

# Заживление слизистой оболочки при язвенном колите: клиническая значимость и выбор поддерживающей терапии месалазином

С.И. Ситкин

СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

## Что такое заживление слизистой оболочки кишечника и как его оценить

Под **заживлением слизистой оболочки кишечника** при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) понимают, как правило, **полную эндоскопическую ремиссию**. Поскольку на сегодняшний день в клинических исследованиях (и гораздо реже – в клинической практике) используется целый ряд самых различных индексов активности ВЗК, то и критерии оценки заживления слизистой оболочки и соответственно значения показателей эффективности терапии весьма значительно варьируют.

Наиболее часто для оценки активности язвенного колита в настоящее время используются клинический и эндоскопический **индексы Рахмилевича** (D. Rachmilewitz, 1989), **индексы клиники Mayo** (полный, 6-компонентный, парциальный; K.W. Schroeder et al., 1987), а также **индексы Sutherland** – стандартный (на основе индекса Mayo) и **модифицированный** (L. Sutherland et al., 1987; W.J. Sandborn, 2007). В самых строгих из них под заживлением слизистой оболочки (СО), помимо других критериев (отсутствие эритемы, эрозий и язв), понимается и полное **отсутствие контактной кровоточивости слизистой оболочки** (friability). Согласно рекомендациям FDA (Управление США по контролю качества продуктов питания и лекарственных препаратов) при наличии контактной кровоточивости (даже в легкой степени) показатель выраженности изменений слизистой оболочки должен составлять не менее 2 баллов (то есть  $\geq 2$ , а не  $\geq 1$ , как в большинстве стандартных

индексов). Частота ремиссии при лечении активного язвенного колита при использовании таких модифицированных индексов, как правило, существенно ниже, чем обычно (20–40% вместо 60–80% через 6–8 недель лечения) (W. Kruis et al., 2009; D.T. Rubin, 2011), что в ряде случаев может привести к неправильной интерпретации результатов исследований, касающихся эффективности проводимой терапии.

## Клиническое значение заживления слизистой оболочки

В настоящее время заживление слизистой оболочки при ВЗК рассматривается как одна из ключевых конечных точек в клинических исследованиях, а достижение заживления СО в клинической практике – как реальная возможность **изменить течение ВЗК и сохранить функции кишечника**.

В исследованиях последних лет показано, что заживление слизистой оболочки, как при язвенном колите (ЯК), так и при болезни Крона (БК), достоверно связано с большей продолжительностью клинической ремиссии (БК), более низкой частотой рецидивов, существенно меньшей частотой хирургических операций, более низким риском колоректального рака и более высоким качеством жизни (G. Pineton de Chambrun et al., 2010; G. Lichtenstein & P. Rutgeerts, 2010).

Так, например, в популяционном когортном исследовании K.F. Frønsile et al. (2007) было показано существенное снижение потребности в оперативных вмешательствах (колэктомия, резекция кишки) у больных ВЗК с зажившей слизистой оболочкой (рис. 1).

