Аминосалицилаты

Определение

- Аминосалицилаты – большая группа лекарств, широко применяемых при неспецифиоческом язвенном колите и болезни Крона. По своей фармакокинетике и фармакодинамике они существенно отличаются от других препаратов. Их клиническая эффективность опредеоляется многими факторами, включающими нозологическую принадлежность, локализацию, распространенность, тяжесть поражения, лекарственную форму, дозу препарата и длительность терапии. Представлены данные фармакологии аминосалицилатов для орального и ректального введений, характеристика побочных явлений и результаты многоцентровых рандомизированных клинических испытаний 5оаминосалициловой кислоты при воспалиотельных заболеваниях кишечника. Обоснованы оптимизация терапии и осознанный выбор аминосалицилатов для различных групп пациентов.

История

- 30–50 годы прошлого века неспецифический язвенный колит (ЯК) сопровождался значитеольной летальностью. Почти каждый 5-ый больной погибал во время перового госпитального лечения или в течение ближайшего года.
- Ситуация существенно изменилась лишь после появления действенных средств – сульфасалазина и его аналогов и кортикостероидных гормонов.
- Препараты 5оаминосалицилоовой кислоты (5оАСК) и сегодня занимают ведущее место в индукции и поддержании ремиссии легких и среднетяжелых форм воспалительоных заболеваний толстой кишки.
- При выборе препарата и ожидании результатов терапии нужно руководствоваться его фармакокинеотикой и фармакодинамикой.

Сульфасалазин

История применения

- Впервые сульфасалазин применил N. Svartz в 1942 г. у больных ревматоидным артритом, а впоследующем – и с суставными проявлениями ЯК. Препарат представлял собой сульфапиридин, соединенный азосвязью с 5-АСК.
- Практически не растворяется в воде. После приоема внутрь лишь 10% интактного вещества всасывается, поступая в энтеропеченочную циркуляцию. Остальная часть сульфасалазина в неизмененном виде достигает терминального отдела подвздошной и толстой кишки, где под влиянием азоредуктаз бактерий разрушается.
- Сульфапиридин быстро абсорбируется, подвергаясь ацетилированию в печени, тогда как 5-АСК вызывает отчетливое местное противовоспалительное действие. В толстой кишке всасывается небольшое количество препарата, и 25% 50АСК в виде ацетилированных производных попадает в системную циркуляцию.

Способ действия

- Лечебный эффект сульфасалазина обусловлен 5-АСК, а сульфапирио дину отводится скромная роль «носителя», обеспечивающего доставку препарата в толстую кишку. Интактные молекулы сульфасалазина обладают тем не менее многими фармакологическими свойствами, которые могут иметь определенное клиническое значение.
- Так, сульфасалазин стимулирует синтез цитопротективных проо стагландинов, полностью поо давляет образование лейкотриена B04 (LTB04) и 5-HETE (5-гидроксиэйкозотетраеновая кислота) периферическими мононуклеарами, ингибирует синтез антител, связывание tumor necrosis factor α (TNFoα) с рецептором, снижает концентрацию интерлейкина 1 (ILo1), цитотоксичность естесто венных киллеров, хемотаксис нейтрофилов и моноцитов, предотвращает образование своо бодных радикалов.

Способ действия

- Часть описываемых эффектов не присуща 50-СК или они выражены слабее. Сульфасалазин обладает противомикробным действием в отношении Esherichia coli, Clostridiumdifficile, Bacteroides spp. и не ингибирует окисление бутирата в отличие от чистой 50АСК . Любопытно, что 5-АСК неэффективна у больных ревматоиднмм артритом, при лечении которых положительный эффект наблюдается за счет сульфапиридина.

Побочные эффекты

- аллергические или дозозависимые реакции (аллергическая сыпь, повышение температуры тела и др.);
- головная боль, тошнота, рвота, головокружение;
- гемолитическая анемия, которая исчезает при уменьшении суточной дозы;
- При возникновении альвеолита или агранулоцитоза следует отказаться от попыток повторного назначения сульфасалазина. При непереносимости, проявляющейся тошнотой, головной болью или рвотой, лекарство может быть снова использовано в более низких дозах

Дозы

- Поиск переносимой дозы начинают с 0,5 г, постепенно повышая в течение нескольких недель до 2 г/сут (метод «титрования»). Если у больных развиваются аллергические реакции в виде сыпи и повышения температуры тела, можно начать прием сульфасалазина с дозы 1 мг, медленно повышая ее в течение 2–3 мес до 2 г/сут (метод десенсибилизации). В последние годы эти приемы применяются редко изоза определенного риска и существования более безопасных альтернативных методов лечения.
- Сульфасалазин разрешен к применению у детей в дозе 40–60 мг/кг массы тела. Поддерживающая доза обычно ниже – 30–40 мг/кг. Он безопасен при беременности и грудном вскармливании.

