

Опыт применения месалазина (салофалька®) при обострении язвенного колита

А.Э. Рустамов

Республиканский научный центр колопроктологии МЗ Республики Узбекистан, Ташкент

Повышение эффективности лечения воспалительных заболеваний кишечника является одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии. Нами была поставлена задача оценить клиническую эффективность применения месалазина при обострении язвенного колита. Под наблюдением находились 45 пациентов. Наблюдаемые были разделены на две группы. Пациентам группы 1 был назначен салофальк, пациентам группы 2 проводилось лечение сульфасалазином. Всем больным при поступлении и через 14 и 28 дней проводили колоноскопию или ректороманоскопию. Для оценки активности язвенного колита использовалась модифицированная балльная система. Назначение салофалька в рекомендуемой дозировке позволяет добиться существенного улучшения клинико-лабораторных и эндоскопических симптомов у пациентов с тяжелым вариантом обострения язвенного колита.

Повышение эффективности лечения воспалительных заболеваний кишечника является одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии. За последние годы достигнуты значительные успехи в развитии наших представлений о неспецифическом язвенном колите и болезни Крона, прежде всего, благодаря разработке новейших генетических, иммуногистохимических, рентгенологических методов исследования. Появились также новые эффективные группы лекарственных препаратов, в том числе лекарства биологического происхождения. Вместе с тем, поскольку не выяснены этиологические причины развития данных заболеваний, не разработаны и этиотропные методы терапии. Тем самым остаются актуальными вопросы повышения эффективности уже хорошо проверенных клинической практикой лекарственных средств [1, 2, 3, 4].

Язвенный колит является одним из наиболее тяжелых заболеваний органов пищеварения. Хроническое течение, грозные осложнения, рост заболеваемости, нередко безуспешное применение даже самых современных препаратов в лечении обострения заболевания придают проблеме ЯК не только медицинское, но и социальное значение.

Число больных с язвенным колитом составляет от 20 до 80 на 100 тысяч населения, вновь каждый год заболевают от 3 до 14 человек (на 100 тысяч). Смертность составляет от 0,4 до 0,7 на 100 тысяч населения в год [3, 5, 6, 7, 8, 9].

До настоящего времени этиология и патогенез язвенного колита считаются точно не установленными. Многочисленные предположения о возможных причинах, с которыми связано развитие этого заболевания, при тщательном их изучении не получили подтверждения. Наиболее полно обсуждались инфекционная и иммунная теории развития язвенного колита. Как отдельный аспект патогенеза в последние годы рассматривают роль активных кислородных радикалов. Кроме того, представляется убедительной связь возникновения язвенного колита с генетической предрасположенностью.

Лечение больных язвенным колитом было и остается одной из самых серьезных проблем клинической гастроэнтерологии. Это обусловлено тяжестью и коварством заболевания, необходимостью подбора индивидуальных схем лечения для каждого пациента (в зависимости от распространенности поражения по толстой кишке, варианта течения, тяжести текущего обострения, наличия внекишечных проявлений, имеющейся у пациента резистентности к лечению тем или иным препаратом). Приоритетным направлением в лечении язвенного колита является консервативная терапия, к хирургическому вмешательству прибегают только при развитии у пациента жизненно-опасных

осложнений (перфорации толстой кишки, токсической дилатации, массивного кровотечения, рубцового сужения с нарушением пассажа кала).

Консервативная терапия язвенного колита включает в себя общие мероприятия и специфическое медикаментозное лечение. В раздел общих мероприятий входят режим, диетотерапия и симптоматическое лечение. Существенное значение имеет диетотерапия, которая назначается больным в зависимости от фазы патологического процесса (ремиссия, обострение легкой, среднетяжелой или тяжелой степени). В случае тяжелого обострения заболевания целесообразно полностью перейти на парентеральное питание, при среднетяжелом и легком обострении заболевания диета должна быть максимально щадящей, преимущественно белковой, с ограничением поваренной соли. В фазе ремиссии больной язвенным колитом также вынужден придерживаться диеты: ограничение экстрактивных веществ, приправ, грубой пищи. В качестве симптоматического лечения используются спазмолитики (метеоспазмил, метацин), антидиарейные средства при выраженных поносах (имодиум), противомикробные средства (метронидазол в случае дисбиоза, особенно при преобладании гнилостных процессов), ферменты (мезим-форте, креон, панцитрат), малые транквилизаторы [1, 2].

