

Mesalazyna w gastroenterologii

Mesalazine in gastroenterology

Sara Shawkat*, Aleksandra Kuźniak*, Liliana Łykowska-Szuber,
Agnieszka Dobrowolska, Iwona Kreła-Kaźmierczak

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

* równorzędny pierwszy autor

Streszczenie

Mesalazyna (mesalamina, kwas 5-aminosalicylowy, 5-ASA) to syntetyczny lek z rodziny niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowany w chorobach zapalnych jelit (ChZJ), zwłaszcza we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (WZJG). Mechanizm działania mesalazyny jest złożony i nie do końca poznany, dlatego też pozostaje nadal w centrum zainteresowań badaczy. Mesalazyna w WZJG stosowana jest zarówno w leczeniu indukcyjnym, jak i podtrzymującym. Udokumentowano, że stosowanie 5-ASA działa chemoprewencyjnie w chorobach zapalnych jelit. (*Farm Współ 2021; 14: 204-211*) doi: 10.53139/FW.20221523

Słowa kluczowe: mesalazyna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna, chemoprewencja

Summary

Mesalazine (mesalamine, 5-aminosalicylic acid, 5-ASA) is a synthetic drug from the family of non-steroidal anti-inflammatory drugs used in inflammatory bowel diseases (IBD), especially ulcerative colitis (UC). The mechanism of action of mesalazine is complex and not fully understood. Therefore, it remains the focus of researchers' interests. Mesalazine in UC is used in both induction and maintenance therapy. The use of 5-ASA has been documented to have a chemopreventive effect in inflammatory bowel diseases. (*Farm Współ 2021; 14: 204-211*) doi: 10.53139/FW.20221523

Keywords: mesalazine, ulcerative colitis, Crohn's disease, chemoprevention

Wprowadzenie

Mesalazyna (mesalamina, kwas 5-aminosalicylowy, 5-ASA) to syntetyczny lek z rodziny niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowany w chorobach zapalnych jelit (ChZJ), zwłaszcza we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (WZJG). Mesalazyna jest aminową pochodną kwasu salicylowego o wzorze sumarycznym $C_7H_7NO_3$ i masie molowej 153,14 g/mol. Dostępna jest w postaciach doustnych (tabletki dojelitowe, tabletki lub granulaty o przedłużonym uwalnianiu) i doodbytniczych (czopki i zawiesina doodbytnicza). W preparatach o opóźnionym uwalnianiu mesalazyna występuje w formie tabletek dojelitowych i jest pokryta filmem polimerowym, którego obecność powoduje, że uwalnianie leku jest zależne od pH. Innowacyjna technologia farmaceutyczna postaci leków istnieje dzięki wielkoczą-

steczkowym substancjom pomocniczym. Do tej grupy zaliczamy Eudragit – funkcjonalny kopolimer kwasu metakrylowego, który określa właściwości powłok [1]. Eudragity serii L i S przeznaczone są do powlekania tabletek dojelitowych. Ich niewrażliwość na soki żołądkowe zapewnia przejście tabletki przez obszar niskiego pH żołądka i jej rozpuszczenie w środowisku jelit przy pH w zakresie od 5,5 do 7,5 [2]. Eudragit S (np. Asamax, Asacol) jest rozpuszczalny od pH 7, natomiast Eudragit L (np. Salofalk) jest rozpuszczalny od pH 6 [3,4]. Wartość pH jest różna w zależności od odcinka przewodu pokarmowego i wynosi: żołądek – 1,94, jelito cienkie – 5,82, końcowy odcinek jelita krętego – 7,08, prawa połowa okrężnicy – 6,01, lewa połowa okrężnicy – 6,52 [5]. W związku z tym uwalnianie mesalazyny wytwarzanej w formie tabletek dojelitowych rozpoczyna się dopiero w końcowym odcinku jelita krętego

i w teorii obejmuje całe jelito grube [6]. Postacią, z którą wiąże się duże nadzieje terapeutyczne, są mini granulki (Micropellets – Pentasa), które są powleczone etylocelulozą. Dzięki temu jej uwalnianie jest przedłużone i ciągłe, bo nie zależy od pH. Rozpoczyna się w żołądku, gdzie pH może wynosić nawet około 1, a kończy się w odbytnicy [4]. Kwas 5-aminosalicylowy w tabletkach zawierających mikrogranulki to jedyny preparat mający wpływ na zmiany zapalne w górnym odcinku przewodu pokarmowego (żołądek, dwunastnica) u pacjentów z ChZJ [4,7]. Następną nową postacią preparatu 5-ASA są czopki, które wykazują szczególną skuteczność działania u pacjentów ze zmianami chorobowymi zlokalizowanymi w końcowym odcinku jelita grubego. Zmodyfikowane systemy dostarczania leków zostały zaprojektowane tak, aby uwalniać wystarczającą ilość 5-ASA w miejscach zapalenia. W konsekwencji ogólnoustrojowa ekspozycja na mesalazynę jest minimalna, a działania niepożądane mieszczą się w zakresie leczenia *placebo*.

