

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ 5-АМИНОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА В РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ДОЗИРОВАНИЯ

Препараты 5-АСК являются основой лечения язвенного колита. На сегодняшний день на рынке препаратов 5-АСК, доступных для лечения язвенного колита, существует много лекарственных форм, отличающихся оболочкой, способом доставки активного вещества и режимами дозирования препарата. Целью настоящего обзора является сравнение данных форм по основным параметрам: эффективности, безопасности и приверженности к лечению.

Ключевые слова: язвенный колит, 5-аминосалициловая кислота, режим дозирования, месалазин.

M.V. SHAPINA, PhD in medicine, I.L. KHALIF, MD, Prof.

State scientific center of Coloproctology them. A. N. Redheads Ministry Of Health Of Russia, Moscow

USE OF 5-AMINOSALICYLIC ACID FOR TREATMENT OF ULCERATIVE COLITIS IN DIFFERENT DOSAGE MODES

Preparations of 5-ASA are the first line treatment of ulcerative colitis (UC). Today, in the market of drugs 5-ASA available for the treatment of UC, there are many dosage forms, varying in the coating, method of delivery of active substance and dosing regimens of the drug. The aim of this review is to compare these dosage forms by the main parameters: efficiency, safety and adherence to treatment.

Keywords: ulcerative colitis, 5-aminosalicylic acid, dosage regimen, mesalazine.

ПРЕПАРАТЫ 5-АСК В ИСТОРИЧЕСКОЙ ПЕРСПЕКТИВЕ

В исторической перспективе попытки лечения воспалительных заболеваний кишечника предпринимались достаточно давно. Но эра успешного лечения язвенного колита (ЯК) началась после появления сульфасалазина, разработанного Наной Шварц в 1942 г. [1]. Сульфасалазин состоит из 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), связанной с сульфапиридином через диазо-связь. Эта связь легко расщепляется бактериальными азоредуктазами в толстой кишке с получением двух компонентов [2]. Было установлено, что месалазин является терапевтически активным компонентом, тогда как сульфапиридин, который в основном всасывается в кровь, считается функционирующим исключительно как молекула-носитель [3–5].

Назначение пациентам 5-АСК без специальной оболочки или несвязанной с молекулой-носителем показало, что месалазин легко абсорбируется в верхних отделах тонкой кишки и не может достичь толстой кишки в терапевтических концентрациях [6–8]. Связь с молекулой сульфапиридина в значительной степени противостоит преждевременному всасыванию и, следовательно, может служить в качестве системы доставки, которая доставляет 5-АСК в пораженные участки толстой кишки [6]. Несмотря на то, что применение кортикостероидов оказывает более выраженный клинический эффект по сравнению с 5-АСК, применение гормональных препаратов ограничено по времени из-за развития тяжелых побочных эффектов [9, 10]. Именно эту проблему и смогло решить появле-

ние препаратов 5-АСК, которые доказали свою эффективность в клинических испытаниях не только для индукции ремиссии, но и, что более важно, для ее поддержания на протяжении длительного времени [11, 12].

Однако, несмотря на значительный прорыв в терапии ЯК, у порядка 30% пациентов, получавших сульфасалазин, отмечались такие нежелательные явления, как лейкопения с агранулоцитозом, токсико-аллергические кожные поражения, нарушение функции почек, панкреатит, бесплодие у мужчин и др. [13, 45]. Основной причиной большого числа нежелательных явлений была именно молекула сульфапиридина, токсичность которой уже была доказана ранее. При этом часть нежелательных явлений оказалась зависима от дозы препарата, что значительно ограничило терапевтические возможности [8, 15]. Более 10 лет исследований потребовалось на поиск и совершенствование альтернативных систем доставки 5-АСК.

Проблема токсичности была решена созданием препаратов 5-АСК без сульфапиридина в молекуле месалазина. Как и сульфасалазин, эти препараты плохо всасываются в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но легко метаболизируются кишечной флорой в нижних отделах кишечника [14]. Эффективность и безопасность препаратов 5-АСК были оценены в многочисленных клинических исследованиях, которые доказали клиническую эффективность и безопасность месалазина, несмотря на то, что ряд исследований не имел достаточной статистической мощности для окончательных выводов. Систематические обзоры показали, что пероральный

прием 5-АСК в дозах 2 г в день и выше более эффективен, чем плацебо [12, 16–18]. Таким образом, они не уступают сульфасалазину по эффективности, а возможно, и превосходят его, но лишены его побочных эффектов.

МНОГООБРАЗИЕ ФОРМ ПРЕПАРАТОВ 5-АСК

Существуют различные формы препаратов 5-АСК – для системной терапии (для перорального приема) и для местной терапии (препараты, которые непосредственно вводят в толстую кишку). Среди препаратов 5-АСК для местной терапии выделяют свечи (их действие распространяется только на прямую кишку), пену (для лечения воспаления в прямой и сигмовидной кишке) и микроклизмы (достигают левого изгиба ободочной кишки). Все препараты местной терапии назначают при поражении дистальных отделов толстой кишки или левостороннем поражении. Системная терапия препаратами 5-АСК проводится пациентам с распространенным поражением толстой кишки (первая линия терапии при тотальном и левостороннем ЯК, вторая линия терапии при проктите). В настоящее время существуют различные пероральные формы доставки месалазина в толстую кишку: замедленного (продолжительного) и немедленного (непродолжительного) высвобождения 5-АСК; покрытые кишечнорастворимой оболочкой и покрытые полупроницаемой мембраной (высвобождение 5-АСК по времени). Основная задача пероральных форм – доставить максимальное количество активного действующего вещества в воспаленные участки толстой кишки, т.к. ремиссия ЯК напрямую зависит от концентрации 5-АСК в слизистой оболочке толстой кишки (СОТК) (рис. 1) [14].

