

Leczenie WZJG – czy dawka mesalazyny ma znaczenie?

Does the dose of mesalazine matter?

AUTOR

dr hab. Dorota Waśko-Czopnik

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Wielokrotna nieskuteczność terapii klasycznej we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego powoduje, że warto sobie zadać pytanie, co stanowi czynnik ograniczający, co można zmodyfikować w leczeniu, nie intensyfikując go niepotrzebnie? Przedstawione omówienie właściwości mesalazyny w zależności od jej postaci na typowych przykładach pacjentów może być przyczynkiem do działań praktycznych, podnoszących efektywność terapii chorych.

ABSTRACT

We often struggle with the ineffectiveness of classical therapy in ulcerative colitis, so it is worth asking ourselves what is the limiting factor, what can we modify in treatment without escalating it unnecessarily? The presented discussion of the properties of mesalazine depending on its form on typical examples of patients may be a contribution to practical activities that increase the effectiveness of therapy for our patients.

SŁOWA KLUCZOWE

- mesalazyna
- dawka leku
- postać leku
- skuteczność leczenia

KEYWORDS

- mesalazine
- drug dose
- drug form
- treatment effectiveness

Lecząc pacjenta, w praktyce klinicznej zazwyczaj postępujemy się dawkami standardowymi, jednak zapominamy o tym, że nie są one optymalne dla wszystkich pacjentów. Liczne indywidualne czynniki powodują, że dawka standardowa nie zawsze przynosi zamierzony efekt, a te, które wpływają na konieczność modyfikacji, to m.in.:

- proporcje między przestrzenią wodną i lipidową warunkujące rozpuszczalność w lipidach i przechodzenie przez błony komórkowe;
- czynniki demograficzne – wiek, płeć, masa ciała, stan odżywienia, ciąża, laktacja, czynniki genetyczne;
- czynniki chorobowe – zaburzenia wchłaniania leków wywołane zmianami pH w przewodzie pokarmowym, zaburzeniami motorycznymi przewodu pokarmowego, zmienioną powierzchnią i unaczynieniem miejsca wchłaniania (przewlekłe choroby jelit, zwłaszcza jelita cienkiego);
- prawidłowa czynność narządów biorących udział w metabolizmie i wydalaniu (wątroba, nerki);
- polipragmazja.

Za ilustrację do przedstawionego zagadnienia niech posłużą dwa typowe przypadki, które na co dzień widzimy w gabinetach. Pozwalają one zastanowić się nad proponowanymi zmianami w leczeniu oraz ich potrzebą po to, aby uzyskać najlepszy efekt terapeutyczny.

Pierwszy przypadek to 30-letnia pacjentka z lewostronnym WZJG (wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), ostatnie zaostrzenie przed rokiem, na stałej dawce 2 g mesalazyny w tabletkach dojelitowych. Laboratoryjnie – niskie parametry zapalne, bez dolegliwości, kalprotektyna 23,7, natomiast od ok. trzech tygodni chora odnotowała zwiększenie ilości wypróżnień do czterech na dobę, okresowo krew w stolcu. Pacjentka zwiększyła dawkę mesalazyny do 4 g na dobę, bez poprawy przez kolejne dwa tygodnie. Zaproponowano dołączenie wlewek, pacjentka nie wyraziła zgody (dyskomfort związany z ich podawaniem), podobnie jak na dołączenie budesonidu. Kalprotektyna kontrolna wzrosła do 131,8. W tej sytuacji zaproponowano zmianę mesalazyny w tabletkach na granulatach o przedłużonym uwalnianiu, również w dawce 4 g. W kolejnym tygodniu obserwacji – reduk-

cja liczby wypróżnień do dwóch, następnie jedno uformowane wypróżnienie na dobę bez domieszki krwi, kalprotektyna – 76,4.

