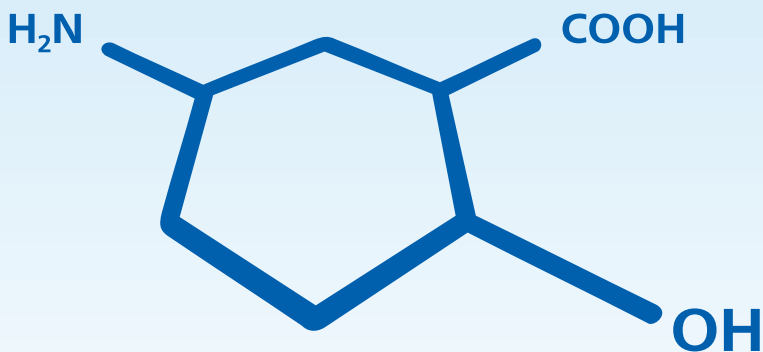


Update2010

Салофальк[®]

Обзор современных научных публикаций

*Новейшие данные
о месалазине*



Научная редакция:

Д-р Станислав Ситкин
(Dr. Stanislav Sitkin)
Санкт-Петербург

DR. FALK PHARMA GmbH



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

www.dralkpharma.ru

Лекарственные средства и субстанции, а также показания к применению препаратов, представленные в настоящем издании могут отличаться от таковых в вашей стране. За более подробной информацией обращайтесь, пожалуйста, в компанию «Др. Фальк Фарма ГмбХ» (Фрайбург, Германия) или к ее региональным партнерам (представителям, дистрибьюторам).

Содержание

Краткая информация	2
Характеристика различных лекарственных форм Салофалька®	3
Активный язвенный колит	
Гранулы Салофалька® при дистальном колите эффективнее, чем таблетки	6
Прием Салофалька® в гранулах один раз в день повышает эффективность терапии	7
Поддержание ремиссии при язвенном колите	
Салофальк® в гранулах эффективен уже в дозе 1,5 г один раз в день	8
Идеальная поддерживающая доза Салофалька® в гранулах – 3 г один раз в день	9
Илеоцекальная болезнь Крона	
Таблетки Салофалька® обеспечивают высокую частоту ремиссии	10
Месалазин наиболее эффективен при легких формах болезни Крона	11
Профилактика колоректального рака	
Месалазин подавляет рост и инвазию клеток колоректальной карциномы	12
Ингибирование сигнального пути TGF-β1 в клетках колоректальной карциномы	13
Дивертикулярная болезнь	
Высокая эффективность благодаря противовоспалительным эффектам	14
Эффективность месалазина подтверждена рандомизированными контролируруемыми исследованиями	15
Механизм действия месалазина	
Редукция иммунных и тучных клеток в слизистой оболочке кишечника	16
Месалазин ингибирует бактериальный рост в кишечнике	17
Литература	18
Рекомендации по применению Салофалька®	19

Краткая информация

Действующее вещество (активная субстанция)

Во всех препаратах Салофалька® действующим веществом является месалазин (5-аминосалициловая кислота, 5-АСК).

Лекарственные формы

- Гранулы Салофалька® 500 и 1000 мг, покрытые кишечнорастворимой оболочкой (гастрорезистентные), с пролонгированным высвобождением (в пакетиках); в коробке – 50 пакетиков.
- Таблетки Салофалька® 250 и 500 мг, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой; в коробке – 50 или 100 таблеток.
- Суппозитории ректальные (свечи) Салофалька® 250 и 500 мг; в коробке – 10 или 30 суппозиторияев.
- Суспензия ректальная Салофалька® в микроклизмах одноразового применения 2 г/30 мл и 4 г/60 мл; в коробке – 7 микроклизм.
- Пена (аэрозоль) Салофалька® 1 г для ректального применения. 1 впрыскивание пены (аэрозоля) Салофалька® содержит 1 г месалазина в 30 мл пены. Каждый баллончик содержит 80 г пены, что рассчитано на 14 впрыскиваний (по 1 г месалазина каждое) и эквивалентно 7 дозам по 2 г.

Показания

Язвенный колит, болезнь Крона, недифференцированный колит, дивертикулярная болезнь (дивертикулез и дивертикулит толстой кишки), химиопрофилактика колоректального рака.

Эффективность и переносимость

Для всех форм Салофалька® характерно хорошее соотношение между высокой, терапевтически эффективной локальной концентрацией месалазина в очаге поражения и низким уровнем месалазина в плазме крови, что обеспечивает низкие системные эффекты и делает Салофальк® одним из наиболее хорошо переносимых препаратов для лечения воспалительных заболеваний кишечника. Благодаря этому, Салофальк® был одобрен к применению у детей (см. с. 20). Кроме того, были пересмотрены прежние противопоказания, лимитирующие применение препарата во время беременности и в период лактации. Месалазин был также рекомендован для химиопрофилактики колоректального рака, ассоциированного с язвенным колитом.

Однократный прием при активном язвенном колите

Новые данные свидетельствуют об очень высокой эффективности однократного приема Салофалька® в гранулах. Прием Салофалька® в гранулах 1 раз в день обеспечивает более высокий комплаенс по сравнению с трехкратным приемом и повышает эффективность терапии (Kruis et al., 2009, см. с. 7). При язвенном колите это крайне важно не только при лечении активного воспаления, но и для более эффективного поддержания последующей ремиссии и профилактики колоректального рака.

Оптимальный выбор лекарственных форм для индивидуальной пероральной и ректальной терапии

Язвенный колит и болезнь Крона

Топическая терапия обеспечивает высокую эффективность и превосходную переносимость

Однократный прием повышает комплаенс

Химиопрофилактика колоректального рака

Согласно действующим Стандартам Немецкого общества по изучению расстройств пищеварения и нарушений метаболизма (DGVS) месалазин (Салофальк®) рекомендован для химиопрофилактики колоректального рака, связанного с язвенным колитом.

