

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ 5-АМИНОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ И ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Язвенный колит – хроническое заболевание, характеризующееся иммунным диффузным воспалением слизистой оболочки толстой кишки с обязательным вовлечением в воспалительный процесс прямой кишки. Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью заболевания, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений язвенного колита. В России и за рубежом для лечения и профилактики рецидивов язвенного колита активно используются месалазины, имеющие минимум побочных эффектов. Наше исследование показывает высокую приверженность пациентов к приему препаратов 5-АСК и благоприятное влияние применения пероральных препаратов 5-АСК Салофальк и Асакол на поддержание ремиссии у пациентов с язвенным колитом среднетяжелого течения в реальной клинической практике. Это исследование также показало важность долгосрочного приема (по меньшей мере 12 месяцев) препаратов 5-АСК для поддержания ремиссии и снижения риска рецидива заболевания.

Ключевые слова: Асакол, месалазины, Салофальк, язвенный колит.

O.V. KNYAZEV, MD, A.V. KAGRAMANOVA, PhD in medicine

Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Department of Healthcare

THE RESULTS OF THE USE OF 5-AMINOSALICYLIC ACID AS AN ANTI-RELAPSE AND MAINTENANCE THERAPY ULCERATIVE COLITIS MODERATE SEVERITY IN CLINICAL PRACTICE

Ulcerative colitis (UC) is a chronic disease characterized by immune diffuse inflammation of the mucosa of the colon with mandatory involvement in the inflammatory process of the rectum. The choice of conservative or surgical treatment depends upon the severity of the attack, extent of lesions of the colon, presence of extraintestinal manifestations, duration of disease, efficacy and safety of past therapy and the risk of complications UC. In Russia and abroad for the treatment and prevention of relapses of UC are widely used mesalazine having minimum side effects. Our study shows high adherence of patients to receive drugs 5-ASA and the positive impact of the use of oral medications 5-ASA Salofalk and Asacol for the maintenance of remission in patients UC moderate severity in clinical practice. This study also showed the importance of long-term use (at least 12 months) drugs 5-ASA to maintain remission and reduce the risk of disease recurrence.

Keywords: Asacol, ulcerative colitis, mesalazine, Salofalc.

Список сокращений

- 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота.
- 6-МП – 6-меркаптопурин.
- 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.
- ГКС – глюкокортикостероиды.
- ОР – относительный риск.
- СОТК – слизистая оболочка толстой кишки.
- ФКП – фекальный кальпротектин.

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) является диффузным неспецифическим воспалительным заболеванием кишечника неизвестной этиологии, которое характеризуется наличием эрозий и язв в толстой кишке. Согласно зарубежным данным, заболеваемость ЯК составляет от 0,6 до 24,3 на 100 000 человек, распространенность достигает 505 на 100 000 человек [1]. Распространенность ЯК выше в

северных широтах и на Западе. Заболеваемость и распространенность ЯК в Азии ниже, однако увеличивается. Данные о распространенности ЯК в РФ ограничены. Европеиды страдают заболеванием чаще, чем представители негроидной и монголоидной рас. Пик заболеваемости отмечается между 20 и 30 годами жизни, а второй пик заболеваемости описан в возрасте 60–70 лет. Заболеваемость приблизительно одинакова у мужчин и женщин.

Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью заболевания, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК [2, 3]. Для поддержания ремиссии больной должен оставаться на противорецидивной терапии [4, 5]. Тем не менее у половины больных ЯК рецидивирует в течение первого года после установления диагноза, ремиссия в течение 3–7 лет сохраняется

лишь у ¼ больных, а ежегодные рецидивы наблюдаются у 1/5 из них. Только у половины больных после первой атаки ЯК ремиссия сохраняется на протяжении 5 лет. Примерно 20% больных переносят колэктомия в течение 10 лет, 30% – в течение 25 лет [6]. В среднем оперативные вмешательства при ЯК выполняются у 10–20% пациентов [3, 7, 8].

Традиционными препаратами первой линии при лечении легких и среднетяжелых форм заболевания для купирования острой атаки и индукции ремиссии, а также для поддержания ремиссии являются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) [9–11].

Лекарственная терапия ЯК включает индукцию ремиссии при активной стадии заболевания и поддержание ремиссии после завершения индукции. Настоящие руководства по лечению ЯК рекомендуют поддержание ремиссии препаратами: 5-АСК (пероральные препараты, клизмы, свечи), а также иммуномодуляторы (азатиоприн, 6-МП), введение инфликсимаба, ведолизумаба и подкожное введение адалимумаба, голимумаба. Поддерживающая схема лечения инфликсимабом, ведолизумабом, голимумабом и адалимумабом рекомендована только в случаях, когда достигнута ремиссия после индукционного курса введения препаратов [12].