К непродолжительным формам 5-АСК относятся таблетки Салофальк, Асакол и Месакол. Во избежание потери месалазина в верхних отделах ЖКТ эти препараты покрыты кишечнорастворимой оболочкой, растворяющейся при различных уровнях pH. Таблетки препарата Салофальк покрыты оболочкой, состоящей из Eudragit L – смолы, которая растворяется при pH выше 6,0 [8, 19]. Оболочка препарата Асакол состоит из Eudragit S, смолы, которая растворяется при pH выше 7,0. В состав оболочки препарата Месакол входят как Eudragit S, так и Eudragit L [20].

Рисунок 1. Ремиссия ЯК прямо зависит от концентрации 5-АСК в СОТК [14]

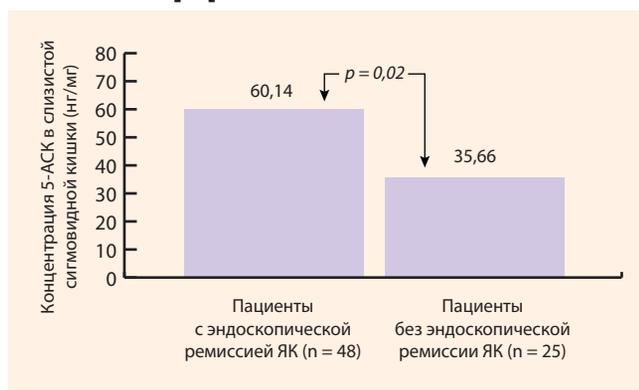
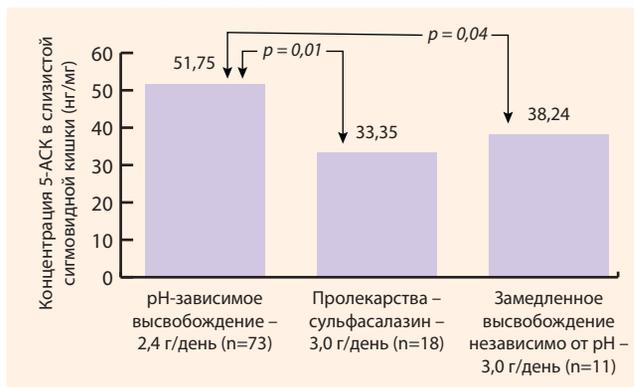


Рисунок 2. Препараты с pH-зависимым высвобождением обеспечивают наибольшую концентрацию 5-АСК в зоне воспаления при ЯК [14]



В поисках максимального терапевтического эффекта в просвете толстой кишки препараты месалазина непрерывно эволюционировали, появлялись новые лекарственные формы, обеспечивающие постоянный рост эффективности терапии ЯК [21]. Наиболее современными считаются формы продолжительного высвобождения месалазина. К ним относятся препараты Пентаса, таблетки и гранулы, Салофальк, гранулы, Мезавант, таблетки.

Пентаса состоит из микрогранул 5-АСК, на которые, после приема внутрь, распадаются как таблетки, так и гранулы препарата. Микрогранулы покрыты полупроницаемой мембраной из этилцеллюлозы, разработанной для контролируемого высвобождения, которое начинается в двенадцатиперстной кишке и продолжается до пораженных участков дистальных отделов кишечника [22–24]. Однако при раннем начале высвобождения 5-АСК в тонкой кишке повышается риск снижения ее концентрации в СОТК. Так, из-за раннего начала высвобождения около 30–50% принятой дозы Пентасы абсорбируется в тонкой кишке [23, 24]. Было доказано, что препараты pH-зависимого высвобождения обеспечивают более высокую концентрацию месалазина в слизистой оболочке толстой кишки по сравнению с другими формами 5-АСК (рис. 2) [14].

Поэтому альтернативой обычным формам месалазина является использование препаратов, способных обеспечить значимый уровень 5-АСК в дистальных отделах толстой кишки. Показана высокая эффективность новых форм месалазина – гранул 5-АСК и ММХ месалазина (Мезавант), которые превосходят обычные 5-АСК при дистальном ЯК [25].

Салофальк, гранулы, представляет собой препарат с замедленным высвобождением 5-АСК с оболочкой из Eudragit L. [8, 19]. В месалазине ММХ (препарат Мезавант) использована технология мультиматриксной системы (Multi Matrix System (MMX®) – зарегистрированная торговая марка Cosmo Technologies Limited) для того, чтобы замедлить высвобождение месалазина и обеспечить доставку активного действующего вещества в толстую кишку [26, 27]. В то время как другие пероральные пре-

параты 5-АСК выделяют месалазин в просвет толстой кишки, мультиматриксная система Мезаванта обладает эффектом адгезии, благодаря чему происходит «прилипание» 5-АСК к стенке толстой кишки, что позволяет создать высокую концентрацию месалазина в СОТК на всем протяжении толстой кишки, включая прямую (рис. 3) [21, 28].