Специфическое медикаментозное лечение язвенного колита включает в себя следующие основные группы препаратов: препараты 5-АСК (месалазина), глюкокортикостероиды (традиционные и топические), иммуносупрессивные средства (азатиоприн [азафальк], циклоспорин А, ММ [микофенолат мофетил], инфликсимаб, талидомид). Кроме этих групп препаратов, являющихся традиционными в лечении язвенного колита, постоянно предпринимаются попытки применения других методов медикаментозного лечения. Это, в первую очередь, препараты интерферона и стимуляторы эндогенного интерферона, а также "уборщики" свободных радикалов (аллопуринол). Однако на сегодняшний день центральное место в лечении язвенного колита занимают препараты 5-АСК, которые являются базовыми при любом варианте течения заболевания.

Механизм действия 5-АСК (месалазина) до конца еще не изучен. Противовоспалительное действие препарата связывают с ингибированием липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты и, соответственно, торможением синтеза и освобождением простагландинов, торможением образования цитокинов в слизистой толстой кишки. Кроме того, препараты 5-АСК обладают антиоксидантным действием.

В начале 40-х годов XX века в клиническую практику для лечения больных язвенным колитом был введен сульфасалазин. Около 75% сульфасалазина под влиянием бактериальных

Таблица 1. Система оценки активности язвенного колита

1.	Частота стула в день:	
	менее 3	0
	3–5	1
	6–9	2
2.	Примесь крови в стуле:	
	отсутствует	0
	небольшая	2
	значительная	4
3.	Общее самочувствие:	
	хорошее	0
	нарушено	1
	плохое	2
4.	Боли в животе:	
	отсутствуют	0
	слабые	1
	умеренные	2
5.	ЧСС:	
	60–80 уд./мин	0
	более 80 уд./мин	2
	менее 60 уд./мин	4
6.	АД (Р _{сис.} + Р _{диаст.})	
	195–205	0
	более 205	2
	менее 195	4
7.	Температура тела (лихорадка, обусловленная колитом), °С:	
	37–38	0
	более 38	3
8.	Внекишечные проявления:	
	ирит	4
	узловатая эритема	4
	артрит	4
9.	Гемоглобин:	
	130–160	0
	101–129	1
	70–100	2
10.	СОЭ:	
	12–50 мм/ч	0
	50–100 мм/ч	2
	более 100 мм/ч	3
Эндоскопические признаки		
11.	Грануляция поверхности слизистой оболочки рассеивает отраженный свет:	
	нет	0
	да	2
12.	Сосудистый рисунок:	
	нормальный	0
	размытый/нарушенный	1
	вообще не прослеживается	2
13.	Ранимость слизистой оболочки:	
	отсутствует	0
	слегка повышена (контактные кровотечения)	2
	значительно повышена (спонтанные кровотечения)	4
14.	Налеты на поверхности слизистой оболочки (слизь, фибрин, гной, эрозии, язвы):	
	отсутствуют	0
	незначительные	2
	выраженные	4
15.	Локализация поражений:	
	дистальный колит (проктит, проктосигмоидит)	1
	левосторонний колит (поражение до селезеночного изгиба)	2
	субтотальный колит	3
	тотальный колит	4
тотальный колит с ретроградным илентом	5	

азоредуктаз подвергается расщеплению в толстой кишке на два компонента: 5-АСК (месалазин) и сульфонамидный компонент сульфацилпирин. В конце 70-х – начале 80-х годов было доказано, что сульфацилпирин не обладает собственной противовоспалительной активностью, отвечая при этом за весь спектр побочных эффектов сульфасалазина (от тошноты, рвоты, зуда, головокружения, головной боли и аллергического ринита до импотенции). Частота побочных эффектов достигает, по некоторым данным, 55%, составляя в среднем 20–25% [3, 6, 8].

После того как было установлено, что единственным активным противовоспалительным компонентом сульфасалазина является 5-АСК (месалазин), дальнейшие перспективы в разработке препаратов для лечения язвенного колита были связаны именно с месалазином. Первым препаратом месалазина стал салофальк (1984 год), который до сих пор занимает лидирующие позиции и активно применяется в 51 стране мира. Лекарственные формы салофалька на сегодняшний день представлены таблетками (250 и 500 мг), гранулами (500 и 1000 мг), свечами (250 и 500 мг) и суспензией для ректального введения в микроклизмах (2,0 г/30 мл или 4,0 г/60 мл).