Mechanizm działania mesalazyny

Mechanizm działania 5-ASA jest wielokierunkowy i nie został jeszcze całkowicie wyjaśniony. Najprawdopodobniej obserwowany efekt jest wynikiem kilku równoległych zachodzących procesów. Mechanizm działania preparatów mesalazyny przypisuje się modulacji metabolizmu kwasu arachidonowego z blokowaniem szlaków cyklooksygenazy i lipooksygenazy [8,9,10]. Od dobrze znanego kwasu acetylosalicylowego (ASA) różni się jedynie obecnością grupy aminowej w pozycji 5 pierścienia benzenowego. W odróżnieniu od ASA, który nieodwracalnie hamuje cyklooksygenazy (COX), mesalazyna hamuje COX-1 i COX-2 w sposób odwracalny [11]. Oprócz hamowania syntezy i uwalniania interleukin: IL-1, IL-6, IL-12 oraz czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor α* , TNF α) istotne wydają się właściwości antyoksydacyjne 5-ASA. Reaktywne formy tlenu wytwarzane m.in. przez aktywowane monocyty, leukocyty wielojądrowe mogą nie tylko uszkadzać składniki tkanek i komórek, ale również regulują procesy takie jak: proliferacja, apoptoza, angiogeneza, wytwarzanie cytokin i cząsteczek adhezyjnych. Jednym z czynników odpowiedzialnych za indukcję transformacji nowotworowej komórek są właśnie reaktywne formy tlenu. Ważnym elementem chemoprewencyjnej roli mesalazyny jest pośrednie hamowanie aktywności jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF kappa B (NF-kB), pełniącego

kluczową rolę w procesach odpornościowych i zapalnych [12]. Ponadto mesalazyna hamuje aktywację komórek NK, limfocytów T, makrofagów i monocytów. Aktualnie za kluczowe działanie mesalazyny u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego uważa się agonistyczny wpływ na podtyp g jądrowego receptora aktywowanego przez proliferatory peroksisomu (ang. *peroxisome proliferatoractivated receptor*, PPAR) [9,13].

Działania niepożądane mesalazyny

Preparaty mesalazyny są zazwyczaj dobrze tolerowane [14]. Do najczęściej występujących objawów niepożądanych należą: biegunka, nudności, wysypka ze świądem, wzdęcia, bóle brzucha, głowy i mięśniowo-stawowe. Rzadko występujące poważne działania niepożądane to: nieprawidłowości w składzie krwi (dyskrazje) obejmujące depresję szpiku kostnego, niedokrwistość aplastyczną, agranulocytozę, neutropenię oraz małopłytkowość [14], hepatotoksyczność [15,16], zapalenie trzustki [17], śródmiąższowe zapalenie nerek [18], zapalenie płuc [19], zapalenie osierdzia [20] oraz zespół Stevensa-Johnsona [14]. Objawy te są zawsze zależne od dawki i mogą ustąpić po jej zmniejszeniu, podczas gdy częstość tych działań ubocznych nie wzrasta wraz ze wzrostem dawki mesalazyny [21]. Kolejnym ważnym zagadnieniem jest leczenie kobiet planujących posiadanie potomstwa albo będących w ciąży. Pacjentki z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie powinny odstawiać mesalazyny, gdyż może dojść do nawrotu choroby w okresie ciąży. Zaprzerwanie leczenia może spowodować rzut choroby, co stanowi największe zagrożenie dla prawidłowego przebiegu ciąży i urodzenia zdrowego dziecka [22]. Natomiast przegląd piśmiennictwa wskazuje, że istnieją kontrowersje dotyczące wpływu leków 5-ASA na przebieg ciąży. Pokazuje to metaanaliza badań z lat 1966-2007 oceniająca przebieg ciąży u kobiet z ChZJ po ekspozycji na jakiegokolwiek leki 5-ASA. W metaanalizie uwzględniono siedem badań obejmujących łącznie 2200 ciężarnych kobiet z ChZJ. 642 otrzymywało leki 5-ASA (mesalazynę, sulfasalazynę lub olsalazynę), a 1158 nie otrzymywało żadnych leków. W badaniu analizowanymi bazami bibliograficznymi były Pubmed, Embase, Scopus, Web of Science i Cochrane Central Register of Controlled Trials. Wyniki sugerowały, że istnieje nie więcej niż 1,16-krotny wzrost wrodzonych wad rozwojowych, 2,38-krotny wzrost liczby martwych urodzeń, 1,14-krotny wzrost samoistnych poronień, 1,35-krotny wzrost porodów przedwczesnych i 0,93-krotny wzrost

niskiej masy urodzeniowej [23]. Mesalazyna należy do kategorii C wg kryteriów Australijskiego systemu kategoryzacji do przepisywania leków w ciąży (ang. *Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy*). Oznacza to, że należy ona do leków, które ze względu na swoje działanie farmakologiczne spowodowały lub mogą być podejrzewane o powodowanie szkodliwego wpływu na płód ludzki lub organizm noworodka, nie powodując wad rozwojowych. Działania te mogą być odwracalne [24].