Препараты 5-АСК являются базисной терапией, которая необходима всем пациентам с ЯК. Поскольку полное излечение больных ЯК достигается только путем удаления субстрата заболевания (колпроктэктомии), при достижении ремиссии неоперированный больной должен оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии, основу которой, как правило, составляют 5-АСК [19, 29]. Данные препараты используются как для индукции, так и для поддержания ремиссии [19, 29].

ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ ЯК

Целью терапии ЯК является достижение и поддержание бесстероидной ремиссии (прекращение приема ГКС в течение 12 недель после начала терапии), профилактики осложнений ЯК, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса, а также развитии опасных для жизни осложнений – своевременное назначение хирургического лечения [29].

Согласно Европейскому консенсусу ЕССО и Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению язвенного колита, показаниями к назначению системной терапии препаратами 5-АСК является левостороннее или тотальное поражение толстой кишки легкой и средней тяжести. Для индукции ремиссии назначают 2,4–4,8 г месалазина (в зависимости от эндоскопической активности) в день перорально в сочетании с местной терапией препаратами 5-АСК или местным применением глюкокортикостероидов в течение не менее 37–45 дней согласно консенсусу ЕССО. Российские эксперты рекомендуют продолжить терапию до 6–8 недель при достижении положительного ответа через 2 недели [25, 29].

Целью лечения при этом является достижение клинико-эндоскопической ремиссии ЯК [25, 29]. Переходить на поддерживающую терапию следует после достижения эндоскопической ремиссии, которую необходимо контролировать (рис. 4). В ходе ведения больного возможна неинвазивная оценка заживления слизистой оболочки (эндоскопической ремиссии, адекватности поддерживающей терапии) – исследование концентрации фекального кальпротектина с периодичностью не реже 1 раза в 3 месяца.

ПОДДЕРЖАНИЕ РЕМИССИИ ЯК

Препараты 5-АСК являются первой линией поддерживающей терапии у пациентов, ответивших на месалазин или стероиды (внутри или ректально).

Пациентам, достигшим ремиссии язвенного колита на фоне терапии препаратами 5-АСК, пероральная доза препарата, после получения клинического ответа, может быть уменьшена до поддерживающей дозы $\geq 2,0$ г в день. При ректальном введении – 3 г в неделю в разделенных дозах [25]. Согласно Российским клиническим рекомендациям, для поддерживающей терапии месалазин (5-АСК) назначается перорально 1,2–2,4 г в сутки. Дополнительно рекомендуется ректальное введение месалазина 1–2 г три раза в неделю [29]. Однако дозы могут быть подобраны индивидуально, так как в некоторых случаях необходимы более высокие поддерживающие дозы 5-АСК.

В соответствии с Европейским консенсусом ЕССО, назначение дозировок пероральных 5-АСК менее 2,0 г в день для поддержания ремиссии нецелесообразно [25], даже если в инструкциях по медицинскому применению препаратов указаны меньшие дозировки 5-АСК. Назначение 5-АСК в дозах ниже рекомендованных или их самовольное снижение пациентом с большой долей вероятности могут вести к срыву клинической ремиссии.

Рисунок 3. Характеристики пролонгированного высвобождения месалазина – система MMX® (препарат Мезавант) [21, 28, 45]



Устойчивая к среде желудка полимерная оболочка начинает растворяться при $\text{pH} > 6,8$ в терминальных отделах подвздошной кишки

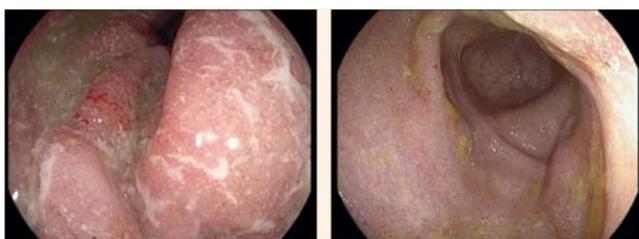


Гидрофильная матрица взаимодействует с кишечным содержимым и формирует вязкую гелеобразную массу, обеспечивая пролонгированное равномерное распределение 5-АСК на всем протяжении толстой кишки



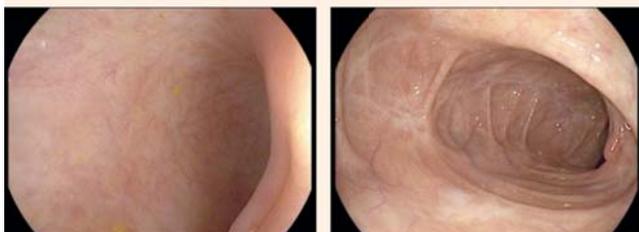
Липофильная матрица обеспечивает адгезию месалазина к слизистой оболочке кишечника, поддерживая высокую концентрацию 5-АСК на всем протяжении толстой кишки, включая прямую

Рисунок 4. Эндоскопическая картина ЯК



Эндоскопическая картина ЯК, умеренная степень активности воспалительного процесса

Эндоскопическая картина ЯК, минимальная степень активности воспалительного процесса



Эндоскопическая картина перенесенного ранее воспаления

Эндоскопическая ремиссия ЯК

Фотографии являются собственностью ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России

В случаях когда на фоне лечения препаратами 5-АСК в дозе 4,0–4,8 г в день достигнута ремиссия, а при переходе на поддерживающую терапию в более низких дозах возникает обострение заболевания, то рекомендовано проведение постоянной поддерживающей терапии препаратами 5-АСК в терапевтической дозе 4,0–4,8 г в день.

