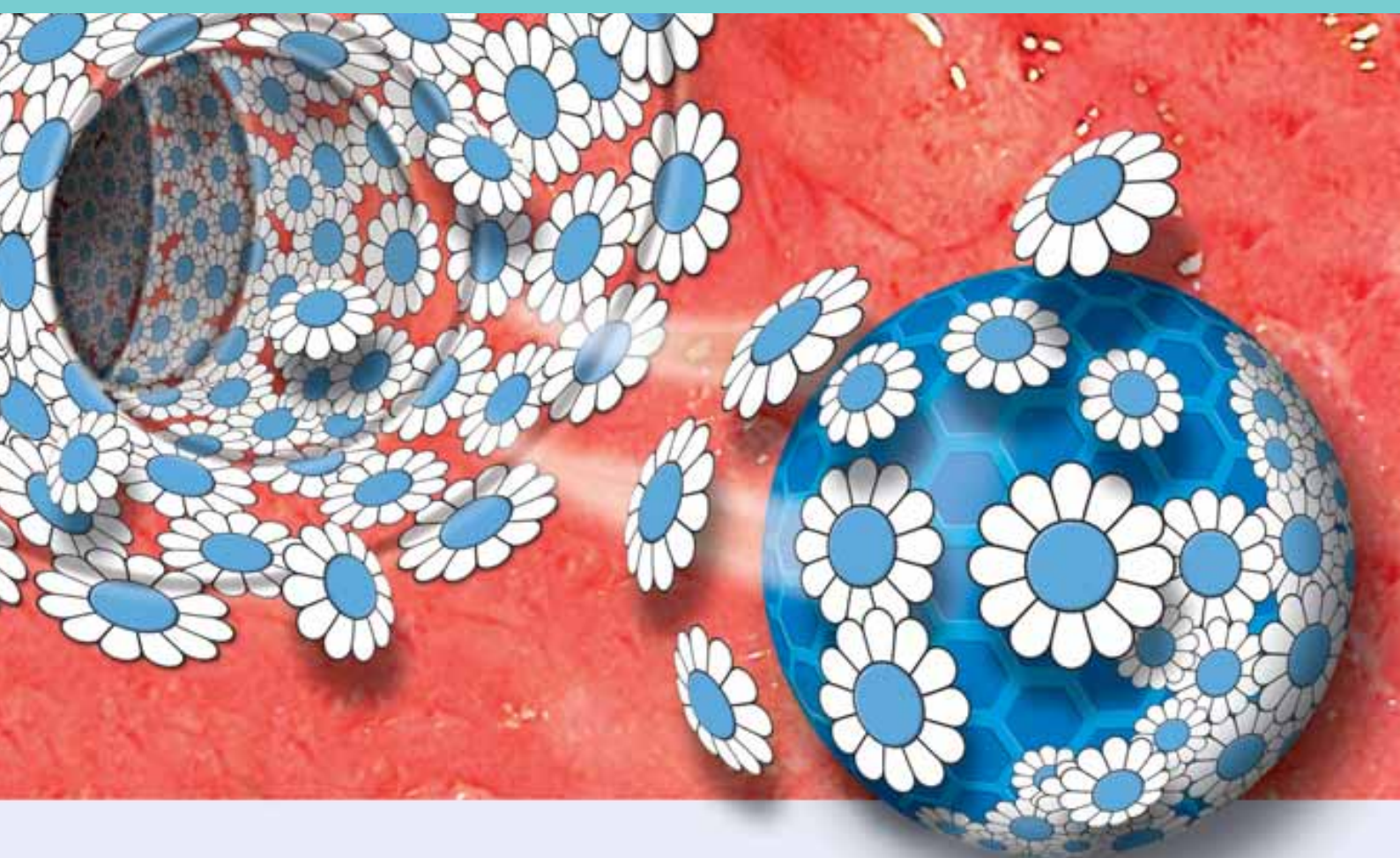


СХЕМЫ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И СИНДРОМАХ



Салофальк®

1 раз
в день

Гранулы

●прицельно ●надежно ●удобно

УДК 616.34-002.44-071-085.277
ББК 54.133.11-43-52
Г61

Головенко Олег Владимирович.

Гранулы Салофальк: особенности лекарственной формы, данные клинических исследований. Схемы терапии при различных заболеваниях и синдромах / [О.В. Головенко, С.И. Ситкин, Е.В. Сказываева]. – М.: Прима Принт, 2021. – 40 с.: ил. – Авт. указаны на обложке тип. л. – ISBN 978-5-6046640-4-9.

I. Ситкин С.И.

II. Сказываева Е.В.

Гранулы Салофальк: особенности лекарственной формы, данные клинических исследований. Схемы терапии при различных заболеваниях и синдромах.

Научная редакция:

Головенко Олег Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, член Экспертного совета Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника, член Европейской организации по изучению Болезни Крона и язвенного колита (ЕССО), Москва.

Ситкин Станислав Игоревич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рыса СЗГМУ им. И.И. Мечникова, член Экспертного совета и вице-президент Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника, член Европейской организации по изучению Болезни Крона и язвенного колита (ЕССО), Санкт-Петербург.

Сказываева Екатерина Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рыса СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург.

УДК 616.34-002.44-071-085.277
ББК 54.133.11-43-52

ISBN 978-5-6046640-4-9

© Коллектив авторов, 2021 г.

Сдано в набор 10.08.2021
Подписано в печать 27.08.2021
Бумага мелованная, 115 г/м²
Гарнитура HeliosCond. Печать офсетная
Тираж 5000 экз. Заказ ДФ412

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

ГРАНУЛЫ САЛОФАЛЬК: ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ, ДАнные КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. СХЕМЫ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И СИНДРОМАХ.

Научная редакция:

Головенко Олег Владимирович, Москва
Ситкин Станислав Игоревич, Санкт-Петербург
Сказываева Екатерина Васильевна, Санкт-Петербург

Москва, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

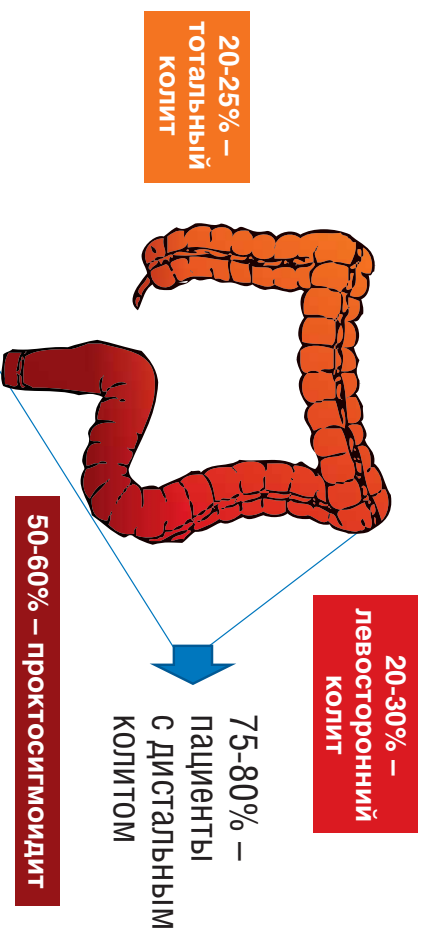
У 75-80% пациентов выявляется дистальная форма язвенного колита.....	4
Особенности лекарственной формы Салофалк гранулы.....	5
Гранулы Салофалк создают высокую концентрацию 5-АСК на всем протяжении толстой кишки.....	6
Гранулы Салофалк увеличивают площадь контакта активного вещества с пораженной слизистой кишечника	7
Гранулы Салофалк обеспечивают надежное высвобождение 5-АСК даже при ускоренном кишечном транзите	8
Гранулы Салофалк обеспечивают гарантированное высвобождение 5-АСК благодаря оболочке из эудрагита L с растворением при pH>6	9
Высвобождение 5-АСК зависит от гастроинтестинального pH и имеет существенные отличия у разных препаратов месалазина	10
Клиническое значение профиля высвобождения 5-АСК у разных препаратов месалазина	13
Влияние фармакокинетических свойств гранул Салофалк на эффективность лечения язвенного колита	14
Лечение обострения язвенного колита: гранулы Салофалк обеспечивают быстрый терапевтический ответ уже на 11-12 день (нет крови в стуле, нет диареи)	16
Лечение обострения язвенного колита: гранулы Салофалк обеспечивают высокую эффективность при проктосигмоидите – клиническая ремиссия наступает у 86% пациентов.....	17
Лечение обострения язвенного колита: гранулы Салофалк обеспечивают высокую эффективность в заживлении слизистой оболочки при дистальном язвенном колите	18
Лечение обострения язвенного колита: гранулы Салофалк позволяют достичь гистологического заживления слизистой оболочки при язвенном колите	19
Лечение обострения язвенного колита: дозы пероральных препаратов месалазина	20
Поддерживающая терапия язвенного колита: дозы пероральных препаратов месалазина	21
Приверженность лечению у пациентов с язвенным колитом.....	22
Однократный прием гранул Салофалк обеспечивает высокую приверженность лечению (более 90%)	23

Однократный прием гранул Салофалк у пациентов с язвенным колитом обеспечивает длительный безрецидивный период	24
Даже у пациентов с язвенным колитом, достигших ремиссии на кортикостероидах, однократный прием гранул Салофалк обеспечивает длительный безрецидивный период	25
Применение гранул Салофалк в схемах лечения язвенного колита, согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ 2020	26
Переход с других препаратов месалазина на гранулы Салофалк при поддерживающей терапии у пациентов с язвенным колитом.....	28
Переход с других препаратов 5-АСК на гранулы Салофалк 1,5 г 1 раз в день значительно эффективнее поддерживает ремиссию язвенного колита	29
Гранулы Салофалк для профилактики колоректального рака у пациентов с язвенным колитом	30
Применение гранул Салофалк для профилактики колоректального рака у пациентов с язвенным колитом	31
Применение гранул Салофалк у пожилых пациентов с язвенным колитом	32
Салофалк® применение у детей, беременных и кормящих женщин.....	33
Пути усиления эффекта терапии язвенного колита	34
Гранулы Салофалк при дивертикулярной болезни толстой кишки	36
Современный алгоритм лечения дивертикулярной болезни по данным клинических рекомендаций и рандомизированных исследований.....	37
Гранулы Салофалк при синдроме раздраженной кишки	38
Особенности лекарственной формы Салофалк гранулы.....	39
Список литературы	40

У 75-80% ПАЦИЕНТОВ ВЫЯВЛЯЕТСЯ ДИСТАЛЬНАЯ ФОРМА ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

У взрослых пациентов язвенный колит (ЯК) чаще всего развивается в форме проктосигмоидита или левостороннего колита, часто объединяемых под термином «дистальный колит» (зона поражения не распространяется далее селезеночного изгиба). Примерно у 50-60% больных язвенным колитом выявляется проктосигмоидит, у 20-30% – левосторонний колит и только у 20-25% – распространенный или тотальный колит (панколит).

Слизистая дистальных отделов толстой кишки всегда поражается при язвенном колите¹

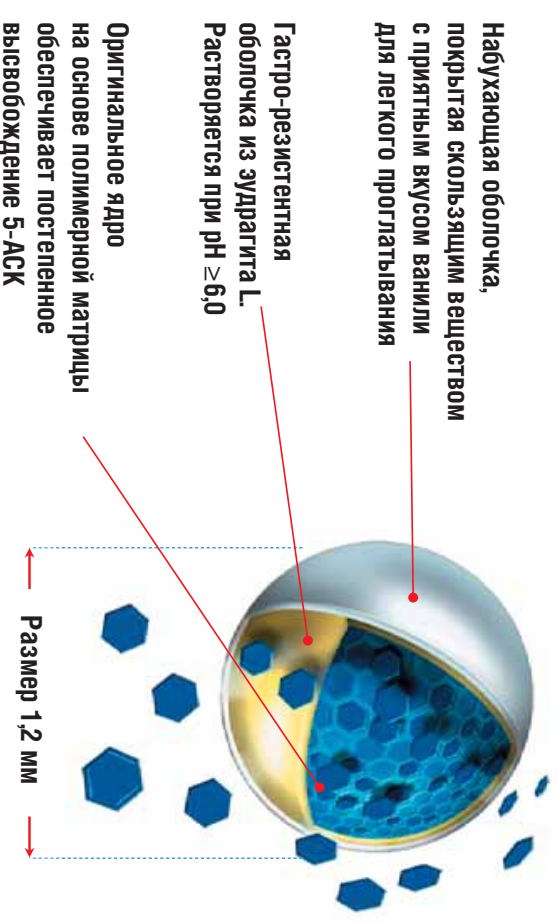


Поэтому при применении пероральных препаратов месалазина крайне необходимо точно доставить 5-АСК (5-аминосалициловая кислота) к пораженной слизистой толстой кишки с созданием высокой концентрации именно в дистальных отделах.

Гранулы Салофальк были специально разработаны, чтобы создать высокую концентрацию 5-АСК на всем протяжении толстой кишки, включая прямую

ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ САЛОФАЛК ГРАНУЛЫ

Гранулы Салофальк обеспечивают высокую концентрацию 5-АСК в толстой кишке за счет уникальной инновационной технологии двойного высвобождения: pH-зависимое (при pH 6,0) и пролонгированное с замедленным высвобождением.

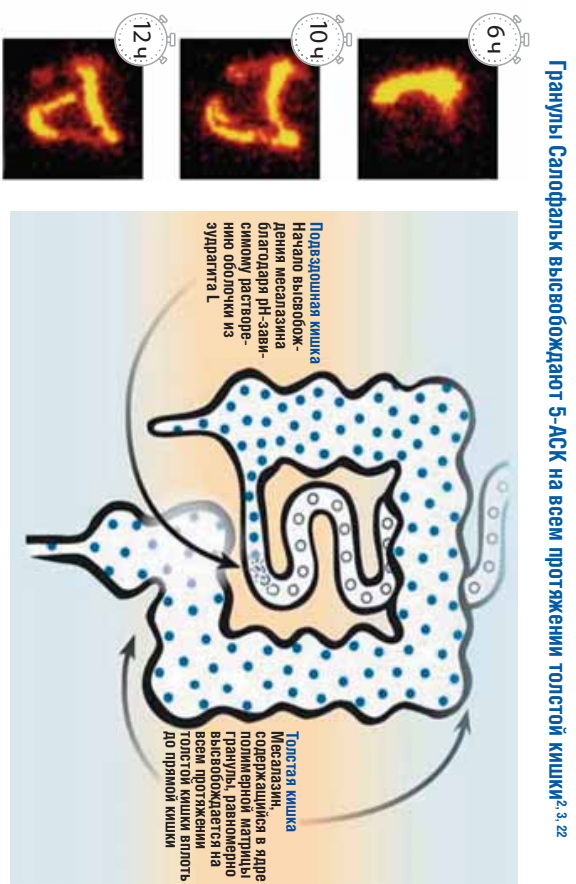


Такая технология позволяет избежать потерь активного вещества в желудке и тонкой кишке, поскольку высвобождение начинается при pH 6 в терминальном отделе подвздошной кишки, и обеспечить равномерное высвобождение по толстой кишке с созданием высокой концентрации 5-АСК на всем протяжении вплоть до дистальных отделов².

Гранулы Салофальк, за счет уникальной технологии двойного высвобождения обеспечивает равномерное высвобождение 5-АСК по всей толстой кишке вплоть до прямой кишки

ГРАНУЛЫ САЛОФАЛК СОЗДАЮТ ВЫСОКУЮ КОНЦЕНТРАЦИЮ 5-АСК НА ВСЕМ ПРОТЯЖЕНИИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Особые галеновые свойства ядра на основе полимерной матрицы в гранулах Салофалька обеспечивают длительное непрерывное высвобождение активной субстанции на всем протяжении толстой кишки — вплоть до прямой кишки.