Wskazania do stosowania mesalazyny Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Mesalazyna jest standardowym lekiem w postępowaniu terapeutycznym w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Ma ona również działanie podtrzymujące remisję, a także przeciwnowotworowe [25]. Może być ona stosowana zarówno w postaci preparatów doustnych, jak i miejscowych [26]. Według wytycznych European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) z 2022 r. zalecane jest stosowanie 5-aminosalicylanów w dawce ≥ 2 g/dobę w celu wywołania remisji u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną aktywnością WZJG [27]. Według tych samych wytycznych zalecane jest miejscowe (doodbytnicze) podanie 5-ASA w dawce ≥ 1 g/d w celu indukcji remisji aktywnego dystalnego WZJG. Kolejnym, jednak słabszym zaleceniem według wytycznych ECCO, jest przewaga stosowania preparatu doustnego 5-ASA [≥ 2 g/d] w połączeniu z miejscowym (doodbytniczym) 5-ASA w stosunku do podania doustnego 5-ASA w monoterapii, w celu wywołania remisji u dorosłych pacjentów z czynnym WZJG o zasięgu co najmniej odbytniczo-sigmoidalnym. Innymi lekami stosowanymi w indukcji remisji dystalnego WZJG są steroidy stosowane miejscowo (doodbytniczo), jednak wytyczne sugerują, że leczenie miejscowymi (doodbytniczymi) 5-ASA jest preferowane. Wytyczne silnie zalecają stosowanie doustnego 5-ASA w dawce ≥ 2 g/dobę w celu utrzymania remisji u pacjentów z WZJG. W celu utrzymania remisji dystalnego WZJG wytyczne sugerują miejscowe (doodbytnicze) zastosowanie 5-ASA, ale jest to zalecenie słabe. Innymi lekami stosowanymi w leczeniu WZJG są tiopuryny. Jeżeli u pacjenta z WZJG rozpoznano nietolerancję 5-ASA, a także steroidozależność, tiopuryny są odpowiednią opcją terapeutyczną w celu utrzymania remisji. W przypadku aktywnego WZJG w stopniach od umiarkowanego do ciężkiego stosuje się silniejsze preparaty, pierwszorazowo sterydy sys-

temowe, a jeżeli nie jest to wystarczające przeciwiała przeciwko czynnikowi *tumor necrosis factor* (TNF). Ciężki rzut rozległego zapalenia jelita grubego wymaga intensywnego leczenia w warunkach szpitalnych, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie zachowawcze również leczenia operacyjnego [27,28]. Leczenie podtrzymujące remisję należy kontynuować przez co najmniej dwa lata [25].

Choroba Leśniowskiego – Crohna

Zastosowanie mesalazyny w chorobie Leśniowskiego – Crohna (ChLC) nie jest tak dobrze ugruntowane jak w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Nie wykazano konsekwentnie skuteczności mesalazyny podawanej doustnie w porównaniu z *placebo* w indukcji remisji i gojenia błony śluzowej u pacjentów z aktywną postacią ChLC [29]. Dostępne są jedynie ograniczone dowody na przydatność mesalazyny w podtrzymywaniu remisji ChLC. Wcześniejsze wytyczne European Crohn's and Colitis Organisation – European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (ECCO-EFCCA) sugerowały, że w przypadku zapobiegania kolejnemu zabiegowi chirurgicznemu po resekcji jelita krętego i początkowego odcinka jelita grubego mesalazyna w wysokich dawkach może być opcją leczniczą w przypadku pacjentów, u których usunięto tylko końcowy odcinek jelita cienkiego [30]. Najnowsze wytyczne ECCO z 2020 sugerują, aby nie stosować 5-ASA do indukcji remisji choroby Leśniowskiego-Crohna nawet w stopniach nasilenia choroby od lekkiego do umiarkowanego, choć jest to zalecenie słabe, postawione na podstawie danych naukowych o umiarkowanej jakości. Te same wytyczne silnie przemawiają przeciwko stosowaniu doustnego 5-ASA w celu utrzymania remisji u pacjentów z ChLC [28].

Mikroskopowe zapalenie jelita grubego

Nie zaleca się stosowania mesalazyny w indukcji remisji mikroskopowego zapalenia jelita grubego (MZJG). Nie ma badań oceniających skuteczność tego leku w leczeniu podtrzymującym [31]. Przeprowadzono badanie, w którym porównano zastosowanie mesalazyny i *placebo* w przypadku leczenia indukcyjnego limfocytowego zapalenia jelita grubego. Wykazano, że doustna mesalazyna podawana w dawce 3 g raz na dobę nie dała istotnie lepszych efektów niż *placebo* [32].

