Буденофальк в педиатрической практике

Целый ряд исследований посвящен применению будесонида в педиатрической практике. Так, фармакокинетические исследования показали, что системная экспозиция, системная биодоступность и степень супрессии кортизола после перорального приема будесонида у детей и взрослых с активной болезнью Крона были сходными (Lundin P.D. et al., 2003; Dilger K. et al., 2006). Буденофальк хорошо переносился детьми, клинически значимых побочных явлений не наблюдалось.

Двойное слепое рандомизированное сравнительное исследование будесонида и преднизолона у 48 детей с активной болезнью Крона выявило достоверно меньшую частоту побочных эффектов при лечении будесонидом (Escher J.C. et al., 2004). Достоверных различий в частоте ремиссии в группах будесонида и преднизолона при этом выявлено не было. Результаты изучения крупной североамериканской когорты детей с болезнью Крона также продемонстрировали высокую эффективность и безопасность будесонида (Otley A. et al., 2012).

В рандомизированном многоцентровом исследовании эффективности Буденофалька при обострениях болезни Крона у детей частота ремиссии через 12 недель составила 47% в группе будесонида и 50% – в группе преднизона (Levine A. et al. 2003). Побочные эффекты наблюдались у 71% детей, получавших преднизон, и только у 32% в группе Буденофалька ($p < 0,05$). Выраженность косметических побочных эффектов при терапии будесонидом была достоверно меньше ($p < 0,01$).

В другом ретроспективном исследовании, в которое было включено 120 детей с легкими и среднетяжелыми формами активной болезни Крона, также сравнивали терапию Буденофальком и преднизолоном (Levine A. et al., 2002). Частота побочных явлений при лечении будесонидом была существенно ниже, чем при приеме преднизона. У пациентов, достигших ремиссии, ответ на терапию Буденофальком был получен уже в течение первых 3 недель.

В недавнем двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании Levine A. et al. (2009) было показано, что увеличение суточной дозы перорального Буденофалька **с 9 мг до 12 мг** может повысить эффективность лечения у детей с активной болезнью Крона при отсутствии серьезных побочных эффектов, связанных с терапией.

В российском исследовании также были показаны преимущества будесонида у детей с ВЗК по сравнению с системными глюкокортикостероидами (Корниенко Е.А. и соавт., 2010). Авторы рекомендуют длительные курсы буденофалька (не менее 6 мес в полной дозе с последующим снижением) и подчеркивают, что слишком раннее снижение дозы буденофалька с 9 мг до 6 мг (через 1–2 мес), учитывая постепенное наступление эффекта на фоне его приема, сопряжено с высоким риском обострения, поэтому целесообразно назначать полную дозу в течение 6 мес (до наступления полной ремиссии) и только после этого постепенно снижать ее. В этом случае достигается не только лечебный, но и противорецидивный эффект. Авторы также показали, что длительное назначение буденофалька (до 1 года) может быть успешно применено у детей с ВЗК без какого-либо риска развития нежелательных побочных реакций.

Мукофальк – механизм действия и терапевтическая эффективность

Мукофальк – лекарственный препарат на основе натуральных гидрофильных пищевых волокон из наружной оболочки (шелухи) семян подорожника овального (**Plantago ovata**, син.: подорожник яйцевидный, подорожник исфагула), известных также как **псиллиум** (psyllium). Родиной растения являются Индия, Иран и Пакистан, где оно до сих пор культивируется.

Мукофальк выпускается в форме гранул для приготовления суспензии и состоит в основном из эпидермиса, где концентрируется 20–30% слизеподобных веществ. Из всех видов растительных объемформирующих растворимых волокон семена *Plantago ovata* обладают наибольшей способностью абсорбировать воду. Водосвязывающая способность псиллиума как минимум в 40 раз превышает его сухую массу. Гидрофильные пищевые волокна оболочки семян *Plantago ovata* не расщепляются ферментами тонкой кишки, достигая толстой кишки в неизменном виде, где и оказывают свое действие.

Противовоспалительное действие псиллиума при воспалительных заболеваниях кишечника обеспечивают три основных механизма: прямое обволакивающее и защитное действие на слизистую оболочку кишечника, связывание токсинов и канцерогенов и пребиотическое действие. Ферментация псиллиума в толстой кишке сопровождается стимулированием роста бифидо- и лактобактерий и активным образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), в основном бутирата (масляной кислоты), ацетата, пропионата, являющихся основным источником энергии для эпителия толстой кишки. КЦЖК играют важную роль в физиологических процессах кишечника, стимулируя физиологическую пролиферацию кишечного эпителия, образование слизи и усиливая микроциркуляцию в слизистой оболочке. Они также являются главным источником ацетил-коэнзима А, необходимого для синтеза липидов и сборки клеточных мембран кишечного эпителия.



Рис. 42. Подорожник овальный (*Plantago ovata*, подорожник исфагула).



Рис. 43. Псиллиум (psyllium) – оболочка семян подорожника овального (*Plantago ovata*).

Недавнее экспериментальное исследование *in vitro* позволило выявить возможные механизмы действия псиллиума при заболеваниях, так или иначе связанных с микробиотой кишечника.

Одним из таких механизмов является выраженное **снижение pH в просвете кишечника** (до уровня pH = 3,6), при котором отмечается торможение роста патогенных микроорганизмов. Известно, например, что большинство патогенных бактерий, предпочитают нейтральную или слабощелочную среду, и рост большинства из них полностью прекращается в течение двух дней уже при уровне pH < 4,5.

Второй механизм действия заключается в непосредственной **адсорбции патогенных микроорганизмов**. Следует подчеркнуть, что в этом отношении Мукофальк, наряду с диосмектитом, демонстрирует максимально эффективный уровень адсорбции по сравнению с другими энтеросорбентами. При применении псиллиума, например, остаточное содержание клеток патогенного штамма *Escherichia coli* O75 после удаления сорбента составляет **менее 1%**. (Полевая Е.В. и соавт., 2012).

Клиническое подтверждение эффективности псиллиума при ВЗК было получено Fernández-Bañares F. et al. (1999) в рандомизированном сравнительном клиническом исследовании у пациентов с язвенным колитом. В общей сложности 105 больных язвенным колитом, находившихся в фазе ремиссии, с помощью рандомизации были распределены на две группы. Пациенты 1-й группы получали лечение семенами подорожника *Plantago ovata* (10 г 2 раза в день), 2-й группы – месалазин (месаламин) (500 мг 3 раза в день), 3-й группы – семена *Plantago ovata* в комбинации с месалазином (в тех же дозах). В качестве конечного результата лечения оценивалась частота сохранения ремиссии заболевания (процент пациентов без рецидивов) в течение 12 месяцев. Окончательная оценка результатов лечения была проведена у 102 из 105 больных.