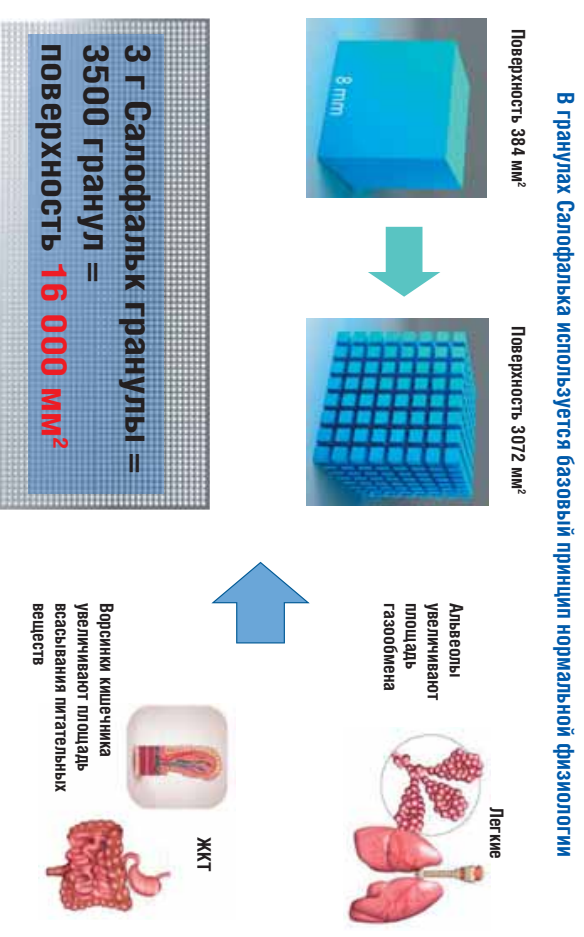


Данная технология позволяет создать высокую концентрацию 5-АСК на всем протяжении пораженной слизистой толстой кишки, включая дистальные отделы². Благодаря устойчиво высокой пристеночной концентрации препарата на всем протяжении кишечника, начиная с терминального отдела подвздошной кишки, гранулы Салофалька рекомендуются для лечения всех локализаций язвенного колита, включая рефлюкс-илеит (backwash ileitis) и проктосигмоидит⁵.

Гранулы Салофальк - высокая концентрация 5-АСК по всей толстой кишке вплоть до прямой кишки

ГРАНУЛЫ САЛОФАЛК УВЕЛИЧИВАЮТ ПЛОЩАДЬ КОНТАКТА АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА С ПОРАЖЕННОЙ СЛИЗИСТОЙ КИШЕЧНИКА

Увеличение площади поверхности для повышения контакта с окружающей средой является базовым естественным принципом (например, разжевывание пищи путем пережевывания — пища быстрее и более полно вступает в реакцию и лучше усваивается организмом). В гранулах Салофалька используется тот же принцип.

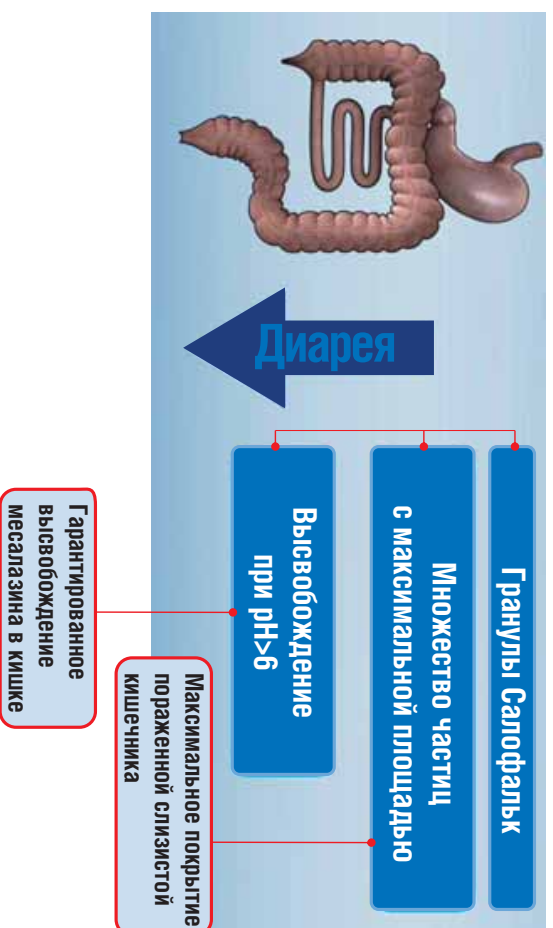


Большое количество гранул Салофалька обеспечивает контакт 5-АСК с существенно большей (чем у таблетированных форм) площадью поверхности пораженной слизистой оболочки толстой кишки

ГРАНУЛЫ САЛОФАЛК ОБЕСПЕЧИВАЮТ НАДЕЖНОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ 5-АСК ДАЖЕ ПРИ УСКОРЕННОМ КИШЕЧНОМ ТРАНЗИТЕ

Поскольку скорость гастроинтестинального транзита может существенно ускоряться в период обострения язвенного колита, пероральные формы месалазина должны обеспечивать максимальную надежность высвобождения 5-АСК.

Гранулы Салофальк, в отличие от других препаратов месалазина, обеспечивают эту надежность 2 способами: благодаря максимальной площади контакта с пораженной слизистой и относительно низким pH=6, при котором растворяется наружная оболочка гранул.

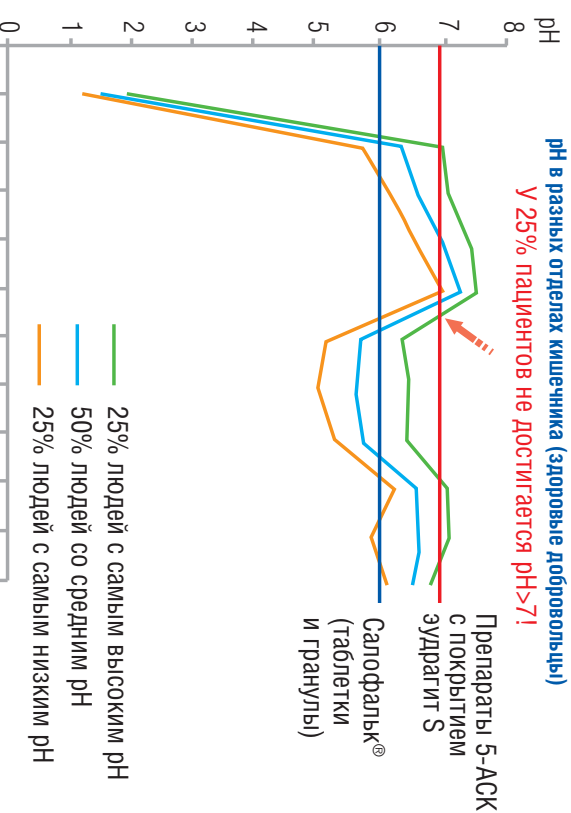


Гранулы Салофальк обеспечивают максимальную надежность высвобождения 5-АСК даже при диарее у пациентов с язвенным колитом

ГРАНУЛЫ САЛОФАЛК ОБЕСПЕЧИВАЮТ ГАРАНТИРОВАННОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ 5-АСК БЛАГОДАРЯ ОБОЛОЧКЕ ИЗ ЗУДРАГИТА L С РАСТВОРЕНИЕМ ПРИ pH>6

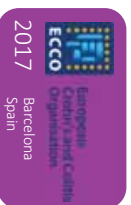
Почему же столь важным является высвобождение месалазина при низком pH? В норме pH постепенно растет от желудка (pH – около 1) к терминальным отделам подвздошной кишки до pH=7. Затем pH вновь падает до 5 в восходящей ободочной кишке. При ЖК pH=7 достигается только на очень короткий период времени. Тогда как pH=6, при котором растворяется оболочка гранул Салофальк, гарантировано достигается у всех пациентов.

Эти данные подтверждаются результатами исследований с использованием специальной радиотелометрической капсулы с pH-датчиком, которые показали, что уровень внутрипросветного pH=6,0 достигается в проксимальных отделах кишечника (в том числе в подвздошной кишке) у абсолютного большинства людей, в то время как уровень pH в 7,0 никогда не достигается у 25% даже здоровых людей ни в одном отделе желудочно-кишечного тракта⁶. При ВЗК отмечается дополнительное закисление среды кишечника из-за воспаления: время, когда pH превышает 7, значительно сокращается у больных с легким и умеренным ЖК (по данным Rubin DT⁷, у 6 из 10!!!) по сравнению со здоровыми добровольцами (0,3±0,17 vs. 9,3±5,3 ч). У некоторых пациентов этот период может быть настолько коротким, что его недостаточно для полного растворения оболочки таблеток⁸. Это особенно следует учитывать при назначении препаратов, высвобождающих месалазин при значениях pH≥7,0 (например, Мезавант, Асacol и др.), поскольку как минимум у четверти пациентов они могут быть малоэффективны.



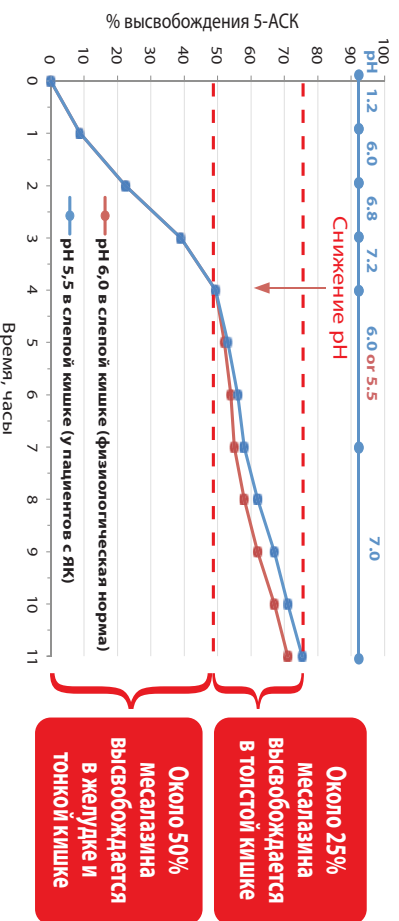
Благодаря оболочке из зудрагита L с растворением при pH>6 (данный уровень pH достигается в подвздошной кишке у абсолютного большинства людей), гранулы Салофалька обеспечивают гарантированное высвобождение 5-АСК

ВЫСВОБОЖДЕНИЕ 5-АСК ЗАВИСИТ ОТ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОГО pH И ИМЕЕТ СУЩЕСТВЕННЫЕ ОТЛИЧИЯ У РАЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕСАЛАЗИНА



Эти данные убедительно продемонстрированы в исследовании с использованием новой динамической модели высвобождения веществ из лекарственных форм, которая, в отличие от ранее изученных моделей (Boylan A., 2015⁹), имитирует *in vitro* изменения гастроинтестинального pH (1.2, 6.0, 6.8, 7.2, 6.0 или 5.5, 7.0), включая **падение pH в слепой кишке, как в норме (pH=6), так и у пациентов с язвенным колитом (ЯК) (pH 5.5)**. В данном исследовании, опубликованном в 2017 году¹⁰ и представленном на конгрессе ESGO в Барселоне, с помощью данной модели был изучен профиль высвобождения 5-АСК у пероральных препаратов месалазина (Пентаса таблетки 500 мг, Салофальк гранулы 500 мг, Мезавант таблетки 1200 мг) при разных значениях pH, идентичных изменениям в различных отделах ЖКТ.

Высвобождение 5-АСК у препарата Пентаса («высвобождение по времени») при разных значениях pH, включая падение pH до 6,0 или до 5,5 в слепой кишке¹⁰

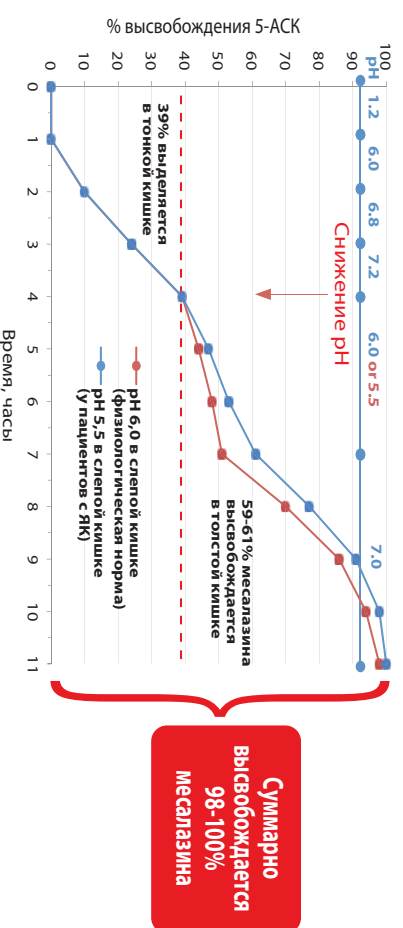


При высвобождении 5-АСК из таблеток Пентасы (высвобождение 5-АСК по времени) лишь около 25% высвобождается в толстой кишке, что не позволяет обеспечить высокую концентрацию препарата в дистальных отделах толстой кишки. Эти данные подтверждают результаты предыдущих исследований¹¹. Поэтому это требует применения более высоких дозировок при лечении пациентов с ЯК (4.0 и 2.0 г) и обязательной комбинации с ректальными формами месалазина (+ 1.0-2.0 г).

ВЫСВОБОЖДЕНИЕ 5-АСК ЗАВИСИТ ОТ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОГО pH И ИМЕЕТ СУЩЕСТВЕННЫЕ ОТЛИЧИЯ У РАЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕСАЛАЗИНА

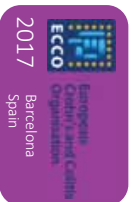


Высвобождение 5-АСК у препарата Салофальк гранулы (высвобождение при pH≥6) при разных значениях pH, включая падение pH до 6,0 или до 5,5 в слепой кишке¹⁰

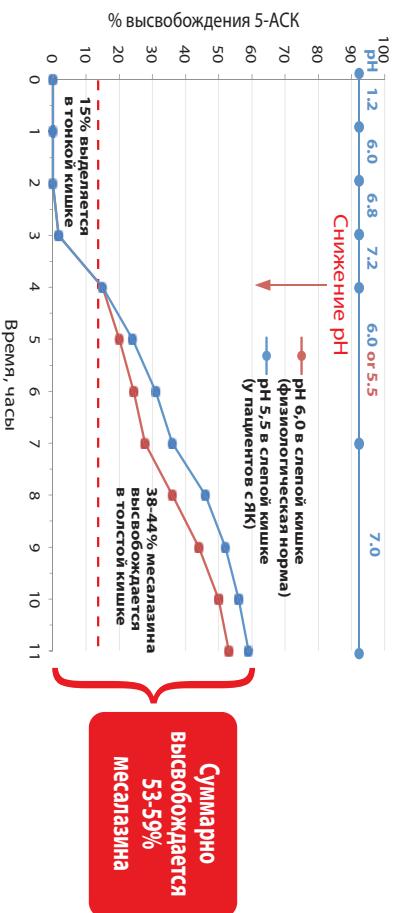


Гранулы Салофалька (pH≥6) имеют оптимальный профиль высвобождения 5-АСК, соответствующий как физиологическим изменениям pH в ЖКТ, так и уровню внутрипросветного pH, достигаемому у большинства пациентов с ЯК (pH≥6)⁷, что позволяет обеспечить высокую концентрацию 5-АСК в дистальных отделах толстой кишки при существенно более низких дозах препарата (3.0 и 1.5 г)^{12,13}.