Препараты 5-АСК для поддержания ремиссии назначаются также тогда, когда ремиссия достигнута с помощью глюкокортикостероидов (ГКС). В данном случае препараты 5-АСК назначают на фоне снижения дозы систем-

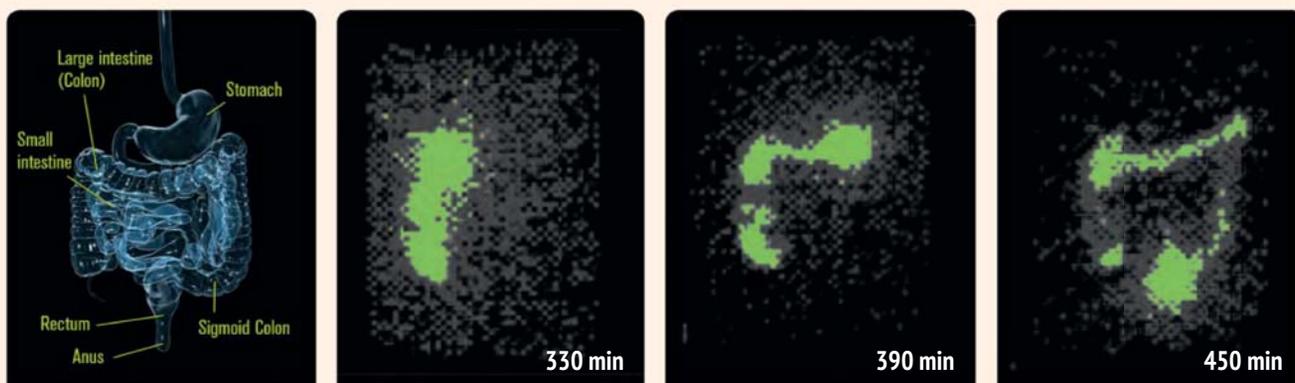
ных ГКС, когда их суточная доза достигает 40–45 мг, эквивалентных преднизолону. Следует особо отметить, что ГКС не могут применяться в качестве поддерживающей терапии, поэтому после 3 месяцев терапии следует отменить применение ГКС при сохранении базовой терапии 5-АСК [29].

Препараты 5-АСК назначают для ежедневного приема, распределяя суточную дозу на несколько приемов либо принимая однократно в день (как для препарата Мезавант с ММХ®-системой доставки месалазина [30]). Согласно современным рекомендациям, применение 5-АСК 1 раз в день предпочтительно для поддерживающей терапии у пациентов с ЯК [25].

Поддерживающую терапию левостороннего и тотального ЯК целесообразно проводить комбинацией пероральных и ректальных форм 5-АСК. В ряде случаев можно проводить монотерапию мультиматриксной формой месалазина (препарат Мезавант), при применении которой отмечается достаточная концентрация 5-АСК на всем протяжении толстой кишки, включая прямую (рис. 5). Доказано, что длительный непрерывный прием месалазина ММХ в качестве монотерапии сравним по клинической эффективности с применением комбинированной терапии (сочетание пероральных и ректальных форм 5-АСК) для лечения дистальных форм ЯК [21, 28]. У части пациентов при выраженном воспалении дистальных отделов может наблюдаться недостаточный ответ, поэтому для повышения концентрации 5-АСК в слизистой оболочке прямой кишки к данной пероральной форме следует добавить ректальную форму 5-АСК. При этом важно исключить, что сниженный ответ на монотерапию не был связан с неприверженностью терапии.

Пациенты с язвенным колитом должны получать постоянную поддерживающую терапию в течение всей своей жизни (в качестве альтернативы колпроктэктомии). При проведении адекватной противорецидивной терапии в течение 5 лет удается избежать обострений у половины пациентов, а в течение 10 лет – у 20% больных [29].

Рисунок 5. ММХ® обеспечивает равномерное распределение месалазина на всем протяжении толстой кишки [28]



Гамма-сцинтиграфия 1 таблетки Мезаванта 1,2 г

СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ДОЗИРОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ 5-АСК ДЛЯ ИНДУКЦИИ РЕМИССИИ

Эффективность

В двух исследованиях показаны результаты сравнения эффективности однократного и многократного режимов приема месалазина для индукции ремиссии ЯК [31, 32].