В качестве препаратов первой линии для лечения ЯК легкого и среднетяжелого течения одобрены и широко используются следующие препараты 5-АСК: таблетки Сульфасалазин (салазосульфапиридин), одобренные для клинического применения в 1969 г., таблетки Салофальк, таблетки Пентаса, одобренные в 1996 г., а также таблетки Асакол, получившие одобрение в 2009 г. После достижения ремиссии с применением препаратов 5-АСК рекомендовано продолжать их прием для поддержания ремиссии. Многочисленными исследованиями установлено, что препараты 5-АСК превосходят плацебо в качестве поддерживающей терапии ЯК [13]. Относительно доз 5-АСК для поддержания ремиссии в одном исследовании сообщалось, что длительное применение таких же дозировок препаратов, которые использовались для индукции ремиссии, приводит к поддержанию более долгосрочной ремиссии [14, 15], тогда как в другом исследовании было показано, что частота поддержания ремиссии и приверженность пациентов к терапии может различаться в зависимости от доз и частоты приема препаратов [16].

Асакол является эффективным препаратом 5-АСК для лечения ЯК. Недавнее многоцентровое исследование OPTIMUM, проведенное в Японии, продемонстрировало высокую эффективность препарата Асакол в терапии ЯК (в сравнительный анализ были включены препараты Пентаса и Салазопирин) [15]. Из 5 695 включенных пациентов пероральные препараты 5-АСК Пентаса в таблетках использовались у 3 023 человек (53,1%), Асакол – у 2 202 пациентов (38,7%), Салазопирин в таблетках – у 419 пациентов (7,4%), дженерики любого из этих препаратов – у 20 пациентов (0,4%), комбинация пероральных 5-АСК – у 28 пациентов (0,5%), и не указано данных у 3 пациентов (0,1%). Суточная доза препарата Пентаса составила от 250 до 6000 мг/сут, Асакола – от 400 до

4800 мг/сут и Салазопирин – от 500 до 8000 мг/сут. Таблетки Асакол чаще всего применялись в дозе 3600 мг/сут и в ремиссии, и в активной стадии (9 741 пациент в стадии ремиссии, 488 пациентов в активной стадии). При дальнейшем анализе дозировки и частоты было выяснено, что курс Асакола в дозе 3600 мг/сут осуществлялся в три приема (696 пациентов, 46,4%, в стадии ремиссии и 473 пациента, 67,3%, в активной стадии).

Частота поддержания ремиссии на 52-й неделе составила 81,9% для Пентасы, 78% – для Асакола и 77,6% – для Салазопирин, и в 3-й группе сравнения не было показано значимого различия между 3 группами ($p = 0,1425$). Частота поддержания ремиссии на 52-й неделе по дозировке и частоте не отличалась значимо между таблетками Пентаса 4000 мг/сут при двукратном приеме и Асаколом в дозе 3600 мг/сут при трехкратном приеме или между Пентасой 2000 мг/сут при однократном приеме и Асаколом 2400 мг/сут при трехкратном приеме.

Сравнение частоты поддержания ремиссии на 52-й неделе по протяженности поражения и клиническому течению также не выявило существенного различия между Пентасой 4000 мг/сут при двукратном приеме и Асаколом 3600 мг/сут при трехкратном или между Пентасой 2000 мг/сут однократно и Асаколом 2400 мг/сут три раза в сутки [15].

Отсутствие различия в частоте поддержания ремиссии при сравнении однократного приема Пентасы 2000 мг/сут и Асакола 2400 мг/сут при трехкратном приеме, а также между двукратным приемом Пентасы 4000 мг/сут и трехкратным приемом Асакола 3600 мг/сут подтверждает вышеизложенные данные [15].

Результаты данного исследования демонстрируют, что непрерывное применение рекомендуемых доз препаратов, которые успешно способствуют достижению ремиссии в течение 12 месяцев или дольше, может быть фактором снижения риска рецидива при лечении пероральными препаратами 5-АСК.

Цель работы: сравнить результаты применения пероральных препаратов 5-АСК (Асакол и Салофальк) для индукции и поддержания ремиссии у пациентов со среднетяжелым течением ЯК в реальной клинической практике. Мы также изучали факторы риска развития рецидива ЯК за период наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделе патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ мы провели сравнительный клинический анализ результатов лечения больных ЯК, получающих месалазины Асакол и Салофальк для системного и местного применения (микроклизмы, суппозитории, ректальная пена). Диагноз ЯК был подтвержден на основании диагностических критериев пересмотра 2017 г. [12].

Изучаемая популяция

При визите в центр в исследование включали пациентов в последовательном порядке, которые получали индукционную или поддерживающую терапию перораль-

ными препаратами 5-АСК (Асакол, Салофальк). Из исследования были исключены пациенты со следующими заболеваниями: тяжелый/фульминантный ЯК в активной стадии, пациенты, перенесшие тотальную/субтотальную колпроктэктомию, пациенты с злокачественными заболеваниями, беременные или пациенты, которые могут забеременеть с высокой вероятностью, и другие пациенты, которые не могли быть включены в исследование. На первом этапе в исследование было включено 94 пациента с ЯК. Однако не все пациенты были включены в аналитические группы по причине прогрессирования заболевания, необходимости назначения ГКС, оперативного вмешательства на первом этапе, к тому же, если в период наблюдения изменялось название пероральных препаратов 5-АСК, доза и частота приема препарата, пациент исключался из исследования.

Проанализировано было 69 больных ЯК, получающих препараты Салофальк (1-я группа) и Асакол (2-я группа) в дозе 4 г/сут. Возраст больных 1-й группы (n = 32) составил от 19 до 57 лет (Me – 36 лет). Возраст больных 2-й группы (n = 34) составил от 18 до 60 лет (Me – 39 лет).