ВЫСВОБОЖДЕНИЕ 5-АСК ЗАВИСИТ ОТ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОГО pH И ИМЕЕТ СУЩЕСТВЕННЫЕ ОТЛИЧИЯ У РАЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕСАЛАЗИНА



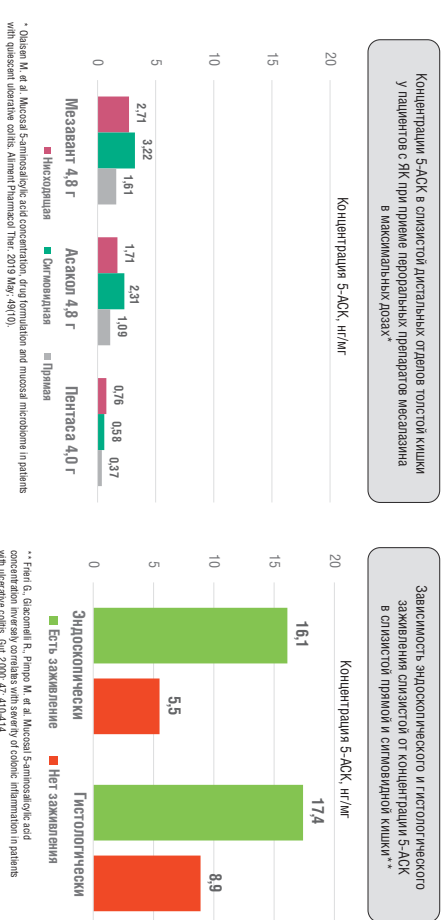
Высвобождение 5-АСК у препарата Мезавант (высвобождение при pH>7) при разных значениях pH, включая падение pH до 6,0 или до 5,5 в слепой кишке¹⁰



Препараты месалазина с высвобождением 5-АСК при pH>7 (например, Мезавант) могут не полностью высвободить активное вещество, поскольку уровень внутрипросветного pH у части пациентов с ЯК не достигает 7, а если и достигает, то на более короткое время (около 18 минут⁹), чем у здоровых. Кроме того, стремительное падение pH в слепой кишке может привести к замедленному высвобождению и потере 5-АСК (частичное или полное нерасстворение таблеток) и соответствующему снижению эффективности. Полностью или частично нерасстворенные таблетки с замедленным pH-зависимым высвобождением (при pH>7) обнаруживались в стуле у пациентов с ЯК и здоровых добровольцев, участвовавших в клинических исследованиях¹⁴.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОФИЛЯ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ 5-АСК У РАЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕСАЛАЗИНА

Профиль высвобождения 5-АСК влияет на концентрацию активного вещества в слизистой и просвете толстой кишки. В исследовании Olaisen M.¹⁵ были изучены концентрации 5-АСК в слизистой дистальных отделов кишки при приеме максимальных доз препаратов месалазина с высвобождением при pH>7 (Мезавант, Асакол) и «по времени» (Пентаса). Однако для достижения клинического эффекта, а именно эндоскопического и гистологического заживления, по данным Frieri G.¹⁶, требуется достижение концентрации 5-АСК в слизистой сигмовидной и прямой кишки в 8 раз выше!

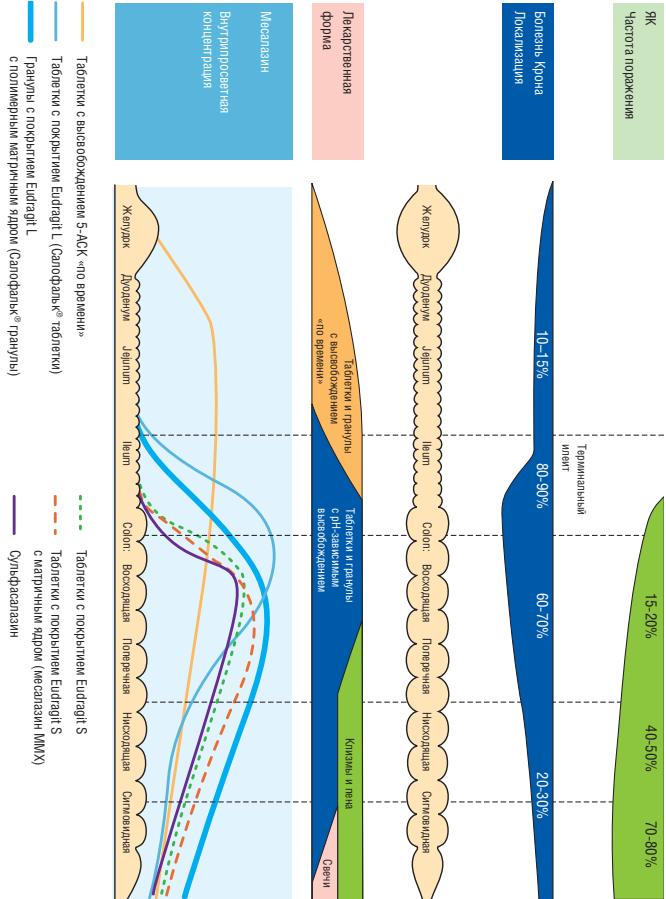


По данным Saidi A.V.¹⁴, увеличение дозы месалазина при применении таблеток с высвобождением 5-АСК при pH>7 не повышает эффективность лечения ЯК (частоту наступления ремиссии), поскольку у части пациентов эти препараты могут частично или полностью не растворяться, приводя к потере 5-АСК. Это подтверждается в исследовании Hussain¹⁷, продемонстрировавшего, что повышение дозы месалазина с 2,4 г до 4,8 г не привело к повышению концентрации 5-АСК в слизистой. В других клинических исследованиях^{14, 18} также было показано, что увеличение дозы ММХ-месалазина у пациентов с атакой ЯК не приводило к клинически или статистически значимому повышению эффективности.

ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГРАНУЛ САЛОФАЛЬКА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Таким образом, различные системы защиты 5-АСК от инактивации в пероральных лекарственных формах мезалазина обеспечивают совершенно разный фармакокинетический профиль различных препаратов, что по-видимому, влияет на концентрацию активного вещества в толстой кишке и имеет важное клиническое значение в скорости наступления эффекта, частоте заживления слизистой, эффективности лечения дистальных форм ЯК (проктосигмоидит) и дозе препаратов.

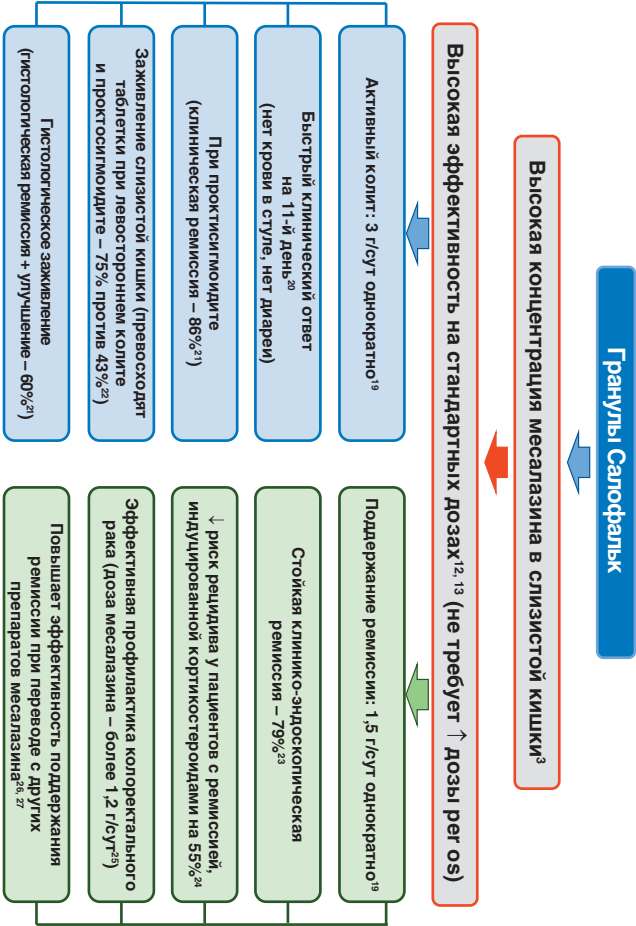
Профиль высвобождения мезалазина из различных препаратов (по Thom et al., 1999)



Профиль высвобождения гранул Салофальк кардинально отличается от других препаратов мезалазина и соответствует как физиологическим изменениям pH в ЖКТ, так и уровню внутрипросветного pH, достигаемому у большинства пациентов с ЯК

ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГРАНУЛ САЛОФАЛЬКА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Гранулы Салофальк имеют оптимальный профиль высвобождения 5-АСК, соответствующий как физиологическим изменениям pH в ЖКТ, так и уровню внутрипросветного pH, достигаемому у большинства пациентов с ЯК (pH≥6), с непрерывным высвобождением активного вещества, что позволяет обеспечить высокую концентрацию 5-АСК как в проксимальных, так и дистальных отделах толстой кишки при существенно более низких дозах препарата (3,0 и 1,5 г).

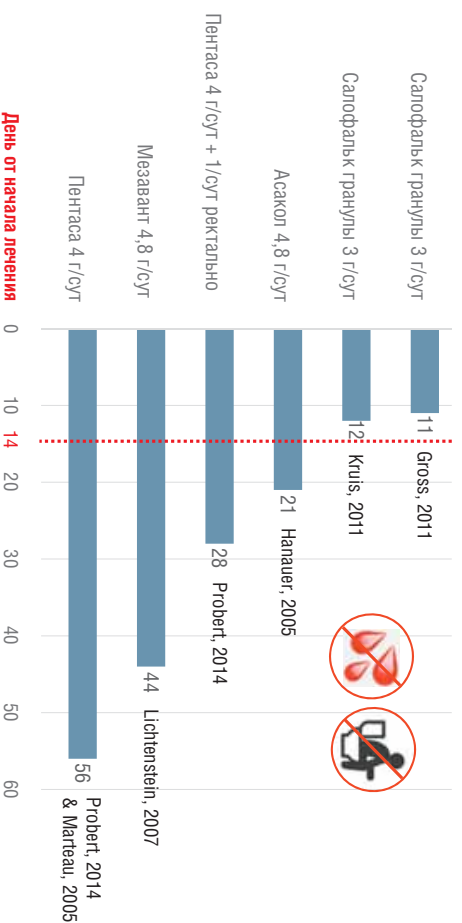


Благодаря оптимальному профилю высвобождения гранулы Салофальк позволяют достичь многих клинических эффектов лечения при существенно более низких дозах мезалазина (3,0 и 1,5 г)

ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА: ГРАНУЛЫ САЛОФАЛЪК ОБЕСПЕЧИВАЮТ БЫСТРЫЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ОТВЕТ УЖЕ НА 11-12-й ДЕНЬ (НЕТ КРОВИ В СТУЛЕ, НЕТ ДИАРЕИ)

Разный профиль высвобождения месалазина у разных препаратов обуславливает различную скорость наступления клинического эффекта. Так время до наступления улучшения может существенно отличаться. Наиболее быстрый эффект при ЖК достигается при использовании гранул Салофалька в дозе 3 г/сут однократно: прекращение ректального кровотечения и диареи достигается уже на 11-12-й день.

Оценка среднего времени (день от начала лечения) прекращения ректального кровотечения и купирования диареи при использовании различных препаратов месалазина по данным РКИ^{28, 29}

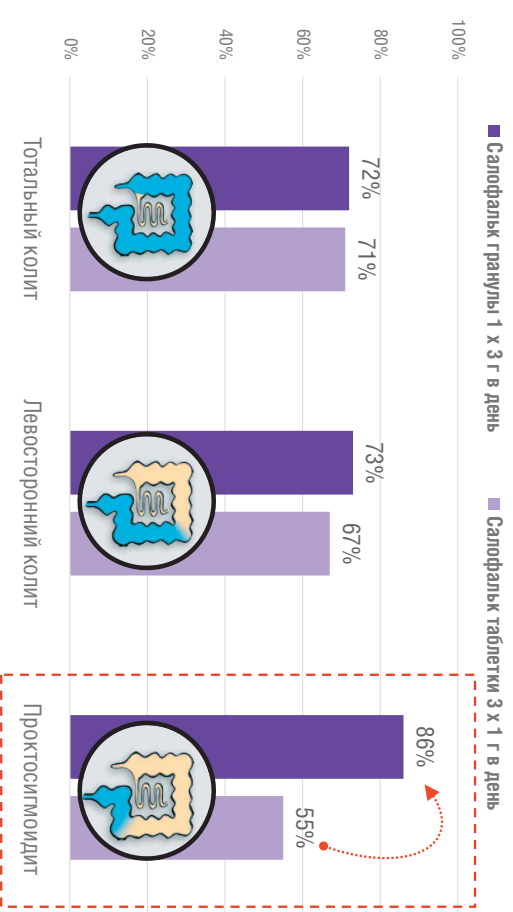


- Почему при активном ЖК важно получить быстрый клинический ответ?**
- Согласно Российским рекомендациям по ЖК, терапевтический ответ оценивается через 2 недели. При отсутствии эффекта от 5-АСК назначаются стероиды³⁰
 - Быстрое прекращение ректального кровотечения и диареи позволяет избежать ложного решения о назначении системных стероидов

ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА: ГРАНУЛЫ САЛОФАЛЪК ОБЕСПЕЧИВАЮТ ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ПРОКТОСИГМОИДИТЕ – КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ НАСТУПАЕТ У 86% ПАЦИЕНТОВ

Гранулы Салофальк обеспечивают высокую концентрацию 5-АСК в дистальных отделах кишки, что позволяет добиться высокой эффективности у пациентов с активным проктосигмоидитом. По данным объединенного анализа 4 проспективных рандомизированных двойных слепых исследований с участием 705 пациентов с активным язвенным колитом, гранулы Салофальк в дозе 3 г/сут однократно (лечение 8 недель) были эффективны у 86% пациентов с проктосигмоидитом в достижении клинической ремиссии, существенно превосходя таблетки³².

При невозможности проведения терапии проктосигмоидита ректальными формами возможно применение гранул Салофальк, т.к. за счет замедленного высвобождения 5-АСК создается эффективная концентрация месалазина и в дистальных отделах толстой кишки.

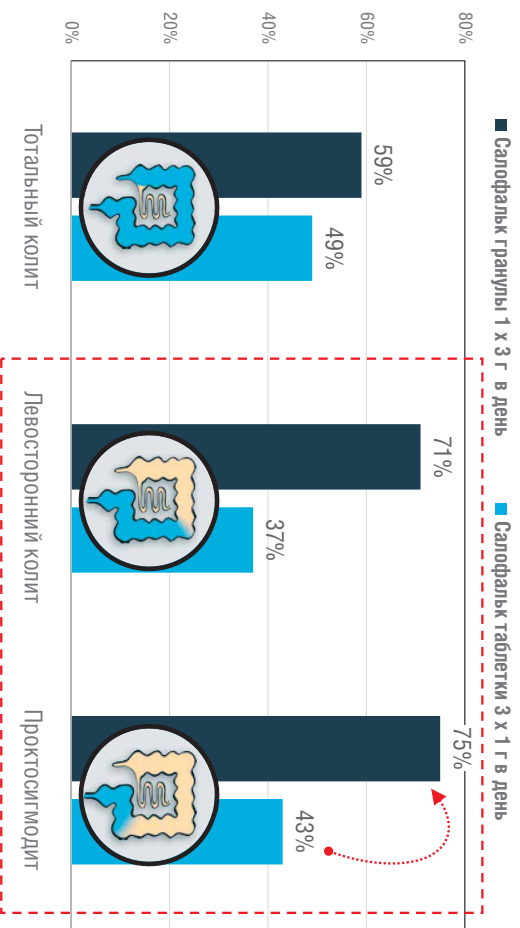


Согласно рекомендациям ESCO по ЖК, «у пациентов с проктосигмоидитом применение гранул 5-АСК (гранулы Салофальк), а не таблеток, позволяет с большей вероятностью достигать клинической и эндоскопической ремиссии³¹», что позволяет рассматривать гранулы Салофальк в качестве препарата выбора перорального месалазина при дистальных формах ЖК

ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА: ГРАНУЛЫ САЛОФАЛКА ОБЕСПЕЧИВАЮТ ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ЗАЖИВЛЕНИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПРИ ДИСТАЛЬНОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Заживление слизистой оболочки при ВЗК согласно современным рекомендациям является одной из целей терапии, а достижение заживления слизистой в клинической практике – как реальная возможность изменить течение ВЗК и сохранить функцию кишечника.