Таблетки и гранулы салофалька имеют покрытие из эудрагита L и начинают освобождать месалазин постепенно во время пассажа по кишечнику. При этом около 20–25% месалазина высвобождается в терминальном отделе подвздошной кишки, а 70–75% – в толстой кишке (что имеет принципиальное значение, так как 5-АСК легко всасывается в тонкой кишке и уже в слизистой оболочке начинает превращаться в неактивную N-5-АСК). Следует отметить, что существуют четкие различия в отношении высвобождения месалазина в зависимости от покрытия таблеток. Так, например, таблетки, содержащие микросферы с покрытием из этилцеллюлозы (пентасы) начинают высвобождать 5-АСК уже в желудке при значениях pH, равных 1. К моменту поступления препарата в терминальный отдел подвздошной кишки из таблеток пентасы освобождается уже до 20% принятой дозы месалазина (Layer и соавт., 1995). Кроме того, исследования Lauersen и соавт. (1990) свидетельствуют о том, что общий уровень суточного выделения 5-АСК и N-ацетил-5-АСК (с мочой и калом) при приеме пентасы составляет только 74% (при 98-процентном уровне выделения при приеме таблеток салофалька). По всей видимости, около 25–30% 5-АСК остается в микросферах и в конечном итоге не освобождается. Приведенные факты, по нашему мнению, позволяют сделать вывод о меньшей эффективности препаратов месалазина с покрытием из этилцеллюлозы при язвенном колите, по крайней мере, по двум причинам: во-первых, в результате “потери” части препарата за счет высвобождения 5-АСК уже в двенадцатиперстной и тощей кишке (с последующим всасыванием и ацетилированием), во-вторых, вследствие неполного освобождения 5-АСК из микросфер. Назначение таких препаратов может потребовать существенно больших дозировок для достижения эквивалентного клинического ответа и соответственно повысит стоимость лечения.

Свечи салофалька (250 и 500 мг) эффективно применяются при дистальных формах ЯК. Салофальк в микроклизмах (2,0 г/30 мл или 4,0 г/60 мл) ретроградно заполняет всю нисходящую толстую кишку, а у некоторых пациентов достигает поперечно-ободочной и даже восходящей кишки. Таким образом, применение салофалька в суспензии целесообразно у пациентов с левосторонней локализацией язвенного колита [3].

На фоне приема салофалька крайне редко наблюдаются побочные эффекты (диарейный синдром, потенциальная нефротоксичность). Кроме того, имеются данные, что при длительном применении месалазина частота возникновения карцином на фоне ЯК становится такой же, как в популяции, или даже несколько ниже.

Цель исследования

Целью исследования является оценка клинической эффективности применения месалазина (салофалька®) при обострении язвенного колита.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 45 пациентов в возрасте от 18 до 56 лет (38 женщины, 7 мужчин), страдающих язвенным колитом (диагноз установлен клинически, эндоскопически и гистологически). Среди больных у 3 отмечалось тотальное поражение толстой кишки, у 25 – левостороннее поражение, у 15 процесс локализовался в прямой и сигмовидной кишке, у 2 – в прямой кишке; длительность заболевания превышала 3 года. При эндоскопии у 4 больных с проктитом выявлены отек, гиперемия и повышенная ранимость слизистой оболочки. В остальных случаях, независимо от локализации, имелись эрозии, геморрагии, единичные язвы, контактная и спонтанная кровоточивость слизистой оболочки толстой кишки.

Наблюдаемые были разделены на две группы. Пациентам группы 1 (23 человека) был назначен салофальк по 2 таблетки (0,5 г) 3–4 раза в день + 2,0 г в форме ректальной клизмы 1 раз в день сроком на семь суток, затем пациенты переводились на прием 2,0 г салофалька.

Пациентам группы 2 (22 человека) проводилось лечение сульфасалазином по 2 таблетки (1,0 г) 3–4 раза в день.

Одновременно всем больным назначали вяжущие, адсорбирующие препараты, витамины группы В, С, РР, спазмолитики и ферменты. Как правило, проводили парентеральную терапию растворами белка и электролитов. Лечение продолжали 4 недели.