Мукофальк – механизм действия и терапевтическая эффективность

Через 12 месяцев поддерживающая терапия оказалась эффективной у 21 из 35 больных (60%), получавших семена подорожника *Plantago ovata*, 24 из 37 пациентов (65%), получавших месаламин, и 21 из 30 больных (70%), получавших комбинацию семян подорожника *Plantago ovata* и месалазина (рис. 44). Вероятность сохранения ремиссии оказалась одинаковой во всех 3 группах. Показатели эффективности терапии не изменились после применения потенциально смешанных переменных с пропорциональным анализом показателей выживаемости по Cox. После приема семян подорожника *Plantago ovata* отмечалось достоверное повышение содержания бутирата в кале ($p = 0,018$).

Таким образом, псиллиум (Мукофальк) может быть эффективно использован в терапии язвенного колита для поддержания ремиссии, в том числе, в комбинации с месалазином (Салофальком).

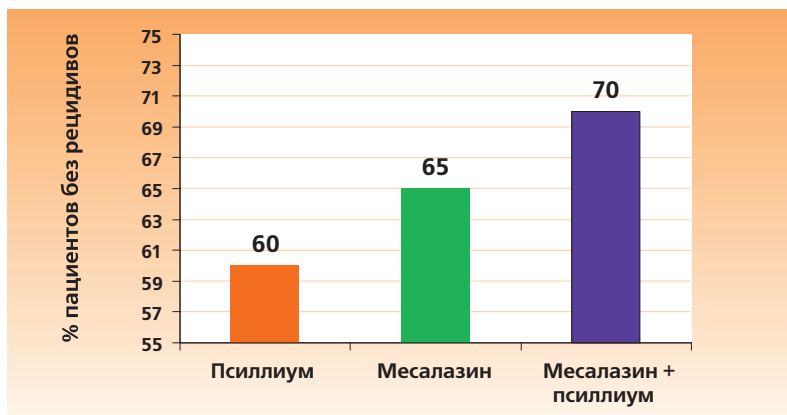


Рис. 44. Эффективность комбинированной терапии месалазином и псиллиумом при язвенном колите (Fernández-Bañares F. et al., 1999).

Закофальк – механизм действия и терапевтическая эффективность

Закофальк (Zacofalk) – первый пероральный комбинированный препарат масляной кислоты (бутирата) и инулина с непосредственной доставкой действующих веществ в толстую кишку. Как уже сообщалось выше, бутират (масляная кислота) является основным **энергетическим субстратом для слизистой оболочки кишечника**, модулирует воспалительные процессы и клеточную дифференциацию, стимулирует физиологическую пролиферацию эпителия кишечника, образование слизи и усиливает микроциркуляцию в слизистой оболочке. Последние исследования показали, что бутират также **восстанавливает плотные контакты** при нарушениях кишечного барьера, характерных для ВЗК, влияя на экспрессию клаудина-2, окклюдина, внутриклеточных PDZ-белков Zonula occludens (ZO-1, ZO-2) и так называемого не-PDZ-белка цингулина путем ингибирования ФНО- α и интерлейкина-13 (ИЛ-13) (Plöger S. et al., 2012). В результате метаболизма инулина – наиболее изученного пребиотика в мире – также образуется эндогенная масляная кислота и стимулируется рост полезной микрофлоры (бифидо- и лактобактерий). Инновационная лекарственная форма препарата на основе полимерной мультиматриксной системы (NMX™) обеспечивает высвобождение действующих веществ на протяжении всей толстой кишки.

Терапевтическая эффективность препарата при воспалительных заболеваниях кишечника подтверждена целым рядом клинических исследований. Так, Vernia P. et al. (2000, 2007) показали, что пероральный бутират в комбинации с месалазином безопасен, хорошо переносится и может повысить эффективность месалазина при активном язвенном колите. Assisi R.F. et al. (2008) также продемонстрировал эффективность комбинированной терапии месалазином (2,4 г в день) и бутиратом/инулином (Закофальк, 3 табл. в день) у 196 пациентов с легкими/среднетяжелыми формами язвенного колита. Добавление Закофалька к месалазину привело к достоверной редукции клинических симптомов уже через 2 мес. Через 6 мес терапии **86% пациентов** (в отличие от ожидаемых 60–65%) находились в фазе клинической ремиссии (рис. 45).

Закофальк – механизм действия и терапевтическая эффективность

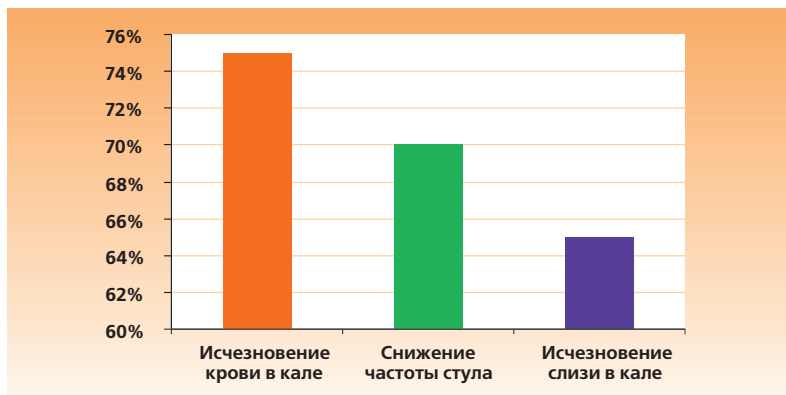


Рис. 45. Редукция основных клинических симптомов (в %, $p < 0,01$) у пациентов с язвенным колитом ($n = 196$) через 2 мес комбинированной терапии месалазином (2,4 г в день) и Закофальком (3 табл. в день) (Assisi R.F. et al., 2008).

В исследованиях Di Sabatino A. et al. (2005, 2007) было показано, что пероральный бутират безопасен, хорошо переносится пациентами и эффективен в индукции клинического улучшения или ремиссии у пациентов с болезнью Крона. На лечение бутиратом (8 нед) ответили 69% пациентов с болезнью Крона, причем полный ответ на монотерапию (!) наблюдался у 53%. Авторы продемонстрировали достоверное улучшение эндоскопического и гистологического индекса ($p < 0,05$), достоверное снижение числа лейкоцитов, СОЭ, уровня NF-κB и ИЛ-1β в слизистой оболочке ($p < 0,05$). У пациентов, завершивших лечение, отмечалось достоверное снижение индекса активности болезни Крона (рис. 46).

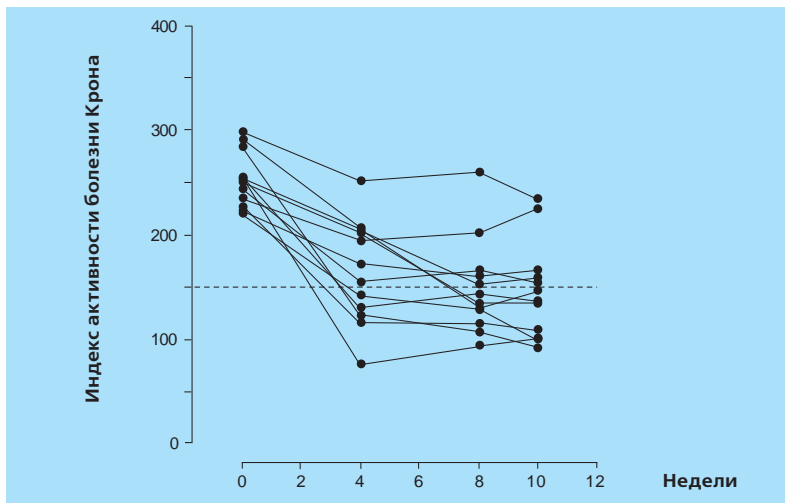


Рис. 46. Снижение индекса активности болезни Крона у пациентов, получавших терапию пероральным бутиратом (Di Sabatino A. et al., 2007).