Благодаря созданию высокой концентрации 5-АСК в дистальных отделах кишки, гранулы Салофальк обеспечивают высокую эффективность в заживлении слизистой оболочки толстой кишки. По данным объединенного анализа 4 проспективных рандомизированных двойных слепых исследований с участием 705 пациентов с активным язвенным колитом, гранулы Салофальк в дозе 3 г/сут однократно (лечение 8 недель) были эффективны у 75% пациентов с проктосигмоидитом и левосторонним колитом в достижении эндоскопической ремиссии, существенно превосходя таблетки²².

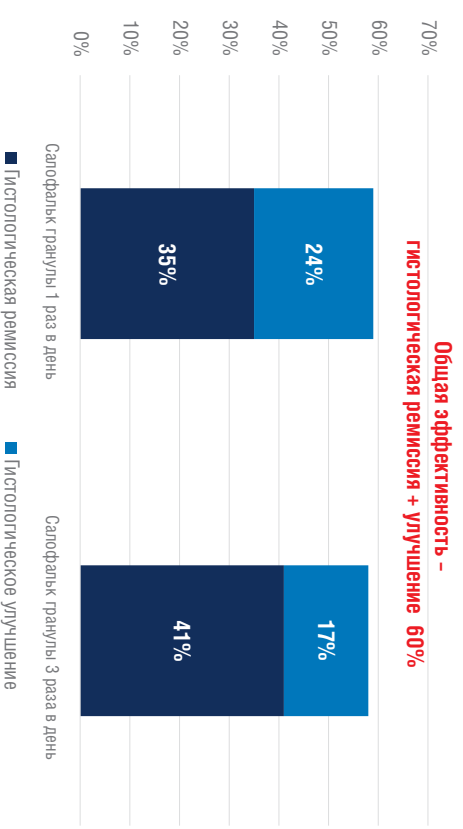


При проктосигмоидите и левостороннем колите гранулы Салофальк существенно эффективнее таблеток в заживлении слизистой, что позволяет рассматривать гранулы Салофальк в качестве препарата выбора перорального месалазина при дистальных формах ЯК

ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА: ГРАНУЛЫ САЛОФАЛКА ПОЗВОЛЯЮТ ДОСТИЧЬ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ЗАЖИВЛЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

В настоящее время гистологическое заживление слизистой оболочки кишки является конечной точкой клинических исследований для оценки эффективности биологической терапии и потенциальной целью лечения ВЗК. Метаанализ 15 исследований, изучавших влияние гистологической активности на возникновение рецидива у пациентов с ЯК, показал, что пациенты с язвенным колитом с гистологической ремиссией имеют достоверное снижение риска клинического рецидива/обострения на 52% по сравнению с таковыми с гистологической активностью, находящимися только в клинической и эндоскопической ремиссии⁴⁰.

Благодаря созданию высокой концентрации 5-АСК в слизистой, гранулы Салофальк позволяют достичь гистологического заживления слизистой оболочки толстой кишки. По данным исследования с участием 54 клинических центров в 13 странах, 380 пациентов с обострением язвенного колита, Салофальк гранулы 3 г/сут в течение 8 недель как при однократном, так и 3-кратном приеме были эффективны почти у 60% пациентов в достижении гистологического заживления слизистой (гистологическая ремиссия + улучшение)²¹.



Гранулы Салофальк 3 г/сут позволяют достичь заживления слизистой толстой кишки у пациентов с активным ЯК, что снижает риск рецидива²²

Схема применения гранул Салофалька при левостороннем и тотальном ЯК
Лечение обострения:
Салофальк® гранулы – 3 г/сут однократно
Для ускорения достижения ремиссии к терапии можно добавить клизмы или пену (2-4 г/сут)

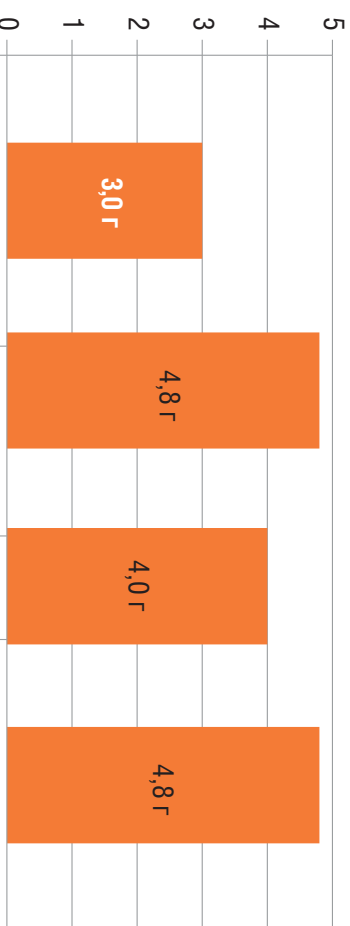
ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА: ДОЗЫ ПЕРОРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕСАЛАЗИНА

Разный фармакокинетический профиль пероральных препаратов месалазина, по-видимому, влияя на концентрацию активного вещества в толстой кишке, отражается и в разной эффективности дозы 5-АСК для лечения обострения и ремиссии ЯК.

Благодаря оптимальному профилю высвобождения гранулы Салофальк обеспечивают высокую концентрацию 5-АСК в толстой кишке при существенно более низких дозах препарата по сравнению с другими препаратами месалазина.

Доза гранул Салофалька для лечения активного ЯК, согласно официальной инструкции по медицинскому применению 3 г/сут 1 раз в день, 6-8 недель.

Максимальные терапевтические дозы пероральных препаратов месалазина в соответствии с инструкциями по применению*



* Дозы препаратов – согласно официальным инструкциям по данным Государственного реестра лекарственных средств.

Гранулы Салофальк обеспечивают высокую эффективность в меньшей, по сравнению с другими препаратами месалазина, стандартной дозе – 3 г/сут

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА: ДОЗЫ ПЕРОРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕСАЛАЗИНА

Доза гранул Салофалька для поддержания ремиссии ЯК, согласно официальной инструкции по медицинскому применению – 1,5 г/сут 1 раз в день.

Салофальк® гранулы (в США зарегистрированы под названием Aristo®) является единственным препаратом месалазина в мире, получившим одобрение для использования дозы всего 1,5 г/сут для поддержания ремиссии ЯК^{33, 34}. Это подтверждено решением FDA по результатам клинических исследований эффективности, проведенных в США^{33, 24}.

Дозы различных препаратов месалазина для поддержания ремиссии ЯК, одобренные FDA*³³



Препарат	Доза для поддержания ремиссии	Эффективность (%)
Пентаса	4 г/сут	60
Мезавант	2,4 г/сут	50
Гранулы Салофальк	1,5 г/сут	70

* FDA – управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Министерства здравоохранения и социальных служб США.

При переходе на поддерживающую дозу гранул Салофалька, необходимо убедиться в наступлении эндоскопической ремиссии, поскольку по современным критериям эффективности терапии, пока не достигнуто заживление слизистой – ремиссия не достигнута.

Практические рекомендации по ведению пациентов с ЯК³⁵

- После индукционного курса лечения месалазином или стероидами рекомендуется выполнение ректороманоскопии или сигмоскопии для констатации эндоскопической ремиссии.
- При отсутствии эндоскопической ремиссии – индукционная доза месалазина не снижается. Повторная ректоскопия через 8 недель.
- Индукционная доза месалазина сохраняется вплоть до достижения эндоскопической ремиссии, после чего доза снижается до поддерживающей.
- Такой подход позволяет в 3 раза снизить частоту рецидивов ЯК в течение года³².

Гранулы Салофальк 1,5 г/сут – доза для поддержания ремиссии ЯК, согласно инструкции, и минимально эффективная доза месалазина, одобренная FDA для противорецидивной терапии ЯК

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Для всех больных с хроническими заболеваниями, в том числе ВЗК, характерен плохой комплаенс, т.е. несоблюдение рекомендованной схемы приема лекарств. Предпосылками низкой приверженности, кроме частого приема лекарств, являются мужской пол, пациенты с впервые выявленным ЯК и имеющие короткий срок заболевания, работающие полный рабочий день, много путешествующие, а также большой размер таблеток, затрудняющий проглатывание³⁵.

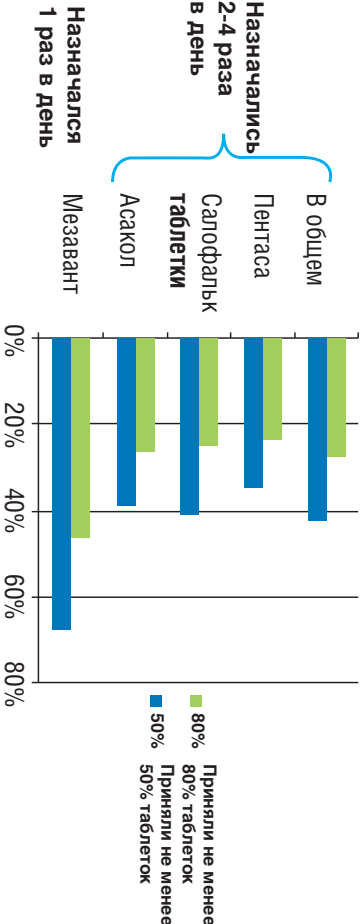
Пациенты предпочитают однократный прием всей суточной дозы назначенного препарата, а не дробный прием в течение дня. По данным исследований однократный режим приема препарата обеспечивает более высокие показатели приверженности больных лечению по сравнению с дробным приемом. Так в исследовании, проведенном в Канаде (провинция Квебек), пациенты с легким и умеренным ЯК получали различные препараты месалазина с дробным и однократным приемом в день, оценивалась приверженность лечению на уровне 80% и 50% принятых таблеток в течение 12 месяцев³⁶.

По результатам исследования, на основании количества рецептов, выписанных врачами в течение 1 года, наиболее часто назначаемым препаратом был Салофальк³⁶.

Количество назначений препаратов месалазина в течение 1 года, сделанных врачами в Канаде (Квебек) по данным исследования Lashine J, 2013³⁶

Препарат	Количество рецептов, выписанных за 1 год
Асакол и Джэнерики	5944
Пентаса	1627
Салофальк	7317
Мезавант	2124

Применение месалазина 1 раз в день демонстрировало большую приверженность по сравнению с дробным режимом приема в течение дня



ОДНОКРАТНЫЙ ПРИЕМ ГРАНУЛ САЛОФАЛЬКА ОБЕСПЕЧИВАЕТ ВЫСОКУЮ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ (БОЛЕЕ 90%)

Гранулы Салофальк были специально разработаны с целью повышения приверженности пациентов с ЯК. По данным исследований^{23, 27}, гранулы Салофальк демонстрируют высокую приверженность лечению – более 90%.

Такой высокий уровень приверженности пациентов связан с улучшенными фармакологическими и потребительскими свойствами гранул Салофалька, обеспечивающими удобный и комфортный длительный прием, что особенно важно для поддержания стойкой ремиссии.

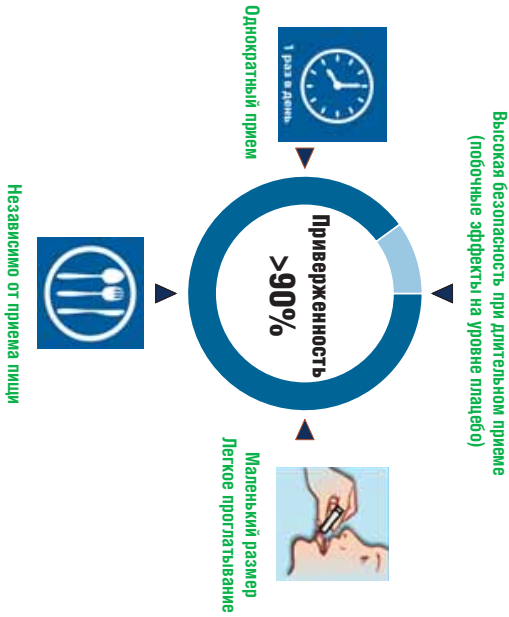
• **Однократный прием всей суточной дозы препарата как в обострении (3 г), так и в ремиссии (1,5 г), что утверждено в официальной инструкции к препарату.** 80% пациентов, принимавших гранулы Салофальк предпочитали именно однократный прием²¹.

• **Прием препарата вне зависимости от приема пищи,** благодаря малому размеру гранул (около 1 мм), способствующему беспрепятственному прохождению через желудок, что обеспечивает весомое преимущество перед таблетками. Это особенно удобно для молодых активных пациентов, работающих полный рабочий день и много путешествующих.

• **Малый размер гранул облегчает проглатывание по сравнению с большими таблетками,** что имеет важное значение при длительном приеме. Это особенно важно, поскольку по данным опроса пациентов с ЯК 36% отмечают трудности с проглатыванием таблеток, что приводит к снижению приверженности³⁸, а также в детском возрасте. 76% пациентов предпочитают гранулы Салофальк по переносимости приема и размерам лекарственной формы, а переход с таблеток на гранулы способствует повышению приверженности³⁹.

• **Высокий профиль безопасности при приеме гранул Салофальк** подтвержден в многочисленных исследованиях. В том числе и при длительном приеме в течение 2,5 лет, частота побочных эффектов была на уровне плацебо²⁴.

Высокая приверженность пациентов гранулам Салофальк благодаря улучшенным фармакологическим и потребительским свойствам

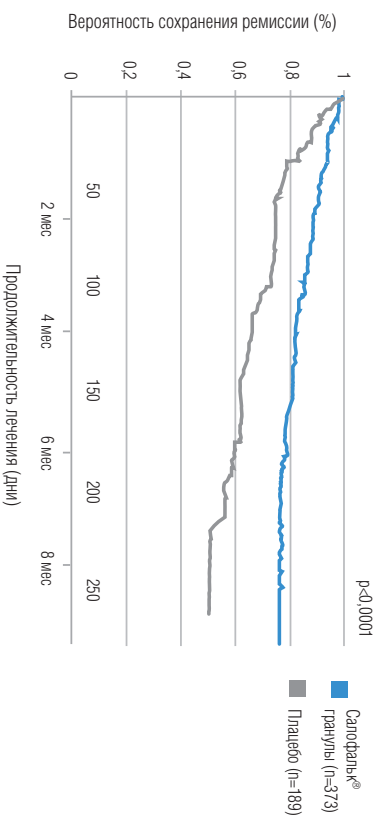


ОДНОКРАТНЫЙ ПРИЕМ ГРАНУЛ САЛОФАЛКА У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ ОБЕСПЕЧИВАЕТ ДЛИТЕЛЬНЫЙ БЕЗРЕЦИДИВНЫЙ ПЕРИОД

После купирования обострения ЯК больные должны получать длительную противорецидивную терапию для устойчивого поддержания ремиссии. Оптимальным препаратом с точки зрения комплаенса (однократный прием) и клинической эффективности являются гранулы Салофальк.