Курильщиков в изученных группах больных было 15,6 и 8,1% соответственно.

Все пациенты обеих групп – 66 (100,0%), включенные в исследование, имели среднетяжелую степень заболевания согласно критериям Truelove-Witts:

- частота стула ≥ 4 раз в сутки;
- пульс ≤ 90 уд/мин;
- температура тела $\leq 37,5$ °C;
- уровень Hb ≥ 105 г/л;
- СОЭ ≤ 30 мм/ч;
- уровень С-реактивного белка не выше 30 мг/л.

При включении в исследование оценивались следующие демографические показатели пациентов: возраст, пол, рост, вес, год постановки диагноза, классификация по типу заболевания на основании распространенности поражения (тотальный колит, левосторонний колит, проктит), классификация по клиническому течению (первый эпизод, рецидивирующее заболевание, хроническое непрерывное течение), курение. По клиническому течению заболевание классифицировали следующим образом: только одна атака, рецидивирующее течение, при котором чередуются периоды ремиссии и обострения, хроническое непрерывное течение, при котором симптомы присутствуют более чем 6 месяцев от начала заболевания. Курение классифицировали следующим образом: не курит, курит, курил ранее. Пациенты с наличием осложнений любых заболеваний исключались из исследования. Пациенты, у которых в момент включения в исследование был диагностирован ЯК в стадии ремиссии, были также обследованы на предмет длительности ремиссии до включения в исследование.

Более подробно основные демографические и клинические характеристики больных ЯК обеих групп представлены в *таблицах 1 и 2*.

Лечебные мероприятия включали в себя назначение лекарственных препаратов (*табл. 1, 2*), психосоциальную поддержку и диетические рекомендации. Выбор вида

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики больных ЯК 1-й группы

Показатели	n (%)
Пол (м/ж)	18 (56,25%)/14 (43,75%)
Возраст (лет)	
<20	1 (3,1%)
20–30	8 (25,0%)
31–40	14 (43,7%)
41–50	6 (18,7%)
51–60	3 (9,4%)
61–70	0 (0,0%)
≥ 71	0 (0,0%)
Индекс массы тела	
<18,5	2 (6,2%)
18,5–<25,0	27 (84,6%)
$\geq 25,0$	3 (9,4%)
Курение	
Да	5 (15,6%)
Нет	22 (68,8%)
Курил ранее	5 (15,6%)
Длительность заболевания (годы)	
<5 лет	15 (46,9%)
≥ 5 лет	17 (53,1%)
Характер течения	
Хроническое непрерывное течение, n (%)	4 (12,5%)
Хроническое рецидивирующее течение, n (%)	28 (87,5%)
Распространенность поражения	
Проктит, n (%)	0 (0,0%)
Левосторонний колит, n (%)	11 (34,4%)
Тотальный колит, n (%)	21 (65,6%)
Обострение заболевания на момент включения в исследование	10 (31,25%)
Ремиссия заболевания на момент включения в исследование	22 (68,75%)
Длительность ремиссии до момента включения в исследование	
<12 месяцев	6 (18,75%)
12–24 месяца	22 (68,75%)
>24 месяцев	4 (12,5%)
Сопутствующая терапия	
Иммуносупрессоры	0 (0,0%)
Анти-ФНО- α	0 (0,0%)
Глюкокортикостероиды	5 (15,6%)
Антибактериальные препараты	8 (25,0%)
Пре- и пробиотики	25 (78,1%)
Топические стероиды	1 (3,1%)
Местные формы 5-АСК	32 (100%)

Таблица 2. Демографические и клинические характеристики больных ЯК 2-й группы

Показатели	n (%)
Пол (м/ж)	17 (50,0%)/17 (50,0%)
Возраст (лет)	
<20	2 (5,9%)
20–30	8 (23,5%)
31–40	14 (41,2%)
41–50	10 (29,4%)
51–60	3 (8,8%)
61–70	0 (0,0%)
≥71	0 (0,0%)
Индекс массы тела	
<18,5	2 (5,9%)
18,5–<25,0	29 (85,3%)
≥25,0	3 (8,8%)
Курение	
Да	3 (8,8%)
Нет	22 (64,7%)
Курил ранее	9 (26,5%)
Длительность заболевания (годы)	
<5 лет	16 (47,1%)
≥5 лет	18 (52,9%)
Характер течения	
Хроническое непрерывное течение, n (%)	6 (17,7%)
Хроническое рецидивирующее течение, n (%)	28 (82,3%)
Распространенность поражения	
Проктит, n (%)	0 (0,0%)
Левосторонний колит, n (%)	8 (23,5%)
Тотальный колит, n (%)	26 (76,5%)
Обострение заболевания на момент включения в исследование	9 (32,3%)
Ремиссия заболевания на момент включения в исследование	25 (76,5%)
Длительность ремиссии до момента включения в исследование	
<12 месяцев	8 (26,5%)
12–24 месяца	23 (67,6%)
>24 месяцев	3 (8,8%)
Сопутствующая терапия	
Иммуносупрессоры	0 (0,0%)
Анти-ФНО-α	0 (0,0%)
Глюкокортикостероиды	8 (26,5%)
Антибактериальные препараты	11 (32,3%)
Пре- и пробиотики	23 (67,6%)
Топические стероиды	0 (0,0%)
Местные формы 5-АСК	34 (100%)

консервативного лечения определялся тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК. Целью терапии является достижение и поддержание ремиссии, профилактика осложнений ЯК, предупреждение хирургических операций при прогрессировании процесса и развития опасных для жизни осложнений [12].

