

Л. Лайфельд¹, Р. Пфютцер¹, Дж. Моргенштерн¹, П. Р. Гібсон²,
І. Марахоускі³, Р. Грайнвальд⁴, Р. Мюллер⁴, В. Круїс¹

¹ Євангельська клініка Кальк, Кельн, Німеччина

² Східна клінічна школа здоров'я, університет Монаш, Бокс Хілл, штат Вікторія, Австралія

³ Білоруська медична академія післядипломної освіти, Центр гастроентерології, Мінськ, Білорусь

⁴ Компанія «Др. Фальк Фарма ГмбХ», Відділення клінічного дослідження та розробки,
Фрайбург, Німеччина

Гранули месалазину перевершують таблетки месалазину з покриттям Eudragit-L щодо індукції ремісії при виразковому коліті дистальних ділянок (узагальнений аналіз)*

Мета — оцінити ефективність гранул месалазину («Салофальк» у гранулах) порівняно з таблетками месалазину (таблетки «Салофальк») як індукційної терапії у пацієнтів із різною локалізацією виразкового коліту (панколіт, лівобічний коліт або проктосигмоїдит).

Матеріали та методи. Проведено сукупний аналіз подвійним сліпим методом чотирьох проспективних, рандомізованих досліджень III етапу за участю 705 пацієнтів. В умовах клінічної ремісії (індекс клінічної (індекс клінічної активності за Рахмілевичем ≤ 4)) та ендоскопічної ремісії (ендоскопічний індекс за Рахмілевичем ≤ 3) ефективність 8-тижневої індукції із застосуванням гранул месалазину (3 г один раз на добу або 1 г тричі на добу) порівняно з таблетками месалазину (1 г тричі на добу) оцінювали у підгрупах панколіту, лівобічного коліту або проктосигмоїдиту.

Результати. Гранули месалазину мали таку саму ефективність, що і таблетки месалазину при панколіті, за показниками клінічної (72 та 71 % відповідно; $p=0,909$) та ендоскопічної ремісії (58 та 49 % відповідно; $p=0,338$). У разі лівобічного коліту обидві лікарські форми месалазину були однаково ефективними за показником клінічної ремісії (66 та 67 % відповідно; $p=0,843$), але гранули месалазину виявили більшу ефективність за показником ендоскопічної ремісії (56 порівняно з 37 %; $p=0,025$). У разі проктосигмоїдиту гранули месалазину були значно ефективнішими, ніж таблетки, щодо показників клінічної (78 порівняно з 55 %; $p < 0,001$) та ендоскопічної ремісії (67 порівняно з 43 %; $p < 0,001$). Одноразовий добовий прийом гранул месалазину виявився більш ефективним, ніж прийом тричі на добу, у разі лівобічного коліту (клінічна ремісія — 73 порівняно з 62 %; $p=0,181$, ендоскопічна ремісія — 71 порівняно з 48 %; $p=0,005$) та проктосигмоїдиту (клінічна ремісія — 86 порівняно з 73 %; $p=0,020$, ендоскопічна ремісія — 75 порівняно з 61 %; $p=0,021$), але не панколіту.

Висновки. Результати аналізу свідчать про те, що гранули месалазину перевершують таблетки месалазину при індукції ремісії у разі дистального коліту. Їх слід приймати один раз на добу.

Месалазин (месаламін) (5-аміносаліцилат (5-АСК)) показав терапевтичну ефективність при індукції та збереженні ремісії виразкового коліту (ВК). Ефективність і сприятливий профіль безпеки роблять месалазин золотим стандартом для індукції ремісії при незначному

та помірно активному ВК. З огляду на місцевий вид дії месалазин має досягати місця запалення з внутрішньопросвітної поверхні слизової оболонки. Цьому сприяє пероральний прийом лікарських форм із продовженням у часі вивільненням, які доставляють 5-АСК у відповідну ділянку кишечника, або ректальне застосування у вигляді клізм, піни або супозиторіїв. Місцева ректальна терапія високоефективна при ВК дистальних ділянок. Крім того, зростаючі внутрішньопросвітні концентрації месалазину у лівобічному відділі кишечника у разі додавання місце-

* Leifeld L, Pfützner R, Morgenstern J, Gibson P.R., Marakhouski Y, Greinwald R, Mueller R, Kruijs W. Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis — a pooled analysis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2011. — 34 (9). — P. 1115—1122. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04840.x.

вого застосування до перорального прийому препарату посилюють індукцію ремісії не лише при лівобічному, а і при поширеному незначному та помірно активному ВК [1] та рекомендоване консенсусом Європейської організації з вивчення хвороби Крона та виразкового коліту [2]. Однак тривалу ректальну терапію деякі пацієнти вважають доволі незручною, що призводить до низької прихильності до лікування.

Діапазон маніфестації ВК у межах ободової кишки — від обмеженого запалення лише прямої кишки до поширення на всю ободову кишку. У деяких пацієнтів виникали ускладнення під час лікування. ВК часто обмежується дистальними ділянками ободової кишки, а включення поширення на всю ободову кишку трапляється рідко. Доцільно порівняти дію різних лікарських форм месалазину при лікуванні маніфестацій ВК з метою індивідуалізованої терапії. Пацієнти, котрі страждають на проктосигмоїдит, становлять особливий інтерес, оскільки ефективність традиційних пероральних форм месалазину може бути низькою [3–5], що зумовлює необхідність застосовувати ректальні форми.

Проведено узагальнений аналіз чотирьох досліджень (SAG-2, SAG-15, SAG-26 та SAT-14) [6–9], в яких порівнювали дію традиційних таблеток месалазину з покриттям Eudragit-L (таблетки «Салофальк») з гранулами месалазину з подовженим профілем вивільнення («Салофальк» у гранулах). Традиційні таблетки месалазину мають кислотостійку розчинну у кишечнику оболонку (Eudragit-L), що дає змогу вивільнитися месалазину при певному рівні рН (вивільнення розпочинається при $\text{pH} \geq 6,0$ від термінального відділу клубової кишки у напрямі правого відділу товстої кишки і далі). Гранули месалазину поєднують рН-контрольоване вивільнення із механізмом подовженого вивільнення, що зумовлюється внутрішнім ядром на основі полімерної матриці, в яке вбудовано молекули месалазину. Таблетки месалазину (таблетки «Салофальк») спричиняють високу концентрацію діючої речовини у просвіті термінального відділу клубової кишки та правих відділів ободової кишки, тоді як відстрочений і подовжений профіль вивільнення гранул месалазину забезпечує постійне вивільнення месалазину по всій ободовій кишці [10].

Мета — оцінити ефективність гранул месалазину («Салофальк» у гранулах) порівняно з таблетками месалазину (таблетки «Салофальк») як індукційної терапії у пацієнтів з різною локалізацією виразкового коліту (панколіт, лівобічний коліт або проктосигмоїдит).

Матеріали та методи

Проведено узагальнений аналіз подвійним сліпим методом чотирьох проспективних, рандомізованих досліджень III етапу, в яких застосовували індукційну терапію незначного та помірно активного ВК за допомогою гранул (гранули «Салофальк», компанія «Др. Фальк Фарма ГмбХ», Німеччина) або таблеток (таблетки «Салофальк», компанія «Др. Фальк Фарма ГмбХ») месалазину. Виділено підгрупи пацієнтів, котрі приймали гранули месалазину з профілем відстроченого або подовженого вивільнення (SAG-2 [6], SAG-26 [8]), таблетки месалазину з покриттям Eudragit-L (SAT-14 [9]) і гранули або таблетки месалазину (SAG-15 [7]). До аналізу залучено всіх пацієнтів, які почали лікування та були рандомізовані, прийняли як мінімум одну дозу препарату, котрий досліджується, мали активний ВК на початковому етапі та в яких було відоме поширення захворювання. Пацієнтам призначали месалазин у дозі 3,0 г/добу впродовж 8 тиж.

Популяція дослідження, критерії залучення та виключення, а також оцінки були схожими в усіх дослідженнях, що дало змогу провести аналіз підгрупи. Пацієнти з першим нападом або встановленим ВК брали участь у дослідженнях. Активність коліту оцінювали за індексом клінічної активності за Рахмілевічем [11]. Загальну суму балів розраховували за оцінками таких параметрів: частота випорожнення, наявність крові у калі, біль у животі/коліки, загальне самопочуття, температура, спричинена колітом, маніфестації поза кишечником та лабораторні дані (ШОЕ та рівень гемоглобіну). У дослідження було залучено пацієнтів з балом понад 4 [8] або від 6 до 12 балів [6, 7, 9]. Ендоскопічний індекс за Рахмілевічем [11] визначали для кожного пацієнта.

Діагноз ВК підтверджували за допомогою колоноскопії та гістологічного дослідження зразків тканини слизової оболонки. За допомогою мікробіологічного дослідження калу виявляли бактерії, які спричиняли інфекційний коліт.

Критеріями виключення з дослідження були прийом імуносупресивних препаратів як мінімум за місяць до початку лікування та прийом месалазину у дозі понад 500 мг/добу або понад 2 г/добу [6, 8, 9].

На початку дослідження припинили будь-яку супутню терапію ВК.

Основним критерієм оцінки у кожному із досліджень була наявність клінічної ремісії (індекс клінічної активності ≤ 4) у кінці дослідження. Ендоскопічну ремісію реєстрували якщо у кінці

дослідження ендоскопічний індекс становив 3 та менше.

У дослідженні SAG-15 початкове лікування передбачало прийом 0,5 г месалазину тричі на добу (1,5 г/добу). У разі неадекватної реакції на такий режим добову дозу можна було збільшити до 3 г месалазину. Пацієнти, яких лікували 3 г месалазину, представляли підгрупу з тяжчим колітом порівняно з іншими дослідженнями. Тому узагальнені дані цих досліджень аналізували окремо, із виключенням пацієнтів, які брали участь у дослідженні SAG-15.

Статистичні методи застосовували із використанням статистичного програмного забезпечення SAS (версія 9.2, SAS Institute Inc., США).

У кожній підгрупі з різною локалізацією ВК підраховували кількість пацієнтів з клінічною та ендоскопічною ремісією. У пацієнтів, котрі не мали клінічної та ендоскопічної ремісії припустили відсутність реакції.

Метод χ^2 використовували для оцінки відмінностей між формами випуску препаратів та між частотою застосувань один раз або тричі на добу (лише гранули). Статистичну значущість (p) розраховували для порівняння категорій небажаних явищ з урахуванням лікарської форми та частоти застосувань. Для порівняння випадків індивідуальних небажаних явищ p розраховували за допомогою точного критерію Фішера.

Урахування етичності

Дослідження проводили відповідно до принципів Належної клінічної практики і Гельсінської декларації. У кожній країні-учасниці його затверджував центральний незалежний комітет з питань етики та/чи місцеві незалежні комітети з питань етики. У кожного пацієнта було отримано письмову згоду на участь у дослідженні.

Результати

Загалом 705 пацієнтів було включено до аналізу: з дослідження SAG-2 — 107 пацієнтів, які проходили лікування гранулами месалазину у дозі 1 г тричі на добу, з дослідження SAG-15 — 96 пацієнтів, 44 з яких проведено лікування гранулами месалазину у дозі 1 г тричі на добу, а решті — таблетками месалазину у дозі 1 г тричі на добу, з дослідження SAG-26 — 380 пацієнтів, 191 з яких проведено лікування гранулами месалазину у дозі 3 г один раз на добу, решті — гранулами месалазину у дозі 1 г тричі на добу, з дослідження SAT-14 — 122 пацієнти, яким проведено лікування таблетками месалазину у дозі 1 г тричі на добу протягом 8 тиж. Триста п'ятдесят пацієнтів страждали на проктосигмоїдит, 204 — на

лівобічний коліт та 151 — на панколіт відповідно до ендоскопічного статусу на початковому етапі. Характеристики пацієнтів наведено у табл. 1.

При панколіті не виявлено відмінності між гранулами і таблетками месалазину або між гранулами месалазину при прийомі раз на добу та тричі на добу. Клінічної ремісії досягнуто за допомогою гранул месалазину у 72 % пацієнтів у групі з одноразовим прийомом та у 73 % — у групі з триразовим прийомом ($p = 0,916$) (у цілому триразовий добовий прийом + одноразовий добовий прийом — 72 %), тоді як при прийомі месалазину в таблетках — у 71 % ($p = 0,909$) (рис. 1, 2). Наявність клінічної ремісії підтверджували за допомогою EI.

Ендоскопічної ремісії досягнуто за допомогою гранул месалазину у 59 % пацієнтів у групі з одноразовим прийомом та у 57 % — у групі з триразовим прийомом ($p = 0,850$) (разом одноразовий і триразовий прийом — 58 %), за допомогою таблеток месалазину — у 49 % ($p = 0,338$) (рис. 3, 4).

Еквіпотентність різних лікарських форм месалазину відзначено щодо клінічної ремісії при лівобічному коліті. Не виявлено статистично значущої відмінності між одноразовим і триразовим прийомом гранул месалазину (73 та 62 % відповідно; $p = 0,181$) (див. рис. 2). Гранули месалазину не перевершували таблетки месалазину (66 та 67 % відповідно; $p = 0,843$), (див. рис. 1). Однак відмінність щодо ендоскопічної ремісії між одноразовим і триразовим прийомом гранул месалазину (71 порівняно з 48%; $p = 0,005$) (див. рис. 4), а також між гранулами (одноразовий + триразовий добовий прийом) і таблетками месалазину (56 порівняно з 37%; $p = 0,025$) (див. рис. 3) була статистично значущою.

У пацієнтів, котрі страждали на проктосигмоїдит, виявлено значні відхилення за всіма параметрами аналізу. Вісім тижнів терапії гранулами месалазину дали змогу досягти клінічної ремісії у 78 % пацієнтів порівняно з 55 % у групі прийому таблеток месалазину ($p < 0,001$) (див. рис. 1). Ендоскопічної ремісії також частіше досягали за допомогою гранул месалазину, ніж за допомогою таблеток месалазину (67 порівняно з 43%; $p < 0,001$) (див. рис. 3). Установлено значну перевагу одноразового добового прийому месалазину порівняно з триразовим щодо клінічної (86 порівняно з 73%; $p = 0,020$) (див. рис. 2) та ендоскопічної (75 порівняно з 61%; $p = 0,021$) (див. рис. 4) ремісії.

Схожі результати отримано у дослідженні SAG-15. У разі панколіту: 74 % пацієнтів досягли клінічної ремісії за допомогою гранул месалазину (одноразовий прийом — 72 %, триразовий прийом — 75%; $p = 0,745$), 71 % — при прийомі

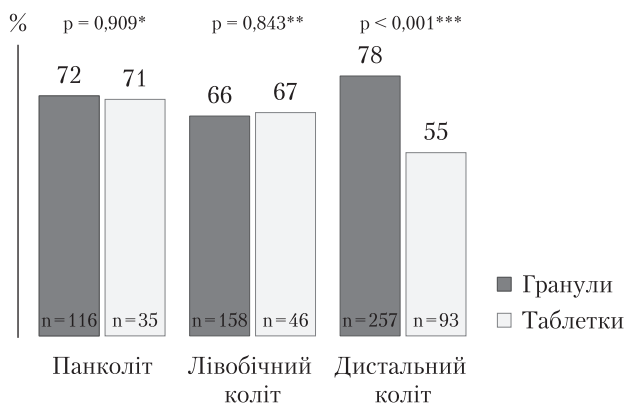
Таблиця 1. Характеристики груп пацієнтів до початку лікування

Показник		Гранули месалазину, 3 г			Таблетки месалазину, 3 г (1 г тричі на добу)
		3 г один раз на добу	1 г тричі на добу	Усього	
Загальна кількість пацієнтів	n (%)	191 (27,1)	340 (48,2)	531 (75,3)	174 (24,7)
Вік	Середнє значення (стандартне відхилення)	41,8 (14,0)	42,6 (13,4)	42,3 (13,6)	41,4 (13,3)
Жінки	n (%)	97 (50,8)	172 (50,6)	269 (50,7)	92 (52,9)
Чоловіки	n (%)	94 (49,2)	168 (49,4)	262 (49,3)	82 (47,1)
Індекс маси тіла, кг/м ²	Середнє значення (стандартне відхилення)	24,8 (4,6)	24,9 (4,3)	24,9 (4,4)	25,2 (4,3)
Європеїдна раса	n (%)	189 (99)	339 (99,7)	528 (99,4)	171 (98,3)
Курець: курець/колишній курець/особа, яка не курить	%	9,4/20,9/69,6	9,1/22,1/68,8	9,2/21,7/69,1	8/22,4/69,5
Діагноз: установлений/новий	%	73,8/26,2	82,1/17,9	79,1/20,9	80,5/19,5
Курс (у пацієнтів з установленим діагнозом) неперервний/періодичний	%	3,5/96,5 n = 141	4,7/95,3 n = 279	4,3/95,7 n = 420	10,7/89,3 n = 140
Тривалість періоду (роки) після встановлення діагнозу	Медіана (мін/макс)	1,8 (0/36)	3,6 (0/37)	2,9 (0/37)	3,5 (0/40)
Кількість попередніх епізодів	Середнє значення (стандартне відхилення)	4,3 (5,2)	5,3 (5,4)	5,0 (5,3)	6,8 (8,9)
Тривалість (дні) гострих епізодів (у разі рецидивного захворювання)	Медіана (мін/макс)	27 (2/428) n = 136	33,5 (2/644) n = 266	31 (2/644) n = 402	37 (3/739) n = 125
Індекс клінічної активності	Середнє значення (стандартне відхилення)	8,1 (2,2)	8,1 (2,0)	8,1 (2,1)	8,2 (1,6)
Ендоскопічний індекс	Середнє значення (стандартне відхилення)	7,5 (1,9)	7,6 (1,9)	7,6 (1,9)	8,0 (1,9)
Індекс клінічної активності 5–8/>8	%	63,4/36,6	64,1/35,9	63,8/36,2	65,5/34,5
Локалізація захворювання					
Проктосигмоїдит	n (%)	97 (50,8)	160 (47,1)	257 (48,4)	93 (53,4)
Лівобічний коліт	n (%)	55 (28,8)	103 (30,3)	158 (29,8)	46 (26,4)
Панколіт	n (%)	39 (20,4)	77 (22,6)	116 (21,8)	35 (20,1)

таблеток месалазину ($p = 0,779$), у разі лівобічного коліту — відповідно 69 % (одноразовий прийом — 73 %, триразовий прийом — 67 %; $p = 0,450$) і 81 % ($p = 0,193$), у разі проктосигмоїдиту — 79 % (одноразовий прийом — 86 %, триразовий прийом — 75 %; $p = 0,745$) і 4 % ($p = 0,001$). Ендоскопічної ремісії досягнуто у 60 % пацієнтів, котрі страждали на панколіт, при прийомі гранул месалазину (одноразовий прийом — 59 %, триразовий прийом — 61 %;

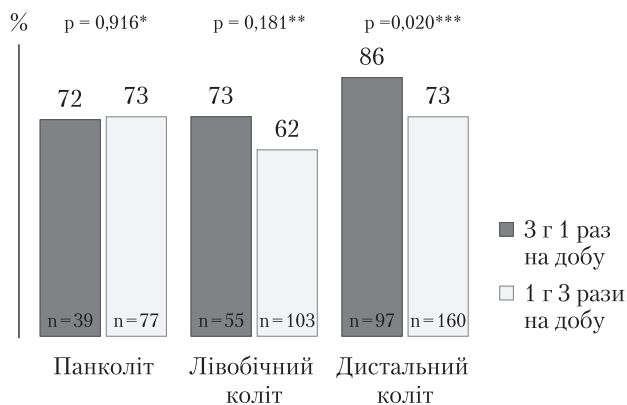
$p = 0,368$) та у 50 % при прийомі таблеток месалазину ($p = 0,368$), у разі лівобічного коліту — відповідно у 60 % (одноразовий прийом — 71 %, триразовий прийом — 52 %; $p = 0,029$) та у 37 % ($p = 0,030$), у разі проктосигмоїдиту — у 68 % (одноразовий прийом — 75 %, триразовий прийом — 64 %; $p = 0,062$) і у 39 % ($p = 0,001$).

Дані щодо небажаних явищ та реакцій на препарат наведено в табл. 2. У групі прийому гранул месалазину в меншій кількості пацієнтів виник-



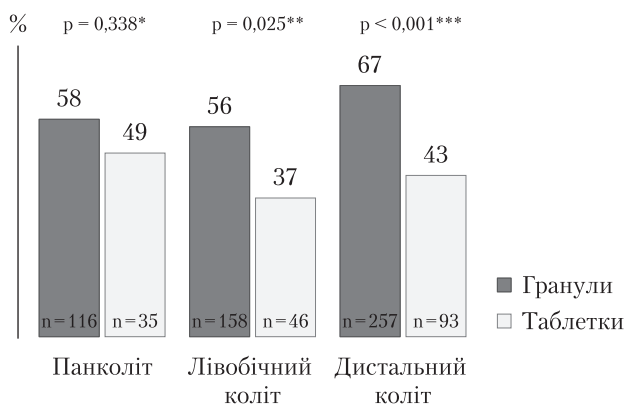
* Δ 1%, 95% ДІ (-16,0%; 17,9%), ** Δ -1%, 95% ДІ (-14,0%; 17,1%), *** Δ 23%, 95% ДІ (12,3%; 33,7%)

Рис. 1. Частота клінічної ремісії (індекс клінічної активності ≤ 4) після 8 тижнів індукційної терапії за допомогою гранул (3 г один раз на добу або 1 г тричі на добу) і таблеток месалазину у пацієнтів, які страждають на незначний або помірно активний панколіт, лівобічний коліт або проктосигмоїдит



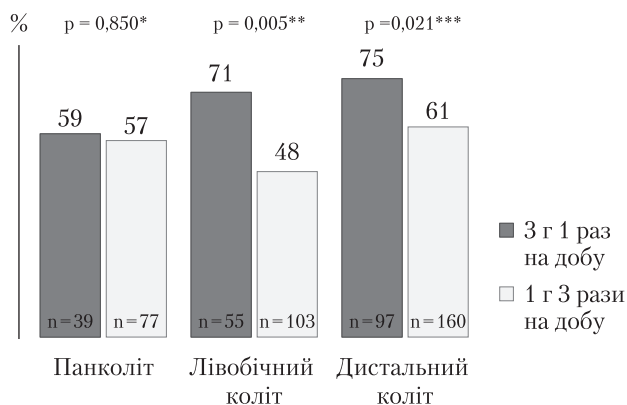
* Δ -1%, 95% ДІ (-16,3%; 18,2%), ** Δ 11%, 95% ДІ (-4,9%; 26,1%), *** Δ 13%, 95% ДІ (2,0%; 22,9%)

Рис. 2. Частота клінічної ремісії (індекс клінічної активності ≤ 4) після 8 тижнів індукційної терапії за допомогою гранул месалазину (3 г один раз на добу або 1 г тричі на добу) у пацієнтів, які страждають на незначний або помірно активний панколіт, лівобічний коліт або проктосигмоїдит



* Δ 9%, 95% ДІ (-9,7%; 28,0%), ** Δ 19%, 95% ДІ (28%; 34,7%), *** Δ 24%, 95% ДІ (11,9%; 35,1%)

Рис. 3. Частота ендоскопічної ремісії (ендоскопічний індекс ≤ 3) після 8 тижнів індукційної терапії за допомогою гранул (3 г один раз на добу або 1 г тричі на добу) і таблеток месалазину у пацієнтів, які страждають на незначний або помірно активний панколіт, лівобічний коліт або проктосигмоїдит



* Δ 2%, 95% ДІ (-17,2%; 20,8%), ** Δ 23%, 95% ДІ (7,9%; 38,7%), *** Δ 14% ДІ (2,6%; 25,4%)

Рис. 4. Частота ендоскопічної ремісії (ендоскопічний індекс ≤ 3) після 8 тижнів індукційної терапії за допомогою гранул месалазину (3 г один раз на добу або 1 г тричі на добу) у пацієнтів, які страждають на незначний або помірно активний панколіт, лівобічний коліт або проктосигмоїдит

ли небажані явища. Не виявлено відмінності між групами щодо серйозних небажаних явищ.

Обговорення

Результати узагальненого аналізу підгруп підтверджують гіпотезу про те, що гранули месалазину з відстроченим та подовженим профілем вивільнення мають вищу терапевтичну ефектив-

ність, ніж традиційні таблетки месалазину з покриттям Eudragit-L, щодо індукції ремісії у пацієнтів, котрі страждають на ВК, обмежений прямою та сигмоподібною кишкою. При панколіті та лівобічному незначному до помірно активного ВК гранули месалазину мають таку саму ефективність, що і таблетки месалазину. Сприятлива дія гранул месалазину при дистальному

Таблиця 2. Небажані явища та небажані реакції на препарат

Показник		Гранули месалазину, 3 г			Таблетки месалазину, 3 г (1 г тричі на добу)	
		3 г один раз на добу	1 г тричі на добу	Усього		
Кількість небажаних явищ	n	78	216	294	186	
Кількість пацієнтів з небажаними явищами	n (%)	55 (28,8)#	142 (41,8)#	197 (37,1)*	90 (51,7)*	p = 0,001* p = 0,003#
Інтенсивність небажаних явищ: незначні/помірні/тяжкі	% пацієнтів	68/22/10	65/28/6	66/27/7	53/38/9	
Кількість випадків припинення лікування через небажані явища	n	0	2	2	5	
Найчастіші небажані явища						
Головний біль	n (%)	9 (4,7)	42 (12,4)	51 (9,6)	34 (19,5)	
Біль у животі	n (%)	3 (1,6)	9 (2,7)	12 (2,3)	5 (2,9)	
Загострення виразкового коліту	n (%)	8 (4,2)	20 (5,9)	28 (5,3)	11 (6,3)	
Подібні до грипу симптоми	n (%)	4 (2,1)	7 (2,1)	11 (2,1)	3 (1,7)	
Назофарингіт	n (%)	6 (3,1)	11 (3,2)	17 (3,2)	4 (2,3)	
Нудота	n (%)	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,2)	6 (3,5)	
Відокремлені небажані явища						
Алергійні реакції	n (%)	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,2)	2 (1,1)	
Нефрит	n (%)	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,2)	0 (0)	
Кількість пацієнтів із серйозними небажаними явищами	n (%)	4 (2,1)#	7 (2,1)#	11 (2,1)*	4 (2,3)*	p = 0,857* p = 0,978#
Індивідуальні серйозні небажані явища						
Погіршення виразкового коліту	n	4	3	7	3	
Вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів	n	1	0	1	0	
Кардіостимулятор з послабленим дротом	n	0	1	1	0	
Гостра втрата слуху	n	0	1	1	0	
Планування операції (не виконано)	n	0	1	1	0	
Гарячка після колоноскопії з болем у животі	n	0	0	0	1	
Цистицеркоз	n	0	1	1	0	
Кількість небажаних реакцій на препарат	n	8	27	35	45	
Кількість пацієнтів з небажаними реакціями на препарат	n (%)	6 (3,1)#	25 (7,4)#	31 (5,8)*	25 (14,4)*	p < 0,001* p = 0,047#

Примітка. Пацієнт може відчувати більше ніж одне небажане явище або небажану реакцію на препарат.

* Гранули порівняно з таблетками.

Один раз на добу порівняно з прийомом тричі на добу.

коліті є переконливою та сумісною з галеновими властивостями цієї рецептури, оскільки система подовженого вивільнення передбачає доставку більшої кількості 5-АСК для досягнення дистальних ділянок ободової кишки. Одноразовий добовий прийом виявився значно ефективнішим у пацієнтів, котрі страждали на дистальний коліт, порівняно з триразовим добовим прийомом, що сприяло досягненню клінічної ремісії у 86 % випадків після 8 тиж терапії.

Місцеве застосування 5-АСК є високоефективною терапією при незначному до помірно активного дистального ВК. Виявлено її перевагу над плацебо, місцевими кортикостероїдами та традиційними галеновими рецептурами перорального прийому 5-АСК [3–5, 12]. Комбінація ректального та перорального застосування 5-АСК мало перевагу над пероральним застосуванням [1]. Ефективність ректального використання 5-АСК є результатом збільшення у 100 разів концентрації 5-АСК у слизовій оболонці порівняно з пероральним прийомом 5-АСК [12]. Однак дещо незручне застосування, можливі складнощі з утриманням ректальних препаратів при активному ВК і здатність піни месалазину спричиняти анальне подразнення [12] роблять місцеве застосування месалазину менш привабливим для пацієнтів, ніж пероральний прийом месалазину. Тому пероральний прийом месалазину з подовженим вивільненням у дистальних ділянках ободової кишки є доцільним при лікуванні дистального ВК. Альтернативою можуть бути гранули месалазину («Салофальк» у грану-

лах) з відстроченим та подовженим профілем вивільнення, який забезпечує високу частоту клінічної ремісії при дистальному ВК.

Удосконалена терапевтична дія одноразового добового прийому гранул месалазину має важливе значення при дистальному коліті. Дотримання лікування є вищим у разі прийому препарату один раз на добу [17–22]. Відомо, що при терапії ВК препаратами 5-АСК досить важко довго дотримуватись рекомендацій по прийому препаратів. У проспективних дослідженнях, що базуються на вивченні суспільної думки, частота дотримання лікування є низькою серед пацієнтів із симптоматичною ремісією, при цьому 60 % пацієнтів не дотримуються режиму дозування та приймають менше ніж 70 % прописаних препаратів [18–20, 22, 23]. У пацієнтів, нездатних дотримуватись режиму прийому 5-АСК, значно вищий ризик рецидиву [20] та підвищений ризик розвитку колоректальної карциноми [24, 25]. Тому висока терапевтична ефективність одноразового добового прийому гранул месалазину може вплинути на прийняття рішення щодо лікування при дистальному ВК.

У цілому як гранули, так і таблетки месалазину виявились безпечними препаратами, які добре переносяться.

Висновки

Результати узагальненого аналізу свідчать про те, що гранули месалазину перевершують таблетки месалазину при індукції ремісії у разі дистального коліту. Їх слід приймати один раз на добу.

Статтю надано представництвом «Альпен Фарма АГ» в Україні.

Список літератури

- Marteau P, Probert C.S., Lindgren S. et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study // *Gut*. — 2005. — 54. — P. 960–965.
- Travis S.P.L., Stange E.F., Lermann M. et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Mesalazine granules in distal ulcerative colitis: current management // *J. Crohn. Colitis*. — 2008. — 2. — P. 24–62.
- Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A. et al. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis // *Dis. Colon. Rectum*. — 1998. — 41. — P. 93–97.
- Kam L., Cohen H., Dooley C. et al. A comparison of mesalazine suspension enema and oral sulfasalazine for treatment of active distal ulcerative colitis in adults // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — 91. — P. 1338–1342.
- Safdi M., DeMicco M., Sninsky C. et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — 92. — P. 1867–1871.
- Kruis W., Bar-Meir S., Feher J. et al. The optimal dose of 5-aminosalicylic acid in active ulcerative colitis: a dose-finding study with newly developed mesalamine // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — 1. — P. 36–43.
- Marakhouki Y., Fixa B., Holoman J. et al. A double-blind dose-escalating trial comparing novel mesalazine pellets with mesalazine tablets in active ulcerative colitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — 21. — P. 133–140.
- 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, randomised non-inferiority trial // *Gut*. — 2009. — 58. — P. 233–240.
- Gibson P.R., Fixa B., Pekarkova B. et al. Comparison of the efficacy and safety of Eudragit-L-coated mesalazine tablets with ethylcellulose-coated mesalazine tablets in patients with mild to moderately active ulcerative colitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — 23. — P. 1017–1026.
- Brunner M., Greinwald R., Kletter K. et al. Gastrointestinal transit and release of 5-aminosalicylic acid from (153)Sm-labelled mesalazine pellets vs. tablets in male healthy volunteers // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — 17. — P. 1163–1169.

11. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial // *BMJ*. — 1989. — 298. — P. 82–86.
12. Bergman R., Parkes M. Systematic review: the use of mesalazine in inflammatory bowel disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — 23. — P. 841–85.
13. 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.
14. Lichtenstein G.R., Kamm M.A., Boddu P. et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — 5. — P. 95–102.
15. Sandborn W.J., Kamm M.A., Lichtenstein G.R. et al. MMX Multi Matrix_® mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — 26. — P. 205–215.
16. Prantera C., Viscido A., Biancone L. et al. A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMX // *Inflam. Bowel Dis.* — 2005. — 11. — P. 421–427.
17. Desreumaux P., Ghosh S. Review article: mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid – new evidence // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — 24. — P. 2–9.
18. Kane S., Huo D., Aikens J. et al. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis // *Am. J. Med.* — 2003. — 114. — P. 39–43.
19. Kane S.V., Cohen R.D., Aikens J.E. et al. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — 96. — P. 2929–2933.
20. Kane S.V. Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — 23. — P. 577–585.
21. Sewitch M.J., Abrahamowicz M., Barkun A. et al. Patient non-adherence to medication in inflammatory bowel disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — 98. — P. 1535–1544.
22. Shale M.J., Riley S.A. Studies of compliance with delayed-release mesalazine therapy in patients with inflammatory bowel disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — 18. — P. 191–198.
23. Levy R.L., Feld A.D. Increasing patient adherence to gastroenterology treatment and prevention regimens // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — 94. — P. 1733–1742.
24. Moody G.A., Jayanthi V., Probert C.S.J. et al. Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: a retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1996. — 8. — P. 1179–1183.
25. Van Staa T.P., Card T., Logan R.F. et al. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study // *Gut*. — 2005. — 54. — P. 1573–1578.

Л. Лайфельд¹, Р. Пфютцер¹, Дж. Моргенштерн¹, П. Р. Гибсон²,
І. Марахоуски³, Р. Грайнвальд⁴, Р. Мюллер⁴, В. Круис¹

¹ Евангельская клиника Кальк, Кельн, Германия

² Восточная клиническая школа здоровья, университет Монаш, Бокс Хилл, штат Виктория, Австралия

³ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Центр гастроэнтерологии, Минск, Беларусь

⁴ Компания «Др. Фальк Фарма ГмбХ», Отделение клинического исследования и разработки, Фрайбург, Германия

Гранулы месалазина превосходят таблетки месалазина с покрытием Eudragit-L в отношении индукции ремиссии при язвенном колите дистальных участков (обобщенный анализ)

Цель — оценить эффективность гранул месалазина («Салофальк» в гранулах) по сравнению с таблетками месалазина (таблетки «Салофальк») как индукционной терапии у пациентов с разной локализацией язвенного колита (панколит, левосторонний колит или проктосигмоидит).

Материалы и методы. Проведен совокупный анализ двойным слепым методом четырех проспективных, рандомизированных исследований III этапа с участием 705 пациентов. В условиях клинической ремиссии (индекс клинической активности по Рахмилевичу ≤ 4) и эндоскопической ремиссии (эндоскопический индекс по Рахмилевичу ≤ 3) эффективность 8-недельной индукции с применением гранул месалазина (3 г/сут один раз в сутки или 1 г три раза в сутки) по сравнению с таблетками месалазина (1 г три раза в сутки) оценивали в подгруппах панколита, левостороннего колита или проктосигмоидита.

Результаты. Гранулы месалазина имели такую же эффективность, что и таблетки месалазина при панколите, по показателям клинической ремиссии (72 и 71 % соответственно; $p=0,909$) и эндоскопической ремиссии (58 и 4 % соответственно; $p=0,338$). В случае левостороннего колита обе лекарственные формы месалазина были одинаково эффективными по показателю клинической ремиссии (66 и 67 % соответственно; $p=0,843$), но гранулы месалазина выявили большую эффективность по показателю эндоскопической ремиссии (56 по сравнению с 37%; $p=0,025$). В случае проктосигмоидита гранулы месалазина были значительно эффективнее, чем таблетки, относительно показателей клинической ремиссии (78 по сравнению с 55%; $p<0,001$) и эндоскопической ремиссии (67 по сравнению с 43%; $p<0,001$). Одноразовый суточный прием гранул месалазина оказался эффективнее, чем прием трижды

в сутки, в случае левостороннего колита (клиническая ремиссия — 73 по сравнению с 62%; $p=0,181$, эндоскопическая ремиссия — 71 по сравнению с 48%; $p=0,005$) и проктосигмоидита (клиническая ремиссия — 86 по сравнению с 73%; $p=0,020$, эндоскопическая ремиссия — 75 по сравнению с 61%; $p=0,021$), но не панколитита.

Выводы. Результаты анализа свидетельствуют о том, что гранулы месалазина превосходят таблетки месалазина при индукции ремиссии в случае дистального колита. Их следует принимать один раз в сутки.

L. Leifeld¹, R. Pfu̇tzer¹, J. Morgenstern¹, P.R. Gibson²,
Y. Marakhouski³, R. Greinwald⁴, R. Mueller⁴, W. Kruis¹

¹ Evangelisches Krankenhaus Kalk, Cologne, Germany

² Eastern Health Clinical School, Monash University, Box Hill, Vic., Australia

³ Belarusian Medical Academy of Post-graduate Education, Gastroenterology Centre, Minsk, Belarus

⁴ Dr. Falk Pharma GmbH, Department of Clinical Research & Development, Freiburg, Germany

Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis — a pooled analysis

Aim — to evaluate the efficacy of mesalazine granules (*Salofalk* granules) vs. mesalazine tablets (*Salofalk* tablets) as induction therapy in patients with distinct extensions of ulcerative colitis.

Materials and methods. A pooled analysis of 705 patients from four prospective, randomised, double blind phase III trials was performed. The efficacy of 8 weeks' induction with 3 g/day mesalazine granules [3 g once daily (o.d.) or 1 g three times daily (t.d.s)] vs. 3 g/day mesalazine tablets (1 g t.d.s.) was compared in terms of clinical remission (CR: CAI \leq 4) and endoscopic remission (ER: EI \leq 3) (both according to Rachmilewitz) in subgroups with pancolitis, leftsided colitis, or proctosigmoiditis.

Results. Mesalazine granules were equipotent to mesalazine tablets in pancolitis regarding CR (72 % vs. 71%; $p=0.909$) and ER (58 % vs. 49%; $p=0.338$). In leftsided colitis, both mesalazine formulations were equipotent regarding CR (66 % vs. 67%; $p=0.843$) but mesalazine granules were superior regarding ER (56 % vs. 37%; $p=0.025$). In proctosigmoiditis, mesalazine granules were significantly more effective than mesalazine tablets regarding CR (78 % vs. 55 % $p<0.001$) and ER (67 % vs. 43 % $p<0.001$). Furthermore, o.d. application of mesalazine granules was more effective than t.d.s. dosing in leftsided colitis (CR 73 % vs. 62%; $p=0.181$; ER 71 % vs. 48 % $p=0.005$) and proctosigmoiditis (CR 86 % vs. 73%; $p=0.020$; ER 75 % vs. 61%; $p=0.021$), but not in pancolitis.

Conclusions. This pooled analysis supports the hypothesis that mesalazine granules are superior to mesalazine tablets in induction of remission in distal colitis and should be taken once daily. \square