Kolejny pacjent to 43-letni mężczyzna, chorujący od 21 r.ż. na WZJG, wcześniej rozpoznane *pancolitis*, remisja od ośmiu miesięcy. Stałe leczenie to 3 g mesalazyny w tabletkach dojelitowych, kalprotektyna 37,9. Po infekcji wirusowej pojawia się dyskomfort w jamie brzusznej, rozpierania, luźniejsze wypróżnienia trzy–pięć na dobę, w tym jedno–dwa w nocy, okresowo świeża krew w stolcu, bez innych dolegliwości subiektywnych, kalprotektyna 198,2. Pacjent sam zwiększył mesalazynę do 4 g bez efektu, dlatego też po trzech tygodniach zgłosił się do lekarza. Włączono budesonid 9 mg i zmieniono preparat na 4 g mesalazyny w granulacie. Po dwutygodniowej obserwacji nastąpiła poprawa samopoczucia, redukcja wypróżnień do jednego–dwóch na dobę, bez domieszki krwi, kalprotektyna 87,4. I tutaj pojawia się szereg pytań, na które spróbujemy znaleźć odpowiedź.

Dlaczego uzyskano poprawę? Czy zaczęły działać leki? Czy zmieniono postać leku? Dołączono budesonid? Czy może zadziałało wszystko razem? A może to przypadek?

Celem leczenia WZJG jest uzyskanie i podtrzymanie remisji bez stosowania glukokortykosteroidów. Klasyczne leczenie farmakologiczne obejmuje trzy podstawowe grupy leków: 5-ASA, GKS (glikokortykosteroidy), leki immunosupresyjne/immunomodulujące.

Co mówią wytyczne w tym względzie? ECCO 2021 sugeruje indukcję remisji min. 2,4 g mesalazyny, natomiast American Gastroenterology Association zaleca stosowanie 5-ASA w standardowej dawce (2–3 g/d) zamiast małej dawki 5-ASA, sulfasalazyny lub braku leczenia, twierdząc, że wysoka dawka 5-ASA (4 g) jest skuteczniejsza niż standardowa dawka pod względem indukcji remisji [1, 2].

Ponieważ aktualnie swoją wiedzę opieramy na EBM, czyli medycynie opartej na faktach, ważne jest, co na ten temat mówią badania, nie tylko wytyczne. Tak więc w jednym z nich za cel uznano ocenę korzyści dla

pacjenta z optymalizacji dawki 5-ASA oraz kosztów leczenia. Metodą badawczą był model drzewa decyzyjnego, obejmującego 10 tys. pacjentów nowo zdiagnozowanych z łagodnym lub umiarkowanym WZJG, poddanych dwóm strategiom terapeutycznym: terapii standardowej 5-ASA (2–2,9 g/d) lub optymalizacji dawki 5-ASA poprzez maksymalizację dawki doustnej z terapią miejscową, następnie oceniano stopień uzyskania indukcji i utrzymania remisji. Jakie odnotowano korzyści ze zoptymalizowania leczenia 5-ASA w łagodnym do umiarkowanego WZJG? O 39% więcej pacjentów osiągnęło remisję poprzez zoptymalizowanie leczenia 5-ASA oraz zredukowano nawroty o 21% [3].

W badaniu IV fazy, nieinterwencyjnym, obserwacyjnym, 12-miesięcznym, prospektywnym IMPACT zastosowano kryteria włączenia obejmujące pacjentów ≥ 18 r.ż., z łagodnym do umiarkowanego WZJG i zmianami ≥ 10 cm poza odbytnicę, otrzymujących mesalazynę o przedłużonym uwalnianiu (granulat w saszetkach 1 g, 2 g, 4 g) i/lub tabletkach (500 mg, 1 g), jako leczenie indukcyjne *de novo* lub w ramach zwiększenia dawki. Kryteria wykluczenia dotyczyły pacjentów otrzymujących miejscowo i systemowo działające steroidy, leki immunosupresyjne lub leki biologiczne. Wszyscy pacjenci byli leczeni zgodnie ze standardową praktyką kliniczną, a decyzje dotyczące leczenia podejmował lekarz prowadzący w porozumieniu z pacjentem. Większość pacjentów (120; 79,5%) otrzymywała dawkę mesalazyny ≥ 4 g/d, głównie w postaci saszetek 4 g podawanych raz dziennie (115; 76,2%).

