



С.И. Ситкин

Санкт-Петербургская государственная  
медицинская академия имени И.И. Мечникова

## Возможности повышения эффективности терапии и комплайенса у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника с помощью инновационных препаратов перорального месалазина\*

Месалазин, или 5-аминосалициловая кислота (5-АСК), является препаратом первой линии — золотым стандартом терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), таких как язвенный колит и болезнь Крона. Противовоспалительное действие препарата связывают с ингибированием липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты и, соответственно, с торможением синтеза и освобождения простагландинов и лейкотриенов, эффективным торможением образования цитокинов в слизистой оболочке кишечника, а также с его антиоксидантными свойствами. В последнее время большое значение уделяют участию месалазина в активации РРАР-γ-рецепторов, играющих ключевую роль в поддержании целостности слизистой оболочки кишечника, а восстановление барьерной функции кишечника, обеспечивающее достоверно меньшую концентрацию бактерий в слизистой оболочке кишечника (в 60 раз ниже, чем при терапии азатиоприном!) рассматривается как ведущий компонент механизма действия 5-АСК (А. Swidsinski и соавт., 2007). Исследования *in vitro* (J. Kaufman и соавт., 2009) также показали, что при добавлении в бактериальную среду месалазина в концентрации, сопоставимой с внутрипросветной концентрацией 5-АСК в дистальных отделах кишечника, отмечалось 4-кратное снижение бактериальной инвазии (в качестве модели микрофлоры кишечника использовалась *Salmo-*

*nella enterica serovar Typhimurium*). По результатам исследования авторы сделали вывод, что месалазин оказывает значимое влияние на экспрессию генов, ответственных за инвазивность, метаболизм и стрессоустойчивость бактерий. Стоит отметить, что антимикробные свойства препаратов 5-АСК, в том числе месалазина, в отношении различных бактериальных штаммов, например, таких как *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium botulinum* и *Clostridium tetani* защищены патентом США еще в 2001 году (US Patent 6326364: Use of 5-aminosalicylates as antimicrobial agents).

В связи с тем, что пероральный месалазин, по всей видимости, еще на долгие годы останется препаратом выбора при лечении воспалительных заболеваний кишечника, продолжительность его приема пациентом может исчисляться годами и даже десятилетиями, а распространенность воспалительного процесса при ВЗК может быть весьма обширной (от проктита и проктосигмоидита до тотального колита при язвенном колите и от терминального илеита до мультифокальных поражений желудочно-кишечного тракта при болезни Крона), наиболее передовые фармацевтические компании стараются максимально повысить как эффективность действия препаратов, совершенствуя способы доставки действующего вещества к пораженным отделам кишечника, так и комплайенс, снижая частоту (кратность) суточного приема препарата и предлагая более удобные для пациента лекарственные формы (например, гранулы).

\* Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2011. — № 1. — С. 2—5.

Набухающая оболочка, покрытая lubricантом (скользящим веществом) со вкусом ванили для облегчения проглатывания

Кишечнорастворимая защитная оболочка из эудрагита L обеспечивает pH-зависимое высвобождение активной субстанции, начинающееся в терминальном отделе подвздошной кишки и продолжающееся в нижележащих отделах кишечника. Начало растворения при pH  $\geq 6,0$ . Потеря действующего вещества до подвздошной кишки при этом минимальна

Месалазин (5-АСК)-содержащее ядро на основе полимерной матрицы обеспечивает длительное непрерывное выделение активной субстанции на всем протяжении толстой кишки, вплоть до прямой кишки

Большое количество гранул (3 г «Салофалька» = около 3500 гранул) обеспечивает равномерное и эффективное распределение активной субстанции и благодаря очень большой площади поверхности (3 г гранул = 100 см<sup>2</sup>) гарантирует эффект даже при ускоренном пассаже по кишечнику (при диарее)

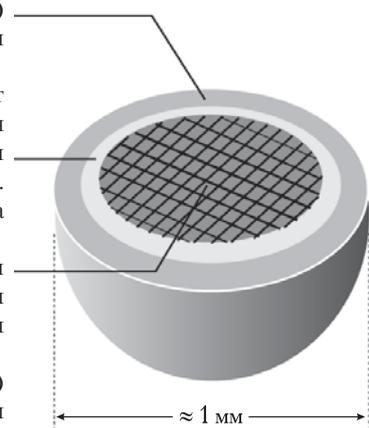


Рис. 1. Гранула «Салофалька»

Пионером в этом направлении является немецкая компания «Др. Фальк Фарма ГмбХ», разработавшая уникальную систему доставки месалазина на основе оригинальной полимерной матрицы, обеспечивающую длительное непрерывное высвобождение месалазина на всем протяжении толстой кишки (вплоть до прямой кишки). Эта инновационная запатентованная технология (патенты США 6551620 (2003 г.) и 7547451 (2009 г.)) легла в основу принципиально новой лекарственной формы — гранул «Салофалька» (рис. 1).