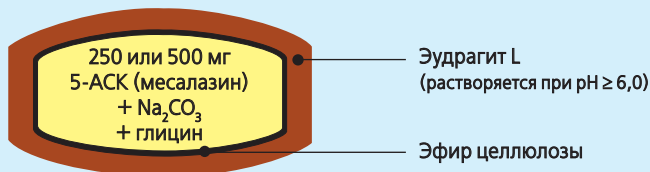
Характеристика различных лекарственных форм Салофалька®

Таблетки Салофалька® 250 мг и 500 мг, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой

Таблетки Салофалька® покрыты защитной кишечнорастворимой оболочкой из эудрагита L, обеспечивающей pH-контролируемое высвобождение активной субстанции (при pH $\geq 6,0$), начиная с терминального отдела подвздошной кишки, который поражается у $\frac{3}{4}$ пациентов с болезнью Крона. Наиболее высокая концентрация месалазина при приеме таблеток Салофалька® создается в терминальном отделе подвздошной кишки, слепой кишке, восходящей и поперечной ободочной кишке, обеспечивая эффективное действие, как при болезни Крона, так и при распространенных формах язвенного колита.

Иллюстрация показывает структуру таблетки Салофалька®. Наружный слой из эудрагита L полностью растворяется при pH $\geq 6,0$. Гидрокарбонат натрия (Na_2CO_3) и глицин обеспечивают слабощелочную среду, ускоряя растворение и высвобождение месалазина (5-АСК). Эфир целлюлозы не оказывает никакого влияния на профиль высвобождения действующего вещества.

Таблетки Салофалька® обеспечивают прицельную терапию при илеоцекальной болезни Крона и язвенном колите



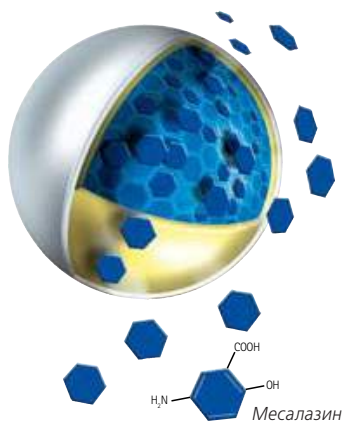
**Салофальк®
в гранулах –
инновационная
технология
двойного
высвобождения,
гарантирующая
эффект на всем
протяжении
толстой кишки**

**Гранула
Салофалька®
на основе
оригинальной
полимерной
матрицы**

Гранулы Салофалька® 500 мг и 1000 мг

Гранулы Салофалька® – инновационная двухкомпонентная лекарственная форма, сочетающая pH-контролируемое высвобождение активной субстанции с длительным непрерывным выделением месалазина из ядра на основе оригинальной полимерной матрицы.

Высвобождение действующего вещества из гранул Салофалька® также зависит от уровня pH ($\text{pH} \geq 6,0$) и начинается в терминальном отделе подвздошной кишки. В связи с особыми галеновыми свойствами ядра на основе полимерной матрицы обеспечивается постепенное высвобождение активной субстанции на всем протяжении кишечника – вплоть до дистальных отделов толстой кишки (Gibson et al., 2009). Салофальк® в гранулах – единственный в мире гранулированный препарат месалазина (5-АСК), разрешенный к применению у детей (в возрасте 6 лет и старше).



- Кишечнорастворимая защитная оболочка обеспечивает pH-зависимое высвобождение активной субстанции, начинающееся в терминальном отделе подвздошной кишки и продолжающееся в нижележащих отделах кишечника. Потеря действующего вещества до подвздошной кишки при этом минимальна.
- Полимерное матричное ядро 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 cm^2), гарантирует эффект даже при ускоренном пассаже по кишечнику (при диарее).

Салофальк® в гранулах может назначаться всего лишь один раз в день. Благодаря малому размеру гранул (около 1 мм), способствующему беспрепятственному прохождению через желудок, их можно принимать вне зависимости от приема пищи.

С февраля 2009 года гранулы Салофалька® с успехом продаются в США под торговым наименованием Apriso®.

Суппозитории (свечи) Салофалька® 250 мг и 500 мг

Воздействие действующего вещества ограничено областью прямой кишки и дистальными отделами толстой кишки. Создающаяся высокая локальная концентрация месалазина обеспечивает прицельную эффективную терапию язвенного колита, ограниченного поражением дистальных отделов толстой кишки (язвенный проктит и проктосигмоидит), как в острой фазе заболевания, так и в фазе ремиссии.

Суспензия ректальная (клизмы) Салофалька® 2 г/30 мл и 4 г/60 мл

Клизмы Салофалька® содержат 2 или 4 г месалазина, распространяющегося ретроградно по нисходящей кишке до левого угла толстой кишки. У некоторых пациентов препарат достигает поперечной ободочной и даже восходящей кишки. При применении клизм обеспечивается адекватная доставка активной субстанции во все дистальные отделы толстой кишки, что позволяет проводить эффективную местную терапию при левостороннем язвенном колите. При ректальном применении месалазина наблюдается низкая системная абсорбция. Салофальк® в клизмах по 2 г/30 мл дает возможность проведения более гибкой индивидуальной терапии. Эта форма может применяться у пациентов, которым трудно удерживать большие объемы суспензии.

Салофальк® в форме пены (аэрозоля) для ректального применения

Салофальк® в форме пены (аэрозоля) – инновационная лекарственная форма для ректального применения, позволяющая обеспечить оптимальный контакт действующего вещества с поверхностью слизистой оболочки кишечника, высокоэффективна при активном язвенном колите с локализацией в прямой и сигмовидной кишке.

- В отличие от клизм пена гораздо больше подходит активным пациентам, которые работают и/или учатся.
- Высоковязкая пена с великолепными адгезивными свойствами быстро распространяется проксимально по левой половине толстой кишки (в результате значительного увеличения в объеме и ретроградной перистальтики) и очень долго удерживается на ее слизистой оболочке, поддерживая высокую локальную концентрацию действующего вещества.
- Улучшенная система введения пены с помощью аэрозольного баллончика, мягкий одноразовый аппликатор со специальным покрытием, обеспечивающим скольжение, небольшой объем пены при одном впрыскивании (всего 30 мл), уменьшающий ощущение распиравания и снимающий проблемы с удержанием препарата, гарантируют комфорт и удобство для пациентов.



Превосходные адгезивные свойства: пена Салофалька® (30 мл) после более чем 4-часового нахождения в перевернутом стакане

Активный язвенный колит

Гранулы Салофалька® при дистальном язвенном колите эффективнее, чем таблетки

Исследование: Лекарственная форма месалазина с комбинированным (отсроченным и пролонгированным) высвобождением демонстрирует лучшие клинические результаты при активном дистальном язвенном колите, чем форма только лишь с отсроченным высвобождением (Gibson et al., 2009)

Цель исследования: сравнение эффективности гранул и таблеток Салофалька® у пациентов с легкими и среднетяжелыми формами активного язвенного колита различной распространенности.

