

G. C. Nguyen

Mount Sinai Hospital Centre for Inflammatory Bowel Disease, University of Toronto, Канада

Фталат-вмісні 5-аміносаліцилати: інформація про терапевтичний вибір та мінімізації ризику*

5-Аміносаліцилати (5-АС) вважають препаратами першої лінії для лікування легких і помірних форм виразкового коліту, оскільки вони мають доведену ефективність та безпечність навіть при вагітності. Проте оболонка однієї з лікарських форм містить дибутил фталат (ДФФ). Хоча дослідження на гризунах показали, що ДБФ може спричинити порушення в розвитку репродуктивної системи та інші природжені аномалії, не зрозуміло, чи призводить він до фізіологічно значущих вад внутрішньоутробного розвитку у людини. Управління з контролю якості продуктів і лікарських засобів США змінило класифікацію 5-АС, які містять ДБФ, з категорії В для вагітних на категорію С, щоб показати міру невизначеності в оцінці дії на людину. Вагітних жінок з виразковим колітом необхідно поінформувати про те, що вони приймають препарати для запобігання рецидивам цього запального захворювання кишечника, які можуть чинити несприятливу дію на перебіг вагітності. Лікар має обговорити з пацієнткою, котра приймає 5-АС, який містить ДБФ, сприятливі ефекти і ризики при переході на інші лікарські форми 5-АС, які не містять ДБФ.

Ключові слова: фталати, 5-аміносаліцилат, виразковий коліт, дибутил фталат, вагітність.

Неспецифічний виразковий коліт (НВК) — хронічне рецидивуюче запальне захворювання товстого кишечника, яке може призводити до значного погіршення якості життя, а у третини пацієнтів — навіть до колектомії. Цілі фармакотерапії полягають у досягненні та підтримці клінічної ремісії і запобіганні тривалим ускладненням при тривалому поточному захворюванні. 5-Аміносаліцилати (5-АС) — препарати першої лінії в терапії НВК легкого і середнього ступеня тяжкості, вони мають відмінний профіль безпечності та можуть застосовуватися навіть під час вагітності [2]. До групи 5-АС належать препарати, які здатні вивільнятися в різних ділянках шлунково-кишкового тракту (рисунки). Один з цих механізмів доставки є рН-залежним: вивільнення препарату відбувається за рН 7. Це гарантує, що його вивільнення відбуватиметься переважно в товстому кишечнику, що є найефективнішим при терапії НВК. Форма випуску препарату месалазин, який виробляють під торговою маркою «Асакол», має ентérosолубільне покриття еудрагіт S, яке містить дибутилфталат (ДФФ) [14]. Використання фталатів, які є неактивними носіями для активних інгредієнтів лі-

карського засобу, як допоміжної речовини нещодавно було ретельно досліджено через те, що деякі фталати можуть чинити токсичну дію на ендокринну і репродуктивну системи.

Фталати і розвиток плода

Фталати є пластифікаторами, які застосовують для посилення гнучкості, прозорості та довговічності пластмаси [6]. Їх використовують. Вони трапляються у продуктах особистої гігієни, упаковці, лікарських препаратах, медичному устаткуванні, трубах, клеї, фарбах, пластмасових іграшках, різноманітних побутових продуктах, включаючи вінілову оббивку, фіранки для душу, контейнери для харчових продуктів, мийні засоби та підлогове покриття. У зв'язку з тим, що у них відсутні ковалентні зв'язки, ці хімічні речовини легко екстрагуються в їжу і довкілля. У більшості американців, які пройшли обстеження в центрах з контролю і профілактики захворювань, виявлено значне підвищення рівня фталатів у сечі, які потрапили в організм аліментарним та інгаляційним шляхом, рідше — за допомогою абсорбції крізь шкіру. У США заборонено використовувати деякі фталати (ДФФ, ди[2-етилгексил]фталат [ДЕГФ] і бензилбутилфталат [ББФ]) у дитячих іграшках, а в Європі — в косметичних засобах.