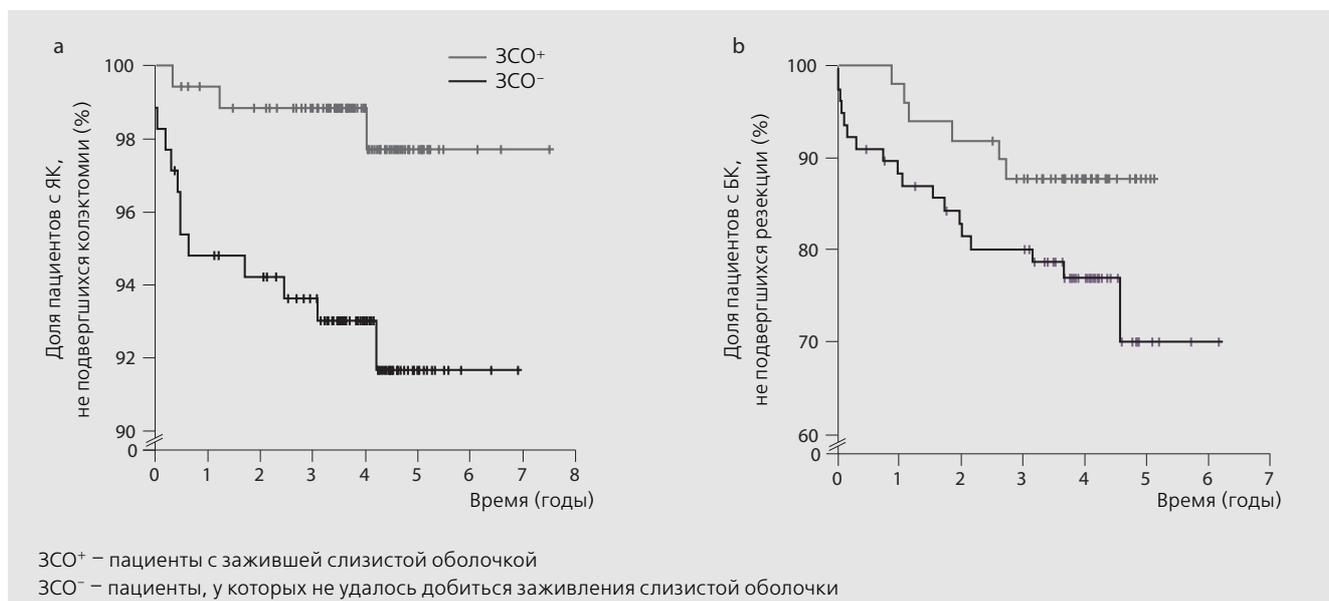


Рис. 1. Доля пациентов с язвенным колитом (а) и болезнью Крона (б), не подвергшихся хирургическому лечению, в зависимости от состояния слизистой оболочки (анализ по методу Каплана-Мейера) (по K.F. Frønsile et al., 2007).

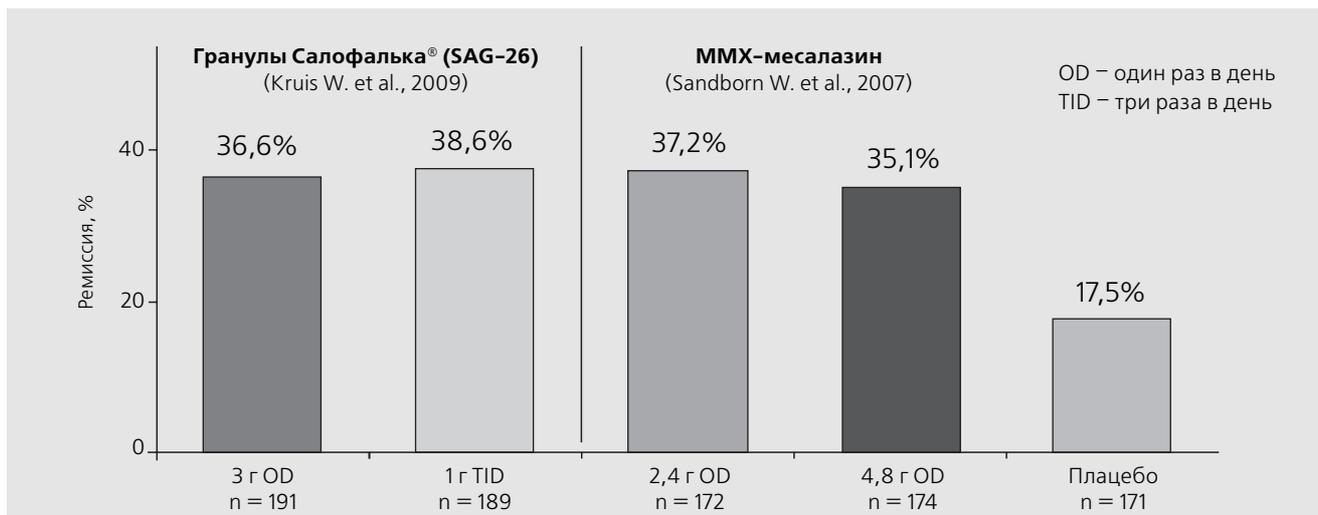


Рис. 2. Сравнительная эффективность гранул Салофалька®, ММХ-месалазина и плацебо при активном язвенном колите с использованием модифицированного индекса активности Sutherland (по W. Kruis et al., 2009; W. Sandborn et al., 2007).