В недавнем клиническом метаболомическом исследовании было показано, что применение Закофалька на фоне базисной терапии месалазином у больных язвенным колитом улучшает клиническую симптоматику, метаболомический профиль сыворотки крови, и показатели микробиоценоза, достоверно устраняя анаэробный дисбаланс, повышая долю бутират-продуцирующих бактерий и нормализуя патологически повышенный уровень янтарной кислоты, связанной с воспалением (Sitkin S. et al., 2013; Ситкин С.И. и соавт., 2013).

Дисбиоз толстой кишки, являющийся одним из ведущих патогенетических факторов ВЗК, приводит к серьезным метаболомическим сдвигам в организме человека. Одним из таких изменений является повышение уровня дикарбоновых кислот (янтарной и фумаровой). Согласно современным представлениям, янтарная кислота микробного происхождения рассматривается как провоспалительная сигнальная молекула, индуцирующая воспаление, а уровень янтарной кислоты в крови – как один из возможных маркеров воспаления и гипоксии (Komaromy-Hiller G. et al., 1997; Tannahill G.M. et al., 2013).

Закофальк – механизм действия и терапевтическая эффективность

Прием Закофалька (3 табл. в день) в течение 4 недель на фоне базисной терапии приводил к достоверной нормализации патологически повышенного уровня янтарной кислоты у больных язвенным колитом (рис. 47) (Sitkin S. et al., 2014).

Количественная оценка состояния микробиоценоза толстой кишки выявила достоверное устранение анаэробного дисбаланса (снижение доли бактериоидов, связанных с хроническим воспалением, что отражалось в уменьшении соотношения *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii* до нормальных значений [< 80]), повышение доли некультивируемых бутират-продуцирующих бактерий (примерно в 1,5 раза) и уменьшение количества условно-патогенных микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis/vulgaris*, *Staphylococcus aureus*) у пациентов с язвенным колитом, получавших Закофальк в дополнение к базисной терапии (рис. 48).

Стоит отметить, что повышение доли бутират-продуцирующих бактерий, играющих ключевую роль в энергетическом обеспечении кишечного эпителия, а также положительная динамика соотношения *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii* на фоне приема масляной кислоты и инулина наблюдались и в группе практических здоровых лиц.

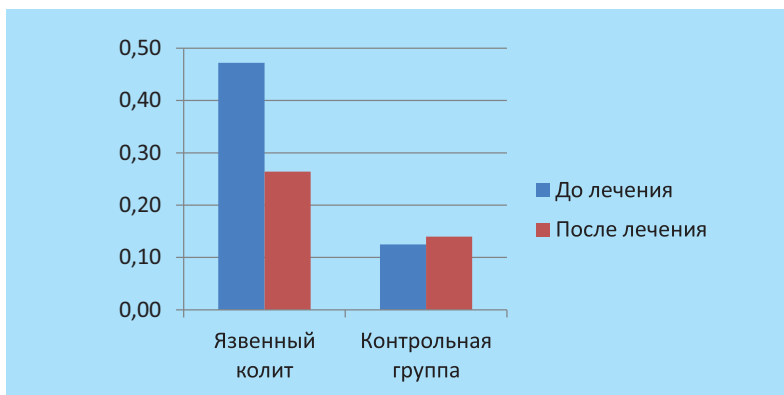


Рис. 47. Динамика концентрации янтарной кислоты в сыворотке крови (в усл. ед.) на фоне приема Закофалька в течение 4 недель ($p < 0,01$ для группы пациентов с язвенным колитом, в контрольной группе здоровых добровольцев различия в концентрациях недостоверны) (Sitkin S. et al., 2014).

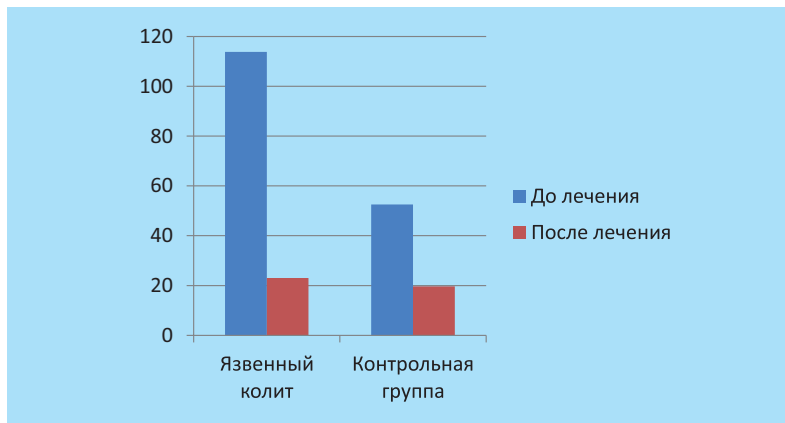


Рис. 48. Динамика соотношения *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii* на фоне приема Закофалька в течение 4 недель (во всех случаях различия достоверны) (Sitkin S. et al., 2014).

Учитывая снижение уровня масляной кислоты при большинстве заболеваний толстой кишки, подтвержденное недавними исследованиями (Huda-Faujan N. et al., 2010) применение Закофалька оправдано, фактически, при любой «колонопатии» для снабжения энергией эпителиоцитов толстой кишки и поддержания их в нормальном функциональном состоянии.

Закофальк® NMХ™ применяется по 3–4 таблетки в день до еды. Таблетки рекомендуется принимать, не разжевывая. Длительность приема составляет не менее 4 недель. В зависимости от исходного уровня дефицита масляной кислоты (бутирата) возможно уменьшение количества принимаемых таблеток до 1–2 в день.

Эндофальк – эффективная подготовка кишечника к колоноскопии

Успех и переносимость как колоноскопического исследования, так и оперативного вмешательства, в значительной степени зависит от эффективной подготовки кишечника (Martens P. & Bisschops R., 2014).

До настоящего времени предложено достаточно много методов для оптимизации опорожнения кишечника, включая различные диеты, слабительные средства, клизмы и различные растворы для лаважа. Промывание так называемыми «физиологическими» электролитами, например, соевым раствором Levy (Levy A.G. et al., 1976), приводит к абсорбции больших объемов жидкости с развитием значительных нарушений водно-электролитного баланса (Fordtran J.S. et al., 1990). Это ограничивает использование подобных препаратов у пациентов с высоким риском, например, у пожилых больных и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Kiene K. et al., 1979; Minervini S. et al., 1980).