Choroba uchyłkowa jelita grubego

Mesalazyna, podobnie jak rifaksymina czy probiotyki, może złagodzić objawy u niektórych pacjentów z chorobą uchyłkową jelita grubego (ChUJG), jednak ma ona niepewne znaczenie w zapobieganiu powikłaniom tej choroby [33]. Raskin i wsp. przeprowadzili randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badanie fazy 3 z grupą kontrolną *placebo* u 1182 pacjentów oceniające skuteczność mesalaminy w zapobieganiu nawrotom zapalenia uchyłków w ChUJG. Badanie to wykazało, że mesalamina nie zmniejsza częstości nawrotów zapalenia uchyłków w ChUJG, czasu do nawrotu ani liczby pacjentów wymagających operacji i nie powinna być zalecana w zapobieganiu nawrotom zapalenia uchyłków [34]. Zgodnie z tym dużym i dobrze zaprojektowanym badaniem, American Gastroenterological Association (AGA) również odradza stosowanie mesalaminy w zapobieganiu nawrotom zapalenia uchyłków [35]. W metaanalizie Khan MA i wsp. również nie potwierdzono zasadności stosowania mesalaminy w zapobieganiu nawrotom zapalenia uchyłków [33,36].

Mesalazyna a COVID-19

Przeprowadzono kilka badań, w których sprawdzano wpływ infekcji SARS Cov-2 u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. Badano ryzyko hospitalizacji oraz wyniki leczenia pacjentów stosujących różne leki w tych chorobach. Zaobserwowane niekiedy sprzeczne wyniki uzyskane przez różne zespoły badawcze sugerowały konieczność przeprowadzenia dalszych badań z zastosowaniem doprecyzowanej metodologii oraz zwiększonej grupy pacjentów. Kielsen i wsp. stwierdzili, że stosowanie 5-ASA u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie zwiększa ryzyka hospitalizacji z powodu choroby koronawirusowej (COVID-19) ani nie powoduje gorszych wyników terapeutycznych podczas hospitalizacji, natomiast u pacjentów stosujących 5-ASA z rozpoznaną chorobą Leśniowskiego-Crohna 5-ASA zaobserwowali podwyższone ryzyko hospitalizacji, jednak nie przekładało się to na niekorzystne wyniki terapeutyczne [37]. Tripathi i wsp. przeprowadzili przegląd systematyczny i metaanalizę w celu zbadania epidemiologii, charakterystyki klinicznej i wyników terapeutycznych u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit, u których rozpoznano COVID-19. Zaobserwowali oni, że częstość występowania COVID-19 u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit była niska, jednak istnieją różnice w wynikach

u pacjentów stosujących różne leki w terapii chorób zapalnych jelit. Wykazali, że stosowanie kortykosteroidów lub mesalazyny było związane z istotnie gorszymi wynikami terapeutycznymi, podczas gdy stosowanie anty-TNF wiązało się z osiągnięciem korzystniejszych wyników leczenia u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit [38]. Ungaro i wsp. przeanalizowali dane ponad 1400 pacjentów z chorobami zapalnymi jelit z międzynarodowego rejestru. Na podstawie tych danych zaobserwowali, że monoterapia tiopuryną oraz terapia skojarzona tiopuryn z antagonistami TNF wiąza się ze znacznie zwiększonym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19 w porównaniu do monoterapii za pomocą agonistów TNF. Zaobserwowali, że zastosowanie terapii mesalaminy i sulfasalazyny również może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19, co jest szczególnie widoczne w porównaniu do antagonistów TNF [39]. Attaubi i wsp. zasugerowali, że błędy w metodologii mogą dawać nieadekwatne wyniki dotyczące wpływu poszczególnych leków stosowanych w chorobach zapalnych jelit na przebieg COVID-19. Badanie to nie potwierdziło związku między ciężkim przebiegiem COVID-19 oraz zastosowaniem 5-ASA. Badacze sugerują konieczność prowadzenia dalszych badań nad związkiem stosowanego leczenia w chorobach zapalnych jelit a przebiegiem COVID-19 z uwzględnieniem różnych czynników, które mają potencjalny wpływ na wyniki badań [40]. Niezwykle ważnym badaniem, które zostało opublikowane w późniejszym czasie trwania pandemii, było kolejne badanie przeprowadzone przez Ungaro i wsp., którzy przeanalizowali znacznie poszerzoną bazę danych SECURE-IBD (ponad 6000 przypadków z 6 kontynentów). Jest to międzynarodowa baza danych stworzona w celu monitorowania wyników COVID-19 u pacjentów z ChZJ. Dzięki dokładniejszym i bardziej szczegółowym analizom wykazali, że stosowanie leków biologicznych nie powodowało cięższego przebiegu COVID-19, a nawet sugerowali, że leki te mogą mieć działanie protekcyjne. Co ważne, również gorszych wyników terapeutycznych nie uzyskali pacjenci stosujący mesalazynę lub sulfasalazynę. Połączenie antagonistów TNF z tiopurynami wiązało się natomiast z gorszymi wynikami leczenia COVID-19, czego nie spowodowało połączenie antagonistów TNF z metotreksatem. Podobnie jak w poprzednich badaniach, uzyskano niekorzystne wyniki w przypadku stosowania kortykosteroidów. Ponadto badacze uważają, że wcześniejsze niekorzystne wyniki u pacjentów