* Phthalates in 5-Aminosalicylates: Informing Therapeutic Choice and Minimizing Risk // Journal of Current Clinical Care. Educational Supplement. — December 2012. — P. 14–21.

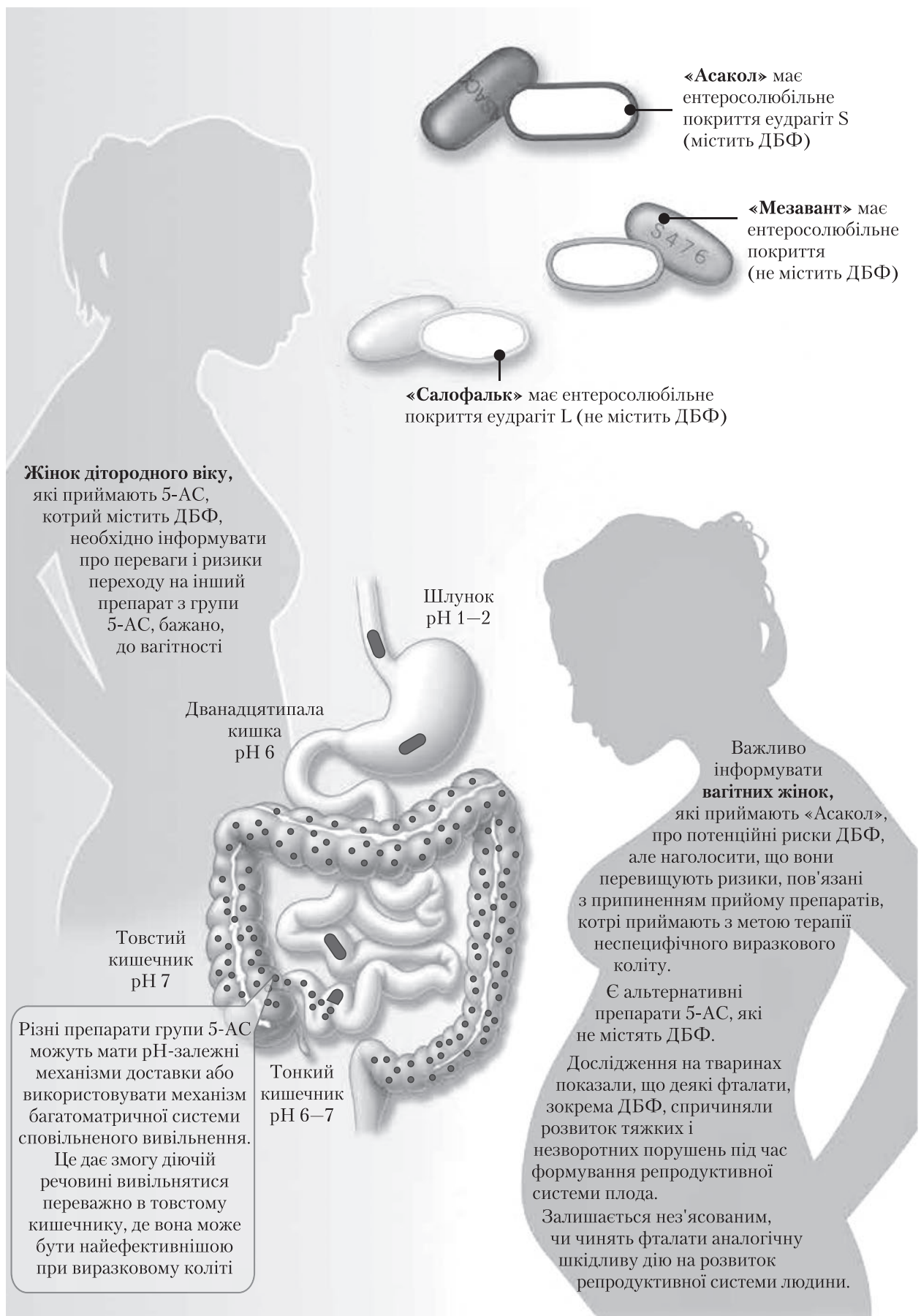


Рисунок 5-АС – препарати для лікування неспецифічного виразкового коліту

Дослідження на тваринах показали, що деякі фталати, зокрема ДЕГФ, ДБФ і ББФ, спричиняли тяжкі та незворотні порушення в розвитку репродуктивної системи плода, особливо у плодів чоловічої статі. ДБФ — найбільш актуальний фталат для пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК). У дослідженнях, проведених на щурах, внутрішньоутробна дія ДБФ у дозах, які майже в 17 разів перевищують максимальне рекомендоване дозування у людини, котре ґрунтується на площі поверхні, викликала порушення андроген-залежного репродуктивного розвитку у чоловічого потомства. При прогресивній дії вищими дозами ДБФ (які перевищують рекомендовані дози для людини у 84 рази) спостерігали розвиток крипторхізму, гіпоспадії, ушкодження яєчок, атрофію або недорозвинення додаткових статевих залоз, зниження сперматогенезу і зменшення аногенітальної відстані (АГВ). У моделях на щурах при дії в дозах, котрі у 100 разів перевищують рекомендовані для людини, розвивалися такі природжені дефекти, як незарощення твердого піднебіння та аномалії розвитку скелета [14].

Залишається нез'ясованим, чи чинять фталати аналогічні шкідливі дії на розвиток репродуктивної системи у людини. У кількох дослідженнях продемонстровано зв'язок між внутрішньоутробною дією фталатів, рівень яких оцінювали за вмістом метаболітів у сечі, і зменшенням АГВ у плодів чоловічої статі [5, 12]. АГВ є індикатором внутрішньоутробної андрогенної дії, її зазвичай вимірюють для оцінки токсичного ефекту на репродуктивну систему. Також є дані про те, що дія вищих доз фталатів спричиняє зменшення ширини і довжини пеніса [11]. Проте клінічне значення і можливі наслідки цих фізичних змін не визначали. Одне дослідження показало наявність зворотного зв'язку між дією фталатів