Современный препарат для подготовки кишечника должен удовлетворять двум основным критериям: во-первых, он должен быть **изотоническим** и **изоосмотическим**, предотвращая, насколько это возможно, абсорбцию и секрецию воды и электролитов; во-вторых, он должен быть легким в применении и обладать **приятным вкусом** (отсутствие сульфата натрия, наличие сбалансированных ароматических веществ), способствуя комплаенсу. **Эндофальк** полностью удовлетворяет этим обоим критериям.

Препараты макроголя (полиэтиленгликоль, ПЭГ) являются «золотым» стандартом при подготовке кишечника (Martens P. & Bisschops R., 2014). Однако в составе всех макроголь-содержащих препаратов первого поколения имеется сульфат натрия (как фактор осмолярности раствора), обладающий крайне неприятным вкусом. Этот фактор реально снижает комплаенс и негативно влияет на выполнение пациентом инструкций при подготовке кишечника.

Повышенная концентрация ПЭГ и модифицированный баланс электролитов (по сравнению с обычными растворами для лаважа) позволили полностью обойтись **без сульфата натрия в препаратах второго поколения**, к которым относится и Эндофальк. При этом благодаря сходному водно-электролитному балансу и практически идентичной осмолярности ($\cong 280$ мосм/кг), клинические данные, полученные при исследовании растворов первого поколения, могут быть без каких-либо ограничений перенесены на второе поколение препаратов.

Состав Эндофалька:

- макрогель 3350 105,00 г/л
 - NaCl 2,80 г/л
 - KCl 0,37 г/л
 - NaHCO₃ 1,43 г/л
 - вкусовые вещества
- ▶ не содержит сульфат натрия (Na₂SO₄)
 - ▶ не содержит сахар
 - ▶ обладает приятным сбалансированным вкусом апельсина и маракуйи

Разработка безсульфатного макрогель-содержащего раствора для лаважа кишечника, лежащего в основе Эндофалька, базируется на фундаментальном исследовании Fordtran J.S. et al. (1990), который смог продемонстрировать практически нейтральный баланс между абсорбцией и секрецией электролитов и воды.

Многочисленные клинические исследования показали, что подготовка кишечника Эндофальком не вызывает достоверных изменений метаболизма электролитов и воды (Goldman J. et al., 1982; Thomas G. et al., 1982; Ambrose N.S. et al., 1983; Adler M. et al., 1984; Tolia V. et al., 1984; Fleites R.A. et al., 1985; Narula A. et al., 1985; DiPalma J.A. & Marshall J.B., 1990).

Клинически также была подтверждена высокая степень толерантности пациентов к этому раствору, прежде всего, благодаря его приятному вкусу (Tomlinson T.L. et al., 1988; DiPalma J.A. & Marshall J.B., 1990).

Эндофальк – эффективная подготовка кишечника к колоноскопии

Преимущества Эндофалька

- Изготовлен на основе макроголя (полиэтиленгликоль, ПЭГ) с более низкой молекулярной массой – 3350, что позволяет добиться изотонности раствора, существенно сократив содержание электролитов
- Раствор Эндофалька не содержит сульфата натрия, ответственного за неприятный, горький вкус препаратов первого поколения на основе ПЭГ 4000
- Качество подготовки кишечника не отличается от препаратов на основе ПЭГ 4000, содержащих сульфат натрия (Wexner S.D. et al., 2006)
- У подавляющего большинства пациентов (70%) достаточно приема 3 л раствора для достижения хорошей подготовки кишечника к исследованию (Zakharash Y. et al., 2006)
- Применение 3 л раствора препарата существенно лучше переносится больными и сокращает число побочных эффектов (Zakharash Y. et al., 2006)
- Пациентам с колостазом и выраженными запорами можно рекомендовать прием 4 л раствора препарата (Захараш М.П. и Захараш Ю.М., 2006)
- Безопасность применения ПЭГ 3350 для подготовки кишечника подтверждена в многочисленных клинических исследованиях, в том числе у детей (1–18 лет) (Adamiak T. et al., 2010; Abbas M.I. et al., 2013)

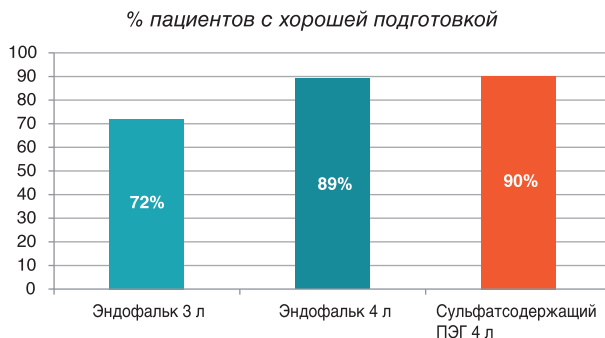


Рис. 49. Сравнительная эффективность различных схем подготовки кишечника (Zakharash Y. et al., 2006).

РЕКОМЕНДОВАННАЯ СХЕМА ПОДГОТОВКИ К ИССЛЕДОВАНИЮ С ПОМОЩЬЮ ПРЕПАРАТА ЭНДОФАЛЬК®

ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРА ЭНДОФАЛЬКА



За 2 часа до начала подготовки рекомендуется легкий обед
Следующий прием пищи только после исследования!!!

ОДНОЭТАПНАЯ ПОДГОТОВКА (ВЕЧЕР НАКАНУНЕ)



ИЛИ

ДВУХЭТАПНАЯ СХЕМА ПОДГОТОВКИ (УТРО И ВЕЧЕР)



Время начала опорожнения кишечника:

- после начала подготовки через 50–80 минут
- после повторного приема утром через 20–30 минут

Длительность опорожнения после завершения приема
препарата составляет от 45 мин до 2,5 ч



Эндофальк – эффективная подготовка кишечника к колоноскопии

Возможности повышения комплайенса при подготовке кишечника

Одним из способов улучшения комплайенса пациентов за счет уменьшения объема принимаемого раствора является сочетание **2 л раствора ПЭГ с приемом бисакодила**. Согласно Американскому консенсусу по подготовке пациентов к колоноскопии применение этой схемы является более приемлемой альтернативой по сравнению с традиционным приемом 4 л раствора ПЭГ, поскольку «режим 2 литра раствора ПЭГ + бисакодил ... лучше переносится больными при одинаковом качестве подготовки с использованием 4 л раствора ПЭГ» (Wexner S.D. et al., 2006). Как показал метаанализ, частота таких нежелательных эффектов как тошнота, рвота, вздутие живота при этом существенно снижается (Clark R.E. et al., 2013).

В Германии была разработана и успешно внедрена в клиническую практику схема подготовки к колоноскопии с помощью 2 л Эндофалька в комбинации с приемом 20 мг бисакодила (4 драже по 5 мг). Согласно этой схеме 1 л Эндофалька принимается накануне вечером и еще 1 л – утром в день исследования (за 3 часа), вся доза бисакодила принимается однократно за день до исследования (как правило, днем).