Показания

- Основное показание к назначению сульфасалазина – лечение легкой и среднетяжелой атаки ЯК, хотя и в таком случае этот препарат уступает в эффективности кортикостероидным гормонам. Нередко приходится повышать дозу до 4–6 г/сут, что сопровождается увеличением числа побочных явлений. Более существенным является поддерживающий эффект препарата при его пролонгированном приеме. Назначение сульфасалазина на протяжении более 4 мес снижало частоту обострений с 73 до 20% в сравнении с таковой при даче плацебо. Оптимальная доза для поддерживающего лечения – 2 г/сут. При этом привыкания к нему не развивается, а протективный эффект сохраняется многие годы. Сульфасалазин применяют в таблетках и специальных энтеральных формах, призванных уменьо шить раздражение слизистой оболочки желудка. Он может использоваться в свечах и клизмах, но неохотно применяется больными из-за прокрашивания кожного покрова и белья в желтый цвет. При дистальных формах ЯК оральные препараты уступают местному лечению вследствие проксимального стаза кишечного содержимого и низкой концентрации в зоне воспаления, где транзит ускорен. Поскольку имеется поверхностное распределение сульфасалазио на в кишке, а воспаление при болезни Крона (БК) носит глубокий трансмуральный характер, его эффективность при этой патологии менее убедительна. Препарат может быть полезен при толстокишечной локализации и легком течении БК.

Препараты 5-АСК для орального приема

Препарат	Состав	Зона высвобождения	Форма
Сульфасалазин	5-АСК + сульфапиридин	Толстая кишка	Таблетки
Олсалазин (дипентум)	5-АСК + 5-АСК	Толстая кишка	Желатиновые капсулы
Балсалазид (колазид)	5-АСК + 4-аминобензоилаланин	Толстая кишка	Капсулы
Ипсалазид	5-АСК + 4-амиобензоилглицин	Толстая кишка	Капсулы
Поли-5-АСК	5-АСК + сульфаниламидоэтилополимер	Толстая кишка	Капсулы
Азакол	5-АСК	Толстая кишка, pH≥7	Eudragit S
Салофальк (клаверсал)	5-АСК	Подвздошная кишка, pH≥6	Eudragit L
Роваза	5-АСК	Подвздошная кишка, pH≥6	Eudragit L100
Пентаса	5-АСК	Двенадцатиперстная кишка и далее	Микрогранулы этилцеллюлозы

Pentasa 1 g
120 sachets
Pentasa 500 mg

Олсалазин

- Для того чтобы избежать побочных эффектов, связанных с действием сульфапиридина, фармацевтические компании провели успешную попытку создания новых препаратов, высвобождающих 5-АСК без его участия. Вначале это были диазосоединения, в которых 2 молекулы 5-АСК соединялись друг с другом или с «интертным» носителем. Препарат, доставляющий в толстую кишку удвоенную молярную концентрацию 5-АСК, с теоретических позиций представлялся идеальным. Он получил название олсалазин (дипентум).
- Против ожиданий частота побочных явлений при приеме олсалазина была высокой.

Диазосоединения 5-АСК

- Другое, более позднее диазосоединение – балсалазид (колазид). В нем 5-АСК уже связана с инертным носителем – 4-аминобензоилаланином. Он аналогичен олсалазину по своим фармакологическим свойствам и обеспечивает сходные результаты при терапии сульфасалазином.
- Помимо этого имеются еще 2 менее известных конъюгированных диазосоединения – ипсалазид, в котором 5-АСК связана с 4-аминобензоилглицином, и поли-5-АСК – с неадсорбируемым полимером.
- В качестве альтернативного подхода предложена «высвобождающая» система, основанная на pH и времязависимых механизмах. Первоначально был создан азакол, содержащий 5оАСК в полупроницаемой мембране (eudragit S), высвобождающей ее при кишечном pH>7, характерном для толстой кишки.
- Показано, что препарат распределяется и в дистальной части подвздошной кишки с вариабельным уровнем системного всасывания.