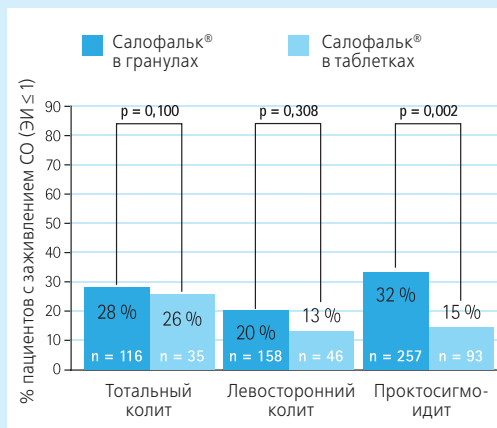
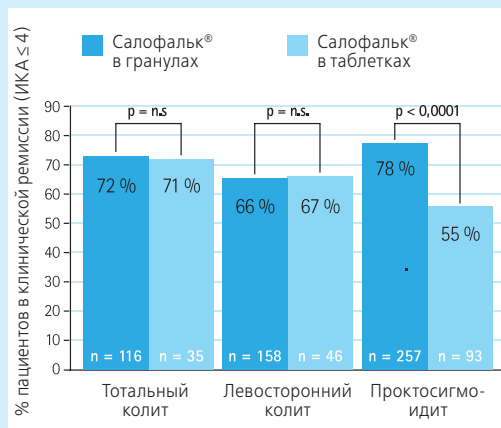
705 пациентов с активным язвенным колитом (ИКА > 4; ЭИ ≥ 4) из исследований Kruis et al., 2003; Marakhouski et al., 2005; Kruis et al., 2009 и Gibson et al., 2006.

Дизайн исследования: Основным выходным параметром во всех 4 исследованиях была клиническая ремиссия (ИКА ≤ 4) через 8 недель (или же прекращение исследования).

Дозировка: Салофальк® в гранулах в суточной дозе 3 г (однократно либо по 1 г × 3 раза в день) или Салофальк® в таблетках (по 1 г × 3 раза в день) в течение 8 недель.

Результаты: Клиническая ремиссия через 8 недель терапии

Заживление слизистой оболочки (СО) через 8 недель



- Гранулы Салофалька® (3 г в день) обеспечивают более высокую частоту ремиссии и заживления слизистой оболочки у пациентов с дистальным язвенным колитом (проктосигмоидитом), чем таблетки в той же дозе (78 % vs. 55 %, $p < 0,0001$ и 32 % vs. 15 %, $p = 0,002$ соответственно).
- При левостороннем и тотальном колите (панколите) эффективность обеих лекарственных форм одинакова.

Активный язвенный колит

Частота ремиссии у пациентов с активным дистальным язвенным колитом при приеме 3,0 г Салофалька® в гранулах один раз в день – 86%

Исследование: Месалазин в гранулах при активном язвенном колите, назначаемый один раз в день либо 3 раза в день: двойное слепое рандомизированное сравнительное исследование с двойной маскировкой (Kruis et al., 2009)

Цель исследования: подтверждение терапевтической эквивалентности и безопасности Салофалька® в гранулах в суточной дозе 3 г у пациентов с активным дистальным язвенным колитом, назначаемого один раз в день, по сравнению с 3-разовым режимом.

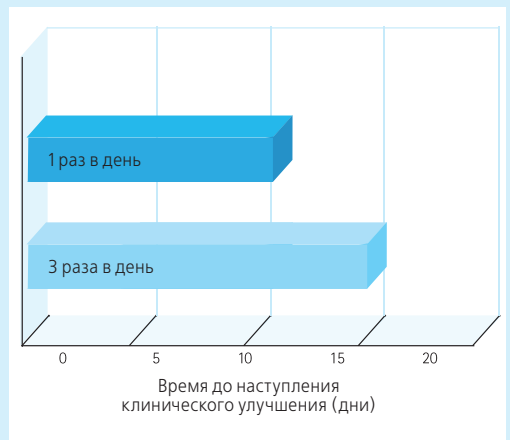
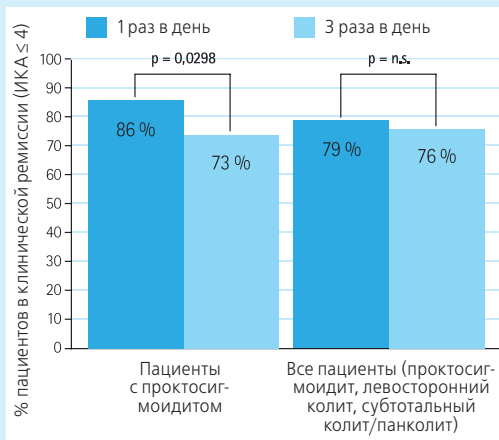
197 пациентов с проктосигмоидитом из общей выборки в 380 пациентов с активным язвенным колитом (ИКА > 4; ЭИ ≥ 4; левосторонний колит: 95, субтотальный колит/панколит: 88; анализ «в зависимости от назначенного лечения»).

Дизайн исследования: III фаза многоцентрового исследования с двойной маскировкой (54 центра в 13 странах). Основной выходной параметр: клиническая ремиссия (ИКА ≤ 4) в конце исследования.

Дозировка: Салофальк® в гранулах в суточной дозе 3 г (однократно либо по 1 г × 3 раза в день) в течение 8 недель.

Результаты: Клиническая ремиссия через 8 недель в зависимости от локализации

Среднее время до клинического улучшения (стул без примеси крови ≤ 3 раз в день)



- При дистальном поражении (проктосигмоидит) однократный прием суточной дозы Салофалька® в гранулах превосходит 3-разовый режим по эффективности, обеспечивая частоту ремиссии в 86% через 8 недель.
- При назначении препарата один раз в день симптомы также купируются быстрее (за 12 дней вместо 16).

Поддержание ремиссии при язвенном колите

79% пациентов с язвенным колитом не имеют рецидивов в течение 6 месяцев при поддерживающей терапии Салофальком® в гранулах, назначаемым в дозе 1,5 г один раз в день

Исследование: Гранулы месалазина, назначаемые один раз в день, эффективно поддерживают ремиссию при язвенном колите (Zakko et al., 2009)

Цель исследования: оценка эффективности месалазина в гранулах, назначаемого в дозе 1,5 г один раз в день (4 капсулы Apriso®, каждая из которых содержит по 375 мг гранул Салофалька®) для поддержания ремиссии.