**Заживление слизистой оболочки при язвенном колите в клинических исследованиях**

По данным рандомизированных клинических исследований заживления слизистой оболочки у пациентов с активным язвенным колитом удается добиться при использовании препаратов месалазина (5-АСК), кортикостероидов и иммуносупрессантов. Поддержание достигнутого заживления возможно с помощью препаратов месалазина и иммуносупрессантов. До сих пор считалось, что ингибиторы TNF-α также эффективны в отношении заживления слизистой оболочки, однако один из последних мета-анализов, включавший 1226 пациентов с ЯК, не выявил достоверного улучшения этого показателя при лечении антителами к TNF-α (инфликсимаб) (X. Huang et al., 2011).

К сожалению, лишь небольшое число фармакотерапевтических исследований используют строгие критерии для оценки активности заболевания и заживления СО при ВЗК, рекомендованные FDA и EMEA (Европейское агентство по оценке лекарственных препаратов), что нередко приводит к искус-

ственному завышению показателей эффективности тех или иных лекарственных средств. В качестве же положительного примера можно привести исследования W. Kruis et al. (2009) и W. Sandborn et al. (2007), использовавшие для оценки инновационных лекарственных форм месалазина **наиболее строгий модифицированный индекс активности Sutherland** – mUC-DAI/UC-DAI<sub>FDA</sub> (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.). По результатам этих исследований гранулы Салофалька® и ММХ-месалазин показали практически одинаковую эффективность при активном язвенном колите (37–38% vs. 35–37% соответственно) (рис. 2).

При этом стоит подчеркнуть, что использование в исследовании W. Kruis et al. (2009) наряду с модифицированным индексом Sutherland и стандартных критериев (индекс клинической активности и эндоскопический индекс Рахмилевича)