stosujących mesalazynę lub sulfasalazynę były prawdopodobnie spowodowane niedostatecznym zgłaszaniem u tych pacjentów łagodnych przypadków COVID-19 do rejestru, natomiast pacjenci stosujący leki biologiczne są częściej badani, dlatego łagodne przypadki COVID-19 mogły być u nich częściej odnotowywane. W momencie kiedy testy na COVID-19 stały się bardziej rozpowszechnione, pacjenci z łagodnymi objawami COVID-19 byli częściej badani i zgłaszani do SECURE-IBD, a wraz ze wzrostem liczby zgłaszanych łagodnych przypadków wśród pacjentów przyjmujących mesalaminę lub sulfasalazynę, wcześniejsze powiązania mogły ulec znacznemu osłabieniu [41].

Chemoprewencyjne działanie mesalazyny

Chemoprewencja oznacza zastosowanie związków pochodzenia naturalnego lub syntetycznego, które zapobiegają powstawaniu nowotworów poprzez zahamowanie lub odwrócenie procesu karcynogenezy. Zamyśl chemoprewencji pojawił się pod koniec lat 60, a w latach 90. XX wieku Kune i wsp. wykazali po raz pierwszy chemoprewencyjną skuteczność działania mesalazyny [42,43]. Działania chemoprewencyjne obejmują m.in.: hamowanie procesu zapalnego przez nioselektywną blokadę cyklooksygenazy (COX-1 i COX-2), wpływ na procesy zapalne i proliferacyjne, w których pośredniczą czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α) i czynnik transkrypcyjny (NF- κ B), modulację ścieżki sygnałowej WNT/ β -katenina (przez hamowanie proteinowej fosfatazy 2A), aktywację procesów apoptotycznych, hamowanie produkcji wolnych rodników i hamowanie fosfolipazy D [11]. Cyklooksygenaza-2 (COX-2) jest enzymem indukowanym przez cytokiny, promotory nowotworów, czynniki wzrostu i onkogeny [44]. COX-2 przekształca kwas arachidonowy do prostaglandyn (PGD₂, PGE₂, PGF₂ α), prostacykliny (PGI₂) i tromboksanu A₂ (TXA₂). Poza kwasem arachidonowym substratem są inne nienasycone kwasy tłuszczowe takie jak: kwas α -linolenowy, dihomogamma-linolenowy, eikozapentaenowy. Nienasycone kwasy tłuszczowe zostają uwolnione z fosfolipidów błon komórkowych dzięki aktywności fosfolipazy A₂ lub przy udziale fosfolipaz C i D [45]. Blokowanie COX-2 doprowadza do gromadzenia się kwasu arachidonowego w nabłonku jelita grubego, a tym samym do wzrostu ilości ceramidów w komórkach, co z kolei aktywuje kaspazy. Następstwem tej zależności jest nasilenie procesów apoptozy [46]. W przypadku

raka jelita grubego stwierdza się nadekspresję COX-2 w porównaniu do prawidłowej śluzówki jelita. Zatem obecność i nadmierna aktywność indukowanej cyklooksygenazy w komórkach raka jelita grubego może prowadzić do zmniejszenia wewnątrzkomórkowej puli endogennej substancji proapoptotycznej, czemu towarzyszy zmniejszenie zdolności komórki do ulegania programowanej śmierci. 5-ASA, hamując COX-2, prowadzi do obniżania stężenia PGE₂. Prostaglandyny, a w szczególności PGE₂, odgrywają istotną rolę w patogenezie nowotworów z powodu ich wpływu na mitogenezę, immunologiczną przeżywalność, komórkową adhezję i apoptozę [47]. Zablockowanie samej syntezy PG nie jest w stanie całkowicie zatrzymać mechanizmu procesu zapalnego i nowotworzenia komórek. Ważnym elementem chemoprewencyjnej roli mesalazyny jest hamowanie sygnalizacji Wnt/ β -katenina, czyli wczesnego i powszechnego niewłaściwie aktywowanego szlaku zaangażowanego w rakotwórczość jelita grubego [48]". Wykazano, że nieprawidłowości w funkcjonowaniu β -kateniny i kompleksu promującego anafazę (ang. *anaphase-promoting complex*, APC) występują u pacjentów z rodzinną polipowością jelita grubego (FAP) oraz są powiązane z przemianą gruczolaków do postaci złośliwej i występowaniem raka jelita grubego na tle chorób zapalnych [49,50]. Rolą szlaku sygnałowego Wnt/ β -katenina jest ochrona komórek przed podziałem, jeśli nie są one do niego w pełni przygotowane. Skutkiem zaburzeń szlaku Wnt/ β -katenina jest niekontrolowany podział komórek, czego konsekwencją są nieprawidłowości w materiale genetycznym. Dochodzi do niekontrolowanej proliferacji i powstawania w jelicie kilku tysięcy polipów, co zwiększa ryzyko zachorowania na raka jelita grubego na podłożu FAP. Mesalazyna, promując fosforylację β -kateniny, ogranicza proliferację i zapobiega utracie kontroli nad podziałami komórkowymi [46,49]. Ponadto 5-ASA ma wpływ na aktywację receptora aktywowanego proliferatorami peroksydomów γ (PPAR- γ) w komórkach nabłonka jelitowego zwierząt doświadczalnych i potwierdzono to oddziaływanie w hodowlach komórek ludzkiego nabłonka jelitowego [9]. Rousseaux i współpracownicy wykazali, że PPAR- γ jest celem mesalazyny w komórkach raka jelita grubego. PPAR- γ odgrywa istotną rolę w patogenezie chorób rozwijających się na podłożu zapalnym i nowotworowym [51]. Mesalazyna, jako syntetyczny ligand PPAR- γ , zmniejsza lokalną odpowiedź zapalną, wpływa także na obniżenie stężenia VEGF oraz TNF- α ,