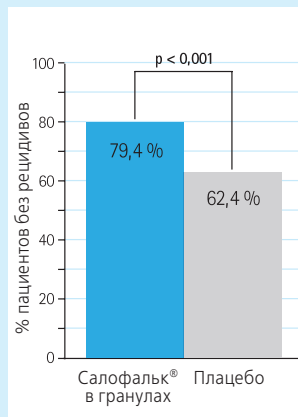
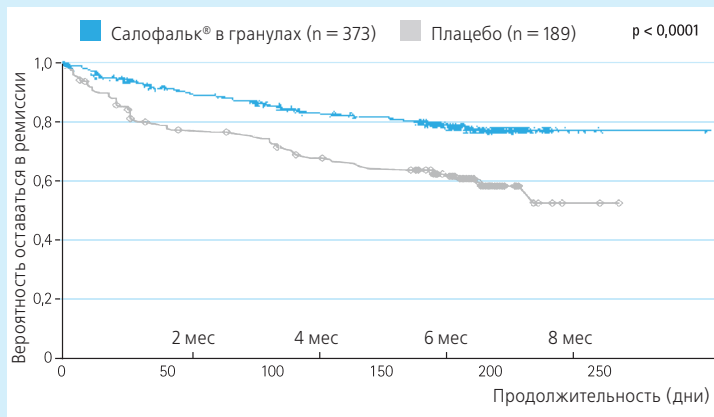
562 пациента с язвенным колитом в фазе ремиссии (отсутствие ректальных кровотечений; индекс активности заболевания (ИАЗ) по Sutherland < 2).

Дизайн исследования: 2 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследования в США. Первичная конечная точка: отсутствие рецидивов через 6 месяцев.

Дозировка: 1,5 г месалазина один раз в день (4 капсулы Apriso® по 375 мг месалазина) или плацебо в течение 6 месяцев.

Результаты: Уже через 1 месяц вероятность оставаться в ремиссии при приеме Салофалька® в гранулах достоверно выше ($p < 0,0001$)

% пациентов без рецидивов через 6 месяцев



- У пациентов, получавших 1,5 г Салофалька® в гранулах один раз в день, рецидивы в течение 6 месяцев развивались достоверно реже, чем в группе плацебо. Различие было высокодостоверным уже через 1 месяц после начала лечения.
- Салофальк® в гранулах в дозе 1,5 г один раз в день прекрасно переносился: побочные эффекты наблюдались даже реже, чем при приеме плацебо (59,4% vs. 63,8%).

Поддержание ремиссии при язвенном колите

3 г Салофалька® в гранулах один раз в день – идеальная поддерживающая доза при язвенном колите

Исследование: 3 г Салофалька® в гранулах один раз в день – оптимальная доза для поддержания клинической ремиссии при язвенном колите: двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование с различными дозами и двойной маскировкой (Kruis et al., 2008)

Цель исследования: оценка частоты ремиссии через 1 год у пациентов с язвенным колитом, получающих различные дозы Салофалька® в гранулах.

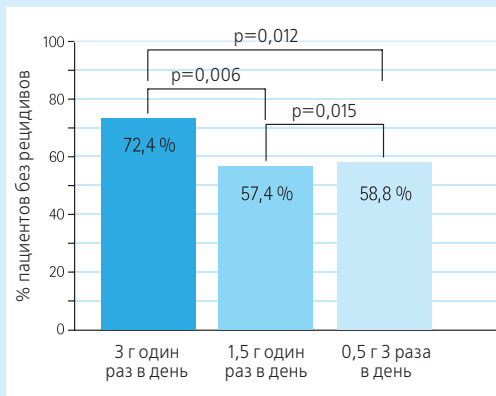
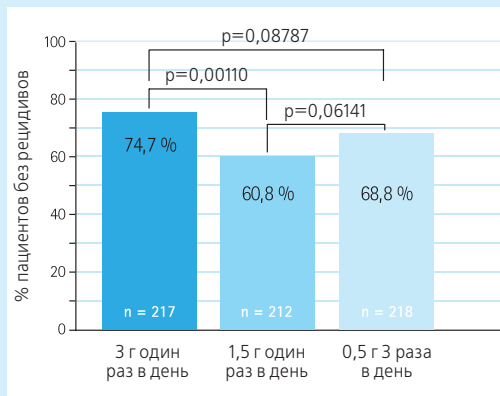
647 пациентов с язвенным колитом в фазе клинической (ИКА ≤ 4) и эндоскопической ремиссии (ЭИ ≤ 3).

Дизайн исследования: двойное слепое рандомизированное исследование с различными дозами и двойной маскировкой. Первичная конечная точка: ремиссия (ИКА ≤ 4) в конце исследования.

Дозировка: 3 г один раз в день (n = 217), 1,5 г один раз в день (n = 212) или 0,5 г 3 раза в день (n = 218) в течение 12 месяцев.

Результаты: % пациентов без рецидивов (анализ «в зависимости от назначенного лечения»)

% пациентов с эндоскопически подтвержденным воспалением (исходно) без рецидивов



- 3 г Салофалька® в гранулах один раз в день – наиболее эффективная доза. Наибольшую выгоду от приема повышенных доз могут получить пациенты с воспалением слизистой оболочки, имеющие повышенный риск развития рецидивов.
- Подавляющее большинство пациентов (80%) предпочитают однократный прием суточной дозы препарата.