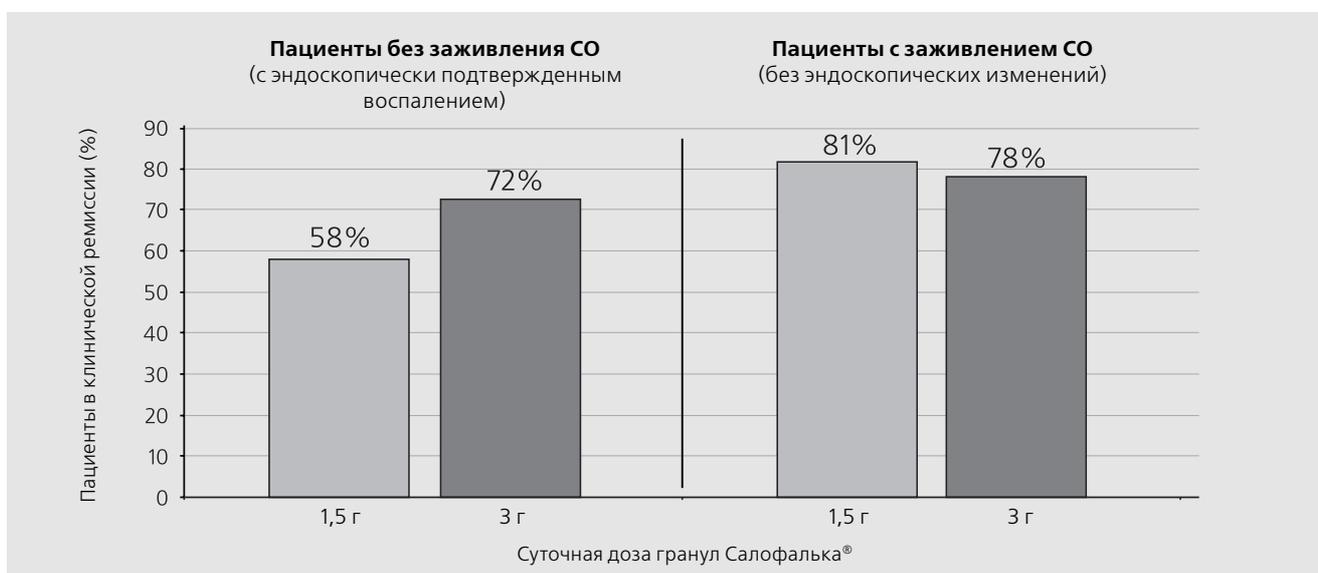


Рис. 3. % пациентов в клинической ремиссии через 12 месяцев поддерживающей терапии гранулами Салофалька® в зависимости от дозы и состояния слизистой оболочки (W. Kruis et al., 2011).

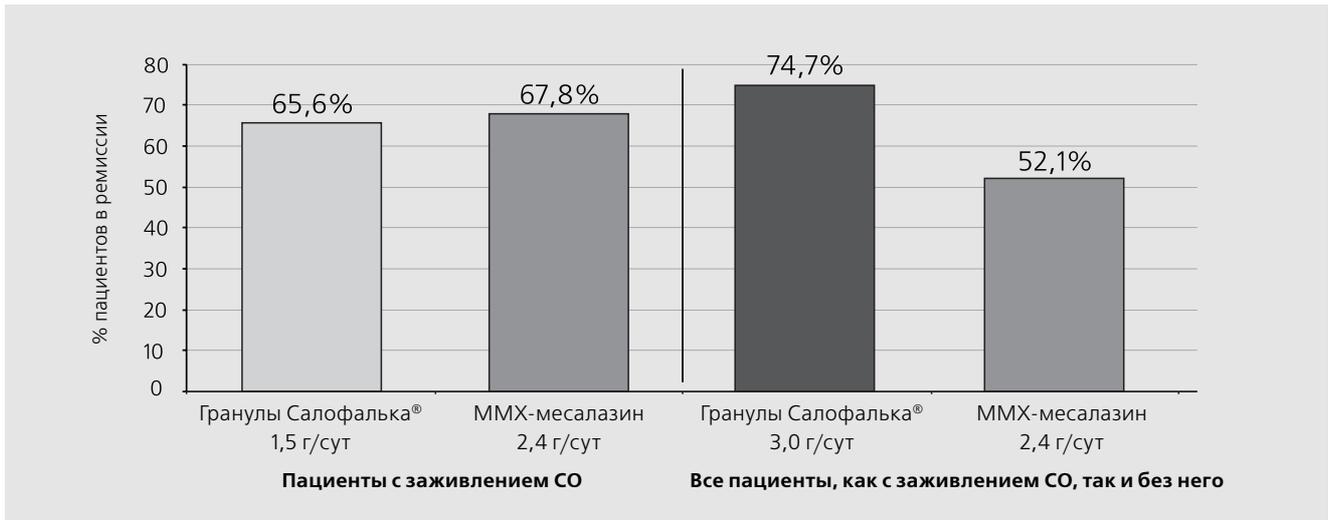


Рис. 4. % пациентов в ремиссии (клинической и эндоскопической) через 1 год поддерживающей терапии гранулами Салофалька® или ММХ-месалазином (W. Kruis et al., 2008; M.A. Kamm et al., 2008).

дает объективную возможность проведения сравнительных и обобщенных анализов клинической эффективности месалазина по данным разных исследований (например, в форме мета-анализа), хотя и приводит к привычно более высоким показателям ремиссии (79–83%). Золотой серединой, по всей видимости, стоило бы считать одновременное применение в клинических исследованиях как стандартных (классических) индексов активности, так и модифицированных – с более строгим подходом к оценке эффективности проводимой терапии, учитывающим заживление слизистой оболочки.