wobec tego może hamować angiogenezę. W badaniach eksperymentalnych wykazano wpływ mesalazyny na inaktywację receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), procesy replikacji komórkowej oraz transkrypcję genów supresji nowotworu. Co ważne, EGFR ulega nadekspresji nie tylko w komórkach raka jelita grubego, ale także w zmianach przednowotworowych [52]. Wpływ związków 5-ASA na poziomie molekularnym wymaga dalszych badań w celu potwierdzenia kluczowego mechanizmu chemoprewencyjnego. Większość badań była przeprowadzona przy użyciu bardzo wysokich dawek, które nie są powszechnie osiągalne w tkance jelita podczas standardowego leczenia [53]. Uzasadnione zatem wydaje się podejmowanie kompleksowych badań pozwalających na ustalenie wskazań do stosowania tych związków w profilaktyce raka jelita grubego zarówno u chorych na nieswoiste zapalne choroby jelit, jak i w grupach zwiększonego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego.

Podsumowanie

Mesalazyna, aminowa pochodna kwasu salicyłowego (mesalamina, kwas 5-aminosalicylowy, 5-ASA), jest lekiem z rodziny niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanym w chorobach zapalnych jelit, zwłaszcza we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. Mechanizm działania mesalazyny jest złożony i nieustannie badany. Jest ona zaangażowana w modulację metabolizmu kwasu arachidonowego oraz blokowanie szlaków cyklooksygenazy i lipooksygenazy. Od dobrze znanego ASA różni się obecnością grupy aminowej, a także tym, że hamuje COX-1 i COX-2 w sposób odwracalny. Oprócz hamowania syntezy i uwalniania interleukin oraz TNF α , istotne wydają się jej właściwości antyoksydacyjne, a pośrednie hamowanie aktywności jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF kappa B (NF- κ B) jest istotne w jej roli chemoprewencyjnej, czyli zapobieganiu powstawaniu nowotworów poprzez zahamowanie lub odwrócenie procesu karcynogenezy. Profil farmakokinetyczny jest podobny do sulfasalazyny, a preparaty są tak samo skuteczne jak sulfasalazyna w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i posiadają mniej działań niepożądanych. Mesalazyna jest zwykle dobrze tolerowana, a do najczęściej występujących objawów niepożądanych należą: biegunka, nudności, wysypka ze świądem, wzdęcia, bóle brzucha, głowy i mięśniowo-stawowe. Stosowana jest zarówno w formie doustnej, jak i miej-