Гранулы «Салофалька» (в США зарегистрированы под торговым наименованием Apriso) сочетают pH-контролируемое высвобождение активной субстанции с длительным непрерывным выделением месалазина из матричного ядра. Высвобождение действующего вещества из

гранул «Салофалька» зависит от уровня pH (pH  $\geq 6,0$ ) и начинается в терминальном отделе подвздошной кишки. Особые галеновые свойства ядра на основе полимерной матрицы обеспечивают постепенное высвобождение активной субстанции на всем протяжении кишечника — вплоть до прямой кишки (P. Gibson и соавт., 2009). Выбор данного значения pH (6,0) вполне закономерен, поскольку, по результатам исследования J. Fallingborg и соавт. (1989) с использованием специальной радиотелеметрической капсулы с pH-датчиком, уровень внутрипросветного pH в 6,0 достигается в проксимальных отделах кишечника (в том числе в подвздошной кишке) у абсолютного большинства людей (90 %), в то время как уровень pH в 7,0 никогда не достигается у 25 % (!) лиц ни в одном отделе желудочно-кишечного тракта (рис. 2). Это осо-

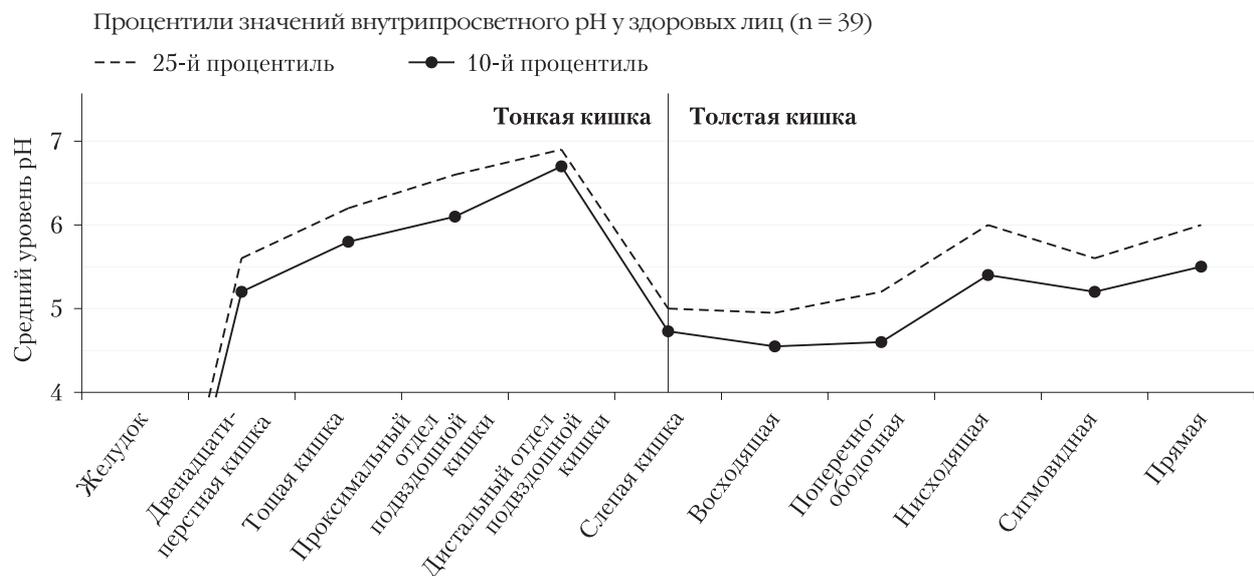


Рис. 2. Уровень внутрипросветного pH (J. Fallingborg и соавт., 1989)

бенно следует учитывать при назначении препаратов, высвобождающих месалазин при значениях  $pH \geq 7,0$  (например «Асакол», «Мезавант» и др.), поскольку у четверти пациентов они могут быть малоэффективны.