Наблюдение и оценка пациентов

За весь период наблюдения эффективность достижения и поддержания ремиссии оценивалась при включении в исследование на 12, 26 и 52-й неделе. Пациентов, которых наблюдали более чем 52 недели, включали в анализ оценки. Исходные и средние значения лабораторных и клинических показателей обеих групп пациентов представлены в *таблицах 3–6*.

Эффективность терапии оценивали по индексу Мейо (клинико-эндоскопическому), учитывающему частоту стула, наличие крови в стуле, оценку общего состояния, по лейкограмме, уровню гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ, общего белка, С-РБ, сывороточного железа, фекального кальпротектина (ФКП) с интервалом 12, 26 и 52 недели, по наличию ответа на терапию месалазинами через 2 недели, потребности в ГКС, частоте рецидива заболевания в течение 52 недель (*табл. 7*) [17].

Если за период наблюдения изменялось назначение пероральных препаратов 5-АСК, название, доза и частота приема препарата, а также причина коррекции терапии обязательно указывались в документации и пациент выбывал из исследования. Если стадия заболевания или назначение перорального 5-АСК изменялись с момента включения в исследование до 26-й недели, то изменения регистрировались при оценке на 26-й неделе в медицинской карте пациента, а изменения, возникшие после 26-й недели, регистрировались при оценке на 52-й неделе.

Конечные точки исследования

Первичные конечные точки в данном исследовании – клинический ответ на проводимую терапию, снижение уровня основных показателей активности воспалительного процесса (С-РБ, СОЭ, ФКП), позволяющие продолжить терапию препаратами 5-АСК.

Вторичные конечные точки – количество пациентов, у которых сохранялась ремиссия за период наблюдения, включая 52-ю неделю (частота поддержания ремиссии). Частота поддержания ремиссии вычислялась по сумме количества пациентов с ЯК в стадии ремиссии при включении в исследование и сохраняющих ремиссию во время всего периода наблюдения. Число рецидивов – количество рецидивов в год от момента включения пациентов в ремиссии или при включении в исследование пациентов с активной стадией заболевания от первой ремиссии после индукции. Длительность поддержания ремиссии – количество дней от включения пациентов в ремиссии или от индукции ремиссии при активной стадии до первого рецидива или ухудшения самочувствия.

Таблица 3. Исходные клинические и лабораторные характеристики больных ЯК (1-я группа)

№/п	Индекс Мейо (клинико-эндоскопический), баллы	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Палочко-ядерные нейтрофилы, %	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	СО ₂ , мм/ч	Общий белок, г/л	СРБ, мг/л	Сывороточное железо, мкмоль/л	Фекальный кальпротектин, мкг/г
1	9	107	16	7	400	23	64	16,9	8	1880
2	7	106	15	8	450	24	70	10,2	2,8	1100
3	7	118	10	14	498	21	69	12,3	9,1	880
4	8	112	16	11	550	22	64	24,5	7,8	1800
5	8	110	14	10	543	26	58	26	1,6	1800
6	8	105	12	8	486	18	68	15,1	7,2	1050
7	7	114	13	6	390	16	68	8,9	11	980
8	7	106	15	8	450	24	70	10,2	2,8	1100
9	6	118	18	10	608	18	62	13,5	10,8	560
10	8	108	10	11	546	24	60	21,5	4,7	780
11	9	106	9	16	408	26	66	6,5	8,6	460
12	7	118	10	14	498	21	69	12,3	9,1	880
13	7	106	12	14	473	15	59	10,8	5,4	850
14	8	121	9	10	526	20	66	19,6	10	1060
15	6	102	16	9	384	12	64	8,4	8,4	1960
16	10	118	11	13	451	16	68	12,4	6,7	-
17	7	118	10	14	498	21	69	12,3	9,1	880
18	8	107	11	10	564	30	70	23,5	5,6	1800
19	8	118	8	6	448	21	68	19,8	11	1650
20	6	102	16	9	384	12	64	8,4	8,4	1960
21	10	118	11	13	451	16	68	12,4	6,7	750
22	7	112	14	8	516	18	58	20,2	11	540
23	8	103	10	10	428	21	70	16,6	10,8	1150
24	8	110	9	6	371	16	62	18,3	9,5	1860
25	9	106	13	10	469	14	58	7,8	5,3	1640
26	7	115	12	12	543	18	62	11,3	7,6	940
27	7	118	10	14	498	21	69	12,3	9,1	880
28	8	107	11	10	564	30	70	23,5	5,6	1800
29	8	118	8	6	448	21	68	19,8	11	1650
30	7	118	16	11	555	22	64	22,2	7,8	1800
31	10	105	12	8	486	18	68	15,5	7,2	1750
32	8	100	14	12	343	36	58	23,8	1,6	1800