scowej w postaci czopków i wlewek. Jej zastosowanie jest zróżnicowane w poszczególnych chorobach jelit. W przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest wykorzystywana zarówno w leczeniu łagodnych i umiarkowanych postaci choroby, jak i w celu podtrzymania remisji. Jej skuteczność jest dobrze udokumentowana w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, natomiast w chorobie Leśniowskiego-Crohna jej zastosowanie nie jest tak dobrze ugruntowane, gdzie dostępne są jedynie ograniczone dowody na przydatność mesalazyny w podtrzymywaniu remisji ChLC. Najnowsze wytyczne ECCO nie zalecają stosowania mesalazyny zarówno w indukcji, jak i podtrzymaniu remisji u pacjentów z ChLC. Mesalazyna nie jest zalecana w indukcji remisji mikroskopowego zapalenia jelita grubego, natomiast brakuje badań oceniających skuteczność tego leku w leczeniu podtrzymującym. Nie zaleca się stosowania mesalazyny w zapobieganiu nawrotom choroby uchyłkowej jelita grubego, jednak istnieją doniesienia, że może ona przynieść ulgę w postępowaniu objawowym w tej chorobie. Udokumentowano, że stosowanie 5-ASA działa chemoprewencyjnie w chorobach zapalnych jelit oraz w chorobie Leśniowskiego-Crohna jako profilaktyka nawrotu po leczeniu operacyjnym jelita cienkiego. W czasie pandemii COVID-19 stanowisko odnośnie wpływu chorób zapalnych jelit oraz leków stosowanych w terapii tych chorób ulegało zmianie na podstawie coraz szerszych badań i zwiększającej się liczby udokumentowanych przypadków. Początkowe badania wykazywały, że stosowanie kortykosteroidów, mesalazyny czy tiopuryn było istotnie związane z gorszymi wynikami, podczas gdy stosowanie anty-TNF wiązało się z korzystniejszymi wynikami u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit z rozpoznaniem COVID-19. Inne badania nie potwierdzały tej tezy, dlatego sugerowano błędy metodologiczne czy konieczność rozszerzenia badań. W końcu analiza znacznie powiększonej bazy danych SECURE-IBD zweryfikowała, że leki biologiczne i 5-ASA nie powodują cięższego przebiegu COVID-19, natomiast może je spowodować połączenie antagonistów TNF z tiopurynami oraz przede wszystkim steroidoterapia. Zaleca się więc utrzymywanie pacjentów z chorobami zapalnymi jelit na lekach, które optymalnie leczą ich choroby podczas pandemii COVID-19, jednak ostrożne stosowanie sterydów i w miarę możliwości odstawianie ich.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Sara Shawkat

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych; Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Przybyszewskiego 49; 60-355 Poznań

☎ (+48 61) 869 13 14

✉ sarashanna96@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. Lehmann K, Dreher D. Coating of tablets and small particles with acrylic resins by fluid bed technology. *Int J Pharm Tech Prod Mfr.* 1981;2:31-43.
2. Filep G, Russwurm S. Eudragit polymers for modern dosage forms. Degussa Workshop. Darmstadt, 03.2007.
3. De Vos M, Verdievel H, Schoonjans R, et al. Concentrations of 5-ASA and Ac-5-ASA in human ileocolonic biopsy homogenates after oral 5-ASA preparations. *Gut.* 1992;33:1338-42.
4. Desreumaux P, Ghosh S. Review article: Mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid-new evidence. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(1):2-9.
5. Rubin DT, Mikolajczyk A, Surma B. Measurement of luminal pH in patients with mildly to moderately active UC: a pilot study using SMARTpill pH. *Gastroenterology.* 2009;135(1):A-349.
6. Rawa T. Doustne preparaty kwasu 5-aminosalicylowego w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. *Gastroenterol Klein.* 2012;4(3):98-104.
7. Lochs H et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalazine (Pentasa(r)) in comparison to placebo. *Gastroenterology.* 1997;112(4):A-1027.
8. Ye B, van Langenberg DR. Mesalazine preparations for the treatment of ulcerative colitis: Are all created equal? *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2015;6(4):137-44.
9. Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, et al. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *J Exp Med* 2005;201(8):1205-15.
10. Rydzewska G. Chemoprewencja w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Zakażenia XXI wieku.* 2018;1(1):11-5.
11. Allgayer H. Review article: mechanisms of action of mesalazine in preventing colorectal carcinoma in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(2):10-4.
12. Egan LJ, Mays DC, Huntoon CJ, et al. Inhibition of interleukin-1-stimulated NF-kappaB RelA/p65 phosphorylation by mesalamine is accompanied by decreased transcriptional activity. *J Biol Chem.* 1999;274:26448-53.
13. Dubuquoy L, Rousseaux C, Thuru X, et al. PPARgamma as a new therapeutic target in inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2006;55(9):1341-9.
14. Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut.* 2002;51(4):536-9.
15. Braun M, Fraser GM, Kunin M, et al. Mesalamine-induced granulomatous hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(7):1973-4.
16. Deltenre P, Berson A, Marcellin P, et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) induced chronic hepatitis. *Gut.* 1999;44(6):886-8.
17. Jakimiec P, Zdanowicz K, Kwiatek-Sredzinska K, et al. Pancreatic Disorders in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Medicina.* 2021;57:473.
18. Corrigan G, Stevens PE. Review article: interstitial nephritis associated with the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(1):1-6.
19. Sviri S, Gafanovich I, Kramer MR, et al. Mesalamine-induced hypersensitivity pneumonitis. A case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol.* 1997;24(1):34-6.
20. Lim AG, Hine KR. Fever, vasculitic rash, arthritis, pericarditis, and pericardial effusion after mesalazine. *BMJ.* 1994;308(6921):113.
21. Brogden RN, Sorkin EM. Mesalazine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in chronic inflammatory bowel disease. *Drugs.* 1989;38(4):500-23.
22. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, et al. 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(9):1179-92.
23. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, et al. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: A meta-analysis. *Reprod Toxicol.* 2008;25:271-5.
24. <https://www.tga.gov.au/australian-categorisation-system-prescribing-medicines-pregnancy>
25. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, et al. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(33-34):564-74.