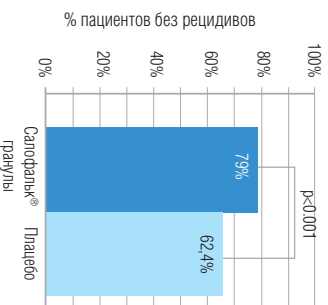
Благодаря стойкому заживлению слизистой оболочки, однократный прием гранул Салофальк у пациентов с язвенным колитом обеспечивает длительный безрецидивный период. Применение гранул Салофалька, назначаемого в дозе 1,5 г один раз в день для поддержания ремиссии при ЯК, обеспечивает отсутствие рецидивов в течение 6 месяцев у 79% пациентов. При этом уже через 1 месяц терапии вероятность оставаться в ремиссии при приеме гранул Салофалька была достоверно выше²³.

Уже через 1 месяц вероятность сохранения ремиссии при приеме Салофальк® гранулы достоверно выше (p<0.0001)



Салофальк гранулы в дозе 1,5 г один раз в день прекрасно переносятся. Побочные эффекты наблюдались даже реже, чем при приеме плацебо (59,4% vs. 63,8%).

% пациентов без рецидивов через 6 месяцев



ДАЖЕ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ, ДОСТИГШИХ РЕМИССИИ НА КОРТИКОСТЕРОИДАХ, ОДНОКРАТНЫЙ ПРИЕМ ГРАНУЛ САЛОФАЛКА ОБЕСПЕЧИВАЕТ ДЛИТЕЛЬНЫЙ БЕЗРЕЦИДИВНЫЙ ПЕРИОД

По данным исследования Lichtenstein G.R. et al.²⁴, даже у пациентов с более тяжелыми формами язвенного колита, которые достигли ремиссии на кортикостероидах, поддерживающая терапия гранулами Салофалька в дозе 1,5 г/сут приводила к стойкой клинико-эндоскопической ремиссии у 77,1% пациентов и снижала риск рецидива на 55%. Данный эффект сохранялся длительно, период наблюдения составил 2,5 года. При этом гранулы Салофалька показали отличную переносимость, частота побочных эффектов была на уровне плацебо.

Гранулы Салофальк 1,5 г/сут 1 раз в день у пациентов со стероид-индуцированной ремиссией ЯК снижают риск рецидива на 55% по сравнению с плацебо

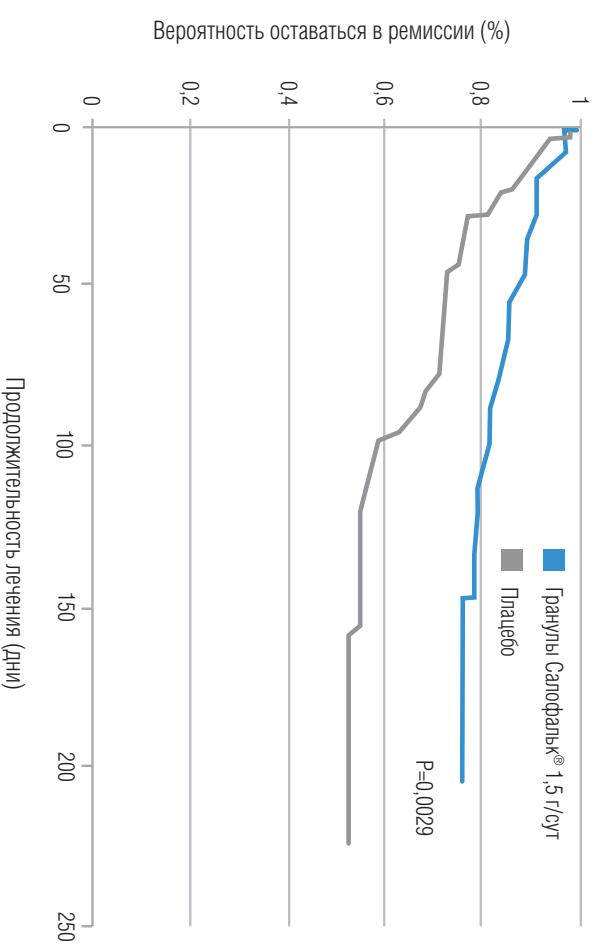
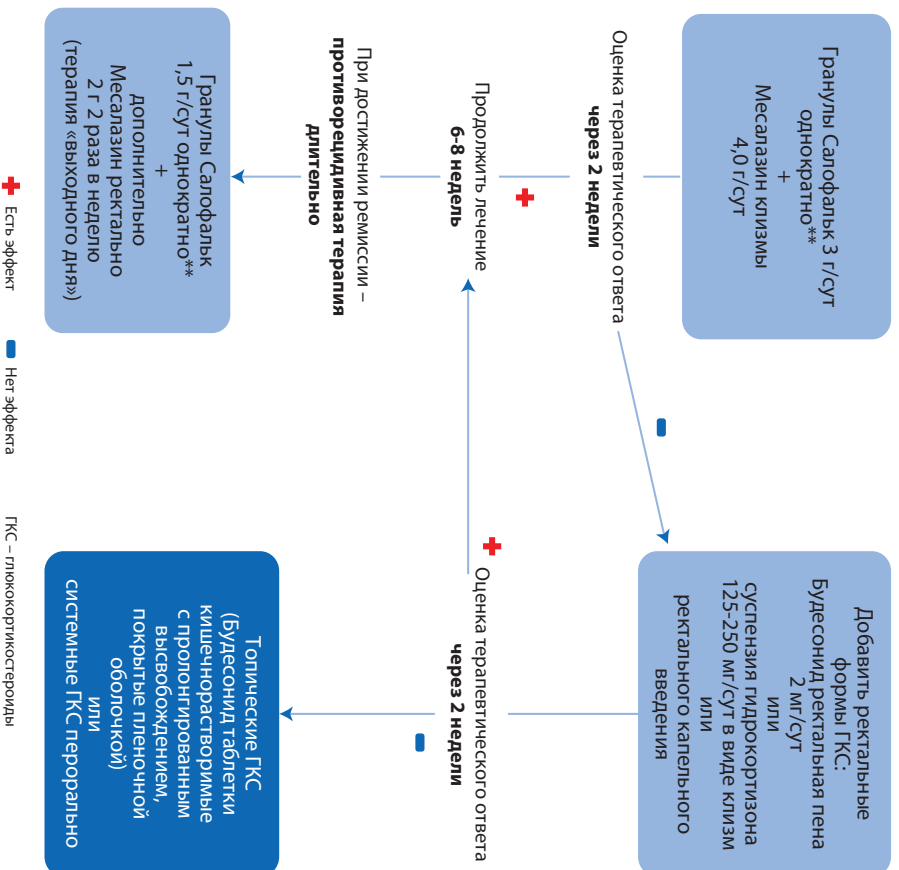


Схема применения гранул Салофальк® при левостороннем и тотальном ЯК

Поддержание ремиссии:
Салофальк гранулы – 1,5 г/сут, однократно

**ПРИМЕНЕНИЕ ГРАНУЛ САЛОФАЛЬК В СХЕМАХ ЛЕЧЕНИЯ
ЯЗВЕННОГО КОЛИТА СОГЛАСНО КЛИНИЧЕСКИМ
РЕКОМЕНДАЦИЯМ МИНЗДРАВА РФ 2020**

ЛЕВОСТОРОННИЙ И ТОТАЛЬНЫЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ*
Легкая атака

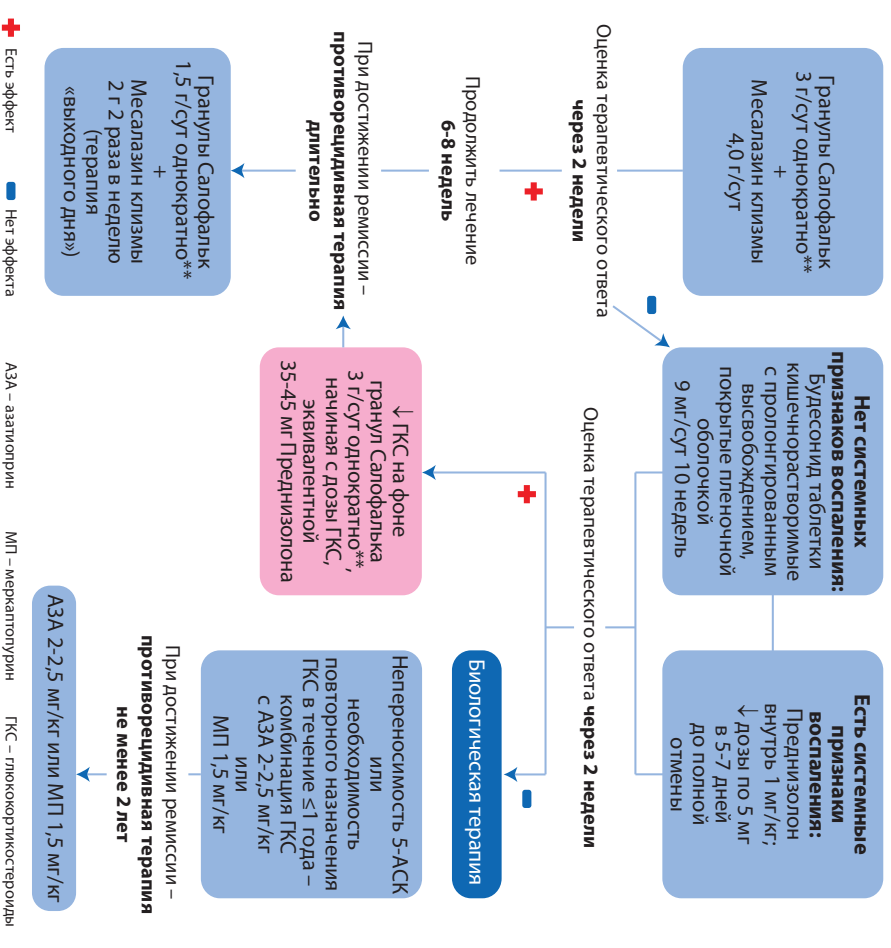


* Схема лечения для кой атаки левостороннего и тотального язвенного колита согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ по язвенному колиту 2020³⁰.

^{**} Доза гранул Сафопалька для лечения ЖК согласно официальной инструкции¹⁹.

**ПРИМЕНЕНИЕ ГРАНУЛ САЛФОФЛЫ В СХЕМАХ ЛЕЧЕНИЯ
ЯЗВЕННОГО КОЛИТА СОГЛАСНО КЛИНИЧЕСКИМ
РЕКОМЕНДАЦИЯМ МИНЗДРАВА РФ 2020**

ЛЕВОСТОРОННИЙ И ТОТАЛЬНЫЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ*
Среднетяжелая атака



* Схемы лечения при локальной и тотальной язвенной болезни согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ по язвенному колиту 2020³⁰.

Доза гранул Салофалька для лечения ЯК согласно официальной инструкции¹⁹.

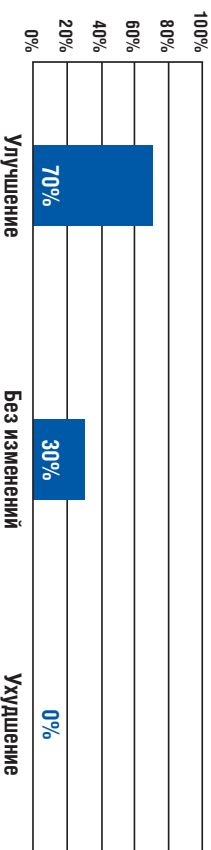
ПЕРЕХОД С ДРУГИХ ПРЕПАРАТОВ МЕСАЛАЗИНА НА ГРАНУЛЫ САЛОФАЛК ПРИ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Дополнительные преимущества гранул Салофалька при поддерживающей терапии язвенного колита были продемонстрированы в исследовании, в котором пациенты, получавшие различные препараты месалазина в таблетках, были переведены на гранулы Салофалька в дозе 1,5 г однократно в день⁴⁸. Причинами перевода с таблеток месалазина на гранулы Салофальк явились низкий комплаенс (52%), желание пациентов перейти на альтернативный вариант лечения гранулами (36%) и сохраняющиеся симптомы ЯК (12%).

Следует отметить, что до перехода на гранулы Салофалька 97% всех пациентов для поддержания ремиссии получали месалазин в дозе не менее чем 2,0 г в день (диапазон: 2,0-3,6 г в день). Наиболее часто назначаемой дозой (91% всех случаев) была доза 2,4 г месалазина в день. Кратность приема месалазина у 88,5% пациентов составляла 3 раза в день, у 11,5% — два раза в день.

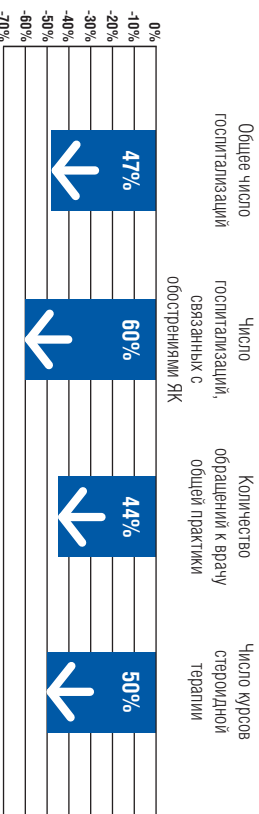
Через 6 месяцев после перехода на Салофальк в гранулах объективное улучшение, оцениваемое как достоверное снижение индекса Malmsteyl, отмечалось у 70% пациентов. У оставшихся 30% больных течение заболевания не изменилось.

% пациентов с объективным улучшением (достоверное снижение индекса Malmsteyl) через 6 месяцев после перехода на гранулы Салофалька



Общее количество госпитализаций при этом уменьшилось на 47%, число госпитализаций, связанных с обострением язвенного колита, — на 60%, количество визитов к врачу общей практики — на 44%, число курсов стероидной терапии сократилось на 50%.

Переход на гранулы Салофалька через 6 месяцев приводит к снижению количества госпитализаций, обращений к врачу и курсов стероидной терапии

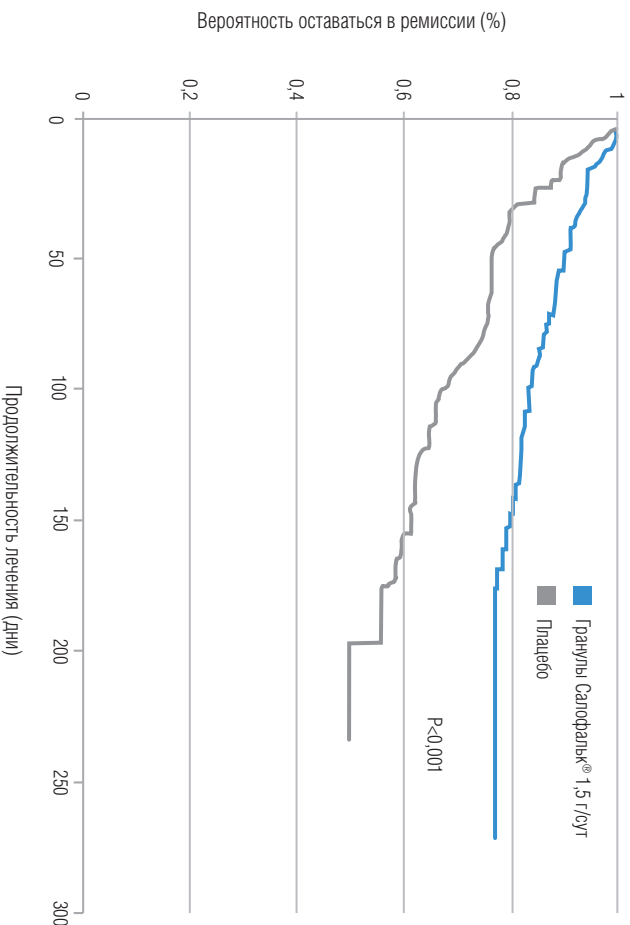


Абсолютное большинство пациентов предпочли одноразовый режим приема, при этом 85% всех пациентов признались, что ранее не имели никакой информации об альтернативных вариантах дозирования. Экономическая эффективность перехода на гранулы Салофалька составила около 30 000 фунтов стерлингов в год.