Всем больным при поступлении и через 14 и 28 дней проводили колоноскопию или ректороманоскопию. Для оценки активности язвенного колита использовалась модифицированная балльная система, предложенная Rachmilewitz (1989), с учетом коэффициента значимости каждого из оцениваемых симптомов. Данная система оценки включает в себя 10 клинико-лабораторных и 5 эндоскопических признаков язвенного колита (табл. 1), каждому из которых в зависимости от выраженности присваивается значение от 0 до 5. Согласно методике, ремиссии язвенного колита соответствует числовое значение суммы баллов менее 5, при неполной ремиссии общая сумма баллов колеблется в диапазоне от 5 до 15 баллов, обострение легкой степени характеризуется значениями от 16 до 25 баллов, среднетяжелое обострение – от 26 до 50. Если сумма баллов у пациента превышает 50, то его состояние расценивается как обострение тяжелой степени.

Результаты исследования

Для оценки эффективности проведенного лечения язвенного колита было проведено сравнительное исследование динамики редукции симптоматики при разных методах лечения.

Полученные результаты представлены на рис. 1. При лечении салофальком по 2 таблетки (0,5 г) 3–4 раза в день и 2,0 г в форме ректальной клизмы 1 раз в день длительностью 7 дней (группа 1) общий балльный показатель снизился на 44,23%, различия достоверны. При лечении сульфасалазином по 2 таблетки (1,0 г) 3–4 раза в день (группа 2) показатель общей суммы баллов к 7-м суткам снизился на 10%. На 14-е сутки этот показатель в первой группе снизился на 71,2% по сравнению с первыми сутками, а во второй группе он снизился на 24%.

При оценке активности язвенного колита у каждого из наблюдаемых пациентов группы 1 было установлено, что фазы полной клинико-эндоскопической ремиссии к 28-м суткам лечения салофальком удалось добиться у восьми наблюдаемых, а среди пациентов группы 2 – только у двух больных.

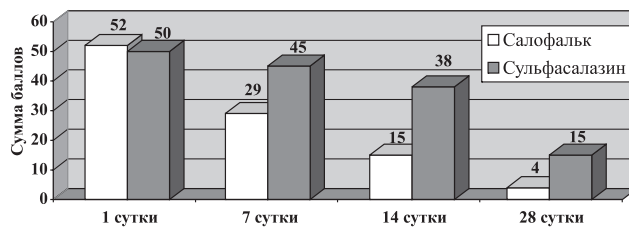


Рис. 1. Динамика состояния больных язвенным колитом при лечении салофальком и сульфасалазином.

Выводы

Назначение салофалька по 2 таблетки (0,5 г) 3–4 раза в день + 2,0 г в форме ректальной клизмы 1 раз в день сроком на семь суток, затем перевод пациентов на прием 2,0 г салофалька per os позволяет добиться существенного улучшения клинико-лабораторных и эндоскопических симптомов у пациентов с тяжелым вариантом обострения язвенного колита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краткое руководство по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. – М.: М-Вести, 2001.
2. Гаидо Адлер. Болезнь Крона и язвенный колит. – М.: ГЭОТАР МЕД, 2001.
3. 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.
4. Hanauer S.B., Feagan B.G., Lichtenstein G.R. et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomized trial // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 1541–1549.
5. Margolin M.L., Krumholz M.P., Fochios S.E. et al. Clinical trials in ulcerative colitis. 2. Historical review // Am. J. Gastroenterol. – 1988. – Vol. 83. – P. 227–243.
6. Bachrach W.H. Sulfasalazine: historical perspective // Am. J. Gastroenterol. – 1988. – Vol. 83. – P. 487–496.
7. Bardazzi G., d'Albasio G., Bonanomi A.G. et al. Intermittent versus continuous 5-aminosalicylic acid treatment for maintaining remission in ulcerative colitis // Ital. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 26, No. 7. – P. 334–337.
8. Bayerdorffer E., Bock H. Untersuchung zur Arzneimittelsicherheit, Akzeptanz und Wirksamkeit der 5-Aminosalizylsaure (Mesalazin) in der Behandlung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn // Leber, Magen, Darm. – 1988. – Bd 18. – S. 104–113.
9. Pullan R.D., Ganesh S., Mani V. et al. Comparison of bismuth citrate and 5-aminosalicylic acid enemas in distal ulcerative colitis: a controlled trial // Gut. – 1993. – Vol. 34, No. 5. – P. 678–679.