Активная илеоцекальная болезнь Крона

Таблетки Салофальк® в дозе 4,5 г в день обеспечивают высокую частоту ремиссии при легких и среднетяжелых формах активной илеоцекальной болезни Крона

Исследование: Как будесонид (9 мг в день), так и месалазин в таблетках с оболочкой из эвдрагита L в высоких дозах (4,5 в день) обеспечивают высокую частоту ремиссии у пациентов с легкими и среднетяжелыми формами активной болезни Крона: двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование с двойной маскировкой (III фаза) (Tromm et al., 2009)

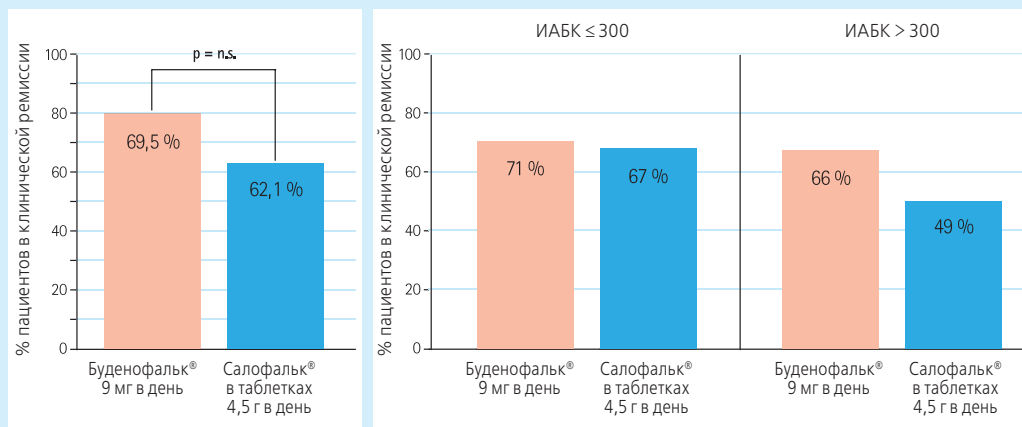
Цель исследования: сравнительное исследование эффективности и переносимости будесонида в капсулах (Буденофальк® 9 мг в день) и Салофальк® в таблетках (4,5 г в день).

309 пациентов с легкими и среднетяжелыми формами болезни Крона (200 < ИАБК < 400).

Дизайн исследования: III фаза. Первичная конечная точка: клиническая ремиссия (ИАБК ≤ 150).

Дозировка: будесонид 9 мг один раз в день (n = 77), будесонид 3 мг × 3 раза в день (n = 79), месалазин 1,5 г × 3 раза в день (n = 153) в течение 8 недель.

Результаты: % пациентов в клинической ремиссии к концу исследования



- Салофальк® в таблетках в дозе 4,5 г в день столь же эффективен, как и Буденофальк® в дозе 9 мг в день при легких и среднетяжелых формах активной илеоцекальной болезни Крона.
- При легких формах активной илеоцекальной болезни Крона (ИАБК ≤ 300) эффективность Салофальк® в таблетках полностью эквивалентна эффективности будесонида. В более тяжелых случаях (ИАБК > 300) Буденофальк® несколько эффективнее.

Илеоцекальная болезнь Крона

Месалазин наиболее эффективен при легких формах болезни Крона

Исследование: Предикторы легкого течения болезни Крона (Vokemeyer et al., 2009)

Цель исследования: проверка гипотезы о том, что пациентам с легкими формами болезни Крона достаточно терапии одним только месалазином.

103 пациента с вновь диагностированной болезнью Крона илеоцекальной локализации (у 20 пациентов наблюдалось дополнительное поражение верхних отделов ЖКТ), первоначально леченных месалазином (и в некоторых случаях получивших 1 курс кортикостероидов).

Дизайн исследования: анализ ретроспективных данных центров ВЗК. При успешной терапии пациенты продолжали получать месалазин; при неэффективности терапию усиливали (step-up). За пациентами наблюдали в течение 46 месяцев.

Результаты: Режимы терапии при болезни Крона (период наблюдения: 46 месяцев)

Монотерапия месалазином или комбинация месалазина с одним курсом кортикостероидов



Step-up-терапия: кортикостероиды (более 1 курса), азатиоприн или ингибитор TNF- α

Предикторы легкого течения болезни Крона

	Легкое течение	Тяжелое течение	p
Возраст на момент постановки диагноза	43,3	35,5	0,027
С-РБ на момент постановки диагноза	1,35	3,64	0,019
Незначительные эндоскопические изменения	21,4 %	6,8 %	0,03
Отсутствие выраженных изменений слизистой оболочки	25 %	17,6 %	n.s.

* Скорректированный показатель Rutgeerts < 2

- Более четверти пациентов (27,2%) с болезнью Крона страдают легкой формой заболевания и не требуют никакого другого лечения, кроме месалазина (и в некоторых случаях – одного курса кортикостероидов во время первой атаки), как минимум, в течение 46 месяцев.
- Предикторы легкого течения болезни Крона – более старший возраст, более низкий уровень С-РБ и отсутствие выраженных изменений слизистой оболочки кишечника по данным эндоскопии.

Профилактика колоректального рака

Месалазин подавляет рост и инвазию клеток колоректальной карциномы

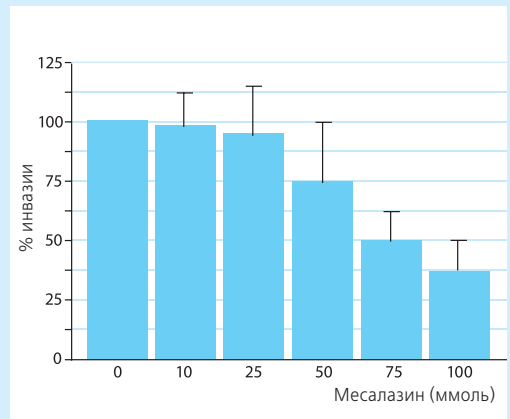
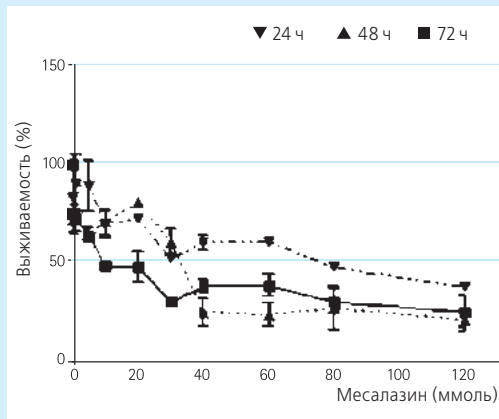
Исследование: Ингибирование пролиферации клеток и инвазии клеточной линии рака кишечника человека 5-аминосалициловой кислотой (Kim et al., 2009)

Цель исследования: изучение химиопрофилактического действия месалазина на клетках колоректальной карциномы.

Дизайн исследования: исследование пролиферации клеток и активности NF-κB, металлопротеиназ 2 и 9, инвазивности клеток и модификации экспрессии генов (с помощью кДНК-микрочипа) при добавлении месалазина в культуру клеток HT29.