Согласно данным первого исследования, в которое были отобраны 380 пациентов с активным ЯК, 79,1% пациентов в группе однократного приема ($n = 191$) и 75,7% в группе трехкратного приема ($n = 189$) достигли клинической ремиссии ($p = 0,001$ для превосходства). Таким образом, прием 3 г месалазина 1 раз в день оказался столь же эффективным, как прием 1 г месалазина 3 раза в день для индукции ЯК. По причине более высокой приверженности при однократном режиме приема следует отдавать предпочтение ему.

По данным второго исследования, в котором пациенты ($n = 206$) были рандомизированы в 2 группы лечения месалазином (4 г в сутки, 8 недель), в режиме приема 1 раз в день или 2 раза в день, утром и вечером. Пациенты также получали ректальную форму месалазина 1 г в день на протяжении 4 недель. По результатам исследования была достигнута первичная конечная точка превосходства двукратного режима дозирования над однократным по достижении клинической и эндоскопической ремиссии на 8-й неделе (41,8% против 52,1% соответственно, 95% доверительный интервал, $p = 0,14$). Улучшение по шкале UC-DAI (92% против 79%; $p = 0,01$) и заживление слизистой (87,5% против 71,1%; $p = 0,007$) было выше в группе однократного приема, время достижения ремиссии значимо меньше (26 против 28 дней; $p = 0,04$).

Безопасность

Статистически значимой разницы в частоте побочных эффектов между однократным и традиционным дозированием не наблюдалось [31, 32].

СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ДОЗИРОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ 5-АСК ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ РЕМИССИИ

Эффективность

В трех исследованиях (на 1 871 пациенте) сообщалось об эффективности поддерживающего лечения с точки зрения количества пациентов, остающихся в клинической и эндоскопической ремиссии в течение шести месяцев [33–35]. Среди пациентов, получавших препарат однократно, у 19% пациентов отмечен рецидив заболевания в течение 6 месяцев терапии по сравнению с 18% пациентов, получавших препарат в стандартном режиме (ОШ 1,02, 95% ДИ от 0,85 до 1,23). При этом сравнении статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,76$, $I^2 = 0\%$). При сопоставлении подгрупп по форме препарата каких-либо различий в эффективности между однократным назначением и обычным дозированием не выявлено.

В восьми исследованиях (на 3 127 пациентах) показаны результаты поддержания клинической и эндоскопической ремиссии через 12 месяцев [26, 34, 36–41]. Статистически значимых отличий в показателях рецидивов через 12 месяцев не выявлено. В группах пациентов, получавших препарат один раз в день, доля пациентов с рецидивом составила 29%, тогда как в группе пациентов, получавших препарат в стандартном режиме дозирования, 31% (RR – 0,91, 95% ДИ от 0,82 до 1,01). При этом сравнении не было выявлено статистически значимых отличий ($p = 0,26$, $I^2 = 22\%$). Так как эффективность приема месалазина для поддержания ремиссии в однократном и многократном режиме приема не различается, следует отдавать предпочтение приему препарата 1 раз в день вследствие более высокой приверженности пациентов и, соответственно, лучших результатов терапии.

Безопасность

В шести исследованиях (на 2 714 пациентах) показана доля пациентов, которые отмечали, по крайней мере, одно нежелательное явление [26, 35, 37, 38, 40, 41].

В частоте нежелательных явлений статистически значимых отличий не получено. Приблизительно по 45% пациентов в группе однократного ежедневного приема препарата и в группе стандартного режима дозирования отмечали, по крайней мере, одно нежелательное явление (ОШ 1,00, 95% ДИ от 0,92 до 1,08). При этом сравнении статистически значимых отличий не получено ($p = 0,43$; $I^2 = 0\%$). В семи исследованиях (на 3 737 пациентов) показана доля пациентов, которые были выведены из исследований в связи с нежелательными явлениями [26, 34, 35, 37, 38, 40, 41]. Различия в группах с разным режимом дозирования препарата не зафиксированы.

Таблица. Режим дозирования пероральных форм 5-АСК

Препарат	Доза	Кратность приема при обострении ЯК	Кратность приема для поддерживающей терапии ЯК
Сульфасалазин (таб.)	500 мг	8 таблеток в сутки на 4 приема	4 таблетки в сутки на 4 приема
Месакол (таб.)	400 мг	10 таблеток в сутки на 3–4 приема	5 таблеток в сутки на 3–4 приема
Асакол (таб.)	400 мг 800 мг	10 таблеток в сутки на 3–4 приема 5 таблеток в сутки на 3–4 приема	5 таблеток в сутки на 3 приема 3 таблетки в сутки на 3 приема
Пентаса (таб.)	500 мг	8 таблеток в сутки на 2–4 приема	4 таблетки в сутки на 2–4 приема
Пентаса (гранулы)	1 г 2 г	4 пакетика в сутки на 2 приема 2 пакетика в сутки на 2 приема	2 пакетика в сутки на 2 приема 1 пакетик в сутки
Салофальк (таб.)	250 мг 500 мг	16 таблеток в сутки на 4 приема 8 таблеток в сутки на 4 приема	8 таблеток в сутки на 4 приема 4 таблетки в сутки на 4 приема
Салофальк (гранулы)	500 мг 1 г	8 пакетиков в сутки на 1–3 приема 4 пакетика в сутки на 1–3 приема	4 пакетика в сутки на 1–3 приема 2 пакетика в сутки на 1–2 приема
Мезавант (таб. ММХ)	1,2 г	4 таблетки 1 р/сут	2 таблетки 1 р/сут

*В пересчете на максимальные дозировки в соответствии с клиническими рекомендациями (4,0–4,8 г – для индукции ремиссии ЯК; 2,0–2,4 г – для поддержания ремиссии ЯК).