26. Gonciarz M, Szkudłapski D, Mularczyk A, et al. Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego. *Lekarz POZ*. 2017;3(1):1-11.
27. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17.
28. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22.
29. Lichtenstein GR, Loftus EV Jr, Isaacs KL, et al. Correction: ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(7):1101.
30. Dudley MK, Kojinkov M, Baraga D, et al. ECCO-EFCCA Patient Guidelines on Crohn's Disease (CD). 2016
31. Miehleke S, Guagnozzi D, Zabana Y et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2021;9:13-37
32. Miehleke S, Aust D, Mihaly E, et al. BUG-1/LMC Study Group. Efficacy and Safety of Budesonide, vs Mesalazine or Placebo, as Induction Therapy for Lymphocytic Colitis. *Gastroenterology*. 2018;155(6):1795-1804.
33. Rezapour M, Ali S, Stollman N. Diverticular Disease: An Update on Pathogenesis and Management. *Gut Liver*. 2018;12(2):125-32.
34. Raskin JB, Kamm MA, Jamal MM, et al. Mesalamine did not prevent recurrent diverticulitis in phase 3 controlled trials. *Gastroenterology*. 2014;147:793-802.
35. Stollman N, Smalley W, Hirano I. AGA Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on the management of acute diverticulitis. *Gastroenterology*. 2015;149:1944-9.
36. Khan MA, Ali B, Lee WM, et al. Mesalamine does not help prevent recurrent acute colonic diverticulitis: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:579-81.
37. Kjeldsen S, Nielsen J, Mertz Nørgård B, et al. Mesalazine in Inflammatory Bowel Disease and COVID-19: Hospitalization and Adverse In-Hospital Outcomes Based on Nationwide Data. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(10):1513-9.
38. Tripathi K, Godoy Brewer G, Thu Nguyen M, et al. COVID-19 and Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(8):1265-79.
39. Ungaro RC, Brenner EJ, Gearry RB, et al. Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes: results from an international registry. *Gut*. 2021;70(4):725-32.
40. Attaoui M, Seidelin J, Burisch J. Danish COVID-IBD Study Group. Association between 5-aminosalicylates in patients with IBD and risk of severe COVID-19: an artefactual result of research methodology? *Gut*. 2021;70(10):2020-2.
41. Ungaro RC, Brenner EJ, Agrawal M, et al. Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion for Inflammatory Bowel Disease (SECURE-IBD) Research Group. Impact of Medications on COVID-19 Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: Analysis of More Than 6000 Patients From an International Registry. *Gastroenterology*. 2022;162(1):316-9.
42. Degowska M, Rydzewska G. Chemoprewencja raka jelita grubego – rola mesalazyny. *Prz Gastroenterol*. 2008;3:247-54.
43. Kune GA, Kune S, Watson LF. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Cancer Res* 1988;48:4399-404.
44. Prescott SM, Fitzpatrick FA. Cyclooxygenase-2 and carcinogenesis *Bioch Biophys Acta*. 2000;1470:M69-78.
45. Burdan F, Chałas A, Szumiło J. Cyklooksygenaza i prostanoidy – znaczenie biologiczne. *Postepy Hig Med Dosw*. 2006;60:129-41.
46. Sychalski M, Dziki A. Mesalazyna w chemoprewencji raka jelita grubego. *Gastroenterol Pol*. 2009;16:483-7.
47. El Attar TMA, Lin HS, Vanderhoek Jy. Biosynthesis of prostaglandins and hydroxyl fatty acids in primary squamous carcinomas of head and neck in humans. *Cancer Lett*. 1985;27:255-9.
48. Bos CL, Diks SH, Hardwick JC, et al. Fosfataza białkowa 2A jest wymagana do zależnego od mesalazyny hamowania aktywności szlaku Wnt/β – kateniny. *Karcynogeneza* . 2006;27(12):2371-82.
49. Drews M, Banasiewicz T, Krokowicz P, et al. Zespoły polipowatości rodzinnych jelita grubego. *Współcz Onkol*. 2006;10:395-400.
50. Lamparska-Przybysz M, Wieczorek M, Majorek M, et al. Rola szlaku Wnt/β-katenina w molekularnym mechanizmie procesów nowotworowych. *Współcz Onkol*. 2006;10:497-501.
51. Koeffler HP. Peroxisome proliferator-activated receptor g and cancers. *Clin Cancer Res*. 2003;9:1-9.
52. Svrcek M, Cosnes J, Turet E, et al. Ekspresja receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) jest częsta w raku jelit związanym z nieswoistym zapaleniem jelit (IBD). *Archiwum Virchows*. 2007;450(2):243-4.
53. Stolfi C, Pallone F, Monteleone G. Colorectal cancer chemoprevention by mesalazine and its derivatives. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:980458.