Результаты: Месалазин дозозависимым образом подавляет рост клеток колоректальной карциномы (HT29)

Месалазин в концентрации не менее 50–100 ммоль ингибирует инвазию клеток HT29



- Месалазин дозозависимым образом ингибирует пролиферацию и инвазию клеток колоректальной карциномы.
- Месалазин ингибирует экспрессию металлопротеиназ через NF-κB-зависимый сигнальный путь, что, по всей видимости, не связано с его противовоспалительным действием.

Профилактика колоректального рака

Месалазин ингибирует сигнальный путь TGF-β1 в клетках колоректальной карциномы

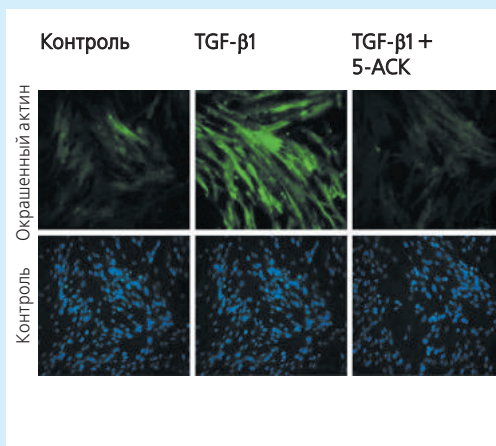
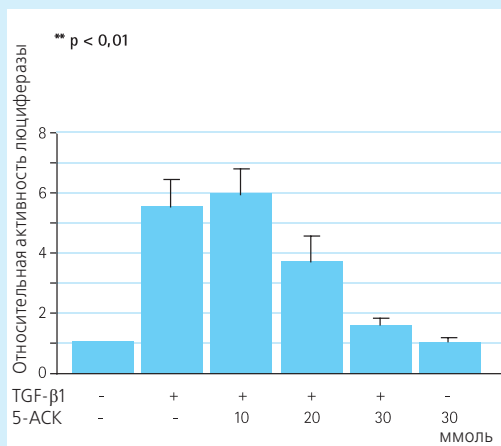
Исследование: 5-аминосалициловая кислота ингибирует сигнальный путь TGF-β1 в клетках колоректальной карциномы (Koelink et al., 2009)

Цель исследования: изучение влияния месалазина на сигнальный путь TGF-β в клетках колоректальной карциномы *in vitro*.

Дизайн исследования: оценка влияния месалазина на сигнальный путь TGF-β через TGF-β-специфический ген-репортер, иРНК- и протеиновый уровень ингибитора-1 активатора плазминогена, трансдифференциацию фибробластов и фосфорилирование и транслокацию Smad3 к ядру.

Результаты: Месалазин ингибирует экспрессию гена люциферазы в клетках НСТ116 через TGF-β1-индуцированную плазмиду-репортер

Месалазин ингибирует TGF-β1-индуцированную трансдифференциацию фибробластов в миофибробласты



- Месалазин – мощный ингибитор сигнального пути TGF-β1.
- Месалазин может дозозависимым образом ингибировать трансмиссию патологически измененного сигнала TGF-β в клетках колоректальной карциномы.

Дивертикулярная болезнь

Благодаря своим противовоспалительным эффектам, месалазин может успешно применяться при дивертикулярной болезни

Исследование: *Терапия дивертикулярной болезни кишечника: современное состояние и перспективы* (Tursi & Papagrorgiadis, 2009)

Цель исследования: обзор достижений в терапии дивертикулярной болезни и связанных с ней осложнений.

Дизайн исследования: оценка публикаций из базы PubMed и тезисов научных конференций, посвященных терапии дивертикулярной болезни.

Результаты: Патогенетические механизмы, приводящие к развитию дивертикулярной болезни из дивертикулеза

Основания для назначения месалазина при дивертикулярной болезни



- При дивертикулярной болезни, как и при воспалительных заболеваниях кишечника, сходные клеточные механизмы отвечают за развитие хронического микроскопического воспаления в дивертикулах.
- Благодаря своим противовоспалительным эффектам, месалазин с успехом применялся в многочисленных клинических исследованиях для лечения и поддержания ремиссии при симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни.

Дивертикулярная болезнь

Рандомизированные контролируемые исследования подтверждают эффективность месалазина при дивертикулярной болезни

Исследование: Эффективность 5-АСК при дивертикулярной болезни кишечника (Gatta et al., 2009)

Цель исследования: оценка терапевтической эффективности месалазина у пациентов с дивертикулярной болезнью кишечника.

Дизайн исследования: систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований.

Результаты:

Статья	Пациенты	Терапия	Результаты
Trespi et al., 1997	166 пациентов с НД ^а	Сулбактам-ампициллин + рифаксимин (7 дней), затем: A: 5-АСК 400 мг 2 раза в день (8 нед) B: отсутствие терапии (8 нед)	Наблюдение 48 мес: снижение частоты рецидивов ($p = 0,00005$) и дивертикулярных кровотечений ($p = 0,001$) при терапии 5-АСК
Tursi et al., 2002	218 пациентов с НД ^а	A: рифаксимин 400 мг 2 раза в день + 5-АСК 800 мг 3 раза в день (7 дней), затем 7 дней в мес B: рифаксимин 400 мг 2 раза в день (7 дней), затем 7 дней в мес	В течение 12 мес улучшение симптомов ($p < 0,0005$), функции кишечника ($p < 0,0001$), снижение частоты рецидивов ($p < 0,01$) при терапии 5-АСК
Tursi et al., 2007	30 пациентов с НД ^а	A: балсалазид 2,25 г/сут + рифаксимин 800 мг/сут (10 дней), затем балсалазид 2,25 г/сут (10 дней) + VSL#3 450 млрд/сут (15 дней в мес) в течение 12 мес B: вариант A (10 дней), затем VSL#3 450 млрд/сут (15 дней в мес) в течение 12 мес	Достоверные различия между A и B отсутствуют
Tursi et al., 2006	90 пациентов с СНДБ ^б в фазе ремиссии ^с	A: 5-АСК 1,6 г/сут B: L. casei 16 млрд/сут (15 дней в мес) C: 5-АСК 1,6 г/сут и L. casei 16 млрд/сут (15 дней в мес)	Улучшение симптомов при терапии 5-АСК + L. casei ($p < 0,05$) в течение 12 мес
Comparato et al., 2006	268 пациентов с СНДБ ^б	A: рифаксимин 400 мг/сут (10 дней в мес) B: рифаксимин 800 мг/сут (10 дней в мес) C: 5-АСК 800 мг/сут (10 дней в мес) D: 5-АСК 1,6 г/сут (10 дней в мес)	В течение 12 мес улучшение симптомов при всех режимах терапии, кроме A. Наиболее эффективный режим – D: 5-АСК 1,6 г/сут
Tursi et al., 2006	40 пациентов с рецидивирующей СНДБ ^б	A: поддерживающая терапия 5-АСК 1,6 г/сут B: поддерживающая терапия 5-АСК 1,6 г/сут (10 дней в мес)	Более эффективно ежедневное назначение 5-АСК ($p < 0,05$) (24 мес)