і ступенем опускання яєчок [11]. Проте розвиток крипторхізму не був пов'язаний з високим рівнем фталатів в організмі людини. У серії досліджень також припустили, що дія кількох фталатами може призводити до низької концентрації сперматозоїдів і зменшення їх рухливості у чоловіків, які перебували під спостереженням у центрі планування сім'ї і репродукції [1, 3, 15]. Однак ці висновки не були відтворені в загальній популяції.

Застосування 5-аміносаліцилатів під час вагітності

Хоча існують обмежені докази того, що дія деяких фталатів може призводити до аберації в репродуктивній системі, однозначні докази

того, що призначення «Асаколу» у рекомендованих дозах спричиняє фізіологічно значущі природжені аномалії, відсутні. Однак пероральний прийом 5-АС з ентеросолюбільним покриттям еудрагітом S, імовірно, може призвести до помітного поглинання ДБФ. В одному американському дослідженні у шести пацієнтів, які приймали 5-АС, середня концентрація метаболітів ДБФ була в 50 разів вищою, ніж у пацієнтів, які не приймали 5-АС [4]. У третини цих пацієнтів концентрації перевищували верхню межу рекомендованої дози відповідно до рекомендацій Управління з контролю за продуктами і лікарськими засобами США (FDA). З огляду на потенційні наслідки в плані розвитку репродуктивної системи у плодів чоловічої статі вагітним слід приділяти особливу увагу вибору препарату з групи 5-АС. Незважаючи на потенційний ризик, ретроспективні та проспективні дослідження з участю понад 600 жінок, яким було призначено 5-АС, але не «Асакол», не виявили підвищеної частоти природжених аномалій плода у загальній популяції пацієнтів [10]. Ґрунтуючись на наявних даних, FDA зарахувало препарат «Асакол» до категорії безпечності застосування препаратів при вагітності С. Це свідчить про те, що несприятливі ефекти спостерігалися при тестуванні на тваринах, але не доведені на людях.

Важливо наголосити, що препарати категорії С можна як і раніше використовувати під час вагітності у разі, якщо користь перевищує потенційні ризики [14].