Наиболее распространенными побочными эффектами, отмеченными в исследованиях, были следующие: диспепсия, боль в животе, диарея, головная боль, назофарингит, воспаление верхних дыхательных путей, гастроэнтрит и ухудшение язвенного колита [26, 34, 37, 38, 41].

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ

Пациенты с ЯК сталкиваются с необходимостью приема большого количества препаратов в день. Многие пациенты не придерживаются стандартных режимов приема нескольких доз (два или три раза в день), что может привести к снижению эффективности и увеличению риска рецидива у пациентов в ремиссии и худшему долгосрочному прогнозу [31, 33, 36, 42]. Плохая приверженность к лечению может быть особенно выражена у пациентов в ремиссии, поскольку у пациентов отсутствуют постоянные симптомы, которые стимулируют их принимать лекарства. На приверженность пациентов с язвенным колитом к терапии влияют многие факторы: активность и продолжительность заболевания, стоимость лечения, страх нежелательных явлений, индивидуальные психосоциальные характеристики и взаимоотношения пациента и врача [36]. Несмотря на то что множественные факторы влияют на приверженность к лекарственной терапии у пациентов с ЯК, считается, что большое количество таблеток и схемы с несколькими приемами препарата в день являются основными опре-

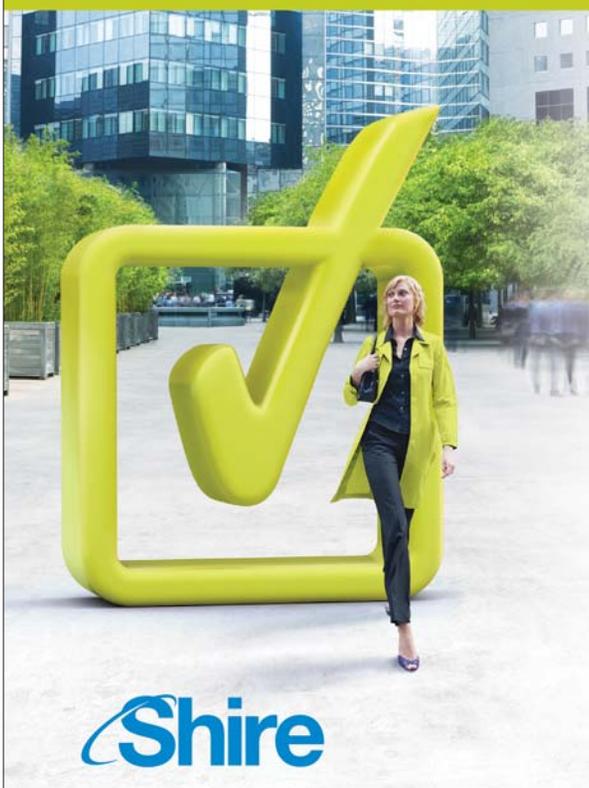
деляющими факторами недостаточной приверженности [36, 43]. Так, интернет-опрос, проведенный среди пациентов с ВЗК в США, с участием 1 595 пациентов с язвенным колитом, принимающих 5-АСК, показал, что 65% (944) пациентов признали, что они не привержены терапии. При этом 90% из них отметили в качестве основной причины несоблюдения режима приема – «просто забыл» принять препарат. Дополнительно были указаны причины – частый прием в день и большое количество таблеток, ректальное применение, неудобство приема. Обобщая данные опроса, следует заключить, что применение пероральных форм месалазина, принимаемых 1 раз в день, предпочтительно для пациентов [44]. Также в крупном открытом исследовании реальной клинической практики по результатам анализа данных около 2 тыс. пациентов с ЯК было подтверждено, что препарат Мезавант (месалазин ММХ) с режимом приема 1 раз в сутки показал наибольшую приверженность по сравнению с препаратами, принимаемыми два и более раза в сутки [46].

Таким образом, препараты месалазина, которые включают однократное ежедневное дозирование, могут улучшить приверженность и результаты лечения (табл.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление препаратов 5-АСК существенно изменило подход к лечению ЯК. Этот класс на протяжении 45 лет

ПРОСТОЙ ШАГ К СТОЙКОЙ РЕМИССИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА



ОДИН РАЗ В СУТКИ

МЕЗАВАНТ

месалазин ММХ 1200мг

таблетки пролонгированного действия



- ✓ **ММХ® СИСТЕМА ДОСТАВКИ МЕСАЛАЗИНА**
 Адгезия месалазина на всем протяжении толстой кишки, включая прямую^{1,2}
- ✓ **ДЛИТЕЛЬНАЯ РЕМИССИЯ**
 9 из 10 пациентов в ремиссии в течение года^{3,4}
- ✓ **УДОБНЫЙ ПРИЕМ 1 РАЗ В СУТКИ**
 2-4 таблетки однократно утром⁵

1. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. \ Фарматека. - № 2 – 2013. 2. Brunner M, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:395-402. 3. Tanjara S, et al. Adv Ther. 2007;24:826-840. 4. Kamm MA, et al. Gut. 2008;57:893-902. 5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мезавант от 25.01.2017. Регистрационное удостоверение: ЛП-001297 <http://www.grls.rosminzdrav.ru/>. ММХ® (мультиматричная система) – зарегистрированная торговая марка Cosmo Technologies Limited. 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота.