Преимущества схемы «Эндофальк 2 л + бисакодил 20 мг» по сравнению с традиционным подходом:

- Сниженный объем раствора ПЭГ – всего 1 л накануне вечером и 1 л утром в день исследования – гораздо лучше переносится пациентами
- Высокое качество подготовки всех отделов кишечника, сопоставимое с приемом 4 л раствора ПЭГ
- Отсутствие сульфата натрия также позволяет повысить комплайенс и избежать нежелательных явлений

При использовании этой схемы отмечалось минимальное влияние на повседневную активность пациента при полном отсутствии негативных реакций с его стороны. При этом хорошего и очень хорошего качества подготовки удалось добиться у **90% пациентов**, что сопоставимо с применением 4 л раствора Эндофалька (Preiss J. et al., 2007) (рис. 50).

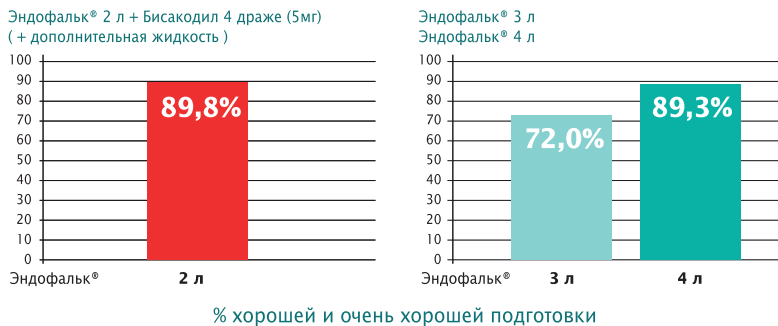


Рис. 50. Эффективность комбинации 2 л Эндофалька и 20 мг бисакодила (Preiss J. et al., 2007).

- Abbas M.I., Nylund C.M., Bruch C.J., Nazareno L.G., Rogers P.L.
Prospective evaluation of 1-day polyethylene glycol-3350 bowel preparation regimen in children.
J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;56(2):220–224.
- Adamiak T., Altaf M., Jensen M.K., Sultan M., Ramprasad J., Ciecieręga T., Sherry K., Miranda A.
One-day bowel preparation with polyethylene glycol 3350: an effective regimen for colonoscopy in children.
Gastrointest Endosc. 2010;71(3):573–577.
- Andus T., Gross V., Caesar I., Schulz H.J., Lochs H., Strohm W.D., Gierend M., Weber A., Ewe K., Schölmerich J.; German/Austrian Budesonide Study Group.
Replacement of conventional glucocorticoids by oral pH-modified release budesonide in active and inactive Crohn's disease: results of an open, prospective, multicenter trial.
Dig Dis Sci. 2003;48(2):373–378.
- Andus T., Kocjan A., Müser M., Baranovsky A., Mikhailova T.L., Zvyagintseva T.D., Dorofeyev A.E., Lozynsky Y.S., Cascorbi I., Stolte M., Vieth M., Dilger K., Mohrbacher R., Greinwald R.; International Salofalk Suppository OD Study Group.
Clinical trial: a novel high-dose 1 g mesalamine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis.
Inflamm Bowel Dis. 2010;16(11):1947–1956.
- Arber N., Odes H.S., Fireman Z., Lavie A., Broide E., Bujanover Y., Becker S., Pomerantz I., Moshkowitz M., Patz J. et al.
A controlled double blind multicenter study of the effectiveness of 5-aminosalicylic acid in patients with Crohn's disease in remission.
J Clin Gastroenterol. 1995;20(3):203–206.
- Arduzzone S., Doldo P., Ranzi T., Sturniolo G.C., Giglio L.A., Annese V. et al.
Mesalazine foam (Salofalk® foam) in the treatment of active distal ulcerative colitis. A comparative trial vs. Salofalk® enema. The SAF-3 study group.
Ital J Gastroenterol Hepatol. 1999;31(8):677–684.
- Assisi R.F.; GISDI Study Group.
Combined butyric acid/mesalazine treatment in ulcerative colitis with mild-moderate activity. Results of a multicentre pilot study.
Minerva Gastroenterol Dietol. 2008;54(3):231–238.
- Azad Khan A.K., Piris J., Truelove S.C.
An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine.
Lancet. 1977;2(8044):892–895.
- Bar-Meir S., Chowers Y., Lavy A., Abramovitch D., Sternberg A., Leichtmann G., Reshef R., Odes S., Moshkovitz M., Bruck R., Eliakim R., Maoz E., Mittman U. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group.
Gastroenterology. 1998;115(4):835–840.
- Beaulieu D.B., Ananthkrishnan A.N., Issa M., Rosenbaum L., Skaros S., Newcomer J.R., Kuhlmann R.S., Otterson M.F., Emmons J., Knox J., Binion D.G.
Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy.
Inflamm Bowel Dis. 2009;15(1):25–28.
- Bokström H., Holst RM, Hafström O, Swolin B, Johansson ML, Brunlöf G, Hedner T.
Fetal hemolytic anemia associated with maternal sulfasalazine therapy during pregnancy.
Acta Obstet Gynecol Scand. 2006;85(1):118–121.

Bus P.J., Nagtegaal I.D., Verspaget H.W., Lamers C.B., Geldof H., Van Krieken J.H., Griffioen G. Mesalazine-induced apoptosis of colorectal cancer: on the verge of a new chemopreventive era? *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(11):1397–1402.

Clark R.E., Godfrey J.D., Choudhary A., Ashraf I., Matteson M.L., Bechtold M.L. Low-volume polyethylene glycol and bisacodyl for bowel preparation prior to colonoscopy: a meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2013;26(4):319–324.

Das K.M., Dubin R. Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine. *Clin Pharmacokinet.* 1976;1(6):406–425.

Di Sabatino A. et al.: Efficacy of butyrate in the treatment of mild to moderate Crohn's disease. *Dig. Liver Dis.* 2007;Suppl. 1: 31–35.

Di Sabatino A., Morera R., Ciccocioppo R., Cazzola P., Gotti S., Tinozzi F.P., Tinozzi S., Corazza G.R. Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(9):789–794.

Dignass A., Stoynov S., Dorofeyev A.E., Grigorieva G.A., Tomsová E., Altorjay I., Tuculanu D., Bunganič I., Pokrotnieks J., Kupčinskas L., Dilger K., Greinwald R., Mueller R.; International Budenofalk Study Group. Once versus three times daily dosing of oral budesonide for active Crohn's disease: a double-blind, double-dummy, randomised trial. *J Crohns Colitis.* 2014;8(9):970–980.

Dilger K., Cap M., Camatta G., Stengele E., Trenk D. Relative bioavailability of mesalazine comparing different rectal formulations with oral delayed release granules. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006;44:525–526.

Dilger K., Alberer M., Busch A., Enninger A., Behrens R., Koletzko S., Stern M., Beckmann C., Gleiter C.H. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in children with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(3):387–396.