ПЕРЕХОД С ДРУГИХ ПРЕПАРАТОВ 5-АСК НА ГРАНУЛЫ САЛОФАЛК 1,5 Г 1 РАЗ В ДЕНЬ ЗНАЧИТЕЛЬНО ЭФФЕКТИВНЕЕ ПОДДЕРЖИВАЕТ РЕМИССИЮ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Преимущества перехода на гранулы Салофальк с других препаратов 5-АСК для повышения эффективности поддержания ремиссии были убедительно показаны в исследовании Lichtenstein G.R. et al.³⁷. Причинами перехода на гранулы Салофальк, являлась недостаточная эффективность препаратов 5-АСК, требовавшая для поддержания ремиссии ЯК высоких доз (2,0-4,8 г/сут), и кратность приема препаратов — 2 и более раз в сутки. Замена других препаратов 5-АСК на поддерживающую терапию гранулами Салофальк в дозе 1,5 г 1 раз в сутки привела к стойкой клинико-эндоскопической ремиссии у 78,3% пациентов и снизила риск рецидива на 55% в течение 6 месяцев. Прием гранул Салофальк продемонстрировал отличную переносимость. Также была отмечена высокая приверженность пациентов лечению, которая составила более 90%, благодаря улучшенным фармакологическим и потребительским свойствам гранул Салофалька.

Уже через 1 месяц вероятность сохранения ремиссии при переходе с других препаратов 5-АСК на Салофальк® в гранулах достоверно выше (p<0,001)



ГРАНУЛЫ САЛОФАЛК ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

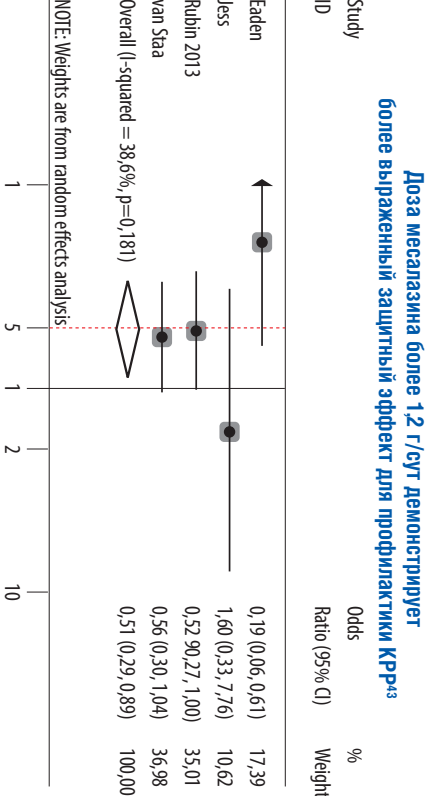
- При язвенном колите наблюдается 8-23-кратное повышение риска развития колоректального рака (КРР):
- совокупный риск развития КРР через 25 лет составляет до 34%;
 - при тотальном колите через 10 лет риск КРР возрастает на 0,5-1,0% в год;
 - ранее начало заболевания (до 15-летнего возраста) — дополнительный фактор риска.

Месалазин дозозависимо ингибирует рост клеток колоректальной карциномы, активируя механизмы контроля над репликацией, что было показано в многочисленных исследованиях⁴¹. Ингибирование клеточного цикла 5-АСК – обратимый процесс, поэтому для достижения химиопрофилактического эффекта требуется длительная и непрерывная терапия месалазином. Поскольку риск развития КРР связан с наличием длительно существующего воспаления, заживление слизистой должно быть основной целью профилактики КРР. Это подтвердили данные метаанализа, показавшие, что заживление слизистой существенно снижает риск развития КРР⁴².

По данным метаанализа Волопас и соавт., 2017, включавшем 31 независимое обсервационное исследование (2137 пациентов), прием месалазина снижает риск колоректальной неоплазии на 50%, причем данный эффект является дозозависимым⁴³. Доза месалазина более 1,2 г/сут демонстрирует более выраженный защитный эффект (OR = 0,51; 95% ДИ: 0,29-0,86) по сравнению с меньшими дозами. При этом сульфасалазин не эффективен для химиопрофилактики КРР⁴³.

Длительное применение гранул Салофальк является эффективным подходом к профилактике КРР, доза 1,5 г/сут обеспечивает выраженный защитный эффект (более 1,2 г/сут) при удобном и безопасном приеме (1 раз в день, независимо от приема пищи, легкое проглатывание), что особенно важно при длительном поддерживающем лечении.

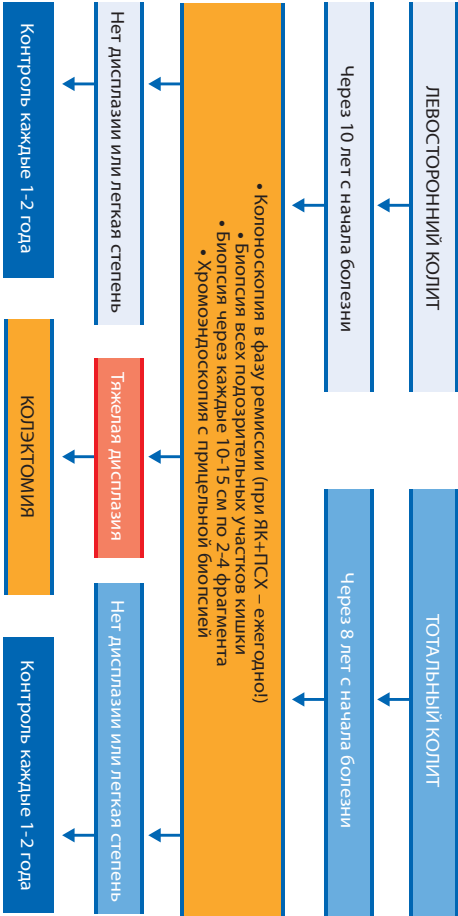
Длительное назначение гранул Салофальк необходимо всем больным с ЯК с целью профилактики КРР, даже если их ремиссия поддерживается цитостатиками (азатиоприн, метотрексат) или биологическими препаратами (инфликсимаб, адалимумаб и др.).



Объединенное отношение шансов возникновения КРР при приеме месалазина в суточной дозе >1,2 г в сравнении с приемом в дозе <1,2 г в сутки

ПРИМЕНЕНИЕ ГРАНУЛ САЛОФАЛК ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Алгоритм профилактики колоректального рака у пациентов с язвенным колитом согласно рекомендации ЕССО^{31, 44}



Химиопрофилактика КРР – длительный прием препаратов: 5-АСК (Салофальк®) 1,5 г/сутки – 5-10 лет, УДЖК (Урсофальк®) 8-15 мг/кг – в течение 3 лет и более

Применение гранул Салофальк® для профилактики колоректального рака у пациентов с язвенным колитом

Если ремиссия поддерживается месалазином: Салофальк® гранулы – 1,5-3 г/сут, однократно

Если ремиссия поддерживается цитостатиками или ингибиторами ФНО: Салофальк® гранулы – 1,5 г/сут, однократно

Согласно рекомендациям ЕССО поддерживающее лечение следует продолжать длительно, что может снизить риск КРР³¹

ПРИМЕНЕНИЕ ГРАНУЛ САЛОФАЛКА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

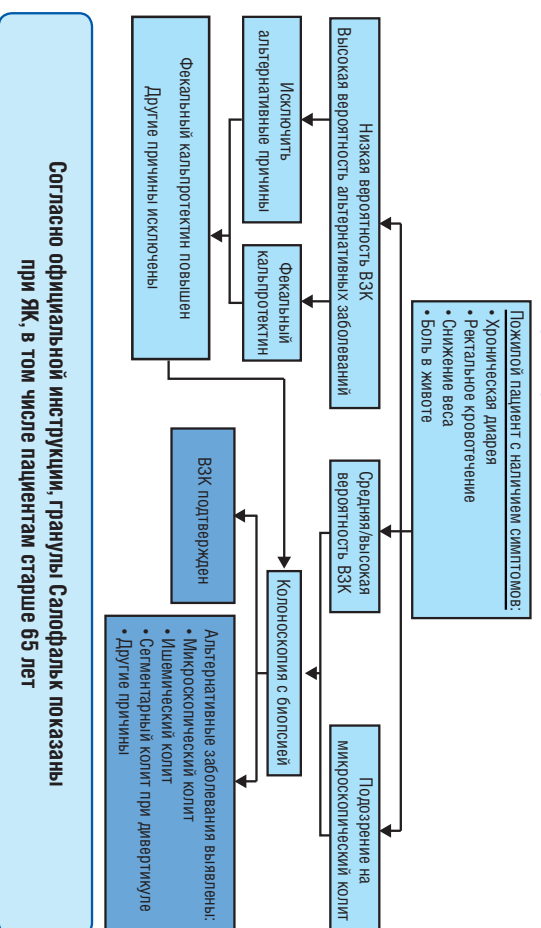
Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) в пожилом возрасте не являются редкими. Распространенность ВЗК среди пожилых людей постепенно увеличивается на 5,2% ежегодно. До 15% ВЗК в Северной Америке и Азии диагностированы в возрасте старше 60 лет. Уровень заболеваемости варьирует в пределах 4-8 на 100 000 лиц старше 60 лет. Для пожилых пациентов с ЖК характерно левостороннее поражение, реже проксимальное распространение и чаще колэктомия, чем у молодых.

Лечение пожилых пациентов с ВЗК представляет сложную клиническую задачу, связанную с коморбидностью, необходимостью приема различных препаратов и связанного с этим риска лекарственных взаимодействий, большей частотой серьезных побочных эффектов системных стероидов (остеопороз, иммуносупрессоров (инфекций), меньшей эффективностью тиопуринов и анти-ФНО.

Наиболее безопасными и эффективными препаратами для лечения ВЗК легкого и средне-тяжелого течения у пожилых являются препараты 5-АСК. Популяционные исследования показывают, что более 2/3 пожилых пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона получают терапию месалазином.

Высокая эффективность гранул Салофальк® (500 мг и 1000 мг), выявленная в контролируемых исследованиях, была подтверждена в исследовании⁴⁶ у пациентов с ЖК, лечившихся амбулаторно, в том числе и в возрастных группах 12-17 лет и 71-81 год. Снижение индекса клинической активности наблюдалось как при монотерапии гранулами Салофальк, так и при комбинированной терапии. Более простой прием препарата, не связанный с едой, был хорошо воспринят пациентами, что существенно повысило compliance.

Алгоритм диагностики ВЗК у пожилых пациентов, предложенный Американской гастроэнтерологической ассоциацией⁴⁵



САЛОФАЛК® – ПРИМЕНЕНИЕ У ДЕТЕЙ, БЕРЕМЕННЫХ И КОРМЯЩИХ ЖЕНЩИН

Применение Салофалька у детей

Салофальк® также является препаратом выбора и в терапии ВЗК у детей. Эффективность и безопасность месалазина в педиатрической практике была неоднократно подтверждена клиническими исследованиями. Гранулы Салофалька – единственный в мире гранулированный препарат месалазина (5-АСК), разрешенный к применению у детей (в возрасте 6 лет и старше). Детям 6 лет и старше при обострении язвенного колита в зависимости от возраста и тяжести заболевания Салофальк® назначается от 30-50 мг/кг (средняя доза) до 75 мг/кг (высокая доза) в сутки в 3 приема или на 1 прием (гранулы), но не более 4 г/сут⁷². Для поддержания ремиссии ЖК Салофальк® применяется в дозе 15-30 мг/кг в сутки.

Общая рекомендация по подбору дозы препарата Салофальк® у детей при язвенном колите:
При массе тела до 40 кг – примерно половина взрослой дозы;
При массе тела свыше 40 кг – обычная взрослая доза

У грудных детей и детей раннего возраста пока нет официальных рекомендаций по применению Салофалька при ЖК, поскольку опыт использования препарата в этом возрасте недостаточен. Таким пациентам Салофальк® назначается по усмотрению лечащего врача при согласии и детальном информировании их родителей.

Применение Салофалька у беременных

До настоящего времени исследования на животных не продемонстрировали риска тератогенности при приеме месалазина (категория В безопасности препаратов во время беременности по классификации FDA, США). Исключение составляет один из представленных в России лекарственных препаратов месалазина – Месакол, который перемещен FDA в категорию безопасности С. Это связано с присутствием в оболочке таблетки Месакола дибутилфталата. У беременных животных применение дибутилфталата ассоциируется с пороками развития урогенитального тракта у потомства, что, однако, пока не было подтверждено у человека. Вместе с тем употребление фталатов беременными женщинами сопряжено с риском преждевременного полового развития у детей, в связи с чем при наступлении беременности пациенткам, принимающим Месакол, рекомендуется заменить его на другой препарат месалазина, например гранулы Салофальк®. Месалазин (Салофальк®) в дозах, не превышающих 2-3 г/сут, является безопасным во время беременности при лечении активных форм ВЗК и для профилактики рецидивов как в виде пероральных (гранулы, таблетки), так и ректальных (свечи, клизмы, пена) лекарственных форм⁵⁹. Если беременность наступила во время проведения лекарственной терапии, отменять препараты не следует из-за риска повышения активности заболевания.

Применение Салофалька у кормящих женщин

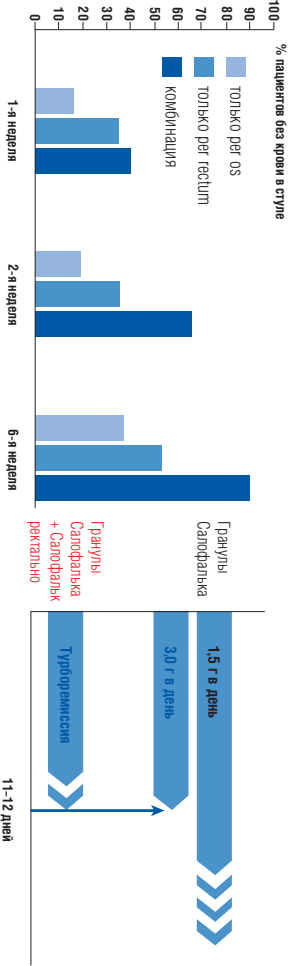
При приеме матерью месалазина в грудном молоке обнаруживаются лишь следы данного препарата, и лишь незначительное количество 5-АСК может попасть через молоко в организм ребенка⁶⁰. Согласно работам Connell, 1996; Dignass, 2001; Friedman & Vagueiro, 2002; Schneider et al., 2001; Schroeder, 2002; и Subhani & Napolitan, 1998; Silverman et al., 2005; Motet et al., 2009, применение пероральных или местных препаратов месалазина в период лактации можно считать безопасным. Младенцы могут находиться на грудном вскармливании, в то время как их матери применяют препарат. Внимание, однако, следует уделить возможности возникновения диарей у детей на грудном вскармливании – в этих случаях кормление грудью рекомендуется прекратить. На основании этих исследований в Европейском союзе лактация (грудное вскармливание) не является противопоказанием к применению гранул Салофалька.