ООО «Шайер Биотех Рус», 125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д.16А, стр. 1, пом. 32. Телефон: +7 495 787 04 77, факс: +7 495 787 04 78 www.shire.com.
 Материал предназначен только для медицинских работников.



Реклама. С-APPROM/RUS/0124, дата разработки июль 2017 г.

остаётся базовой терапией данного заболевания как для индукции, так и для поддержания ремиссии. Месалазин характеризуется высокой эффективностью для лечения легких и среднетяжелых форм ЯК, а также хорошим профилем безопасности.

Так как неоперированные больные после достижения ремиссии должны оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии 5-АСК, важно

выбирать терапию, к которой пациенты будут привержены в течение длительного времени.

Появление новых форм месалазина, позволяющих повысить концентрацию 5-АСК в дистальных отделах толстой кишки и сократить режим дозирования до однократного в сутки, привело к повышению приверженности пациентов к лечению, что, в свою очередь, является прогнозом длительного поддержания ремиссии у пациентов с ЯК. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Svartz N. Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. A. Therapeutic Results in Rheumatic Polyarthritits. B. Therapeutic Results in Ulcerative Colitis. C. Toxic Manifestations in Treatment with Sulfanilamide Preparations. *Acta Med. Scand.*, 2009 Apr, 110(6): 577–598.
2. Peppercorn MA and Goldman P. The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1972 Jun, 181(3): 555–62.
3. Azad Khan AK, Piris J, and Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet (London, England)*, 1977 Oct, 2(8044): 892–5.
4. Klotz U, Maier K, Fischer C, and Heinkel K. Therapeutic efficacy of sulfasalazine and its metabolites in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.*, 1980 Dec, 303(26): 1499–502.
5. van Hees PA, Bakker JH, and van Tongeren JH. Effect of sulphapyridine, 5-aminosalicylic acid, and placebo in patients with idiopathic proctitis: a study to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Gut*, 1980 Jul, 21(7): 632–5.
6. Schröder H and Campbell DES. Absorption, metabolism, and excretion of salicylazosulfapyridine in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1972 Jul, 13(4): 539–551.
7. Haagen O Nielsen and Bondesen S. Kinetics of 5-aminosalicylic acid after jejunal instillation in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1983 Dec, 16(6): 738–40.
8. Myers B, Evans DN, Rhodes J, Evans BK, Hughes BR, Lee MG, Richens A, and Richards D. Metabolism and urinary excretion of 5-amino salicylic acid in healthy volunteers when given intravenously or released for absorption at different sites in the gastrointestinal tract. *Gut*, 1987 Feb, 28(2): 196–200.
9. Truelove SC and Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br. Med. J.*, 1955 Oct, 2(4947): 1041–8.
10. Truelove SC and Witts LJ. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. *Br. Med. J.*, 1959, 1(5119): 387–394.
11. Misiewicz JJ, Lennard-Jones JE, Connell AM. Controlled trial of sulfasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis. *Lancet*, 1965, 1: 185–8.
12. Sutherland L, May G, and Shaffer E. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med*, 1993, 118, 540–9.
13. Nielsen OH. Sulfasalazine intolerance. A retrospective survey of the reasons for discontinuing treatment with sulfasalazine in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1982 Apr, 17(3): 389–93.
14. D'Inca R. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol.*, 2013, 19(34): 5665.
15. Das KM, Eastwood MA, McManus JPA, and Sircus W. Adverse Reactions during Salicylazosulfapyridine Therapy and the Relation with Drug Metabolism and Acetylator Phenotype. *N. Engl. J. Med.*, 1973 Sep, 289(10): 491–495.
16. Sutherland LR and MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2006.
17. Sutherland LR, Roth DE, and Beck PL. Alternatives to Sulfasalazine: A Meta-analysis of 5-ASA in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Inflamm. Bowel Dis.*, 1997, 3(2): 65–78.
18. Feagan BG and MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2012.
19. Hardy JG, Healey JNC, and Reynolds JR. Evaluation of an enteric-coated delayed-release 5-aminosalicylic acid tablet in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007 Mar, 1(4): 273–280.
20. Dew MJ, Harries AD, Evans N, Evans BK, and Rhodes J. Maintenance of remission in ulcerative colitis with 5-amino salicylic acid in high doses by mouth. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 1983, 287(6384): 23–4.
21. Князев О.В., Беляков Н.И., Каграманова А.В., Фадеева Н.А. Эффективность терапии язвенного колита средней степени тяжести месалазином ММХ. *Терапия*, 2017, 1(11).
22. Rasmussen SN, Bondesen S, Hvidberg EF, Hansen SH, Binder V, Halskov S, and Flachs H. 5-aminosalicylic acid in a slow-release preparation: bioavailability, plasma level, and excretion in humans. *Gastroenterology*, 1982 Nov, 83(5): 1062–70.
23. Данные инструкции по медицинскому применению препарата Пентаса гранулы, пролонгированного действия для приема внутрь: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