^а НД – неосложненный дивертикулит; ^б СНДБ – симптоматическая неосложненная дивертикулярная болезнь; ^с после лечения рифаксимином (800 мг в день) и 5-АСК (2,4 г в день) в течение 10 дней с последующей терапией 5-АСК (1,6 г в день) в течение 8 недель

- Абсолютное большинство исследований подтвердили эффективность месалазина при дивертикулярной болезни.
- Ежедневное (непрерывное) назначение месалазина для поддержания ремиссии более эффективно, чем периодическое (по несколько дней в месяц).

Механизм действия месалазина

Месалазин снижает количество иммунных и тучных клеток в слизистой оболочке при синдроме раздраженного кишечника

Исследование: Влияние месалазина на иммунные биомаркеры слизистой оболочки при синдроме раздраженного кишечника (Corinaldesi et al., 2009)

Цель исследования: изучение действия месалазина на иммунные клетки слизистой оболочки (СО) у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

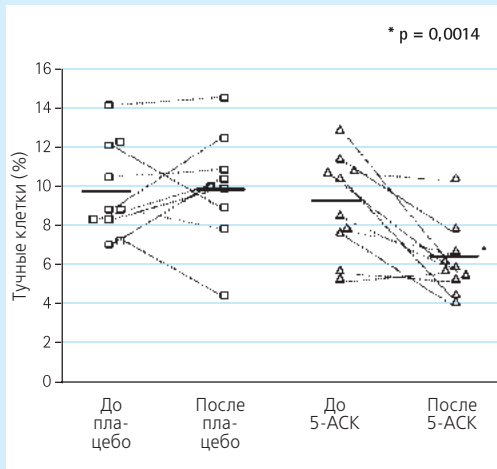
20 пациентов с синдромом раздраженного кишечника.

Дизайн исследования: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое пилотное исследование. Первичная конечная точка: снижение числа иммунных клеток слизистой оболочки в биоптатах после лечения.

Дозировка: месалазин 800 мг × 3 раза в день (n = 10) или плацебо (n = 10) в течение 8 недель.

Результаты: Месалазин уменьшает число тучных клеток в слизистой оболочке

Влияние месалазина на самочувствие, удовлетворенность лечением и симптомы (вторичные конечные точки)



Симптомы	Плацебо		Месалазин		p
	До	После	До	После	
Общее самочувствие	0,57 (0,41)	0,95 (0,45)	6,25 (0,23)	7,55 (0,43)	0,038
Удовлетворенность лечением	5,10 (0,48)*	4,65 (0,82)	5,80 (0,52)*	7,05 (0,65)	0,035
Абдоминальная боль	5,10 (0,67)	4,95 (0,87)	5,30 (0,59)	2,95 (0,89)	0,084
Метеоризм	5,75 (0,92)	5,35 (0,86)	6,05 (0,60)	4,05 (0,96)	n.s.
Стул (раз в день)	1,45 (0,21)	1,60 (0,65)	2,15 (0,55)	1,75 (0,79)	n.s.

* Через 2 недели терапии.

- Месалазин достоверно снижает количество тучных клеток в слизистой оболочке кишечника у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Тучные клетки могут играть важную роль в развитии абдоминальной боли при СРК.
- Месалазин достоверно улучшает общее самочувствие и удовлетворенность лечением, но не оказывает достоверного влияния на абдоминальную боль, метеоризм и частоту дефекации (возможно, из-за малых размеров выборки).

Механизм действия месалазина

Месалазин ингибирует бактериальный рост в кишечнике, воздействуя на экспрессию бактериальных генов

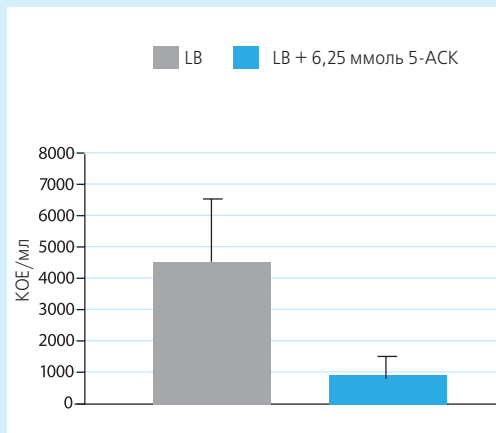
Исследование: Влияние месалазина (5-АСК) на экспрессию бактериальных генов (Kaufman et al., 2009)

Цель исследования: изучение влияния месалазина на уровень экспрессии бактериальных генов с использованием *Salmonella enterica* serovar Typhimurium в качестве модели микрофлоры кишечника.

Дизайн исследования: Оценивалось влияние 5-АСК на библиотеку промоторов. 38 уникальных промоторов ответили на 5-АСК, включая гены, ответственные за инвазивность, метаболизм и стрессоустойчивость бактерий.

Результаты: Модель для оценки влияния терапии 5-АСК

Месалазин ингибирует рост *S. enterica* в клетках HeLa: 4-кратное снижение инвазии при добавлении 6,25 ммоль 5-АСК в бактериальную среду (LB)



- Месалазин оказывает значимое влияние на активность генов, ответственных за инвазивность, метаболизм и стрессоустойчивость бактерий.
- В концентрации, сопоставимой с внутрипросветной концентрацией 5-АСК в дистальных отделах кишечника в процессе терапии, месалазин уменьшает бактериальный рост более чем на 75%.

Рекомендуемая литература

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): A-325(P1092).