Oceniane ryzyko nawrotu choroby, w zależności od dawki indukcyjnej, wykazało, że ci pacjenci, którzy otrzymywali dawkę leku ≥ 4 g/d mieli istotnie mniejsze ryzyko zaostrzenia choroby w porównaniu z osobami otrzymującymi dawkę $2 < 4$ g/d (26,6% vs. 62,5%; $p = 0,04$). W odniesieniu do ryzyka nawrotu choroby w zależności od czasu stosowania dawki 4 g i więcej na dobę, pacjenci przyjmujący lek w dawce ≥ 4 g/d przez >6 miesięcy mieli niższe ryzyko nawrotu w porównaniu ze stosowaniem krótszym przez trzy–sześć miesięcy [4].

A czy zmiana terapii pacjenta ma znaczenie? W badaniu MOTUS dawkę 4 g mesalazyny o przedłużonym uwalnianiu podawano dwa razy dziennie po 2 g lub raz dzien-

Po ośmiu tygodniach obserwacji terapia 4 g raz na dobę w porównaniu z terapią 2 g dwa razy na dobę osiągnęła lepsze wyniki terapeutyczne. Po ośmiu tygodniach leczenia granulem o przedłużonym uwalnianiu w dawce 4 g raz na dobę, aż 87,5% pacjentów miało wygojoną śluzówkę (o 16,4% więcej), uzyskano poprawę wyniku UC-DAI (ocena aktywności choroby) istotnie wyższego w grupie 1×4 g granulatu (o 13%; $p = 0,01$), a bezpieczeństwo obu terapii było zbliżone.

nie 4 g. Po ośmiu tygodniach obserwacji terapia 4 g raz na dobę w porównaniu z terapią 2 g dwa razy na dobę osiągnęła lepsze wyniki terapeutyczne. Po ośmiu tygodniach leczenia granulem o przedłużonym uwalnianiu w dawce 4 g raz na dobę, aż 87,5% pacjentów miało wygojoną śluzówkę (o 16,4% więcej), uzyskano poprawę wyniku UC-DAI (ocena aktywności choroby) istotnie wyższego w grupie 1×4 g granulatu (o 13%; $p = 0,01$), a bezpieczeństwo obu terapii było zbliżone [5].

Czy tylko wyższa dawka 5-ASA wpływa na skuteczność leczenia? Co, poza dawką 5-ASA, może mieć wpływ na skuteczność leczenia: pH jelit, pasaż jelitowy, postać farmaceutyczna leku, czy obecność substancji pomocniczych?

Współczynnik pH przewodności pokarmowego zdrowego człowieka przyjmuje wartości kwaśne 1,5–2,5 w górnym odcinku przewodności pokarmowej, natomiast w obrębie jelit waha się od 6,4 do 7,5. Jednak samo pH jelit wpływa zarówno na wchłanianie leków, jak i szybkość pasaży jelitowego, mogącego wpływać na farmakokinetykę różnych doustnych prepara-

tów, a tym samym na skuteczność leczenia. W jednym z badań oceniono wydalanie 5-ASA z kałem u zdrowych ochotników po przyjętych środkach przeczyszczających wywołujących biegunkę i przyspieszających pasaż. Preparaty o przedłużonym i niezależnym od pH uwalnianiu utrzymywały odpowiednie uwalnianie 5-ASA pomimo przyspieszonego tranzytu jelitowego. W odniesieniu do preparatów mesalazyny różnią się one od siebie powłoką dojelitową, miejscem lub sposobem uwalniania, co oznacza, że leki te nie są zamienne. Tak więc niepowodzenie terapeutyczne przy jednym leku nie powinno rzutować na przyszłe stosowanie innego preparatu 5-ASA, zwłaszcza że u części pacjentów z IBD występuje obniżone pH jelit i przyspieszony pasaż jelitowy [6]. Mając na uwadze opisane mechanizmy wpływające na wchłanianie leku, porównano uwalnianie się substancji czynnej z różnych preparatów zawierających mesalazynę (Pentasa, Asacol MR, Asacol HD, Mezavant XL, Salofalk, Apriso), przy pH 1,0, 6,0, 6,8 odpowiednio przez dwie, jedną i osiem godzin. Jedynie preparat Pentasa wykazał uwalnianie 5-ASA przy każdym pH (w pH 1,0 po dwóch godzinach uwolnił 48% substancji czynnej, przy pH 6,0 po jednej godzinie uwolnił 56% substancji czynnej, przy pH 6,8 po ośmiu godzinach uwolnił 92% 5-ASA), inny preparat – Salofalk uwolnił 11% 5-ASA w pH 6,0 po dwóch godzinach, a całość 5-ASA po pierwszej godzinie przy pH 6,8, a wszystkie preparaty uwolniły powyżej 90% 5-ASA przy pH 6,8. Wskazuje to na fakt, że u części pacjentów z WZJG pH jelit jest obniżone, co może powodować zmniejszone uwalnianie substancji czynnej i wpływać na zmniejszenie skuteczności leczenia [7].