24. Данные инструкции по медицинскому применению препарата Пентаса таблетки, пролонгированного действия: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
25. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F, and European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J. Crohns. Colitis*, 2017 Jul, 11(7): 769–784.
26. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, and Joseph R. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut*, 2008, 57(7): 893–902.
27. Maier K, Frühmorgen P, Bode JC, Heller T, von Gaisberg U, and Klotz U. Successful acute treatment of chronic inflammatory intestinal diseases with oral 5-aminosalicylic acid. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1985 Mar, 110(10): 363–8.
28. Brunner M, Assandri R, Kletter K, Tschurlovits M, Corrado ME, Villa R, Eichler HG, and Müller M. Gastrointestinal transit and 5-ASA release from a new mesalazine extended-release formulation. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2003 Feb, 17(3): 395–402.
29. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации и Ассоциации Колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Коллопроктология*, 2017, 1(59).
30. Данные инструкции по медицинскому применению препарата Мезавант таблетки пролонгированного действия, покрытые кишечнорастворимой оболочкой: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
31. Kruis W, Kiudelis G, Racz I, Gorelov IA, Pokrotnieks J, Horynski M, Batovsky M, Kykal J, Boehm S, Greinwald R, and Mueller R. 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): 235–240.
32. Flourin B, Haggie H, Tucat G, Maetz D, Hbuterne X, Kuuyenhoven JP, Tan TG, Pierik MJ, Masclee, O Dewit AAM, Probert CS, and Aoucheta D. Randomised clinical trial: Once- vs twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2013, 37(8): 767–775.
33. Kane S, Huo D, and Magnanti K. A pilot feasibility study of once daily versus conventional dosing mesalazine for maintenance of ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2003 May, 1(3): 170–3.
34. Sandborn WJ, Korzenik J, Lashner B, Leighton JA, Mahadevan U, Marion JF, Safdi M, Sninsky CA, Patel RM, Friedenberg KA, Dunnon P, Ramsey D, and Kane S. Once-daily dosing of delayed-release oral mesalazine (400-mg tablet) is as effective as twice-daily dosing for maintenance of remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2010 Apr, 138(4): 1286–96, 1296–3.
35. D'Haens G, Sandborn WJ, Barrett K, Hodgson I, and Streck P. Once-daily MMX(®) mesalazine for endoscopic maintenance of remission of ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2012 Jul, 107(7): 1064–77.
36. Kane S, Holderman W, Jacques P, and Miodek T. Once daily versus conventional dosing of pH-dependent mesalazine long-term to maintain quiescent ulcerative colitis: Preliminary results from a randomized trial. *Patient Prefer. Adherence*, 2008 Feb, 2: 253–8.
37. Bokemeyer B, Hommes D, Gill I, Broberg P, and Dignass A. Mesalazine in left-sided ulcerative colitis: efficacy analyses from the PODIUM trial on maintenance of remission and mucosal healing. *J. Crohns. Colitis*, 2012 May, 6(4): 476–82.
38. Prantera C, Kohn A, Campieri M, Caprilli R, Cottone M, Pallone F, Savarino V, Sturmiolo GC, Vecchi M, Ardia A, and Bellinva S. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX® with Asacol®. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2009 Nov, 30(9): 908–918.
39. Hawthorne AB, Stenson R, Gillespie D, Swarbrick ET, Dhar A, Kapur KC, Hood K, and Probert CSJ. One-year investigator-blind randomized multicenter trial comparing Asacol 2.4 g once daily with 800 mg three times daily for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2012 Oct, 18(10): 1885–93.
40. Kruis W, Jonaitis L, Pokrotnieks J, Mikhailova TL, Horynski M, Bätovsky M, Lozynsky YS, Zakharash Y, Rácz I, Kull K, Vcev A, Faszczuk M, Dilger K, Greinwald R, and Mueller R. 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 Feb, 33(3): 313–322.
41. Watanabe M, Hanai H, Nishino H, Yokoyama T, Terada T, and Suzuki Y. Comparison of QD and TID oral mesalazine for maintenance of remission in quiescent ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized multicenter study. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2013 Jul, 19(8): 1681–90.
42. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, and Hanauer SB. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalazine in quiescent ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001 Oct, 96(10): 2929–33.
43. Ediger JP, Walker JR, Graff L, Lix L, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L, Miller N, McPhail C, Deering K, and Bernstein CN. Predictors of medication adherence in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007 Jul, 102(7): 1417–26.
44. Loftus EV. A practical perspective on ulcerative colitis: patients' needs from aminosalicylate therapies. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2006 Dec, 12(12): 1107–13.
45. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. *Фарматека*. 2, 2013.
46. Lachaine J. et al. Medication adherence and persistence in the treatment of Canadian ulcerative colitis patients: analyses with the RAMQ database. *BMC Gastroenterology*. 2013. 13.