Соединения 5-АСК

- Аналогичным препаратом является клаверсал (салофальк), покрытый eudragit L, высвобождающим 5-АСК при pH выше 6 в подвздошной и толстой кишке. Пентаса же представляет собой смешанную систему высвобождения, pH- и времязависимую. Препарат создавался специально для лечения тонкокишечной локализациит БК, поскольку высвобождался на всем протяжении тонкой кишки, но оказался эффективным и при ЯК

Соединения 5-АСК

- Однако биопригодность зависит от скорости продвижения кишечного содержимого. При ускоренном транзите в толстой кишке повышенная концентрация 5-АСК в слизистой оболочке обнаруживается для азакола и пентасы, низкая концентрация – для сульфасалазина и олсалазина. При использовании pH-зависимой системы высвобождение, конечно, будет определяться временем контакта, уровнем pH и толщиной покрытия препарата.

Способ действия

- Все препараты, несущие молекулу 5оАСК, обладают широким спектром действия и способны подавлять многие эффекторные механизмы, участвующие в воспалении. В определенной мере они повторяют эффекты сульфасалазина. Эти препараты подавляют высвобождение провоспалительных и иммунорегулирующих цитокинов in vitro. Подобные действия in vivo ограничивают тканевое повреждение, предотвращают дальнейшее развитие иммунного ответа и восстанавливают функцию эпителия.

Побочные эффекты

- У 7–15% больных олсалазин вызывает секреторную диарею. Она является следствием воздействия повышенной концентрации 5-АСК на интестинальный транспорт жидкости и уменьшается при одновременном приеме с пищей.
- Другая более серьезная проблема – поражение почек. Изменения варьируют от клинической картины гломерулонефрита до более выраженного хронического интерстициального нефрита. Он чаще развивается на фоне приема азакола и салофалька, чем олсалазина или пентасы. У части больных это проявление синдрома гиперчувствительности (кожная сыпь, гепатит, нефрит, эозинофилия, иммунные комплексы), у других – токсическое действие больших концентраций 5-АСК. Редко возникают панкреатит и сердечно-сосудистые расстройства.
- Лечение 5-АСК во время беременности не ассоциировалось с пороками развития или иным неблагоприятным ее исходом. Тем не менее «новые» формы 5-АСК следует использовать в меньших дозах изоза ограниченной информации о применении препарата у беременных.

Дозы

- Точная доза 5оАСК у детей не установлена. Она колеблется от 30 до 50 мг/кг. Олсалазин назначают в дозе 30 мг/кг.
- Оральные салицилаты признаются в качестве препаратов первой линии терапии легкого распространенного ЯК. Как указывалось ранее, для индукции ремиссии более важно дозирование препарата, а не его выбор.
- Оральная терапия целесообразна для поддержания ремиссии распространенного ЯК. Имеется немного различий между результатами лечения разными препаратами 5-АСК. Так, доза 0,8 г/сут месалазио на была идентична 2 г сульфасалазина, хотя побочных явлений возникало меньше .
- Месалазин в дозе 2,4 г/сут в течение недели каждого месяца оказался столь же эффективным, как и непрерывный прием 1,6 г/сут (частота обострений – 29 и 34% соответственно), а применение 3 г сульфасалазина при первых симптомах вспышки давало такой же результат, как и при регулярном приеме 2 г/сут

Ректальное применение 5-АСК

- 5-АСК (месалазин, месаламин) в «чистом» виде первоначальо но использовали в виде клизм и свечей. Это нерастворимый белый порошок, окисляющийся на свету. Всасывание при ректальном применении низкое, уровень в сыворотке крови колеблется от 2 до 4 мкг/мл. Около 10% введенной дозы экскретируется с мочой при активном течении болезни, 19% –при ремиссии.
- Системный уровень 5-АСК не связан с клинической активностью и слабо коррелирует с тканевой концентрацией. Уровень 5-АСК в биоптатах существенно ниже при обострении ЯК, чем при спорной активности и в ремиссии. У больных, у которых вскоре должно было развиться обострение, имелись низкий уровень 50АСК в биоптатах и повышенная ее экскреция с мочой.
- Как показывают экспериментальные исследования, накопление 5-АСК отличается в различных типах клеток толстой кишки: наибольшее в эпителии крипт и вдвое ниже в эндотелии и клетках собственной пластинки слизистой оболочки, включая иммунные клетки

Спасибо за внимание!