Гранулы сочетают хорошо проверенные свойства таблеток с преимуществами многоэлементной гранулированной лекарственной формы, такими как:

- более легкий прием, что актуально, например, в педиатрической практике;
- возможность назначения препарата вне зависимости от приема пищи: малый размер гранул (около 1 мм) обеспечивает беспрепятственный пассаж через желудок;
- возможность приема один раз в день;
- относительно быстрое и равномерное распределение гранул в кишечнике и контакт высвобождающегося действующего вещества с существенно большей (чем у таблетированных форм) площадью поверхности слизистой оболочки;
- высокая внутрипросветная концентрация месалазина на всем протяжении толстой кишки (вплоть до прямой кишки), что, например, позволяет в ряде случаев обойтись без применения ректальных лекарственных форм;
- существенно более низкий уровень препарата и его метаболитов в плазме.

Аналогичная технология используется и в так называемой многоматричной системе доставки (технология MMX, Cosmo Pharmaceuticals, Италия), используемой как в новых препаратах месалазина (Lialda/Mezavant), так и в других препаратах для лечения заболеваний кишечника, таких как комбинированный препарат масляной кислоты и инулина «Закофальк», невсасывающийся антибиотик Rifamycin SV MMX и др.

Преимущества гранул «Салофалька» подтверждены рандомизированными клиническими исследованиями. Так, на основании результатов 4 контролируемых рандомизированных исследований (W. Kruis и соавт., 2003; Y. Marakhouski и соавт., 2005; P. Gibson и соавт., 2006 и W. Kruis и соавт., 2009) было показано, что гранулы «Салофалька», обладая сопоставимо высокой эффективностью с таблетками «Салофалька» при левостороннем и тотальном колите (панколите), обеспечивают существенно более высокую частоту ремиссии и заживления слизистой оболочки у пациентов с дистальным язвенным колитом (проктосигмоидитом), чем таблетки в той же дозе (78 по сравнению с 55 %;  $p < 0,0001$  и 32 по сравнению с 15 %;  $p = 0,002$  соответственно) (P. Gibson и соавт., 2009; рис. 3). Это подтверждает тезис о том, что гранулированная лекарственная форма на основе полимерной матрицы позволяет обеспечить эффективную концентрацию месалазина в слизистой оболочке на всем протяжении кишечника, включая сигмовидную и прямую кишки.

Терапевтическая эффективность и безопасность однократного приема всей суточной дозы гранул «Салофалька» у пациентов с активным язвенным колитом была подтверждена в двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании с двойной маскировкой (W. Kruis и соавт., 2009). Однократный режим дозирования (3 г один раз в день) обеспечивал высокую частоту ремиссии (79–83 %) через 8 недель терапии, сопоставимую с частотой ремиссии при обычном 3-разовом режиме (76–78 %). При дистальном же поражении (проктосигмоидит) однократный прием суточной дозы гранул «Салофалька» достоверно превосходил

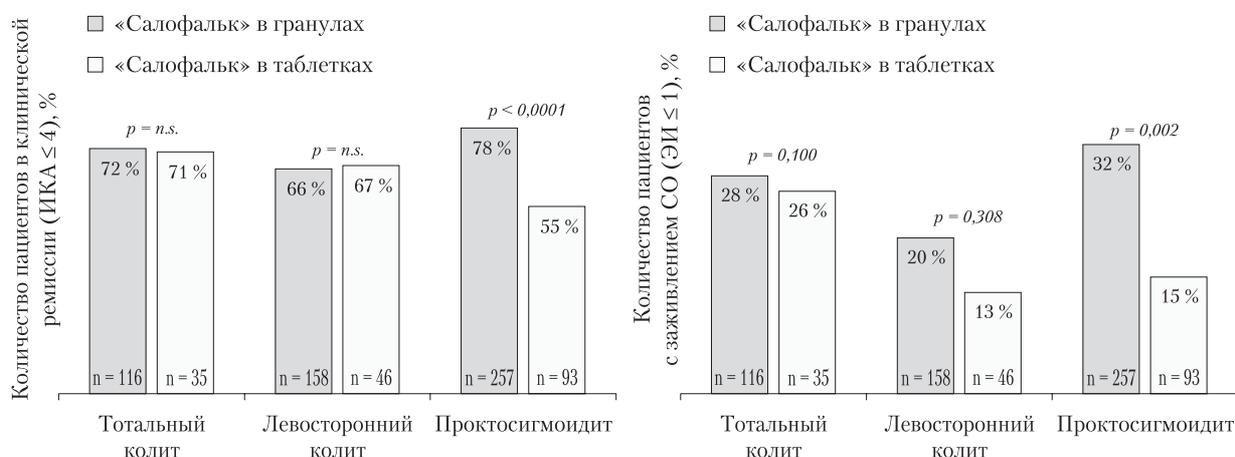


Рис. 3. Клиническая ремиссия и заживление слизистой оболочки (СО) через 8 недель терапии гранулами и таблетками «Салофалька» у 705 пациентов с активным язвенным колитом (P. Gibson и соавт., 2009)