Czy postać leku ma znaczenie – granulatu o przedłużonym uwalnianiu czy tabletki dojelitowej?

W zbiorczej analizie 705 pacjentów z czterech badań prospektywnych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych III fazy oceniono skuteczność ośmiogodniowej indukcji 3 g na dobę granulatu o przedłużonym uwalnianiu mesalazyny vs tabletki dojelitowej 3 g na dobę. Porównano warunki remisji klinicznej (CR: CAI < 4) i remisji endoskopowej (ER: EI < 3) (oba według Rachmilewitz) w podgrupach z *pancolitis*,

Preparaty o przedłużonym i niezależnym od pH uwalnianiu utrzymywały odpowiednie uwalnianie 5-ASA pomimo przyspieszonego tranzytu jelitowego. W odniesieniu do preparatów mesalazyny różnią się one od siebie powłoką dojelitową, miejscem lub sposobem uwalniania, co oznacza, że leki te nie są zamienne. Tak więc niepowodzenie terapeutyczne przy jednym leku nie powinno rzutować na przyszłe stosowanie innego preparatu 5-ASA, zwłaszcza że u części pacjentów z IBD występuje obniżone pH jelit i przyspieszony pasaż jelitowy.

lewostronnym zapaleniem okrężnicy oraz zapaleniem odbytnicy i esicy. Stwierdzono, że w indukcji remisji endoskopowej w lewostronnym zapaleniu jelita grubego oraz zapaleniu odbytnicy i esicy mesalazyna w postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu jest lepsza niż w postaci tabletek [8].

W metaanalizie oceniającej remisję histopatologiczną, obejmującą przegląd 90 badań randomizowanych opublikowanych w PubMed i w rejestrze Cochrane z oceną 3977 pacjentów stwierdzono wyższe wskaźniki remisji histopatologicznej przy leczeniu granulatem w porównaniu z leczeniem tabletkami (49% vs 34,9%), przy średniej dawce 5-ASA 3,5 g w granulacie vs 3,4 g na dzień w tabletkach [9]. Także farmakokinetyka leków w zależności od jego formy i postaci jest bardzo różna, a wpływ na nią ma miejsce uwalniania, pH, szybkości pasażu, pik stężenia czy obecność pokarmu [10, 11].

Dwutlenek tytanu a stan zapalny jelit

W ostatnim czasie szeroko dyskutuje się na temat szkodliwego wpływu dwutlenku tytanu na organizm człowieka, zwłaszcza u pacjentów z chorobami zapal-

nymi jelit. Jego działanie jest związane z indukcją przez nanocząsteczki stresu oksydacyjnego powodującego uszkodzenie komórek, genotoksyczność, stany zapalne czy spaczenie odpowiedzi immunologicznej, itp. Podczas czteromiesięcznej obserwacji w badaniu randomizowanym u osób z klinicznie aktywną chorobą Crohna, nieleczonych immunosupresyjnie, oceniano wpływ dwutlenku tytanu w diecie na aktywność choroby. Pacjentów podzielono na dwie grupy badawcze – będących na diecie bez dwutlenku tytanu i z dwutlenkiem tytanu. W grupie bez dwutlenku tytanu uzyskano znaczącą poprawę kliniczną (Crohn's Disease Activites Index <150) w porównaniu z grupą kontrolną. W 2020 r. International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease zasugerowała, że rozsądne wydaje się zalecenie ograniczające spożycie żywności zawierającej maltodekstrynę i sztuczne substancje słodzące, karagen, karboksymetylocelulozę, polisorbát 80 oraz dwutlenek tytanu i siarczyny, a stosowanie dwutlenku tytanu (E171) w produkcji żywności i wprowadzanie jej do obrotu zostało oficjalnie zakazane już od 7 sierpnia 2022 r., aczkolwiek dwutlenek tytanu nadal jest stosowany w niektórych lekach [13].