Більшість гастроентерологів погодилися б, що досягнення і підтримка ремісії НБК ефективним препаратом категорії С у період вагітності переважає потенційні ризики. Проте при вирішенні питання про застосування «Асаколу» слід урахувувати, що більшість препаратів з групи 5-АС належать до нижчої категорії ризику В. FDA у березні 2012 р. випустила попередню постанову, в якій рекомендувало замінити неактивні транспортні препарати, які містили ДБФ і ДЕГФ, на інші рецептурні та безрецептурні препарати [13]. Хорошою альтернативою є «Салюфальк» — рН-залежний препарат з відтермінованим вивільненням з групи 5-АС, який вивільняється в товстому кишечнику і має ентеросолюбільне покриття еудрагіт L, яке не містить ДБФ. «Мезавант» також вивільняється переважно в товстому кишечнику і, як встановлено, має ефективність, аналогічну такій «Асаколу» щодо досягнення і підтримки ремісії [7, 9]. Таким чином, існують альтернативні препарати з групи 5-АС, які так само ефективні, як і препа-

рат «Асакол», але не мають проблем безпеки, пов'язаних з ДБФ.

Які можливі наслідки терапії легкого і середнього ступеня тяжкості НВК у вагітних жінок? З огляду на наявність кількох альтернативних препаратів з групи 5-АС вагітним з НВК, яким рекомендовано починати терапію 5-АС, слід призначати препарати, які не містять ДБФ. Складнішим клінічним питанням є те, чи слід вагітній жінці, яка приймає «Асакол», із захворюванням у стадії ремісії змінювати препарат на інший з групи 5-АС? Теоретично існує ризик того, що перехід на інший препарат з групи 5-АС може спровокувати раптове загострення, яке може бути особливо шкідливим як для організму матері, так і для організму плода під час вагітності. Цей ризик рецидиву, який деякі з нас нібито спостерігали, має бути збалансований можливим, але недостатньо перевіреним ризиком спричинення шкоди плоду, пов'язаним з ДБФ. Рішення слід приймати індивідуально, після ретельного пояснення ризиків і користі від продовження прийому «Асаколу» або переходу на інший препарат з групи 5-АС.

**Важлива інформація,
яку необхідно знати вагітним пацієнткам**

- «Асакол» — препарат категорії безпеки застосування при вагітності С. Це означає, що його можна приймати, якщо користь від препарату переважає ризик
- Ентеросолюбильне покриття препарату містить ДБФ
- Дослідження на тваринах у надфізіологічних дозах дає підставу припустити, що ДБФ може чинити вплив на розвиток плода і спричинити природжені аномалії
- ДБФ пов'язані з деякими порушеннями ендокринної системи у людини (плодів чоловічої статі), але їх клінічна значущість залишається нез'ясованою
- Є альтернативні препарати з групи 5-АС, які не містять ДБФ
- Зняття симптоматики загострення запальних захворювань кишечника, найімовірніше, чинить найбільший вплив на наслідок вагітності
- Найважливіше, що необхідно пам'ятати, — це приймати препарати для запобігання рецидиву

Опитування вагітних жінок із ЗЗК показало, що більшість з них стурбовані тим, що препарати для лікування ЗЗК, які вони приймають, можуть завдати шкоди плоду і призвести до розвитку природжених аномалій [8]. Лише п'ята частина пацієнток були належним чином стурбовані тим, що активність ЗЗК може призводити до несприятливих наслідків вагітності. Більшість жінок