по эффективности обычный прием (3 раза в день), обеспечивая частоту ремиссии через 8 недель в 86 % (по сравнению с 73 %;  $p = 0,0298$ ). При назначении препарата один раз в день симптомы также купировались быстрее (за 12 дней вместо 16) (рис. 4). По результатам исследования однократный режим обеспечивал и более высокие показатели комплаенса и приверженности больных лечению по сравнению с трехкратным приемом. При язвенном колите это крайне важно не только для успешного лечения активного воспаления, но и для более эффективного поддержания последующей ремиссии и профилактики колоректального рака. По данным автора, подавляющее большинство пациентов (80 %) предпочитали однократный прием суточной дозы препарата.

Применение гранул «Салофалька», назначаемых в дозе 1,5 г один раз в день для поддержа-

ния ремиссии при язвенном колите, обеспечивает отсутствие рецидивов в течение 6 месяцев у 79 % пациентов (S. Zakko и соавт., 2009; G.R. Lichtenstein и соавт., 2010). При этом уже через 1 месяц терапии вероятность оставаться в ремиссии при приеме гранул «Салофалька» была достоверно выше ( $p < 0,0001$ ; рис. 5). Повышение дозы «Салофалька» в гранулах до 3 г в день (один раз в день) обеспечивало отсутствие рецидивов у 75–86 % пациентов уже в течение года (W. Kruis и соавт., 2008, 2011). По результатам исследований гранулы «Салофалька» прекрасно переносились: побочные эффекты наблюдались даже реже, чем при приеме плацебо (59,4 по сравнению с 63,8 %). Стоит также подчеркнуть, что «Салофальк» в гранулах — единственный в мире гранулированный препарат месалазина (5-АСК), разрешенный к применению у детей (в возрасте 6 лет и старше).

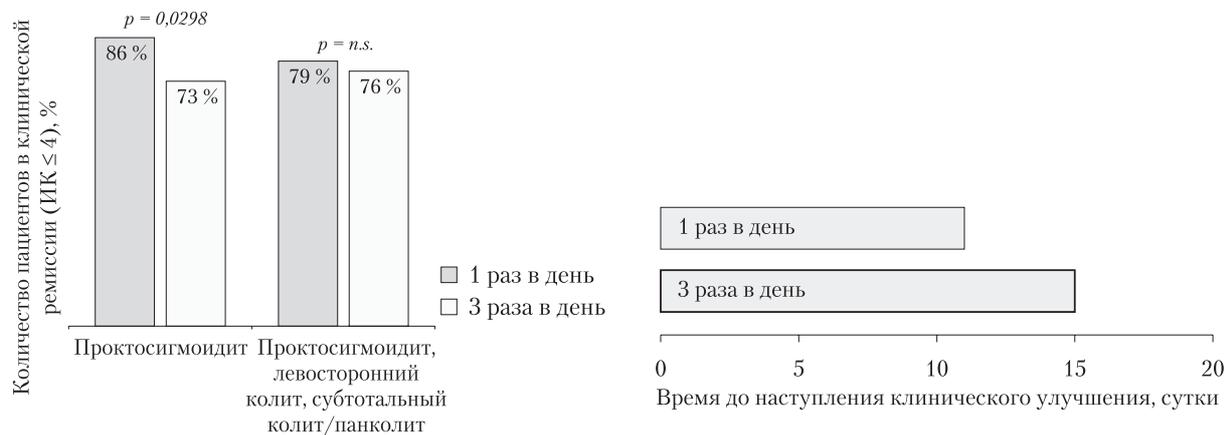


Рис. 4. Клиническая ремиссия через 8 недель терапии гранулами «Салофалька» в суточной дозе 3 г (1 раз в день и 3 раза в день) и среднее время до клинического улучшения (стул без примеси крови  $\leq 3$  раз в день) у 380 пациентов с активным язвенным колитом (W. Kruis и соавт., 2009)