Eliakim R., Tulassay Z., Kupcinskas L., Adamonis K., Pokrotnieks J., Bar-Meir S., Lavy A., Mueller R., Greinwald R., Chermesh I., Gross V.; International Salofalk Foam Study Group. Clinical trial: randomized-controlled clinical study comparing the efficacy and safety of a low-volume vs. a high-volume mesalazine foam in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(9):1237–1249.

Escher J.C.; European Collaborative Research Group on Budesonide in Paediatric IBD. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(1):47–54.

Fallingborg J., Christensen L.A., Ingeman-Nielsen M., Jacobsen B.A., Abildgaard K., Rasmussen H.H. pH-profile and regional transit times of the normal gut measured by a radiotelemetry device. *Aliment Pharmacol Ther.* 1989;3(6):605–613.

Литература

- Feagan B.G., Macdonald JK.
Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis.
Cochrane Database Syst Rev. 2012;10:CD000543.
- Fernández-Bañares F., Hinojosa J., Sánchez-Lombrana J.L., Navarro E., Martínez-Salmerón J.F., García-Pugés A., González-Huix F., Riera J., González-Lara V., Domínguez-Abascal F., Giné J.J., Moles J., Gomollón F., Gassull M.A.
Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU).
Am J Gastroenterol. 1999;94(2):427–433.
- Frieri G., Pimpo M., Galletti B., Palumbo G., Corrao G., Latella G., Chiamonte M., Caprilli R.
Long-term oral plus topical mesalazine in frequently relapsing ulcerative colitis.
Dig Liver Dis. 2005;37(2):92–96.
- Gibson P., Kruis W., Greinwald R., Mueller R.
A combined delayed and extended release formulation of mesalamine demonstrates better clinical outcome in distal, active ulcerative colitis than a solely delayed release formulation.
Gut. 2009;58(Suppl. II):A-325(P1092).
- Goebell H., Klotz U., Nehlsen B., Layer P.
Oroileal transit of slow release 5-aminosalicylic acid.
Gut. 1993;34(5):669–675.
- Govosdis V., Triantafyllidis J.K., Cheracakis P., Barbatzas C., Plaitakis Z., Delis K., Merikas E., Zervakakis A.
Efficacy of the topical application of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in the treatment of internal hemorrhoids.
Hellenic J. Gastroenterol. 1996;9:322–326.
- Gross V., Andus T., Caesar I., Bischoff S.C., Lochs H., Tromm A., Schulz H.J., Bär U., Weber A., Gierend M., Ewe K., Schölmerich J.
Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. German/Austrian Budesonide Study Group.
Eur J Gastroenterol Hepatol. 1996 Sep;8(9):905–9.
- Gross V., Andus T., Fischbach W., Weber A., Gierend M., Hartmann F., Schölmerich J.
Comparison between high dose 5-aminosalicylic acid and 6-methylprednisolone in active Crohn's ileocolitis. A multicenter randomized double-blind study.
German 5-ASA Study Group.
Z Gastroenterol. 1995;33(10):581–584.
- Gross V., Bunganic I., Belousova E.A., Mikhailova T.L., Kupcinskas L., Kiudelis G., Tulassay Z., Gabalec L., Dorofeyev A.E., Derova J., Dilger K., Greinwald R., Mueller R.; International BUC-57 Study Group.
3g mesalazine granules are superior to 9mg budesonide for achieving remission in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised trial.
J Crohns Colitis. 2011;5(2):129–138.
- Hanauer S.B., Sandborn W.J., Kornbluth A., Katz S., Safdi M., Woogen S., Regalli G., Yeh C., Smith-Hall N., Ajayi F.
Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial.
Am J Gastroenterol. 2005;100(11):2478–2485.

- Hanauer S., Schwartz J., Robinson M., Roufail W., Arora S., Cello J., Safdi M.
Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial.
Am J Gastroenterol. 1993;88(8):1188–1197.
- Herfarth H., Gross V., Andus T., Caesar I., Vogelsang H., Adler G., Malchow H.,
Petri A., Gierend M., Schölmerich J.; German/Austrian Budesonide Study Group.
Analysis of the therapeutic efficacy of different doses of budesonide in patients with active
Crohn's ileocolitis depending on disease activity and localization.
Int J Colorectal Dis. 2004;19(2):147–152.
- Huda-Faujan N., Abdulmir A.S., Fatimah A.B., Anas O.M., Shuhaimi M., Yazid A.M., Loong Y.Y.
The impact of the level of the intestinal short chain fatty acids in inflammatory bowel
disease patients versus healthy subjects. *Open Biochem J.* 2010;4:53–58.
- Kaiser G.C., Yan F., Polk D.B.
Mesalamine blocks tumor necrosis factor growth inhibition and nuclear factor kappaB
activation in mouse colonocytes.
Gastroenterology. 1999;116(3):602–609.
- Kamm M.A., Lichtenstein G.R., Sandborn W.J., Schreiber S., Lees K., Barrett K., Joseph R.
Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance
of remission in ulcerative colitis.
Gut. 2008;57(7):893–902.
- Kaufman J., Griffiths T.A., Surette M.G., Ness S., Rioux K.P.
Effects of mesalamine (5-aminosalicylic acid) on bacterial gene expression.
Inflamm. Bowel Dis. 2009;15(7):985–996.
- Keller R., Stoll R., Foerster E.C., Gutsche N., Domschke W.
Oral budesonide therapy for steroid-dependent ulcerative colitis: a pilot trial.
Aliment Pharmacol Ther. 1997;11(6):1047–1052.
- Klotz U.
Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine, its metabolites and other prodrugs of
5-aminosalicylic acid.
Clin Pharmacokinet. 1985;10(4):285–302.
- Kolkman J.J., Möllmann H.W., Möllmann A.C., Penã A.S., Greinwald R.,
Tauschel H.D., Hochhaus G.
Evaluation of oral budesonide in the treatment of active distal ulcerative colitis.
Drugs Today (Barc). 2004;40(7):589–601.
- Komaromy-Hiller G., Sundquist P.D., Jacobsen L.J., Nuttall K.L.
Serum succinate by capillary zone electrophoresis: marker candidate for hypoxia.
Ann Clin Lab Sci. 1997;27(2):163–168.
- Kruis W., Bar-Meir S., Feher J., Mickisch O., Mlitz H., Faszczczyk M., Chowers Y.,
Lengyele G., Kovacs A., Lakatos L., Stolte M., Vieth M., Greinwald R.
The optimal dose of 5-aminosalicylic acid in active ulcerative colitis:
a dose-finding study with newly developed mesalamine.
Clin Gastroenterol Hepatol. 2003;1(1):36–43.
- Kruis W., Jonaitis L., Pokrotnieks J., Mikhailova T.L., Horynski M., Bátorvský M., Lozynsky
Y.S., Zakharash Y., Rácz I., Kull K., Vcev A., Faszczczyk M., Dilger K., Greinwald R., Mueller R.;
International Salofalk OD Study Group.
Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release
mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis.
Aliment Pharmacol Ther. 2011;33(3):313–322.