Reasumując, czy tylko wyższa dawka 5-ASA wpływa na skuteczność leczenia? Co, poza dawką 5-ASA, może mieć na nie wpływ? Współczynnik pH jelit? Pasaż jelitowy? Postać farmaceutyczna leku? Obecność substancji pomocniczych?

Pamiętajmy, że nie każda mesalazyna jest taka sama, wiele zależy od postaci farmaceutycznej, miejsca uwalniania substancji czynnej, obecności pokarmu, sposobu podania, możliwości dawkowania raz na dobę czy zawartości substancji pomocniczych. Z przytoczonych przykładów i danych literaturowych wynika, że stosowanie wysokich dawek (4–6 g) mesalazyny jest bardziej korzystne dla indukcji i utrzymania remisji, a im dłużej pacjent otrzymuje 4 g mesalazyny, tym lepsze są efekty leczenia i utrzymania remisji. Dawkowanie raz na dobę jest korzystniejsze

od dawek podzielonych, a na skuteczność leczenia może wpływać pH jelit oraz przyspieszony pasaż jelitowy. Warto spróbować zamiany tabletek dojelitowych na granulaty o przedłużonym uwalnianiu, co może okazać się korzystne dla pacjentów z WZJG. ■

PIŚMIENNICTWO:

1. ECCO Guideline 2021.
2. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Management of Mild-Moderate Ulcerative Colitis; Gastroenterology. 2019 February; 156(3): 748–764.
3. Edouard L. et al. Modelling the benefits of an optimised treatment strategy for 5-ASA in mild-to-moderate ulcerative colitis *BMJ Open* 2022; 9:e000853.doi:10.1136/bmjgast-2021-000 853 Jan 2022.
4. West R. et al. Lower Risk of Recurrence with a Higher Induction Dose of Mesalazine and Longer Duration of Treatment in Ulcerative Colitis: Results from the Dutch, Non-Interventional, IMPACT Study. *J Gastrointest Liver Dis*, March 2022, vol. 31, no 1: 18–24.
5. Badanie MOTUS – wieloośrodkowe, randomizowane, pojedynczo zaślepione badanie porównawcze z grupą kontrolną, przeprowadzone wśród pacjentów z aktywną postacią łagodnego do umiarkowanego WZJG (n = 206).
6. Ye B., van Langenberg D.R., Mesalazine preparations for the treatment of ulcerative colitis: Are all created equal? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015 November 6; 6(4): 137–144.
7. Abinusawa A., Tenjarla S., Release of 5-Aminosalicilic Acid (5-ASA) from Mesalamine Formulations at Various pH Levels; *Adv Ther* (2015) 32:477–484.
8. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1115–1122.
9. Romkens T.E.H. et al., Mucosal Healing in 5-ASA-Treated UC; *Inflamm Bowel Dis* Volume 18, Number 11, November 2012.
10. de Vos M. Clinical pharmacokinetics of slow release mesalazine. *Clin Pharmacokinet.* 2000; 39(2): 85–97.
11. Christensen L.A., Fallingborg J., Abildgaard K., et al. Topical and systemic availability of 5-aminosalicylate: comparisons of three controlled release preparations in man. *Aliment Pharmacol Ther.* 1990; 4(5): 523–533.
12. Lomer M.C., Harvey R.S., Evans S.M. i wsp.: Efficacy and tolerability of a low microparticle diet in a double blind, randomized, pilot study in Crohn's disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2001; 13: 101–106.
13. Nowe wymagania UE dotyczące stosowania w żywności substancji dodatkowej – dwutlenek tytanu (E171) – Główny Inspektorat Sanitarny – Portal Gov.pl (www.gov.pl).