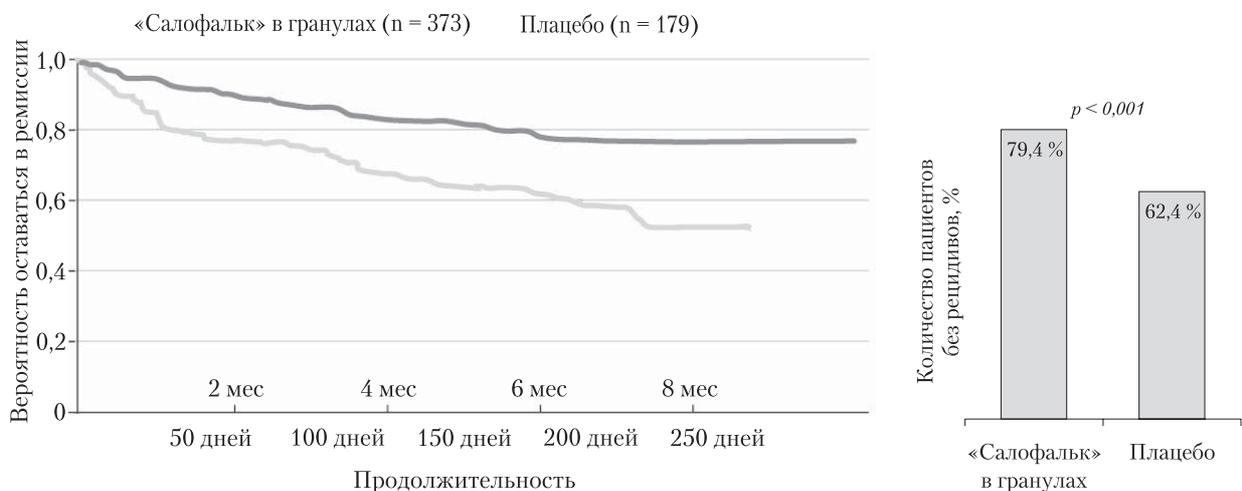


Рис. 5. Вероятность оставаться в ремиссии и % пациентов без рецидивов (через 6 месяцев) при приеме гранул «Салофалька» (один раз в день) и плацебо (S. Zakko и соавт., 2009)

В заключение следует отметить, что введение в клиническую практику принципиально новых лекарственных форм месалазина на основе полимерных матриц (с возможностью однократного приема суточной дозы), таких, например, как гранулы «Салофалька», может не только повысить эффективность стандартной терапии при воспалительных заболеваниях кишечника, позволив в

ряде случаев ограничить применение ректальных лекарственных форм, но и значительно улучшить показатели комплайенса и приверженности больных лечению. Последнее обстоятельство имеет немаловажное значение с учетом длительности терапии (иногда пожизненной) и повышенного риска развития колоректального рака у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Статья предоставлена представительством «Др. Фальк Фарма ГмбХ» в Украине

### Список литературы

- Gibson P, Kruis W, Greinwald R, Mueller R. A combined delayed and extended release formulation of mesalamine demonstrates better clinical outcome in distal, active ulcerative colitis than a solely delayed release formulation // *Gut*.— 2009.— 58 (suppl. II).— P. A-325 (P1092).
- Fallingborg J., Christensen L.A., Ingeman-Nielsen M. et al. pH-profile and regional transit times of the normal gut measured by a radiotelemetry device // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1989.— 3.— P. 605—613.
- Kaufman J., Griffiths T.A., Surette M.G. et al. Effects of mesalamine (5-aminosalicylic acid) on bacterial gene expression // *Inflamm. Bowel Dis.*— 2009.— 15 (7).— P. 985—996.
- Kruis W., Jonaitis L., Pokrotnieks J. et al. Once daily 3 g mesalamine is the optimal dose for maintaining clinical remission in ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized, controlled dose-ranging study // *Gastroenterology*.— 2008.— 134 (4, suppl. 1).— P. A-489 (T1124).
- Kruis W., Kiudelis G., Racz I. et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized, noninferiority trial // *Gut*.— 2009.— 58 (2).— P. 233—240.
- Lichtenstein G.R., Gordon G.L., Zakko S. et al. Clinical trial: once-daily mesalamine granules for maintenance of remission of ulcerative colitis — a 6-month placebo-controlled trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2010.— 32 (8).— P. 990—999.
- Swidsinski A., Loening-Baucke V., Bengmark S. et al. Azathioprine and mesalazine-induced effects on the mucosal flora in patients with IBD colitis // *Inflamm. Bowel Dis.*— 2007.— 13 (1).— P. 51—56.
- 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.— 136 (suppl. 1).— P. T1202.