повідомили, що вони готові відмовитися від прийняття ліків і терпіти симптоми ЗЗК, якщо це знизить ризик для плоду. Майже третина пацієнток з тих, хто зменшив дозу або припинив прийом препарату, не повідомили про це своїм лікарям. Більшість вважали, що вимушена резервна терапія 5-АС при рецидиві є безпечнішою стратегією лікування, ніж підтримувальна терапія. Значна кількість жінок повідомили про припинення звичайної медикаментозної терапії і заміну її на терапію «травами» або «органічними» методами, тому що вважали їх безпечнішими. Дотримання ними режиму і схеми прийому звичайних лікарських препаратів, спрямованих на лікування ЗЗК, відбувалося більше під впливом їх сім'ї і друзів, а також інформації, яка містилася в інструкціях до препаратів, аніж переконань з боку їх лікарів. Головний висновок з цього дослідження полягає в тому, що з вагітними жінками із ЗЗК необхідно проводити роз'яснювальну роботу, підкріплену фактами, що саме хронічне захворювання, ймовірно, є найважливішим провідним чинником розвитку несприятливих наслідків під час вагітності. Інший висновок — важливим чинником, який лежить в основі недотримання жінками режиму і схеми терапії, є можливість завдати шкоди плоду внаслідок прийому препарату.

У минулому ми завжди були дуже упевнені і переконували жінок у тому, що терапія 5-АС є безпечною під час вагітності. Навіть якщо шкідливі наслідки ДБФ на організм людини, можливо, недостатньо обґрунтовані, думка про ймовірну шкоду сама по собі може бути достатнім чинником для припинення вагітними жінками терапії. У бесіді з вагітними жінками важливо наголосити, що профіль безпеки у препаратів 5-АС, які не містять ДБФ, не змінився.

Обговорення ризиків і переваг, пов'язаних з прийомом препарату, під час вагітності може сприйматися емоційно. Таким чином, ідеальним періодом для проведення такої розмови з жінками дітородного віку є період перед вагітністю. Для цієї категорії жінок розумним підходом буде невикористання препаратів, які містять ДБФ, з групи 5-АС. У цьому випадку ви уникнете необхідності приймати тяжке рішення щодо заміни цих препаратів на інший препарат з групи 5-АС у період вагітності. З жінками дітородного віку, які вже приймають «Асакол» і планують свою вагітність, імовірно, правильним буде обговорити потенційні ризики, пов'язані з ДБФ. Перехід на інші препарати з групи 5-АС гіпотетично може спровокувати розвиток рецидиву. Було б краще, якби потенційний ризик розвитку рецидиву мав місце перед вагітністю.

Висновки

Незважаючи на те, що нещодавно проведено ретельне дослідження препаратів групи 5-АС, які містять ДБФ, пацієнти мають пам'ятати, що група препаратів 5-АС є ефективною для досягнення і підтримки ремісії. Безпечність препаратів 5-АС, за винятком «Асаколу», залишається

незмінною. Важливо поінформувати вагітних жінок, які приймають «Асакол», про потенційні ризики, пов'язані з ДБФ, і наголосити на тому, що ці ризики набагато перевищують ризики, пов'язані з припиненням прийому яких-небудь препаратів, а також на тому, що існують альтернативні препарати 5-АС, які не містять ДБФ.