Таблица 4. Средние значения основных показателей активности воспалительного процесса больных ЯК 1-й группы

Показатели	$M \pm \sigma^*$
Гемоглобин, г/л	110,9 ± 1,1
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	12,2 ± 0,4
Палочкоядерные нейтрофилы, %	10,3 ± 0,4
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	475,8 ± 11,6
СОЭ, мм/ч	20,6 ± 0,9
Общий белок, г/л	65,3 ± 0,7
СРБ, мг/л	15,5 ± 1,0
Сывороточное железо, мкмоль	7,5 ± 0,4
Фекальный кальпротектин, мкг/г	1273,1 ± 87,7
Индекс Мейо (клинико-эндоскопический) до начала терапии, баллы	7,75 ± 0,19

* Средняя ± ошибка.

Кроме этого, во время периода наблюдения также изучали факторы риска развития рецидива ЯК.

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли с использованием пакета прикладных программ Microsoft® Office Excel 2003; Statistica v. 6,0; Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz 1998. Для определения значимости различий между средними величинами при нормальном распределении совокупностей применялся t-критерий Стьюдента. При определении рисков рецидива ЯК по методике «заболеваемость» учитывали новые случаи исходов (рецидивов), возникших за время наблюдения в обеих группах больных.

В связи с тем, что согласно руководству по лечению ЯК рекомендуют различные режимы дозирования и приема пероральных препаратов 5-АСК для поддержания ремиссии у пациентов с ЯК, в данном исследовании мы использовали дозу, при которой была достигнута или поддерживалась ремиссия заболевания, а именно 4 г/сут месалазина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 66 (100%) пациентов обеих групп, включенных в наблюдательное исследование и ответивших на терапию месалазинами, на фоне приема 4 г месалазина (Асакол и Салофальк) в течение 12 недель отмечалась положительная динамика, характеризующаяся уменьшением частоты стула, наличия патологических примесей, поло-

жительной динамикой лабораторных показателей. Через 12 недель у больных 1-й группы, ответивших на терапию Салофальком, индекс Мейо в группе в среднем снизился с $7,75 \pm 0,19$ до $2,6 \pm 0,7$ балла. Клинико-эндоскопическая ремиссия достигнута у 15 (46,87%) пациентов. У больных ЯК 2-й группы через 12 недель индекс Мейо в среднем снизился с $7,7 \pm 0,18$ до $2,7 \pm 0,7$ балла. Клинико-эндоскопическая ремиссия достигнута у 19 (51,3%) пациентов. Динамика основных лабораторных показателей и ФКП представлена в *таблице 8*.

Через 26 недель у двух пациентов (6,25%) 1-й группы произошел рецидив заболевания, характеризующийся нарастанием диареи, появлением крови и слизи. В связи с прогрессирующим ухудшением состояния, продолжавшейся кровавой диареей, анемией, лейкоцитозом, повышением уровня СРБ, СОЭ и прокальцитонина, а также ФКП пациентам были назначены ГКС по схеме в соответствии с клиническими рекомендациями. Во 2-й группе рецидив заболевания произошел у одного пациента (2,9%).

Через 26 недель мы провели интегрированный анализ противорецидивной и поддерживающей терапии больных ЯК. Индекс Мейо в группе больных сохранялся в

СДЕЛАНО В ШВЕЙЦАРИИ

АСАКОЛ®
МЕСАЛАЗИН
ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННАЯ ДОСТАВКА

Реклама

АСАКОЛ®
Месалазин

Устранение воспаления и быстрое заживление слизистой оболочки у пациентов с язвенным колитом и Болезнью Крона.

TILLOTTS PHARMA GI-health is our passion™ PharmUnion BSV development

Таблица 5. Исходные клинические и лабораторные характеристики больных ЯК (2-я группа)

№/п	Индекс Мейо (клинико-эндоскопический), баллы	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Палочко-ядерные нейтрофилы, %	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	СОЭ, мм/ч	Общий белок, г/л	СРБ, мг/л	Сывороточное железо, мкмоль/л	Фекальный кальпротектин, мкг/г
1	7	114	13	6	390	16	68	8,9	11	980
2	7	106	15	8	450	24	70	10,2	2,8	1100
3	6	118	18	10	608	18	62	13,5	10,8	-
4	8	108	10	11	546	24	60	21,5	4,7	780
5	9	106	9	16	408	26	66	6,5	8,6	460
6	7	118	10	14	498	21	69	12,3	9,1	880
7	8	107	11	10	564	30	70	23,5	5,6	1800
8	8	118	8	6	448	21	68	19,8	11	1650
9	9	104	15	8	402	19	67	12,6	9,3	960
10	7	106	12	14	473	15	59	10,8	5,4	850
11	8	121	9	10	526	20	66	19,6	10	1060
12	6	102	16	9	384	12	64	8,4	8,4	1960
13	10	118	11	13	451	16	68	12,4	6,7	-
14	7	112	14	8	516	18	58	20,2	11	540
15	8	103	10	10	428	21	70	16,6	10,8	1150
16	8	110	9	6	371	16	62	18,3	9,5	1860
17	9	106	13	10	469	14	58	7,8	5,3	1640
18	7	115	12	12	543	18	62	11,3	7,6	940
19	10	120	16	15	398	14	68	8,9	9,4	1100
20	8	118	10	13	450	18	64	10,2	6,9	560
21	8	113	14	10	550	22	66	13,5	11	780
22	6	110	18	6	479	18	59	21,4	10,1	550
23	9	100	12	12	469	26	67	12,4	9,4	1800
24	7	102	9	16	428	16	68	19,7	7,8	1610
25	10	114	12	9	473	24	70	11,8	9,1	1500
26	6	111	16	11	564	21	69	8,9	10,1	860
27	8	104	11	14	408	19	66	16,7	11	970
28	8	106	15	15	546	23	60	18,5	9,3	1100
29	7	118	9	9	608	15	62	13,4	6,2	540
30	8	121	10	16	450	16	70	16,3	5,4	780
31	9	114	14	13	390	21	68	18,1	8,7	960
32	8	105	12	8	486	18	68	15,1	7,2	1050
33	8	110	14	10	543	26	58	26	1,6	1800
34	8	124	10	11	398	16	66	13,6	11	-