Kruis W, Jonaitis L, Pokrotnieks J, Acute G, Mikhailova T, Horynski M, 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):A-489(T1124).

Kruis W, Kiudelis G, Rácz I, Gorelov IA, Pokrotnieks J, Horynski M, et al.

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):233–40.

Tromm A, Bunganic I, Tomsová E, Tulassay Z, Lukas M, Kykal J, et al.

Both budesonide (9 mg) as well as high-dose Eudragit-L-coated mesalamine (4.5 g) lead to high remission rates in moderately active Crohn's disease patients: a double-blind, double-dummy, randomized, multicenter phase-III-study. *Gastroenterology* 2009;136(Suppl 1):391.

Zakko S, Gordon GL, Murthy UK, Sedghi S, Pruitt RW, Merchant K, et al.

Once-daily mesalamine granules effectively maintain remission from ulcerative colitis: data from 2 phase 3 trials. *Gastroenterology* 2009;136(Suppl.1):T1202.
This study was performed with Apriso® (= Salofalk®).

Дополнительная литература

Bokemeyer B, Katalanic A, Klugmann T, Franke GR, Weismüller J, Ceplis-Kastner S, et al.

Predictive factors for a mild course of Crohn's disease. *ECCO Congress 2009, Abstract P183.*

Corinaldesi R, Stanghellini V, Cremon C, Gargano L, Cogliandro RF, De Giorgio R, et al.

Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:245–52.

Gatta L, Vakil N, Vaira D, Pilotto A, Curlo M, Comparato G, et al.

Efficacy of 5-ASA in the treatment of colonic diverticular disease. *J Clin Gastroenterol.* 2009 Jul 6.

Kaufman J, Griffiths TA, Surette MG, Ness S, Rioux KP.

Effects of mesalamine (5-aminosalicylic acid) on bacterial gene expression. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(7):985–96.

Kim YH, Kim MH, Kim BJ, Kim JJ, Chang DK, Son HJ, et al.

Inhibition of cell proliferation and invasion in a human colon cancer cell line by 5-aminosalicylic acid. *Dig Liver Dis.* 2009;41(5):328–37.

Koelink PJ, Hawinkels LJ, Wiercinska E, Sier CF, ten Dijke P, Lamers CB, et al.

5-Aminosalicylic acid inhibits TGF-β1 signalling in colorectal cancer cells. *Cancer Lett.* 2009 Jun 19.

Tursi A, Papagrorgoriadis S.

Review article: the current and evolving treatment of colonic diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(6):532–46.

Салофальк® в гранулах по 500 мг и 1000 мг

Активный язвенный колит (обострение): 1,5–3 г в день

Салофальк® в гранулах в суточной дозе от 1,5 г до 3 г один раз в день (предпочтительнее утром) либо в 3 приема



Язвенный колит – профилактика рецидивов: 1,5 г в день

Салофальк® в гранулах по 500 мг в суточной дозе 1,5 г один раз в день
Гранулы Салофалька® можно принимать независимо от приема пищи.

Рекомендации
по применению
Салофалька®

Салофальк® в таблетках по 250 мг и 500 мг

Активный язвенный колит: 1,5–3 г в день

от 2 табл. Салофалька® по 250 мг × 3 раза в день
до 2 табл. Салофалька® по 500 мг × 3 раза в день



Язвенный колит – профилактика рецидивов: 1,5 г в день

2 табл. Салофалька® по 250 мг × 3 раза в день или
1 табл. Салофалька® по 500 мг × 3 раза в день

Активная болезнь Крона (обострение): 1,5–4,5 г в день

от 2 табл. Салофалька® по 250 мг × 3 раза в день
до 3 табл. Салофалька® по 500 мг × 3 раза в день

Таблетки Салофалька® принимают за час до еды,
запивая достаточным количеством жидкости.

Салофальк® в суппозиториях (свечах) по 250 мг и 500 мг

Дистальный язвенный колит (обострение): 1,5 г в день

2 супп. Салофалька® по 250 мг × 3 раза в день или

1 супп. Салофалька® по 500 мг × 3 раза в день

В тяжелых случаях доза может быть удвоена.

Профилактика рецидивов: 750 мг в день

1 супп. Салофалька® по 250 мг × 3 раза в день



Салофальк® в клизмах по 2 г/30 мл и 4 г/60 мл

Обострение ВЗК с поражением толстой кишки

1 клизма Салофалька® 2 г/30 мл × 2 раза в день или

2 клизмы Салофалька® 2 г/30 мл × 1 раз в день или

1 клизма Салофалька® 4 г/30 мл × 1 раз в день



Салофальк® в форме пены (аэрозоля)

для ректального применения 1 г

Активный язвенный колит сигмовидной и прямой кишки

2 впрыскивания пены (аэрозоля)

Салофалька® 1 г × 1 раз в день или

1 впрыскивание пены (аэрозоля)

Салофалька® 1 г × 2 раза в день



Дети в возрасте 6 лет и старше и подростки

При обострении язвенного колита в зависимости от возраста и степени тяжести заболевания месалазин назначается в суточной дозе 30–50 мг/кг массы тела в сутки (в три приема).

Топические лекарственные формы (свечи, клизмы, ректальная пена) применяются главным образом перед сном или после опорожнения кишечника у пациентов с эндоскопически подтвержденной локализацией воспалительного процесса в прямой, сигмовидной и нисходящей ободочной кишке (левосторонний колит).

Для поддержания ремиссии (профилактики рецидивов) при язвенном колите в зависимости от возраста назначается 15–30 мг месалазина на кг массы тела (в два приема).

Общая рекомендация: при массе тела до 40 кг назначается примерно половина взрослой дозы, при весе свыше 40 кг – обычная взрослая доза.

Дети до 6 лет

Официальных рекомендаций по лечению грудных детей и детей раннего возраста пока нет, поскольку опыт применения препарата в этой возрастной группе недостаточен. Салофальк® таким пациентам назначается по усмотрению лечащего врача при детальном информировании их родителей.



Эффективность и безопасность, проверенная временем



Таблетки
250 мг и 500 мг



Свечи
250 мг и 500 мг



Клизмы
2 г/30 мл и 4 г/60 мл

- Первая линия терапии при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона
- Высокая эффективность в индукции и поддержании ремиссии
- Профилактика колоректального рака
- Лекарственные формы для любой локализации заболевания



DR. FALK PHARMA GmbH



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany