



Возможности применения месалазина ММХ в терапии язвенного колита в рутинной амбулаторной практике

Ю.П. Успенский^{1,2}, С.В. Иванов^{1,2,*}, Ю.А. Фоминых^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель обзора: представить общие подходы к терапии язвенного колита (ЯК) и значение пероральных препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) в структуре терапии данного заболевания в рутинной амбулаторной практике.

Основные положения. Выбор медикаментозной терапии ЯК для индукции и поддержания ремиссии зависит от протяженности поражения кишки и тяжести атаки заболевания. Терапия препаратами 5-АСК остается основным методом лечения ЯК в рутинной амбулаторной практике, частота их назначения составляет 80–90 %. Часто пероральные препараты 5-АСК применяют как монотерапию и в тех случаях, когда рекомендовано комбинированное назначение пероральных и ректальных форм 5-АСК. Среди препаратов пролонгированного высвобождения месалазин ММХ благодаря мультиматриксной системе позволяет создать высокую концентрацию действующего вещества в слизистой оболочке толстой кишки на всем ее протяжении, включая дистальные отделы. Высокая доза действующего вещества в одной таблетке сокращает число приемов и обеспечивает лучшую приверженность к терапии как в отношении ежедневного приема препарата, так и в отношении длительной терапии.

Заключение. Препараты 5-АСК — наиболее часто назначаемые медикаментозные средства в амбулаторной практике. Препараты 5-АСК замедленного высвобождения обеспечивают более эффективное распределение действующего вещества и более высокую концентрацию в слизистой оболочке толстой кишки.

Ключевые слова: язвенный колит, 5-аминосалициловая кислота, месалазин, месалазин ММХ

Конфликт интересов: Публикация подготовлена при поддержке ООО «Такеда Фармасьютикал».

Для цитирования: Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А. Возможности применения месалазина ММХ в терапии язвенного колита в рутинной амбулаторной практике. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(6):7–15. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-7-15>

Prospects of MMX Mesalazine in Routine Outpatient Treatment of Ulcerative Colitis

Yury P. Uspenskiy^{1,2}, Sergei V. Ivanov^{1,2,*}, Yulia A. Fominykh^{1,2}

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

² Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Aim. A general review of treatment approaches to ulcerative colitis (UC) and the importance of oral 5-aminosalicylic acid (5-ASA) for its routine outpatient management.

Key points. The choice of drug therapy for UC remission induction and maintenance is linked to the intestinal lesion extent and disease attack severity. The 5-ASA therapy remains the mainstay UC treatment in routine outpatient practice, with prescription rate of 80–90%. Oral 5-ASA drugs are often used in monotherapy or when oral and rectal 5-ASAs are recommended in combination. As a sustained-release medication, the MMX mesalazine multi-matrix delivery system provides for higher active substance dosages along entire colonic mucosa, including its distal portions. A higher active substance dosage per tablet reduces the number of intakes and ensures a better patient adherence, both in terms of daily and long-term therapy.

Conclusion. The 5-ASA drugs are most commonly prescribed in outpatient practice. Sustained-release 5-ASAs provide for a more effective active ingredient distribution at higher dosages along colonic mucosa.

Keywords: ulcerative colitis, 5-aminosalicylic acid, mesalazine, MMX mesalazine.

Conflict of interest: the publication was prepared with support by Takeda Pharmaceutical Ltd.

For citation: Uspenskiy Yu.P., Ivanov S.V., Fominykh Yu.A. Prospects of MMX Mesalazine in Routine Outpatient Treatment of Ulcerative Colitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(6):7–15. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-7-15>

Введение

Язвенный колит (ЯК) относится к воспалительным заболеваниям кишечника и является хроническим заболеванием толстой кишки, характеризующимся иммунным воспалением ее слизистой оболочки. При ЯК, в отличие от болезни Крона, поражается только толстая кишка (исключением является развитие ретроградного илеита), при этом в процесс обязательно вовлекается прямая кишка. Воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой кишки и носит диффузный характер [1, 2].

Согласно зарубежным данным, заболеваемость ЯК составляет от 0,6 до 24,3 на 100 000 человек, распространенность достигает 505 на 100 000 человек. Данные о распространенности ЯК в Российской Федерации ограничены, но, согласно данным отдельных эпидемиологических исследований, она составляет 19,3–29,8 на 100 тысяч населения. В последние десятилетия в России, как и во всем мире, отмечается неуклонный рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника. По данным Министерства здравоохранения РФ, прирост заболеваемости ЯК с 2012

по 2015 год составил 31,7 % [3]. Активное течение ЯК значительно снижает качество жизни пациентов, которые нуждаются в пожизненном наблюдении и в постоянной поддерживающей противорецидивной терапии. ЯК в основном поражает лиц трудоспособного возраста и даже при адекватной терапии может сопровождаться развитием тяжелых осложнений, требующих хирургического лечения и приводящих к инвалидизации и социальной дезадаптации пациентов [1–4].

Подходы к терапии язвенного колита

Терапия ЯК предполагает дифференцированный подход в зависимости от фазы течения заболевания (обострение или ремиссия) и эффективности и переносимости ранее назначавшейся терапии. Назначают препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикоиды, иммуносупрессоры и препараты генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) [3, 5].

Общие подходы к терапии ЯК представлены в таблице 1.

В ряду препаратов, используемых для лечения пациентов с ЯК, препараты 5-АСК играют основную роль и используются как для индукции, так

Таблица 1. Общие подходы к использованию различных групп препаратов в лечении пациентов с ЯК

Table 1. Common usage of variant drug classes in UC therapy

Локализация поражения Disease locale	Тяжесть атаки Attack severity	Первая линия терапии First-line therapy	Усиление/изменение терапии Therapy reinforcement/change
Проктит Proctitis	Легкая и среднетяжелая атака Mild and moderate attack	Ректальные формы 5-АСК Rectal 5-ASAs	Ректальные глюкокортикоиды, пероральные формы 5-АСК, системные глюкокортикоиды, иммуносупрессоры Rectal glucocorticoids, oral 5-ASAs, systemic glucocorticoids, immunosuppressants
	Тяжелая атака Severe attack	Системные глюкокортикоиды + ректальные формы 5-АСК или ректальные формы глюкокортикоидов Systemic glucocorticoids + rectal 5-ASAs or rectal glucocorticoids	Иммуносупрессоры Immunosuppressants
Левостороннее и тотальное поражение Left-sided and total lesion	Легкая и среднетяжелая атака Mild and moderate attack	Пероральные формы 5-АСК + ректальные формы 5-АСК Oral + rectal 5-ASAs	Ректальные, системные, топические глюкокортикоиды, иммуносупрессоры, ГИБТ Rectal, systemic, topical glucocorticoids, immunosuppressants, biologic agents
	Тяжелая атака Severe attack	Системные глюкокортикоиды + пероральные формы 5-АСК + ректальные формы 5-АСК Systemic glucocorticoids + oral 5-ASAs + rectal 5-ASAs	Иммуносупрессоры, ГИБТ Immunosuppressants, biologic agents

и для поддержания ремиссии. При ЯК препараты месалазина используются для системной терапии (в пероральных лекарственных формах) и для местной терапии (ректальные формы). Ректальные формы позволяют добиться высокой концентрации действующего вещества в слизистой оболочке прямой кишки, поэтому при язвенном проктите согласно действующим рекомендациям предпочтение должно отдаваться ректальным формам 5-АСК в качестве монотерапии, а при тотальном и левостороннем поражении толстой кишки должна проводиться комбинированная терапия пероральными и ректальными формами 5-АСК.

Глюкокортикоиды при ЯК назначают только для индукции ремиссии, прежде всего при неэффективности препаратов 5-АСК: используют системные и топические глюкокортикоиды, при этом системные препараты, как правило, назначают внутривенно с переходом на пероральный прием. Курс глюкокортикоидов имеет продолжительность не более 12 недель, в первую очередь для предотвращения побочных эффектов гормональной терапии, и после завершения курса должно быть принято решение о том, какой будет поддерживающая терапия после достижения ремиссии. Как правило, по решению врача для поддержания ремиссии при ЯК назначают либо препараты 5-АСК, либо иммуносупрессоры — тиопурины. Но в существующей клинической практике назначение тиопуринов сопряжено с необходимостью постоянно контролировать риски появления широкого спектра побочных эффектов данной иммуносупрессивной терапии, которые могут развиваться в любой срок от момента назначения данного лечения. В том числе по этой причине практикующие врачи, когда это возможно, пытаются удержать ремиссию на высоких дозах препаратов 5-АСК, также комбинируя пероральные и ректальные формы месалазина.

В отличие от глюкокортикоидов, тиопурины, напротив, назначают только для поддержания ремиссии. Их действие, обусловленное терапевтической концентрацией препарата в организме, развивается в среднем в течение 3 месяцев. По причине длительности развития эффекта тиопурины, как правило, назначают на фоне терапии глюкокортикоидами с последующим продолжением лечения после завершения курса глюкокортикоидов — в таком случае полноценное развитие иммуносупрессивного эффекта можно ожидать при завершении курса глюкокортикоидов.

Наиболее высокотехнологичным и высокоэффективным методом лечения пациентов с ЯК является использование препаратов ГИБТ, которые рассматриваются как последняя линия консервативной терапии как для индукции, так и для поддержания ремиссии у пациентов с ЯК, у которых не удалось достичь клинического ответа на предшествующую терапию. Используют различные группы препаратов ГИБТ: анти-ФНО,

антиинтегриновые препараты, моноклональные антитела к интерлейкинам 12/23. ГИБТ является дорогостоящим лечением, и, как правило, пациенты получают терапию препаратами ГИБТ в рамках льготного обеспечения или в рамках получения высокотехнологичных видов медицинской помощи.

Таким образом, структура терапии пациентов с ЯК определяется активностью заболевания, протяженностью поражения и результатом терапии в анамнезе, но первой линией терапии всегда служат препараты 5-АСК.

Препараты 5-АСК в рутинной амбулаторной практике

В 2020 г. было проведено одномоментное эпидемиологическое исследование, одной из целей которого было изучение назначения различных групп препаратов для терапии ЯК в амбулаторно-поликлинических учреждениях Санкт-Петербурга [6]. За период 2018–2020 гг. была собрана ретроспективная информация о терапии пациентов с ЯК, находившихся на лечении в 42 амбулаторно-поликлинических учреждениях Санкт-Петербурга, информация о тяжести течения ЯК, протяженности поражения и о других характеристиках заболевания.

Среди изучаемой категории пациентов преобладали больные с левосторонним поражением толстой кишки (56 %) — более 1/2 от общего числа, частота проктита и тотального колита была существенно ниже — 22 % в том и другом случае. Таким образом, с точки зрения протяженности поражения можно ожидать, что подавляющее большинство пациентов (более 80 %) должны получать пероральные формы 5-АСК.

Действительно, данное предположение подтверждается структурой назначения различных групп лекарственных препаратов при ЯК в амбулаторной клинической практике (табл. 2).

Как видно из представленных данных, практически всем пациентам с ЯК были назначены пероральные препараты группы 5-АСК, ректальные формы препаратов 5-АСК — более чем в половине случаев. Пероральные и системные глюкокортикоиды были назначены в амбулаторной клинической практике всего в 10 % случаев, иммуносупрессоры — в 5 % случаев, ГИБТ — в 1 % наблюдений. При этом в группе пациентов, получавших пероральные препараты 5-АСК, в 90 % случаев назначались различные препараты группы месалазина, сульфасалазин — всего 10 % наблюдений.

Выбор пероральных и ректальных форм 5-АСК напрямую зависит от протяженности поражения толстой кишки: согласно действующим рекомендациям, при проктите (легкая и среднетяжелая атака) должны быть назначены ректальные формы 5-АСК в виде монотерапии, а при левостороннем и тотальном поражении (легкая атака) показано назначение комбинации пероральных и ректальных форм. Структура использования в амбулаторной

Таблица 2. Частота назначения различных групп лекарственных препаратов при ЯК в амбулаторной клинической практике ($n = 392$)

Table 2. Prescription rate of variant drug classes in outpatient UC therapy ($n = 392$)

Группы лекарственных препаратов Drug classes	Частота назначения Prescription rate
ГИБТ Genetically-engineered biological drugs	1%
Иммуносупрессоры Immunosuppressants	5%
Пероральные глюкокортикоиды (системные и топические) Oral glucocorticoids (systemic and topical)	10%
Ректальные препараты 5-АСК Rectal 5-ASA drugs	60%
Пероральные препараты 5-АСК Oral 5-ASA drugs	87%

клинической практике пероральных и ректальных форм 5-АСК в зависимости от протяженности поражения толстой кишки представлена на рисунке 1.

Изучение структуры назначения различных групп препаратов 5-АСК при различной протяженности поражения толстой кишки продемонстрировало, что в амбулаторной клинической практике достаточно часто имеет место монотерапия пероральными препаратами 5-АСК: даже при язвенном проктите, когда рекомендуются ректальные формы 5-АСК, пероральные формы 5-АСК были назначены в 27 % случаев. При левостороннем и тотальном колитах, при которых рекомендовано сочетание пероральных и ректальных форм 5-АСК, монотерапия пероральными формами

5-АСК имела место в 35 и 56 % случаев соответственно. При этом следует отметить, что именно при наиболее тяжелой форме поражения толстой кишки — тотальном колите — монотерапию пероральными препаратами используют даже чаще, чем комбинированную терапию пероральными и ректальными формами.

Проведенное исследование позволяет заключить, что терапия препаратами 5-АСК остается основным методом терапии пациентов с ЯК в амбулаторной практике, причем достаточно часто пероральные препараты 5-АСК применяют в виде монотерапии в тех случаях, когда рекомендовано назначение комбинированной терапии пероральными и ректальными формами 5-АСК.

Существенный интерес представляет сравнение выявленной тенденции с результатами аналогичных эпидемиологических исследований. В России в течение последнего десятилетия были проведены 2 крупных эпидемиологических исследования воспалительных заболеваний кишечника — ESCApe и ESCApe-2 [7, 8]. Исследование ESCApe было проведено в 2011 году и охватывало данные о 1254 пациентах с ЯК из 21 гастроэнтерологического центра 18 регионов РФ. Исследование ESCApe-2 было проведено в 2013–2014 гг. и охватывало данные о 667 пациентах с ЯК в 8 клинических центрах, расположенных в 6 городах РФ. Терапия препаратами 5-АСК (без уточнения лекарственной формы) по данным исследования ESCApe при ЯК применена в 90 % случаев, по данным исследования ESCApe-2 — в 80 % случаев. Следовательно, результаты исследования структуры терапии пациентов с ЯК в амбулаторной практике практически полностью согласуются с результатами указанных мультицентровых эпидемиологических исследований.

Таким образом, вопрос подбора препаратов 5-АСК при ЯК остается важным вопросом индукционной и поддерживающей терапии данного заболевания.

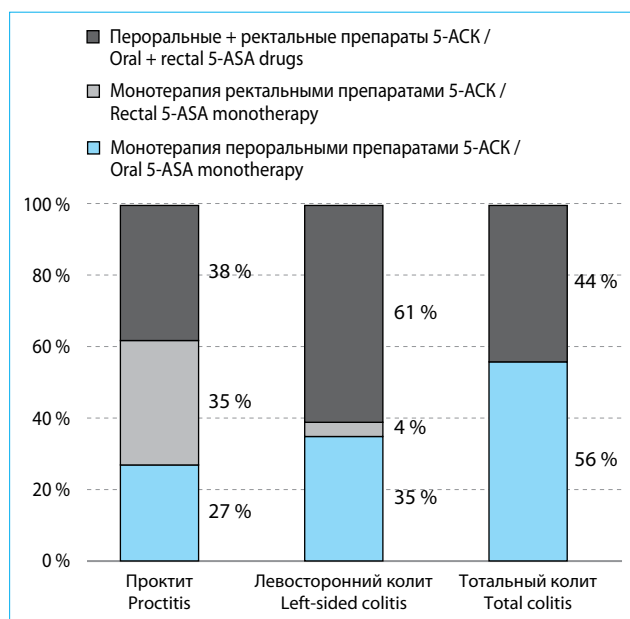


Рис. 1. Структура использования пероральных и ректальных форм 5-АСК в зависимости от протяженности поражения толстой кишки
Fig. 1. Structure of oral and rectal 5-ASA usage by extent of colonic lesion

Пероральные лекарственные формы 5-АСК

В последние десятилетия непрерывно совершенствуются лекарственные формы месалазина с целью обеспечения максимальной концентрации действующего вещества в слизистой оболочке вовлеченных в патологический процесс отделов кишечника, в том числе в дистальных. Немаловажным аспектом служит выбор таких лекарственных форм, которые могли бы обеспечить максимальную приверженность пациента к проводимой терапии препаратом 5-АСК.

Доступно большое разнообразие пероральных препаратов месалазина, которые различаются прежде всего лекарственной формой, определяющей механизм высвобождения действующего вещества, в том числе препараты немедленного высвобождения и более технологически совершенные формы — препараты замедленного (продолженного) высвобождения (табл. 3) [9]. Препараты замедленного высвобождения обеспечивают более эффективное распределение препарата и более высокую концентрацию в слизистой оболочке толстой кишки, в том числе в дистальных отделах.

В ряду препаратов пролонгированного высвобождения наиболее перспективным представляется месалазин ММХ (Мезавант). Одним из ключевых

преимуществ месалазина ММХ служит именно форма высвобождения действующего вещества: в отличие от других пероральных препаратов 5-АСК, которые выделяют месалазин в просвет толстой кишки, его мультиматриксная система обладает эффектом адгезии, благодаря чему происходит «прилипание» 5-АСК к стенке толстой кишки, что позволяет создать высокую концентрацию действующего вещества в слизистой оболочке толстой кишки на всем ее протяжении, включая прямую кишку.

На высвобождение 5-АСК из месалазина ММХ не влияют нормальные изменения смоделированного уровня pH внутри толстой кишки. Профиль растворения 5-АСК из таблеток месалазина ММХ обусловлен устойчивыми внешними пленочными покрытиями данной лекарственной формы и образующей гидрогель матрицей, которая контролирует высвобождение лекарственного средства после растворения пленочного покрытия [10].

Важность поддержания высокой концентрации 5-АСК в слизистой оболочке толстой кишки при ЯК подтверждается результатами систематического обзора, объединившего данные 39 исследований (939 пациентов). В результате анализа было выяснено, что у пациентов с ЯК, которые

Таблица 3. Особенности пероральных препаратов 5-АСК немедленного и замедленного высвобождения

Table 3. Specifics of immediate- and sustained-release oral 5-ASA drugs

Вариант высвобождения действующего вещества Active ingredient release system	Основные коммерческие наименования Major commercial names	Особенности лекарственной формы препарата Dosage form specifics
Немедленное (непродолженное) высвобождение Immediate (non-extended) release	Салофальк, Асакол, Месакол Salofalk, Asacol, Mesacol	Оболочка данных препаратов растворяется при различных уровнях pH. Таблетки Салофальк покрыты оболочкой, состоящей из Eudragit L — смолы, которая растворяется при pH выше 6,0. Оболочка Асакола состоит из Eudragit S, смолы, которая растворяется при pH выше 7,0. В состав оболочки Месакола входят как Eudragit S, так и Eudragit L. Coating dissolves at variant pH. Salofalk tablets coated with Eudragit L resin dissolving at pH >6.0. Asacol coated with Eudragit S resin dissolving at pH >7.0. Mesacol coating contains both Eudragit S and L
Замедленное (продолженное) высвобождение Sustained (extended) release	Мезавант (месалазин ММХ), Пентаса (таблетки и гранулы), Салофальк (гранулы) Mezavant (MMX mesalazine), Pentasa (tablets and granules), Salofalk (granules)	В Мезаванте реализована технология мультиматриксной системы (Multi Matrix System (ММХ)), направленной на замедление высвобождения месалазина и обеспечение доставки активного действующего вещества в толстую кишку. Микрогранулы Пентасы покрыты полупроницаемой мембраной из этилцеллюлозы, высвобождение начинается в двенадцатиперстной кишке и продолжается до дистальных отделов кишечника. Салофальк (гранулы), представляет собой препарат с замедленным высвобождением с оболочкой из Eudragit. Mezavant features the Multi Matrix System (MMX) technology to extend mesalazine release and ensure active ingredient delivery into colon. Pentasa microgranules coated with semi-permeable ethyl cellulose membrane, release commences in duodenum and continues towards distal intestine. Salofalk is sustained-release Eudragit-coated granules.

находятся в фазе ремиссии, концентрация 5-АСК в слизистой оболочке выше, чем у тех, кто находится в фазе обострения заболевания. При этом концентрация 5-АСК в фекалиях не была ассоциирована с активностью заболевания, а только лишь с принимаемой дозой препарата [11]. В этой связи представляется важным, что среди всех пероральных препаратов месалазина, зарегистрированных на территории РФ, именно у препарата Мезавант в инструкции отражены наибольшие возможные максимальные дозировки (4,8 г), что дает практическому врачу шанс максимально использовать возможности терапии препаратами 5-АСК до подключения к терапии других групп препаратов. При этом большая дозировка препарата в одной таблетке (1200 мг) позволяет назначать большие дозы не в ущерб комплаенса пациента: препараты с дозировкой 400–500 мг в таких случаях назначают в количестве до 10–12 таблеток в день, что зачастую оказывается достаточно важным фактором низкой приверженности пациентов к терапии препаратами 5-АСК. В одном из исследований было показано, что получающие Мезавант пациенты продемонстрировали наибольшую степень сохранения приверженности к терапии по сравнению с другими препаратами 5-АСК в течение года наблюдения, причем данная тенденция касалась следования назначениям врача как в отношении ежедневного приема препарата, так и в отношении продолжительности курса назначенной терапии [12]. Высокая доза действующего 5-АСК в единице препарата — один из важных факторов повышения приверженности пациента к терапии [13].

В контексте рутинного использования пероральных препаратов 5-АСК при ЯК важной терапевтической задачей является максимальное использование возможностей базисной терапии с помощью 5-АСК, по возможности без подключения к лечению других групп лекарственных препаратов базисной терапии ЯК, поскольку такая смена терапевтической тактики с использованием системных глюкокортикоидов и иммуносупрессоров требует радикального изменения режима наблюдения пациента и чревата относительно частым развитием побочных эффектов. Следует отметить, что хотя при левостороннем и тотальном поражении толстой кишки рекомендовано использование комбинации пероральных и ректальных препаратов 5-АСК, но на практике зачастую пациенты рассматривают терапию ректальными формами как курсовую вследствие особенностей использования местной формы препарата. В подобной нежелательной ситуации Мезавант, создающий высокую концентрацию действующего вещества в слизистой оболочке толстой кишки, с большой вероятностью позволит сохранить достигнутые терапевтические цели комбинированной терапии пероральными и ректальными формами 5-АСК. Мезавант, возможно, позволит добиться большего успеха в лечении пациентов с ЯК при непереносимости или невозможности

использования ректальных форм 5-АСК по каким-либо другим причинам.

В этой связи оценить клиническую эффективность Мезаванта в отношении поражения дистальных отделов толстой кишки во многом позволяют опубликованные в 2018 году результаты ретроспективного исследования, проведенного А. Cuomo et al. [14]. В данное исследование были включены 116 амбулаторных пациентов с ЯК, которые получали 2 схемы лечения: месалазин ММХ 1,2 г в день в комбинации со свечами с месалазином в течение 8 ± 2 недель с последующим использованием комбинации месалазина ММХ 1,2 г в день и свечей по 1 г через день, и месалазин в суппозиториях по 1 г в день в течение 8 ± 2 недель с последующим использованием только свечей по 1 г через день. То есть различие между группами заключалось только в постоянном использовании перорального месалазина ММХ в минимальной дозировке 1,2 г в день. Через 2 месяца наблюдения было проведено сравнение доли пациентов, достигнувших клинической ремиссии (84 % в группе месалазина ММХ и 80 % в группе монотерапии ректальным месалазином), но при эндоскопической оценке через 6 месяцев было обнаружено, что использование месалазина ММХ позволило статистически значимо снизить риск проксимального распространения воспалительного процесса в толстой кишке (отношение шансов 2,87, 95 % ДИ 1,09–7,53).

Также большой интерес для оценки возможностей месалазина ММХ представляет российское исследование, результаты которого были опубликованы в 2021 году [15]. В данное исследование были включены пациенты с левосторонним и тотальным колитами среднетяжелого течения которые получали терапию 5-АСК в двух схемах: первая группа получала монотерапию месалазином ММХ в дозе 4,8 г в день (40 пациентов), вторая группа — комбинированную терапию месалазином ММХ и ректальными формами месалазина (46 пациентов). Через 12 недель наблюдения в группе монотерапии месалазином ММХ у 54,3 % пациентов была достигнута клиническая ремиссия, у 45,7 % — клинико-эндоскопическая ремиссия, а в группе комбинированной терапии данные цифры составили 57,1 и 42,9 % соответственно. Через 52 недели в группе монотерапии месалазином ММХ доля пациентов, достигших клинической ремиссии, составила 85,0 %, в группе комбинированной терапии — 86,9 %. Статистически значимых различий между группами по частоте достижения ремиссии как на 12-й, так и на 52-й неделе обнаружено не было. Таким образом, по результатам данного исследования длительная непрерывная монотерапия месалазином ММХ в дозе 4,8 г в день по эффективности не уступала комбинированной терапии с использованием пероральной и ректальной формы месалазина.

Так как базисная терапия препаратами 5-АСК должна быть непрерывной в течение многих лет,

Таблица 4. Сравнительная стоимость лечения различными формами месалазина на основании средних цен государственных закупок в 2020 году

Table 4. Comparative treatment costs of different mesalazine forms based on average public procurement prices 2020

Торговое наименование препарата Trade name	Дозировка, мг Dosage, mg	Затраты на индукцию / поддержание ремиссии, относительные единицы Cost of remission induction/maintenance, relative units
Пентаса, гранулы Pentasa granules	1000	6,0
Салофальк, гранулы Salofalk granules	500	4,8
Салофальк, гранулы Salofalk granules	1000	4,6
Мезавант Mezavant	1200	3,4
Пентаса, гранулы Pentasa granules	2000	3,3
Пентаса Pentasa	500	1,9
Салофальк Salofalk	500	1,2
Месакол Mesacol	400	1,1
Кансалазин Cansalazine	500	1,0

для пациента немаловажными являются и экономические аспекты. В таблице 4 приведена сравнительная стоимость затрат на приобретение пероральных препаратов 5-АСК для обеспечения индукции или поддержания ремиссии. В таблице за единицу (категория сравнения) взята стоимость терапии препаратом, имеющим наименьшую цену. В затратах на лечение учтены как стоимость самого препарата, так и суточная дозировка используемой лекарственной формы препарата для индукции и поддержания ремиссии, на основании действующих клинических рекомендаций.

Как видно из представленных данных, по сравнению с наименее дорогостоящим вариантом терапии (Кансалазин) среди препаратов с пролонгированным высвобождением действующего вещества Мезавант, наряду с Пентасой, имеет наименьшую относительную стоимость.

Заключение

Таким образом, лекарственная форма месалазина ММХ может быть рассмотрена как одна из наиболее эффективных пероральных форм 5-АСК из числа используемых в настоящее время.

Прежде всего Мезавант за счет специфики механизма высвобождения действующего вещества создает достаточную концентрацию 5-АСК в слизистой оболочке не только проксимальных, но и дистальных отделов толстой кишки, что имеет ключевое клиническое значение при всех вариантах

поражения толстой кишки при ЯК — от проктита до тотального колита.

Наибольшее клиническое значение для рутинной амбулаторной врачебной практики имеет свойство монотерапии Мезавантом не уступать в эффективности комбинированной терапии с использованием пероральных и ректальных форм 5-АСК. Приведенные выше результаты исследования 5-АСК в амбулаторной практике продемонстрировали применение монотерапии пероральными препаратами 5-АСК при проктите, левостороннем и тотальном колитах в 27, 35 и 56 % случаев соответственно, несмотря на то что действующие рекомендации при проктите требуют использования ректальных форм 5-АСК, а в остальных двух случаях — назначения комбинированной терапии пероральными и ректальными формами 5-АСК. Именно в данном контексте, с учетом высокой вероятности ситуации, когда пациент по какой-либо причине не имеет приверженности к ректальным формам 5-АСК, месалазин ММХ позволит создать достаточную концентрацию действующего вещества в дистальных отделах толстой кишки, снижая риск рецидива и вероятность проксимального распространения воспалительного процесса в толстой кишке.

В ряду пероральных препаратов 5-АСК Мезавант согласно инструкции по применению имеет наибольшую допустимую дозировку (4,8 г в сутки), которая, с одной стороны, позволяет врачу максимально использовать ресурс терапии

5-АСК и отсрочить назначение препаратов следующей линии — глюкокортикоидов и иммуносупрессоров, а с другой стороны, позволяет создать высокие концентрации действующего вещества в слизистой оболочке толстой кишки, что приводит к лучшим клиническим, эндоскопическим и гистологическим результатам и обеспечивает более высокое качество жизни пациентов с ЯК [16]. При этом высокая концентрация действующего вещества в одной таблетке (1200 мг) сокращает число приемов препарата и обеспечивает лучшую приверженность к терапии как в отношении ежедневного приема препарата, так и в отношении

длительности терапии. Немаловажным фактором приверженности пациента к терапии служит экономическая составляющая, Мезавант является одним из наименее дорогостоящих вариантов среди лекарственных форм 5-АСК с пролонгированным высвобождением.

Таким образом, по совокупности фармакологических, клинических, экономических аспектов и по результатам проведенных в течение последних десятилетий исследований месалазин ММХ (Мезавант) можно рассматривать как один из препаратов выбора для индукции и поддержания ремиссии при ЯК в рутинной клинической практике.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Ачкасов С.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2015;1:48–65. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganiyeva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Achkasov S.I., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of adult patients with ulcerative colitis. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2015;1:48–65 (In Russ.).]
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.А., Ачкасов С.И. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. Колопроктология. 2019;18(4):7–36. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abdulganiyeva D.I., Alekseyeva O.P., Achkasov S.I., et al. Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. Coloproctology. 2019;18(4):7–36 (In Russ.).]
- Князев О.В., Шкурко Т.В., Фадеева Н.А., Бакулин И.Г., Бордин Д.С. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;139(3):4–12. [Knyazev O.V., Shkurko T.V., Fadeeva N.A., Bakulin I.G., Bordin D.S. Epidemiology of chronic inflammatory bowel diseases. Yesterday, today, tomorrow. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2017;139(3):4–12 (in Russ.).]
- Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Karmiris K., Katsanos K., Kopylov U., et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohns Colitis. 2017;11(7):769–84.
- Щукина О.Б., Иванов С.В., Шотик А.В. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению язвенного колита. University Therapeutic Journal. 2021;1:58–70. [Shchukina O.B., Ivanov S.V., Shotik A.V. Practical recommendations for therapists on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. University Therapeutic Journal. 2021;1:58–70 (In Russ.).]
- Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., Галагудза М.М. Клиническая характеристика воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге и особенности использования базисной терапии в системе городского здравоохранения: результаты одномоментного эпидемиологического исследования. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;190(6):29–39. [Uspenskiy Yu.P., Ivanov S.V., Fominikh Yu.A., Galagudza M.M. Features of inflammatory bowel diseases in St. Petersburg and peculiarities of basic therapy in the regional healthcare system: cross-sectional study results. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;190(6):29–39 (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-29-39]
- Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеев С.А., Барановский А.Ю., Валуйских Е.Ю. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):445–63. [Belousova E.A., Abdulganiyeva D.I., Alexeyeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovskiy A.Yu., Valuysskikh E.Yu., et al. Social-demographic characteristics, current features and treatment options for inflammatory bowel diseases in Russia. The results of two multicenter studies. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(5):445–63 (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463]
- Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О., Белоусова Е.А., Чашкова Е.Ю., Ляхин А.В., и др. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2018;28(3):54–62. [Khalif I.L., Shapina M.V., Golovenko A.O., Belousova Y.A., Chashkova Y.Yu., Lakhin A.V., et al. Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (Results of multicenter population-based one-stage observational study). Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2018;28(3):54–62 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62]
- Шапина М.В., Халиф И.Л. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования. Медицинский совет. 2017;15:44–50. [Shapina M.V., Khalif I.L. The use of 5-aminosalicylic acid preparations for the treatment of ulcerative colitis in various dosage regimens. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2017;15:44–50 (In Russ.).]
- Tenjarla S., Abinusawa A. In-vitro characterization of 5-aminosalicylic acid release from MMX mesalamine tablets and determination of tablet coating thickness. Adv Ther. 2011;28(1):62–72. DOI: 10.1007/s12325-010-0087-5
- Van de Meeberg M.M., Schultheiss J.P., Oldenburg B., Fidder H.H., Huitema A.D. Does the 5-aminosalicylate concentration correlate with the efficacy of oral 5-aminosalicylate and predict response in patients with inflammatory bowel disease? A Systematic Review. Digestion. 2020;101(3):245–61. DOI: 10.1159/000499331
- Lachaine J., Yen L., Beauchemin C., Hodgkins P. Medication adherence and persistence in the treatment of Canadian ulcerative colitis patients: analyses with the RAMQ database. BMC Gastroenterol. 2013;13:23. DOI: 10.1186/1471-230X-13-23
- Malayandi R., Kondamudi P.K., Ruby P.K., Aggarwal D. Biopharmaceutical considerations and characterizations in development of colon targeted dosage forms for inflammatory bowel disease. Drug Delivery and Translational Research. 2013;4(2):187–202. DOI: 10.1007/s13346-013-0185-4

14. *Cuomo A., Sgambato D., D'Auria M.V., Miranda A., Ferrante E., Romano M.* Multi Matrix System Mesalazine Plus Rectal Mesalazine in the Treatment of Mild to Moderately Active Ulcerative Proctitis. *Dig Dis*. 2018;36(2):130–5. DOI: 10.1159/000485614
15. *Князев О.В., Каграманова А.В., Лищинская А.А.* Оценка эффективности терапии язвенного колита средней степени тяжести месалазином MMX. *Медицинский совет*. 2021;(5):113–23. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-5-113-123. [*Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Lishchinskaya A.A.* Evaluation of the efficacy of MMX mesalazine therapy for moderate ulcerative colitis. *Medit-skiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):113–23 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-5-113-123
16. *Yarlas A., Willian M.K., Nag A.* The impact of clinical symptoms and endoscopic and histologic disease activity on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis following treatment with multimatrix mesalazine. *Qual Life Res*. 2021;30(7):1925–38. DOI: 10.1007/s11136-021-02787-4

Сведения об авторах

Успенский Юрий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».
Контактная информация: uspenskiy65@mail.ru;
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2;
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Иванов Сергей Витальевич* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»; доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; .
Контактная информация: ivanov.sv@mail.ru;
197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0254-3941>

Фоминых Юлия Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».
Контактная информация: jaf@mail.ru;
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2;
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Information about the authors

Yury P. Uspenskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Intermediate Therapy named after Prof. V.A. Waldman, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; Prof., Chair of Internal Medicine, Faculty of Dentistry, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University.
Contact information: uspenskiy65@mail.ru;
194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2;
197022, St. Petersburg, Lva Tolstogo str., 6/8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Sergei V. Ivanov* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Medicine, Faculty of Dentistry, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; Assoc. Prof., Chair of Intermediate Therapy named after Prof. V.A. Waldman, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
Contact information: ivanov.sv@mail.ru;
197022, St. Petersburg, Lva Tolstogo str., 6/8.
194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0254-3941>

Yulia A. Fominykh — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Intermediate Therapy named after Prof. V.A. Waldman, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; Assoc. Prof., Chair of Internal Medicine, Faculty of Dentistry, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University.
Contact information: jaf@mail.ru;
194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2;
197022, St. Petersburg, Lva Tolstogo str., 6/8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Поступила: 03.11.2021 Принята: 01.12.2021 Опубликовано: 29.12.2021
Submitted: 03.11.2021 Accepted: 01.12.2021 Published: 29.12.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author