Таблица 6. Средние значения основных показателей активности воспалительного процесса больных ЯК 2-й группы

Показатели	$M \pm \sigma^*$
Гемоглобин, г/л	111,35 ± 1,1
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	12,5 ± 0,46
Палочкоядерные нейтрофилы, %	10,6 ± 0,49
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	470,7 ± 11,4
СОЭ, мм/ч	19,45 ± 0,7
Общий белок, г/л	65,3 ± 0,65
СРБ, мг/л	14,35 ± 0,8
Сывороточное железо, мкмоль	8,28 ± 0,43
Фекальный кальпротектин, мкг/г	1056,8 ± 72,14
Индекс Мейо (клинико-эндоскопический) до начала терапии, баллы	7,7 ± 0,18

* Средняя ± ошибка.

среднем на уровне 2,3–2,35 балла. Увеличилось количество больных с заживлением слизистой оболочки кишки до 19 пациентов с ЯК в 1-й и 2-й группе. Таким образом, клинико-эндоскопическая ремиссия достигнута у 59% больных ЯК в 1-й группе и 55,9% во 2-й. Основные клинико-лабораторные показатели в среднем оставались в пределах референсных значений (табл. 8).

Через 10–12 месяцев от начала терапии Салофальком рецидив заболевания произошел у двух больных (6,25%), достигших клинической ремиссии ЯК: индекс Мейо повысился до 10–12 баллов, частота стула до 8–12 раз в сутки с примесью крови, гемоглобин снизился до 90–100 г/л, лейкоцитоз – 13–19 $\times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 36–40 мм/ч, СРБ – 21–38 мг/л, сывороточное железо – 6–8 мкмоль/л, уровень ФКП составил > 1800 мкг/г. Больным назначена терапия ГКС в рекомендуемых дозах (табл. 9).

Во второй группе пациентов в период между 7 и 12 месяцами наблюдения рецидив произошел у 4 больных ЯК (11,7%), достигших клинической ремиссии ЯК. Индекс

Мейо повысился до 10–11 баллов, частота стула – до 8–12 раз в сутки с примесью крови, гемоглобин снизился до 88–101 г/л, лейкоцитоз – 16–22 $\times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 30–45 мм/ч, СРБ – 14–20 мг/л, уровень ФКП составил во всех случаях > 1800 мкг/г. Пациентам назначена терапия ГКС в рекомендуемых дозах, одному – терапия ГИБП (табл. 9).

Таким образом, через год от начала терапии Салофальком клиническая ремиссия сохранялась у 9 (28,1%) больных из 32, ответивших на терапию, клинико-эндоскопическая ремиссия – у 19 (59,4%) пациентов с ЯК, у 4 (12,5%) произошел рецидив в течение года наблюдения. Во второй группе больных ЯК, получавших Асакол, клиническая ремиссия сохранялась у 9 (26,5%) больных из 29, ответивших на терапию, клинико-эндоскопическая ремиссия – у 20 (59,8%) пациентов с ЯК, у 5 (14,7%) произошел рецидив в течение года наблюдения.

Ito и др. сообщали о поддержании ремиссии в течение 1 года у 76–80% пациентов, принимающих пероральные формы 5-АСК [19]. В нашем исследовании, которое было наблюдательным, частота поддержания ремиссии на 52-й неделе у пациентов, принимающих пероральные 5-АСК в дозе 4 г/сут, составила около 90%: 85,3% для Асакола, 87% для Салофалька. В сравнении групп не было показано значимого различия между ними ($p = 0,84$) (рис.).