ПУТИ УСИЛЕНИЯ ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Комбинированная терапия пероральным и ректальным месалазином при активном дистальном язвенном колите позволяет существенно сократить сроки клинического улучшения (более быстрого прекращения ректального кровотечения) и достижения ремиссии (в 2 раза)¹⁷.

Даже при терапии гранулами Сапофалька, эффективно высвобождающимися месалазин на всем протяжении толстой кишки, дополнительное назначение ректальных форм может обеспечить так называемую тулборемиссию, т.е. более быстрое (раннее) наступление клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии.

Комбинированная терапия обеспечивает более быстрое наступление ремиссии



В случае частых рецидивов добавление к пероральному приему месалазина ректальных форм всего 2 раза в неделю по выходным на ночь (т.н. длительная терапия «выходного дня») существенно снижает частоту рецидивов язвенного колита (на 43%), а также позволяет избежать госпитализаций и снизить стоимость лечения обострений на 48% по сравнению только с пероральной терапией⁴⁸.

В ряде случаев у пациентов, достигших клинической ремиссии, но с длительно сохраняющимися эндоскопическими изменениями и риском рецидива, необходимо увеличение стандартной поддерживающей дозы гранул Сапофальк с 1,5 г до 3 г/сут. Только у данной группы пациентов назначение дозы 3 г/сут обеспечивало достоверный прирост сохранения частоты ремиссии⁴⁹.

При использовании гранул Сапофальк® сопутствующая терапия ЖК ректальными формами не является обязательной, однако добавление клизм (пены) к лечению гранулами приводит к более быстрому наступлению ремиссии и более стойкому ее поддержанию

ПУТИ УСИЛЕНИЯ ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Также препаратом, способствующим повышению эффективности терапии ВЗК месалазином, является масляная кислота (бутират). Раньше масляная кислота для лечения ВЗК применялась только в клизмах, однако в настоящий момент она доступна в комбинации с пребиотиком инулином в лекарственной форме ИМКХ под торговым названием Закофальк®.

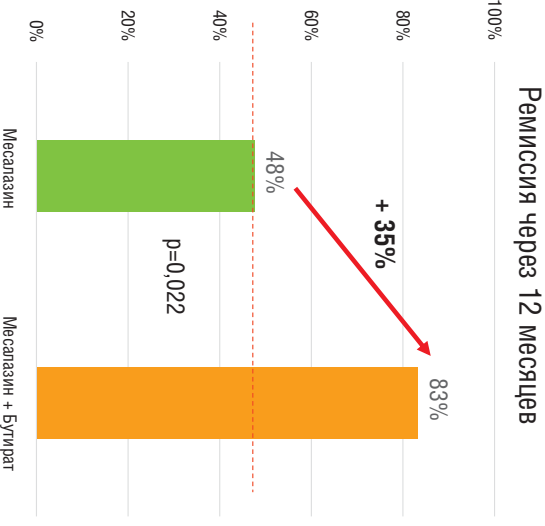
При ВЗК бутират стимулирует синтез муцина и увеличивает экспрессию фактора ТНФ3, снижающего воспаление и инициирующего репарацию колоноцитов и заживление слизистой кишки. Также бутират опосредует активацию перестройки плотных контактов колоноцитов, нормализует проницаемость и восстанавливает целостность слизистой кишки. Кроме того, масляная кислота снижает выработку провоспалительных цитокинов и регулирует активацию Т-клеток, предотвращая их гиперактивацию, подавляет окислительный стресс, оказывая прямое противовоспалительное действие⁵⁰.

Важным эффектом бутирата является снижение висцеральной гиперчувствительности, наличие которой, по-видимому, провоцирует появление СРК-подобных симптомов у пациентов в ремиссии ЖК.

Было показано, что добавление к терапии месалазином масляной кислоты (Закофальк) в дозе 2 таблетки в сутки пациентам с остаточными симптомами ЖК в ремиссии и повышением фекального калпротектина, в течение 12 месяцев⁵¹:

- существенно повышает эффективность поддержания стойкой ремиссии;
- существенно снижает частоту остаточных симптомов (боль в животе, вздутие);
- уже к 6-му месяцу стойко нормализует уровень фекального калпротектина, С-РБ и СОЗ.

Бутират потенцирует противовоспалительную активность месалазина и позволяет сохранять стойкую ремиссию ЖК



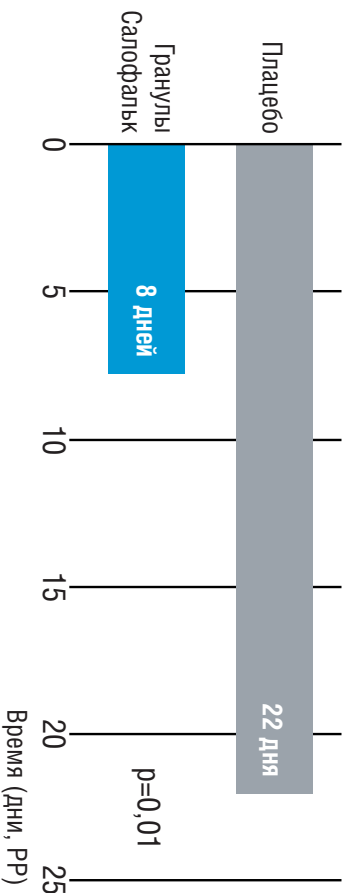
Применение препарата Закофальк® для усиления терапии ЖК: Сапофальк® гранулы – 1,5-3,0 г/сут, однократно, независимо от приема пищи + Закофальк® – 2 таблетки в день до еды, 6–12 месяцев

ГРАНУЛЫ САЛФАЛК ПРИ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Гранулы Салофальк продемонстрировали эффективность в лечении пациентов с дивертикулярной болезнью толстой кишки. Так, по данным многоцентрового исследования, применение Гранул Салофальк по 3 г/сут в течение 6 недель достоверно превосходило плацебо в скорости купирования острого болевого синдрома у пациентов с симптоматической неосложненной дивертикулярной болезнью (8 дней против 22 дней)³².

Гранулы Салофальк 3 г/сут быстро купируют острый болевой синдром в животе у пациентов с неосложненной дивертикулярной болезнью

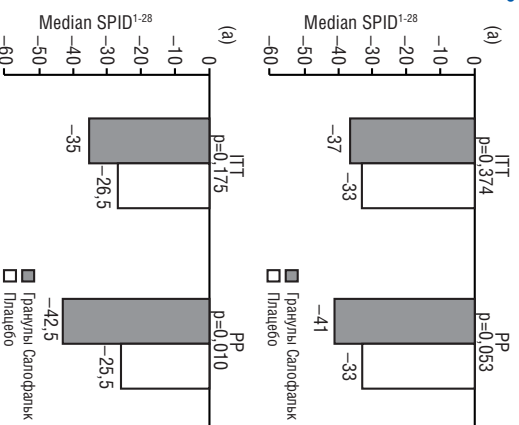
Время до разрешения болевого синдрома (медиана)



Гранулы Салофалк 3 г/сут снижают интенсивность болевого синдрома в животе у пациентов с неосложненной дивертикулярной болезнью

Кроме того, терапия ганглими Салофалька снижала потребность в анальгетиках и спазмолитиках для купирования абдоминальной боли при симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни.

Также гранулы Бифофальк следует применять у пациентов при первой атаке острого дивертикулита с последующей прерывистой терапией (10 дней каждого месяца в течение 1 года) с целью профилактики дивертикулита, поскольку при первом эпизоде дивертикулита весьма вероятно развитие незначительного фиброза и более сильного воспаления слизистой³³. В такой ситуации можно рассчитывать на эффект мезалазина в отношении воспаления, а следовательно и симптомов, и рецидива заболевания.



СОВРЕМЕННЫЙ АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ, ПО ДАННЫМ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ^{54, 55} И РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ДИВЕРТИКУЛЯРНАЯ БОЛЕЗНЬ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

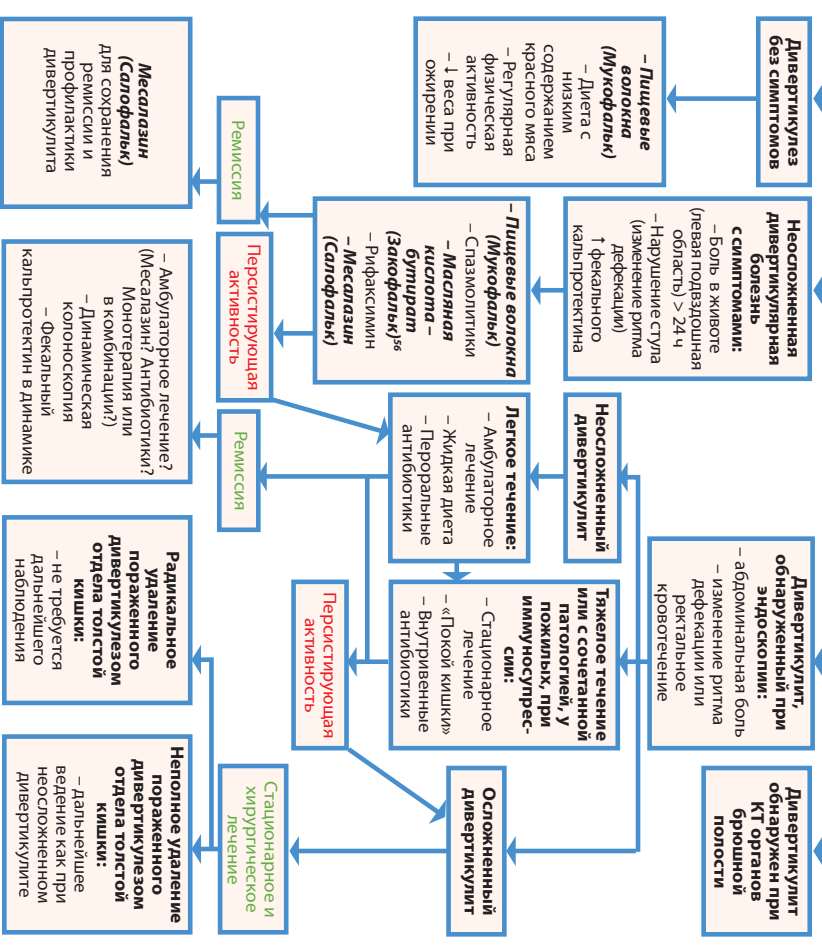


Схема применения гранул Салофальк при дивертикулярной болезни
Неосложненная симптоматическая дивертикулярная болезнь: Салофальк гранулы – 3 г/сут
на фоне терапии антибиотиками, спазмолитиками, 6 недель
Лечение и профилактика рецидивов первой атаки дивертикулита: Салофальк гранулы – 3 г/сут
первый месяц, далее – 1,5-2 г/сут, по 10 дней ежедневно в течение 1 года
на фоне терапии пищевыми волокнами (Мукофальк®)

ГРАНУЛЫ САЛОФАЛК ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОЙ КИШКИ

Опубликованы предварительные данные пилотного исследования⁵¹, в котором пациенты с СРК с диареей получили в течение 12 недель гранулы месалазина (Aristo, Салофальк®) (1,5 г/сут или 750 мг/сут) или плацебо. Эффективность оценивалась по доле пациентов, отвечавших на терапию (купирование абдоминальной боли, нормализация консистенции стула) в течение 1,2 или 3 месяцев. Среди пациентов, получавших гранулы месалазина, доля ответивших на терапию к концу 3-го месяца составила 65% по сравнению с 44% плацебо. При этом доля ответивших в первые 2 месяца в группе на гранулах Салофалька составила 47% (против 28% плацебо, p<0,005).

% пациентов с СРК, ответивших на лечение гранулами Салофалька и плацебо в течение 1, 2 или 3 месяцев

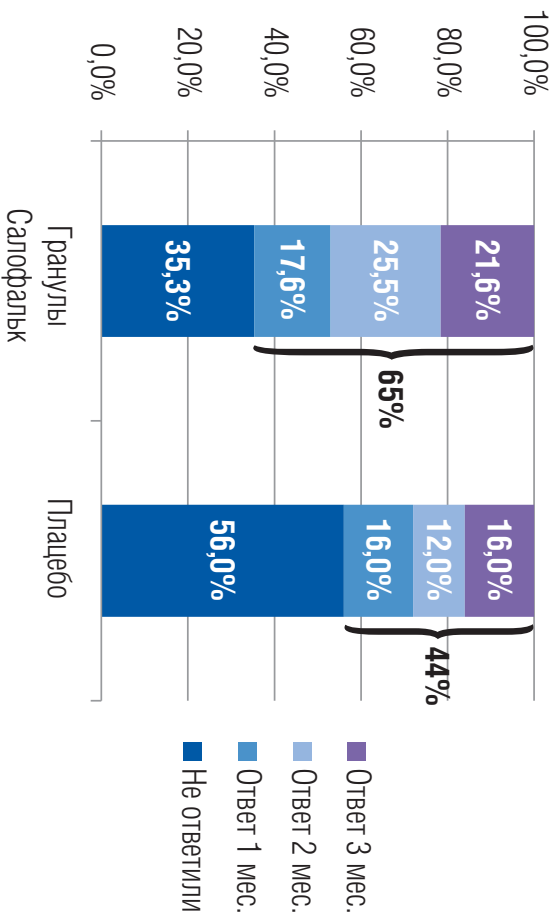


Схема применения препарата Салофальк® при синдроме раздраженной кишки (при неэффективности стандартной терапии СРК)
Салофальк® гранулы – 1,5-2 г в сутки (однократно) или
Салофальк® таблетки – 2 г в сутки (500 мг 4 раза в день, 2-4 недели)

ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ САЛОФАЛК ГРАНУЛЫ

Набухающая оболочка, покрытая скользким веществом с приятным вкусом ванили

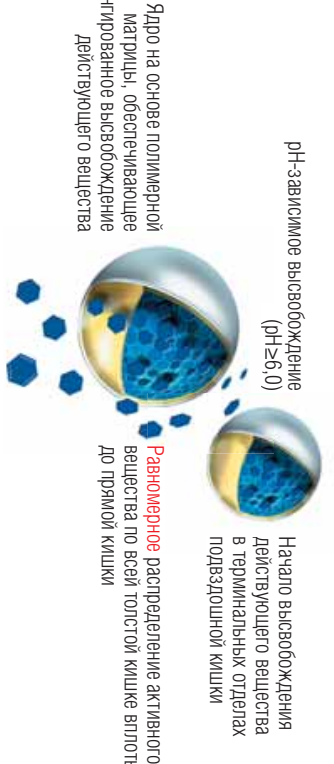
Для облегчения проглатывания

Оболочка, устойчивая к кислой среде желудка

Предупреждает преждевременное высвобождение активного вещества

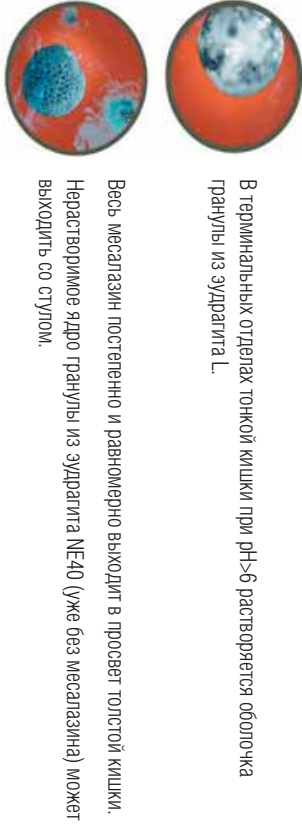
Малый размер гранул (диаметр около 1,2 мм)

Беспрепятственный пассаж через желудок. Можно принимать независимо от приема пищи



Особые галеновые свойства ядра на основе полимерной матрицы в гранулах Салофалька обеспечивают постепенное высвобождение активной субстанции на всем протяжении толстой кишки – вплоть до прямой кишки², при этом в ряде случаев в стуле пациента могут обнаруживаться непереживаемые остатки полимерной матрицы, выполняющей исключительно транспортную функцию. После выхода действующего вещества матрица не теряет свою форму, визуально практически не изменяясь. Это абсолютно нормально, даже предусмотренное явление, никоим образом не свидетельствующее о недостаточном высвобождении действующего вещества из гранул.