Kruis W., Kiudelis G., Rácz I., Gorelov I.A., Pokrotnieks J., Horynski M., Batovsky M., Kykal J., Boehm S., Greinwald R., Mueller R.; International Salofalk OD Study Group. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut*. 2009;58(2):233–240.

Leifeld L., Pfützner R., Morgenstern J., Gibson P.R., Marakhoussi Y., Greinwald R., Mueller R., Kruis W. Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis - a pooled analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(9):1115–1122.

Levine A., Kori M., Dinari G., Broide E., Shaoul R., Yerushalmi B., On A., Bujanover Y., Pröls M., Greinwald R.; Israeli Pediatric Budesonide Study Group. Comparison of two dosing methods for induction of response and remission with oral budesonide in active pediatric Crohn's disease: a randomized placebo-controlled trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(7):1055–1061.

Lichtenstein G.R., Gordon G.L., Zakko S., Murthy U., Sedghi S., Pruitt R., Merchant K., Shaw A., Bortey E., Forbes W.P. Clinical trial: once-daily mesalamine granules for maintenance of remission of ulcerative colitis – a 6-month placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(8):990–999.

Lichtenstein G.R., Kamm M.A., Boddu P., Gubergrits N., Lyne A., Butler T., Lees K., Joseph R.E., Sandborn W.J. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):95–102.

Lundin P.D., Edsbäcker S., Bergstrand M., Ejderhamn J., Linander H., Högberg L., Persson T., Escher J.C., Lindquist B. Pharmacokinetics of budesonide controlled ileal release capsules in children and adults with active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(1):85–92.

Marteau P., Probert C.S., Lindgren S., Gassul M., Tan T.G., Dignass A., Befrits R., Midhagen G., Rademaker J., Foldager M. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*. 2005;54(7):960–965.

Neiger A., Widauer J.O. Mesalazin-Suppositorien bei Hämorrhoidalerkrankungen. *Ars Medici*. 1993;4:280–285.

Onal IK. Folate deficiency in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(2):253–254.

Otley A., LeLeiko N., Langton C., Lerer T., Mack D., Evans J., Pfefferkorn M., Carvalho R., Rosh J., Griffiths A., Oliva-Hemker M., Kay M., Bousvaros A., Stephens M., Samson C., Grossman A., Keljo D., Markowitz J., Hyams J.; Pediatric IBD Collaborative Research Group. Budesonide use in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):200–204.

- Palumbo R., Lecchi A., Palumbo B., Bonaca S., Greinwald R., Brasacchio F. et al.
Open, single-dose, cross-over, scintigraphic study on the spread of samarium (¹⁵³Sm) labelled mesalazine foam in the colon vs. mesalazine enema in healthy volunteers and patients with ulcerative colitis.
In: Falk Symposium 101: V International Symposium on Inflammatory Bowel Diseases. Eilat (Israel), 1997; Abstract 135b.
- Peppercorn M.A.
Sulfasalazine. Pharmacology, clinical use, toxicity, and related new drug development.
Ann Intern Med. 1984;101(3):377–386.
- Plöger S., Stumpff F., Penner G.B., Schulzke J.D., Gäbel G., Martens H., Shen Z., Günzel D., Aschenbach J.R.
Microbial butyrate and its role for barrier function in the gastrointestinal tract.
Ann N Y Acad Sci. 2012;1258:52–59.
- Prantera C., Viscido A., Biancone L., Francavilla A., Giglio L., Campieri M.
A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMX.
Inflamm Bowel Dis. 2005;11(5):421–427.
- Prasher H., Savania P., Jazrawi R.
Changing patients with ulcerative colitis to once daily mesalazine improves outcome and reduces cost in primary and secondary care.
Journal of Crohn's and Colitis. – 2013. – Vol. 7, Suppl. 1. – P. S239–S240.
- Preiss J., Plassmann T., Dunkhase von Hinckeldey G.
Open, retrospective investigation to assess efficacy and tolerability of bisacodyl and Endofalk® combined administration
In: Falk Symposium 161: Future Perspectives in Gastroenterology. Dresden (Germany), 2007; Poster Abstract 98.
- Probert C.S., Dignass A.U., Lindgren S., Oudkerk Pool M., Marteau P.
Combined oral and rectal mesalazine for the treatment of mild-to-moderately active ulcerative colitis: rapid symptom resolution and improvements in quality of life.
J Crohns Colitis. 2014;8(3):200–207.
- Rachmilewitz D., Karmeli F., Schwartz L.W., Simon P.L.
Effect of aminophenols (5-ASA and 4-ASA) on colonic interleukin-1 generation.
Gut. 1992;33(7):929–932.
- Sandborn W.J., Hanauer S., Lichtenstein G.R., Safdi M., Edeline M., Scott Harris M.
Early symptomatic response and mucosal healing with mesalazine rectal suspension therapy in active distal ulcerative colitis – additional results from two controlled studies.
Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(7):747–756.
- Sandborn W.J., Kamm M.A., Lichtenstein G.R., Lyne A., Butler T., Joseph R.E.
MMX Multi Matrix System mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials.
Aliment Pharmacol Ther. 2007 15;26(2):205–215.
- Schreiber S., Raedler A., Stenson W.F., MacDermott R.P.
The role of the mucosal immune system in inflammatory bowel disease.
Gastroenterol Clin North Am. 1992;21(2):451-502.