Статтю надано
представництвом «Альпен Фарма АГ» в Україні

Список літератури

1. Duty S.M., Singh N.P., Silva M.J. et al. The relationship between environmental exposures to phthalates and DNA damage in human sperm using the neutral comet assay // *Environ. Health Perspect.* — 2003. — 111. — P. 1164—1169.
2. Ford A.C., Achkar J.P., Khan K.J. et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — 106. — P. 601—16.
3. Hauser R., Meeker J.D., Singh N.P. et al. DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites // *Hum. Reprod.* — 2007. — 22. — P. 688—695.
4. Hernandez-Diaz S., Mitchell A.A., Kelley K.E. et al. Medications as a potential source of exposure to phthalates in the U.S. population // *Environ. Health Perspect.* — 2009. — 117. — P. 185—189.
5. Huang P.C., Kuo P.L., Chou Y.Y. et al. Association between prenatal exposure to phthalates and the health of newborns // *Environ. Int.* — 2009. — 35. — P. 14—20.
6. Jurewicz J., Hanke W. Exposure to phthalates: reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* — 2011. — 24. — P. 115—141.
7. Kamm M.A., Sandborn W.J., Gassull M. et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis // *Gastroenterology.* — 2007. — 132. — P. 66—75.
8. Mountifield R.E., Prosser R., Bampton P. et al. Pregnancy and IBD treatment: this challenging interplay from a patients' perspective // *J. Crohns. Colitis.* — 2010. — 4. — P. 176—182.
9. Prantera C., Kohn A., Campieri M. et al. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX with Asacol // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — 30. — P. 908—918.
10. Rahimi R., Nikfar S., Rezaie A., Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis // *Reprod. Toxicol.* — 2008. — 25. — P. 271—275.
11. Swan S.H. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans // *Environ. Res.* — 2008. — 108. — P. 177—184.
12. Swan S.H., Main K.M., Liu F. et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure // *Environ. Health Perspect.* — 2005. — 113. — P. 1056—1061.
13. US Food and Drug Administration. Guidance for industry limiting the use of certain phthalates as excipients in CDER-regulated products. Silver Spring (MD): The Administration, 2012. — <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance-ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM294086.pdf>. — Accessed July 12, 2012.
14. Warner Chilcott. Asacol full prescribing information. Rockaway (NJ): Warner Chilcott; <http://www.asacolhd.com/pdfs/AsacolHDPrescribingInfo.pdf>. — Accessed July 12, 2012.
15. Zhang Y.H., Zheng L.X., Chen B.H. Phthalate exposure and human semen quality in Shanghai: a cross-sectional study // *Biomed. Environ. Sci.* — 2006. — 19. — P. 205—209.

G. C. Nguyen

Mount Sinai Hospital Centre for Inflammatory Bowel Disease, University of Toronto, Канада

Фталаты в 5-аминосалицилатах: информирование о выборе терапии и снижение риска

5-Аминосалицилаты (5-АС) считают препаратами первой линии для лечения легких и умеренных форм язвенного колита, поскольку они обладают доказанной эффективностью и безопасностью даже при беременности. Однако оболочка одной из лекарственных форм содержит дибутил фталат (ДБФ). Хотя исследования на грызунах показали, что ДБФ может вызывать нарушения в развитии репродуктивной системы и другие врожденные аномалии, на данный момент не ясно, приводит ли он к физиологически значимым порокам внутриутробного развития у человека. Управление по контролю качества продуктов и лекарственных средств США изменило классификацию 5-АС, содержащих ДБФ, с категории В для беременных на категорию С, чтобы показать степень неопределенности в оценке воздействия на человека. Беременных женщин с язвенным колитом необходимо проинформировать о том, что они

принимают лекарства для предупреждения рецидивов этого воспалительного заболевания кишечника, которые могут оказывать неблагоприятное воздействие на течение беременности. Лечащий врач должен обсудить с пациенткой, принимающей ДБФ-содержащий 5-АС, благоприятные эффекты и риски при переходе на другие лекарственные формы 5-АС, не содержащие ДБФ.

Ключевые слова: фталаты, 5-аминосалицилат, язвенный колит, дибутил фталат, беременность.

G. C. Nguyen

Mount Sinai Hospital Centre for Inflammatory Bowel Disease, University of Toronto, Canada

Phthalates in 5-aminosalicylates: informing therapeutic choice and minimizing risk

5-Aminosalicylates (5-ASAs) are considered first-line therapy for mild to moderate ulcerative colitis because of their proven effectiveness and safety profile, even in pregnancy. One formulation, however, contains dibutyl phthalate (DBP) in its coating. Though DBP may cause disruptions in utero reproductive development and other congenital abnormalities in rodents, it is unclear whether it leads to physiologically significant fetal abnormalities in humans. The US Food and Drug Administration has changed its classification for DBP-containing 5-ASAs from pregnancy category B to pregnancy category C to reflect a greater degree of uncertainty regarding its effect in humans. For pregnant women with ulcerative colitis, the most important message is to take their inflammatory bowel disease (IBD) medications to prevent disease relapse, which may have the most adverse effects on pregnancy. Physicians should, however, discuss with young women who are taking 5-ASA with DBP the benefits and risks of switching to another formulation of 5-ASA without the DBP compound.

Key words: phthalates, 5-aminosalicylate, ulcerative colitis, dibutyl phthalate, pregnancy.