Высвобождение месалазина из гранул Салофалька



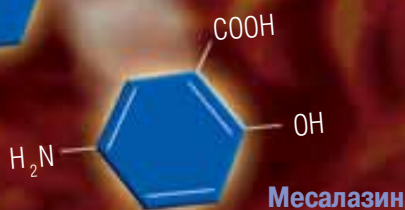
1. Ракьялан терапия воспалительных заболеваний кишечника / П. Фрай, Г. Ротлер, А.О. Головенко, С.И. Олтин. – М.: Прима Принт, 2017. – 28 с.; ил.
2. Gilsen P. et al. A controlled delayed and extended release formulation of mesalazine demonstrates better clinical outcome in distal active ulcerative colitis than a solely delayed release formulation. *Gut*. 56 (Suppl. 1), A-325 (P1092). 2009.
3. Buitner M. et al. Gastrointestinal transit and release of 5-aminosalicylic acid from 153Sn-labelled mesalazine tablets vs. tablets in male healthy volunteers. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 17 (9), 1163-1169. 2003.
4. Flores B.M., O'Connor A., Moss A.C. Impact of mucosal inflammation on risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol. Endosc.* 2017; 86(6): 1006-1011.
5. Раевский И., Олтин С.И. Воспалительные заболевания кишечника: практическое руководство. – 7-е издание, переработанное и дополненное. – М.: Форт-Принт, 2014. – 108 с.; ил.
6. Fainberg J. Initial pH of the human gastrointestinal tract. *Dan Med Bull.* 1999 Jun; 46(3): 183-196.
7. Rubin D.T., Bumpas A.P., Surma B.J. et al. Measurement of luminal pH in patients with mild to moderately active UC: a pilot study using SmartPill pH Pm (abstract). *Gastroenterology* 2009; 136A: 349.
8. Bownshott et al. Poster W1229. DDW 2009.
9. Gojanes A., Nelson B.B., Merchant N.A., Best A.W. Gastrointestinal release behaviour of modified-release drug products: dynamic dissolution testing of mesalazine formulations. *Int. J. Pharm.* 2015 Apr 30; 484(1-2): 103-108.
10. Denyayova E., Yakhlov I., Silkin S. Release of 5-aminosalicylic acid from mesalazine formulations: a novel dynamic dissolution model simulating gastrointestinal pH changes. *J. Colons Colitis* 2017; 11 (Suppl. 1): S406.
11. Dineva R., Pascopelli M., Carlini R., Patrik S., Baldo V., Girot M.C., Sturrock G.C. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol.* 2013 Sep 14; 19(34): 5665-5670.
12. Lichtenstein G.R., Gordon G.L., Zakko S., Murphy U., Sedghi S., Pruitt R., Merchant K., Shaw A., Borley E., Forbes W.P. Clinical trial: once-daily mesalazine granules for maintenance of remission of ulcerative colitis – a 6-month placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32(8): 990-999.
13. Gordon G.L., Zakko S., Murphy U., Sedghi S., Pruitt R., Barrett A.C., Borley E., Paterson C., Forbes W.P., Lichtenstein G.R. Once-daily Mesalazine Formulation for Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis: A Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial. *J. Clin Gastroenterol.* 2016 Apr; 50(4): 318-325.
14. Safdi A.V., Cohen R.D. Review article: increasing the dose of oral mesalazine therapy for active ulcerative colitis does not improve remission rates. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Nov 1; 26(9): 1179-1186.
15. Olsen M. et al. Mucosal 5-aminosalicylic acid concentration, drug formulation and mucosal microbiome in patients with quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 May; 49(10).
16. Frier G., Gasconelli R., Pirmo M. et al. Mucosal 5-aminosalicylic acid concentration, drug formulation and mucosal microbiome in patients with quiescent ulcerative colitis. *Gut*. 2009; 47: 410-414.
17. Hussain F.N., Altan R.A., Riley S.A. Dose loading with delayed-release mesalazine: a study of tissue drug concentrations and standard pharmacokinetic parameters. *J. Clin Pharmacol* 2000; 40: 323-330.
18. Lichtenstein G.R., Karm M.A., Boddy P. et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalazine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 95-102.
19. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сандобак гранулы. ЛН-000158.
20. Gross V., Vavrinic I., Velusova E.A., Mikhailova T.L., Kurpitskaya L., Kudelis G., Tulassey Z., Gabalec L., Drobnyev A.E., Deroga J., Diger K., Gienwald R., Mueller R., International BUC-57 Study Group. 3 g mesalazine granules are superior to 9 mg budesonide for achieving remission in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised trial. *J Colons Colitis*. 2011; 5(2): 129-138.
21. Kuis W., Kudelis G., Racz I. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut*. 2009 Feb; 58(2): 233-240.
22. Leibelid L., Plutzer R., Morgenstern J., Gilsen P.R., Marzkhoslov Y., Gienwald R., Kuis W. Mesalazine granules are superior to budesonide-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis – a pooled analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34(9): 1115-1122.
23. Zakko S., Gordon G.L., Murphy U.K., Sedghi S., Pruitt R., Merchant K. et al. Once-daily mesalazine granules effectively maintain remission from ulcerative colitis: data from 2 phase 3 trials. *Gastroenterology* 2009; 136 (Suppl. 1): T1202.
24. Lichtenstein G.R. et al. Long-Term Benefit of Mesalazine Granules for Patients Who Achieved Corticosteroid-Induced Ulcerative Colitis Remission. *Dig Dis Sci* (2016) 61: 22-223.
25. O'Connor A., Rackey C.D., Adam M., Moss A. Mesalazine, but Not Sulfasalazine, Reduces the Risk of Colorectal Neoplasia in Patients with Inflammatory Bowel Disease: An Agent-specific Systematic Review and Meta-analysis. *Inflammatory bowel disease. Gastroenterology* 2015; 21: 2562-2569.
26. Lichtenstein G.R., Zakko S., Gordon G.L. et al. Mesalazine granules 1.5 g once-daily maintain remission in patients with ulcerative colitis who switch from other 5-ASA formulations: a pooled analysis from two randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36: 126-134.
27. Prazner H., Savella P., Izawa R. Clipping patients with ulcerative colitis to once daily mesalazine improves outcome and reduces cost in primary and secondary care // *Journal of Colons and Colitis*. – 2013. – Vol. 7, Suppl. 1. – P. S239-S240.
28. Консервативная терапия воспалительных заболеваний кишечника в схемах: пособие для врачей / И.И. Хамид, Е.А. Белоусова. – М.: Форт-принт, 2014.
29. Воспалительные заболевания кишечника. Клиническая, эндоскопическая, морфологические аспекты диагностики. Принципы современной терапии / Горювено О.В. [и др.]. – М.: Прима Принт, 2017. – 180 с.; ил. – ISBN 978-5-9907557-3-4.

30. Клинические рекомендации Минздрава РФ по язвенному колиту 2020 <http://cr.gosminizdat.ru/pdf/yescomend/699>
31. Marcus Hefbold, Rami Eldakim, Dominic Veltmorth, Konstantinos Kariakis, Konstantinos Katsanos, Uri Kopylov, Tostien Kizilack, Tanaz Molnar, Tim Raine, Shaji Sebastian, Helena Tavares de Sousa, Axel Dignass, Frank Scharnke for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017; 769-784.
32. Muscoli G., Fasoli R., Saberi S., Vavrin D., Guidata R., Colombo E., Dineva R., Terpi M., Lombardi G. IG-IBD: Prognostic significance of endoscopic remission in patients with active ulcerative colitis treated with oral and topical mesalazine: a prospective, multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Jun; 18(6): 331-337.
33. Chikhat R., Moss A.C. Mesalazine in the Initial Therapy of Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Dec; 49(4).
34. [www.doi.org/10.1016/j.crohds.2019.09.006](http://dx.doi.org/10.1016/j.crohds.2019.09.006) htm.
35. Hawthorne A.B., Rubin G., Ghosh S. Review article: Medication non-adherence in ulcerative colitis – strategies to improve adherence with mesalazine and other maintenance therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1157-1166.
36. Lachaine, Yen L., Vauclair C., Nordkjos P. Medication adherence and persistence in the treatment of Canadian ulcerative colitis patients: analysis with the RAMQ database. *BMC Gastroenterol.* 2013 Jan 30; 13: 23.
37. Lichtenstein G.R. Once-daily 1.5 g granulated mesalazine effectively maintains remission in patients with ulcerative colitis who switch from different 5-ASA formulations. *Am. J. Gastroenterol.* 103(S1): 429-430 (2008).
38. www.5gat.eu.
39. Nakagawa S., Okawa N., Mizuno M., Sugiyama T., Yamaguchi Y., Taniya Y., Izawa S., Hikiya Y., Eki M., Ogasawara N., Fujiki Y., Sasaki M., Kasugai K. Treatment Adherence in Patients with Ulcerative Colitis is Dependent on the Formulation of 5-Aminosalicylic Acid. *Digestion*. 2019; 99(2): 133-139.
40. Pak S., Abdol T., Gentry M., Laine L. Histological Disease Activity as a Predictor of Clinical Relapse Among Patients with Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2016 Dec; 111(12): 1692-1701. doi: 10.1038/ajg.2016.418.
41. Luciani M.G. et al. 5-ASA Alters Cell Cycle Progression in Colorectal Cells by Reversibly Activating a Replication Checkpoint. *Gastroenterology* 2007 January; 132(1): 221-235.
42. Bonovas S., Farnio G., Lytras T., Nikolopoulos G., Peugny-Bloquet L., Danese S. Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 1179-92.
43. O'Connor A., Rackey C.D., Adam M., Moss A. Mesalazine, but Not Sulfasalazine, Reduces the Risk of Colorectal Neoplasia in Patients with Inflammatory Bowel Disease: An Agent-specific Systematic Review and Meta-analysis. *Inflammatory bowel disease. Gastroenterology* 2015; 21: 2562-2569.
44. Консервативная терапия воспалительных заболеваний кишечника: вопросы канцеропревенции. [монография] / Павленко В.В. [и др.]. – Москва, Прима Принт, 2020. – 68 с. ISBN 978-5-6044391-6-6.
45. Ananthakrishnan A.N., Nguyen G.C., Bernstein C.N. ASCA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease in Elderly Patients: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021 Jan; 160(1): 445-451.
46. Eisenbach T. et al. Salolix® 500mg/100mg Granu-Slix® as a novel pharmaceutical oral formulation – Results of a post-marketing surveillance study. *Falk Symposium* 144, Abstract No. 174, 2004.
47. Sandborn W.J., Hanauer S., Lichtenstein G.R., Sedhi M., Edelme M., Scott Harris M. Early symptomatic response and mucosal healing with mesalazine rectal suspension therapy in active distal ulcerative colitis – additional results from two controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34(7): 747-756.
48. Prod L.P. Scand J. Gastroenterol. 2004; 39(2): 154-157.
49. Kuis W., Jorakis L. et al. Once daily 3 g mesalazine is the optimal dose for maintaining clinical remission in ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized, controlled dose-ranging study. *Gastroenterology* 2008; 134(4, Suppl. 1): A-469 (T1124).
50. Silva J.P.B. Protective Mechanisms of Budesonide on Inflammatory Bowel Disease. *Curr Pharm Des.* 2018; 24(35): 4154-4166.
51. Vermeir M., De Biebo F., Ralabeno R., Biagioni G., Biagioni G., Piliatou R., Sarcato G.M., Aspirolo M., Cayrola B.P. The Usefulness of Microencapsulated Sodium Budesonide Add-On Therapy in Maintaining Remission in Patients with Ulcerative Colitis: A Prospective Observational Study. *J. Clin. Med.* 2020; 9: 3941.
52. Kuis W., Meier E., Schumacher M., Miksch O., Gienwald R., Mueller R., Gierman SAG-20 Study Group. Randomised clinical trial: mesalazine (Salolix granules) for complicated diverticular disease of the colon – a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Apr; 37(7): 680-690.
53. Picot M., Elisei W., Wandmacher G., Di Mario E., Malhefange P., Scarpato C., Tusi A. Mesalazine for the Treatment of Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease of the Colon and for Primary Prevention of Diverticulitis: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Oct; 50 Suppl 1: S64-69.
54. Leibelid L., Kuis W. et al. S2k guidelines diverticular diseases/diverticulitis. *Z Gastroenterol.* 2014; 52(7): 663-710.
55. Tusi A., Danese S. Preventing diverticulitis recurrence by selecting the right therapy for a complex disease. *Gastroenterology*. 2014 Oct; 147(4): 733-736.
56. Kholmazov L., Solovov Z., Kazhanchik V. et al. Microencapsulated sodium budesonide administered to patients with diverticulosis decrease incidence of diverticulitis – a prospective randomized study. *Int J Colorectal Dis*. 2014; 29: 387-393.
57. Корнеева Е.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей. Москва, 2014.
58. Актуальные вопросы гастроэнтерологии в практике врача-педиатра. [сборник]. – М.: Прима Принт, 2019.
59. Методы диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника у женщин репродуктивного возраста / Под ред. проф. Григорьевой Г.А. Москва, 2012.
60. Silverman D.A. et al. Is mesalazine really safe for use in breastfeeding mother? *Gut*. 2005; Jan; 54(1): 170-171.
61. Lazebnik L., Silkin S., Tseliskeno E. New ratiorubological data on IBS and therapeutic implications // *IBS Forum*. – 2014. – No. 18. – P. 5-7. <https://ibsfarallias.org/2012/show/ICOT1177410>.

Гранулы Салофалька®

Инновационная технология двойного высвобождения –
гарантия эффекта на всем протяжении толстой кишки,
в том числе при дистальном язвенном колите

Внешняя оболочка,
покрытая lubricантом
со вкусом ванили,
облегчает проглатывание



1

Кишечнорастворимая защитная оболочка обеспечивает pH-зависимое высвобождение месалазина, начиная с терминального отдела подвздошной кишки



2

Запатентованное матричное ядро

обеспечивает длительное непрерывное выделение месалазина на всем протяжении толстой кишки вплоть до прямой кишки



Преимущества гранул Салофалька®

Надежное и эффективное высвобождение месалазина

→ благодаря оригинальному матричному ядру и максимальной площади поверхности гранул (более 100 см² на 3 г месалазина)

Равномерное распределение месалазина по толстой кишке

→ благодаря особым галеновым свойствам ядра полимерной матрицы и большому числу гранул (3 г = около 3500 гранул)

Возможность назначения вне зависимости от приема пищи

→ благодаря малому размеру гранул (около 1 мм), обеспечивающему беспрепятственный пассаж через желудок