#### 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 правомерен вопрос – должна ли поддерживающая доза месалазина при язвенном колите зависеть от состояния слизистой оболочки?

Известно, что 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 (S. Zakko et al., 2009; G.R. Lichtenstein et al., 2010). Однако в ряде случаев может потребоваться увеличение поддерживающей дозы.

По результатам исследований W. Kruis et al. (2008, 2011), сравнивающих различные поддерживающие дозы Салофалька® в гранулах (3 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. 3).

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 (W. Kruis et al., 2008, 2011; M.A. Kamm et al., 2008) (рис. 4).

Доза 3 г в день необходима и наиболее эффективна только у пациентов с эндоскопически подтвержденным воспале-

нием (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.

#### Заключение

- Заживление слизистой оболочки – ключевая конечная точка в современных клинических исследованиях по оценке эффективности фармакотерапии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

- Достижение заживления слизистой оболочки в клинической практике 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.

- При назначении поддерживающей терапии инновационными препаратами месалазина (гранулами Салофалька®) оценка состояния слизистой оболочки толстой кишки дает объективную возможность оптимизировать поддерживающую дозу препарата.

- У больных язвенным колитом с зажившей слизистой оболочкой Салофальк® в гранулах в минимальной поддерживающей дозе 1,5 г в день так же эффективен, как и препараты месалазина в более высоких дозах (ММХ-месалазин в дозе 2,4 г в день; гранулы Салофалька® в дозе 3,0 г в день).

- У пациентов с эндоскопически подтвержденным воспалением (то есть с незажившей слизистой оболочкой) гранулы Салофалька® в дозе 3,0 г в день существенно превосходят по эффективности ММХ-месалазин в дозе 2,4 г в день (75% vs. 52% соответственно).

- Необходимы дальнейшие исследования по оценке влияния заживления слизистой оболочки (причем не только эндоскопического, но и гистологического) на течение язвенного колита и болезни Крона, потребность в кортикостероидах, частоту рецидивов и осложнений, нуждаемость в хирургическом лечении и риск колоректального рака.

- Требуется разработка и апробация в клинических исследованиях новых (усовершенствованных) систем (индексов) оценки состояния слизистой оболочки кишечника, как эндоскопических, так и гистологических, хорошо воспроизводимых не только в клинических исследованиях, но и в рутинной практике.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Froshe K.F., Jahnsen J., Moum B.A.* [et al.]. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 133, No. 2. – P. 412–422.
2. *Kamm M. A., Lichtenstein G. R., Sandborn W.J.* [et al.]. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis // *Gut*. – 2008. – Vol. 57, No. 7. – P. 893–902.
3. *Kruis W., Jonaitis L., Pokrotnieks J.* [et al.]. 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. – Vol. 33, No. 3. – P. 313–322.
4. *Kruis W., Kiudelis G., Rác I.* [et al.]. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized, non-inferiority trial // *Gut*. – 2009. – Vol. 58, No. 2. – P. 233–240.
5. *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. – Vol. 33, No. 7 – P. 929–932.
6. *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. – Vol. 26, No. 2 – P. 205–215.
7. *Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M.* Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 317, No. 26. – P. 1625–1629.
8. *Sutherland L. R., MacDonald J. K.* Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2006 – Issue 2. – Art. No. CD000543.
9. *Sutherland L. R., Martin F., Greer S., Robinson M., Greenberger N., Saibil F., Martin T., Sparr J., Prokipchuk E., Borgen L.* 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis // *Gastroenterology*. – 1987. – Vol. 92, No. 6. – P. 1894–1898.
10. *Zakko S., Gordon G. L., Murthy U. K.* [et al.]. Once-daily mesalamine granules effectively maintain remission from ulcerative colitis: data from 2 phase 3 trials // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 136 (Suppl. 1). – T1202.