Рисунок. Частота поддержания ремиссии в течение 52 недель

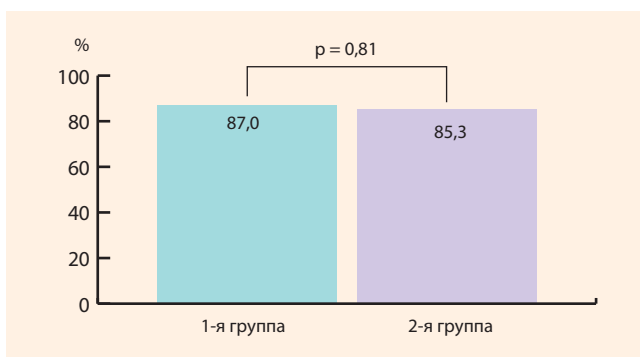


Таблица 7. Тяжесть атаки согласно индексу активности ЯК (индексу Мейо)

Значение индекса	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	На 1–2-й день, больше обычной	На 3–4-й день, больше обычной	На 5-й день, больше обычной
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма	Легкая ранимость (1 балл по шкале Schroeder *)	Умеренная ранимость (2 балла по шкале Schroeder)	Выраженная ранимость (3 балла по шкале Schroeder)
Общая оценка состояния врачом	Норма	Удовлетворительное состояние	Состояние средней тяжести	Тяжелое состояние

Среднетяжелая и тяжелая атака констатируются при значении индекса (сумма оценок по 4 параметрам) от 6 и выше.

* Используемая в индексе Мейо шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder применяется для оценки эндоскопической активности ЯК [18].

Таблица 8. Динамика клиничко-лабораторных показателей в группах больных ЯК через 12, 26 и 52 недели

№ п/п	Показатели	12 недель		26 недель		52 недели	
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
1	Индекс Мейо (клиничко-эндоскопический), баллы	2,6 ± 0,7	2,7 ± 0,7	2,3 ± 0,3	2,35 ± 0,7	2,3 ± 0,2	2,2 ± 0,3
2	Гемоглобин, г/л	120 ± 7,5	118 ± 6,1	122 ± 7,4	130 ± 9,5	121 ± 6,6	124 ± 7,1
3	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,3 ± 0,3	6,9 ± 0,4	7,1 ± 0,3	6,8 ± 0,6	8,1 ± 0,9	7,9 ± 0,8
4	Палочкоядерные нейтрофилы, %	4 ± 0,2	5 ± 0,6	7 ± 0,2	7 ± 0,3	6 ± 0,2	6 ± 0,6
5	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	300 ± 14,7	280 ± 12,1	340 ± 18,8	310 ± 12,3	270 ± 9,3	290 ± 10,0
6	СОЭ, мм/ч	11 ± 0,7	10 ± 0,6	12 ± 0,3	11 ± 0,9	9 ± 0,9	10 ± 0,7
7	Общий белок, г/л	68 ± 1,5	70 ± 1,9	66 ± 1,7	69 ± 1,8	67 ± 1,1	66 ± 1,8
8	СРБ, мг/л	7,7 ± 0,9	8,0 ± 0,5	8,4 ± 0,6	9,0 ± 0,8	6,0 ± 0,7	6,1 ± 0,9
9	Сывороточное железо, мкмоль/л	9,7 ± 2,1	10,1 ± 2,3	12,0 ± 3,1	12,7 ± 2,7	12,4 ± 2,1	13,3 ± 2,9
10	Фекальный кальпротектин, мкг/г	580 ± 88,1	530 ± 86,3	260 ± 33,4	280 ± 40,7	110 ± 20,1	120 ± 28,6

ЧАСТОТА РЕМИССИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРЕПАРАТОВ, ДОЗИРОВОК, ЧАСТОТЫ, ПРОТЯЖЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

Частота поддержания ремиссии на 52-й неделе по частоте не отличалась значимо между Асаколом в таблетках 4000 мг/сут при двукратном приеме и Салофальком в дозе 4000 мг/сут при четырехкратном приеме или между Асаколом 4000 мг/сут при четырехкратном приеме и Салофальком 4000 мг/сут при двукратном приеме, а также в зависимости от применения сопутствующих препаратов.

Сравнение частоты поддержания ремиссии на 52-й неделе по протяженности поражения и клиническому течению также не выявило существенного различия между Асаколом 4000 мг/сут и Салофальком 4000 мг/сут.

Число пациентов в активной стадии при включении в исследование, которые достигли ремиссии в результате индукционной терапии, и число пациентов в стадии ремиссии при включении в исследование, которые имели рецидив за время периода наблюдения и затем достигли ремиссии в результате индукционной терапии, составило 57 (86,3%) человек.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЦИДИВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Согласно литературным данным, наиболее высокий риск рецидива ЯК имеют пациенты, у которых длительность ремиссии до включения в исследование составляет 12 месяцев и менее, а также пациенты с ЯК с тотальным поражением [15]. Аналогичные данные получены и в нашем исследовании. Из четырех пациентов 1-й группы, у которых произошел рецидив ЯК в течение 52 недель, в трех случаях (75,0%) это были больные с длительностью ремиссии менее года ($OR = 13,0$ [95% ДИ 1,62–104,2], $p = 0,016$). Во 2-й группе в 100% случаев рецидив также произошел среди пациентов, находившихся в ремиссии 12 месяцев и менее ($p = 0,0001$). И наоборот, значительно более длительное поддержание ремиссии было отмечено у пациентов с предшествующей сохраняющейся ремиссией от 12 до ≥ 24 месяцев. Следует отметить, что 66,7% ($n = 6$) пациентов с рецидивом ЯК, произошедшим в течение 52 недель наблюдения, имели тотальное поражение ($OR = 0,62$ [95% ДИ 0,17–2,19], $p = 0,74$) и 88,9% ($n = 7$) не достигли полного заживления СОТК, т. е. клиничко-эндоскопической ремиссии ($OR = 7,58$ [95% ДИ 1,75–32,95], $p = 0,004$).