- Schröder H, Evans DA.
Acetylator phenotype and adverse effects of sulphasalazine in healthy subjects.
Gut. 1972;13(4):278–284.
- Selhub J, Dhar GJ, Rosenberg IH.
Inhibition of folate enzymes by sulfasalazine.
J Clin Invest. 1978;61(1):221–224.
- Singleton J.W., Law D.H., Kelley M.L. Jr., Mekhjian H.S., Sturdevant R.A.
National Cooperative Crohn's Disease Study: adverse reactions to study drugs.
Gastroenterology. 1979;77(4 Pt 2):870–882.
- Sitkin S., Tkachenko E., Vakhitov T., Oreshko L., Zhigalova T.
Oral butyrate plus inulin improve serum metabolomic profile and gut microbiota composition in ulcerative colitis and celiac disease.
J. Crohn's Colitis. 2014;8(Suppl. 1):S232.
- Sitkin S., Tkachenko E., Vakhitov T., Oreshko L., Zhigalova T.
Serum metabolome in mild-moderate active ulcerative colitis and celiac disease.
United European Gastroenterol. J. 2013;1(Suppl. 1):A508.
- Soejima M., Kawaguchi Y, Hara M, Kamatani N.
Prospective study of the association between NAT2 gene haplotypes and severe adverse events with sulfasalazine therapy in patients with rheumatoid arthritis.
J Rheumatol. 2008;35(4):724.
- Sternberg A., Koskas D., Sternberg A., Yunis N., Fireman Z.
The efficacy of 5-aminosalicylic acid suppositories in the treatment of internal hemorrhoids.
In: *Falk Symposium 85: Inflammatory Bowel Diseases*.
The Hague (The Netherlands), June 29 – July 1, 1995; Poster Abstract 173.
- Sutherland L.R., Robinson M., Onstad G., Peppercorn M., Greenberger N., Goodman M., Martin F.
A double-blind, placebo-controlled multicentre study of the efficacy and safety of 5-aminosalicylic acid tablets in the treatment of ulcerative colitis.
In: *Williams, C.N. (ed.): Falk Symposium 56: Trends in Inflammatory Bowel Disease Therapy*.
Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London. 1991:335–340.
- Swidsinski A., Loening-Baucke V., Bengmark S., Lochs H., Dorffel Y.
Azathioprine and mesalazine-induced effects on the mucosal flora in patients with IBD colitis.
Inflamm. Bowel Dis. 2007;13(1): 51–56.
- Taffet S.L., Das K.M.
Sulfasalazine. Adverse effects and desensitization.
Dig Dis Sci. 1983;28(9):833–842.
- Tanaka E., Taniguchi A, Urano W, Nakajima H, Matsuda Y, Kitamura Y, Saito M, Yamanaka H, Saito T, Kamatani N.
Adverse effects of sulfasalazine in patients with rheumatoid arthritis are associated with diplotype configuration at the N-acetyltransferase 2 gene.
J Rheumatol. 2002;29(12):2492–2499.
- Tannahill G.M., Curtis A.M., Adamik J., Palsson-McDermott E.M., McGettrick A.F., Goel G. et al.
Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α .
Nature. 2013;496(7444):238–242.

Tromm A., Bunganič I, Tomsová E, Tulassay Z, Lukáš M, Kykal J, Bátovský M, Fixa B, Gabalec L, Safadi R, Kramm HJ, Altorjay I, Löhr H, Koutroubakis I, Bar-Meir S, Stimac D, Schöffeler E, Glasmacher C, Dilger K, Mohrbacher R, Greinwald R; International Budenofalk Study Group.
Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease.
Gastroenterology. 2011;140(2):425–434.

Vernia P.
Butyrate in the treatment of ulcerative colitis.
Dig. Liver Dis. 2007;Suppl. 1:27–30.

Vitti R.A., Meyers F., Knight L.C., Siegel J.A., Malmud L.S., Fisher R.S.
Quantitative distribution of radiolabeled 5-aminosalicylic acid enemas in patients with left-sided ulcerative colitis.
Dig Dis Sci. 1989;34(11):1792–1797.

Watkinson G.
Sulphasalazine: a review of 40 years' experience.
Drugs. 1986;32 Suppl 1:1–11.

Wexner S.D. et al. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by ... the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), ASGE and SAGES.
Gastrointest Endosc. 2006;63(7):894–909.

Wiersma H., Escher J.C., Dilger K., Trenk D., Benninga M.A., van Boxtel C.J., Taminiau J.
Pharmacokinetics of mesalazine pellets in children with inflammatory bowel disease.
Inflamm Bowel Dis. 2004;10(5):626–631.

Wolf J.M., Rybicki L.A., Lashner B.A.
The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis.
Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(9):783–788.

Yokoyama H., Takagi S., Kuriyama S., Takahashi S., Takahashi H., Iwabuchi M., Takahashi S., Kinouchi Y., Hiwatashi N., Tsuji I., Shimosegawa T.
Effect of weekend 5-aminosalicylic acid (mesalazine) enema as maintenance therapy for ulcerative colitis: results from a randomized controlled study.
Inflamm Bowel Dis. 2007;13(9):1115–1120.

Zakharash Y., Khohklova V., Radchenko L., Greinwald R., Pröls M., Zakharash, M.
Single-blind, randomized, monocentric, comparative study of the efficacy and tolerability of two different dosages of polyethylene glycol vs. polyethylene glycol + electrolytes in bowel preparation for colonoscopy.
Endoscopy. 2006;38 (Suppl II):A231 (Abstract TUE-E-345).

Zakko S., Gordon G.L., Murthy U.K., Sedghi S., Pruitt R.W., Merchant K. et al.
Once-daily mesalamine granules effectively maintain remission from ulcerative colitis: data from 2 phase 3 trials.
Gastroenterology. 2009;136 (Suppl. 1):T1202.

Zengin K., Karayigit C., Ulualp K., Taskur M.
Preoperative mesalazine in hemorrhoidectomy [abstract].
In: *Falk Symposium 123: VI International Symposium on Inflammatory Bowel Diseases*. Istanbul (Turkey), 2001; Poster Abstract 135.

- Гармонов С.Ю., Кравченко И.Э., Нгуен Чунг Зунг, Мингазетдинов И.Ф., Фазылов В.Х. Методы оценки и регуляция активности генетически детерминированных метаболических ферментных систем организма человека // Биомедицина. – 2010. – № 3. – С. 39–41.
- Голофеевский В.Ю., Герасимова А.В., Ситкин С.И. Опыт применения высоких доз месалазина (салофалька) при лечении тяжелых вариантов обострения язвенного колита // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2002. – № 4. – С. 20–21.
- Захараш М.П., Захараш Ю.М. Оценка эффективности препарата «Эндофальк» при подготовке кишечника к диагностическим исследованиям и оперативным вмешательствам на толстой кишке // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 6 (32). – С. 40–42.
- Корниенко Е.А., Ломакина Е.А., Залетова Н.К., Фади́на С.А. Топические стероиды в лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2010. – № 1. – С. 2–6.
- Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2012. – № 2. – С. 35–39.
- Ситкин С.И. Топические кортикостероиды в терапии воспалительных заболеваний кишечника // Фарматека. – 2008. – № 13 (167). – С. 84–89.
- Ситкин С.И., Жигалова Т.Н., Коновалова Н.О., Ткаченко Е.И. Возможности повышения эффективности терапии при язвенном колите // Врач. – 2011. – № 10. – С. 42–46.
- Ситкин С.И., Жигалова Т.Н., Ткаченко Е.И. Применение топических кортикостероидов при болезни Крона и язвенном колите // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2008. – № 4. – С. 2–6.
- Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н. Метаболом сыворотки крови по данным газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХ-МС) у пациентов с язвенным колитом и больных целиакией // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 12. – С. 44–57.
- Сычев Д.А., Цой А.Н., Кукес В.Г., Коман И.Э. Клиническое значение фармакогенетики для педиатрии // Вестн. педиатр. фармакологии и нутрициологии. – 2004. – Том 1, № 1. – С. 5–12.
- Ткаченко Е.И., Иванов С.В., Жигалова Т.Н., Ситкин С.И. Энтэральное питание при язвенном колите // Лечащий врач. – 2008. – № 6 – С. 82–84.
- Халиф И.Л., Белоусова Е.А. Консервативная терапия воспалительных заболеваний кишечника в схемах: пособие для врачей. – М.: Форте принт, 2014. – 40 с.



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

www.drfalkpharma.ru