Таблица 9. Частота рецидивов в группах пациентов, получающих препараты 5-АСК в течение 12, 26 и 52 недель

	1-я группа		2-я группа		ОР	95% ДИ	p
	Ремиссия/п, %	Рецидив/п, %	Ремиссия/п, %	Рецидив/п, %			
12 недель	32/100,0%	0/0,0%	34/100,0%	0/0,0%	-	-	-
26 недель	30/93,75%	2/6,25%	33/97,1%	1/2,9%	0,97	0,87–1,07	0,6
52 недели	28/87,5%	4/12,5%	29/85,3%	5/14,7%	1,03	0,85–1,24	0,54

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ПРИЕМУ ПРЕПАРАТОВ


Приверженность пациента к приему пероральных препаратов 5-АСК оценивалась с использованием визуальной аналоговой шкалы-опросника по приверженности к приему пероральных препаратов. Полная приверженность к приему препарата в рекомендуемых дозах составила 93,75% (30/32) среди пациентов первой группы и 85,3% (29/34) среди пациентов второй группы при включении в исследование на 12-й неделе, что подтверждает чрезвычайно благоприятную приверженность пациентов. К 52-й неделе удовлетворительная приверженность к приему препаратов сохранялась и составила 87,5% (28/32) и 85,3% (29/34) соответственно. Приверженность к приему препаратов в зависимости от частоты в данном исследовании не изучалась. Однако следует отметить, что полученные результаты указывают на хорошую приверженность пациентов относительно рекомендуемой дозировки приема препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование показывает стабильно высокую приверженность пациентов к приему анализируемых препаратов и благоприятное влияние применения пероральных препаратов 5-АСК на поддержание ремиссии у

пациентов с ЯК среднетяжелого течения в реальной клинической практике. Это исследование также показало важность долгосрочного приема (по меньшей мере 12 месяцев) препаратов 5-АСК для поддержания ремиссии и для снижения риска рецидива заболевания. В работе было показано, что пациенты с ремиссией в течение 12 месяцев или дольше до включения в исследование имели более низкий риск рецидива, чем те, у которых ремиссия была менее 12 месяцев, а также еще раз продемонстрировано, что заживление СОТК в ближайшие сроки от начала противорецидивной терапии является благоприятным фактором течения ЯК.

Эффективность применения препаратов Асакол и Салофальк для системного применения в дозе 4 г/сут сопоставима по клиническому ответу на терапию, продолжительности ремиссии, частоте рецидивов заболевания в течение 12 месяцев наблюдения, а также частоте заживления СОТК.

Задачей нашего исследования было изучение результатов применения пероральных препаратов 5-АСК для поддержания ремиссии ЯК среднетяжелого течения в реальной клинической практике. Мы не изучали данные по безопасности препаратов и не анализировали приверженность к приему препаратов 5-АСК в зависимости от демографических и социальных факторов. Данной проблеме будет посвящено отдельное исследование. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2011, 140: 1785-94.
2. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. *Фарматека*, 2013, 2: 42-46.
3. Халиф И.Л. Лечебная тактика при язвенном колите. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2006, 16(3): 58-62.
4. Халиф И.Л. Принципы лечения язвенного колита (рекомендации российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника). *Колопроктология*, 2006, 2: 31-33.
5. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2012, 6: 991-1030. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002.
6. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*, 1994, 107: 3-11.
7. Michelassi F, Fichera A, Kirshner JB (Ed.). *Inflammatory Bowel Disease*. 5-th ed. Philadelphia, 2000: 616-626.
8. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008. 400 с.
9. Travis SP, Stange EF, Lemann M et al: European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohns Colitis*, 2008, 2: 24-62.
10. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106: 601-16.
11. Ham M, Moss AC. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2012, 5: 113-23.
12. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. [и др.]. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2017, 1(59): 6-30.
13. Wang Y, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-Aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 9: CD000544.
14. Kruijs W, Jonaitis L, Pokrotnieks J, Mikhailova TL, Horynski M, Bätovský M, et al. 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: 313-22.
15. Masakazu Nagahori, Shuji Kochi, Hiroyuki Hanai, Takayuki Yamamoto, Shiro Nakamura, Soji Omuro, Mamoru Watanabe, Toshifumi Hibi. Real life results in using 5-ASA for maintaining mild to moderate UC patients in Japan, a multicenter study, OPTIMUM Study. *BMC Gastroenterol*, 2017 Apr 4, 17(1): 47. doi: 10.1186/s12876-017-0604-y.
16. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, Mross M, Vinter-Jensen L, Börner N, et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7: 762-9.
17. D'Haens G, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2007, 132 (2): 763-86.
18. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*, 1987, 317(26): 1625-9.
19. Ito H, Iida M, Matsumoto T, Suzuki Y, Aida Y, Yoshida T, et al. Direct comparison of two different mesalamine formulations for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16: 1575-82.