

S.E. Berends, A.S. Strik, M. Lowenberg, G.R. D'Haens, R.A.A. Matho. Академический медицинский центр Амстердама, Нидерланды

# Клинико-фармакокинетические и фармакодинамические размышления о лечении язвенного колита

## Введение

Язвенный колит (ЯК) представляет собой воспалительное заболевание кишечника, которое провоцируется генетическими факторами и влиянием окружающей среды. В зависимости от тяжести выделяют легкое, среднетяжелое и тяжелое течение ЯК, учитывая выраженность клинических проявлений (количество опорожнений кишечника на протяжении суток с/без примеси крови, urgency позывов на дефекацию), а также биохимические и эндоскопические данные. Согласно Монреальской классификации, протяженность заболевания определяется в ходе эндоскопического исследования и может классифицироваться на три группы: повреждение ограничено прямой кишкой (E1); повреждение ограничено дистальным отделом толстой кишки и не распространяется за пределы селезеночного изгиба (E2); повреждение распространяется за пределы селезеночного изгиба (E3). В настоящее время этиология ЯК точно не изучена, поэтому «лечение» данного заболевания пока еще не возможно.

## Ключевые положения

- Спектр лекарственных средств, предназначенных для лечения ЯК, включает препараты 5-аминосалициловой кислоты (АСК), кортикостероиды, тиопурины, ингибиторы кальциневрина и моноклональные антитела.
- В клинической практике проводится фармакомониторинг эффективности лечения тиопуринами, ингибиторами кальциневрина, моноклональными антителами.
- Факторы, влияющие на фармакокинетику препаратов, могут использоваться при проведении фармакомониторинга, например, генетический полиморфизм при использовании тиопуринов или такролимуса, масса тела, сывороточная концентрация альбумина, наличие антител к лекарственному средству при назначении инфликсимаба.

Основные цели лечения ЯК включают достижение ремиссии, то есть нивелирование симптомов заболевания в комбинации с восстановлением целостности слизистой оболочки кишечника. Согласно классической ступенчатой восходящей (step-up) терапии, лечение ЯК начинается с назначения препаратов 5-АСК и возможным последующим кратковременным использованием кортикостероидов, иммуномодуляторов и биологических препаратов (рис.). В качестве подхода, противоположного ступенчатому, могут назначаться иммуномодуляторы и/или биологические средства в виде терапии выбора согласно нисходящему (top-down) принципу. Пациенты с острым активным, протяженным ЯК (по Монреальской классификации – E3), вероятно, могут получить определенные преимущества от применения такого подхода. Фармакомониторинг все чаще применяется в лечении ЯК для максимального увеличения клинических преимуществ назначаемых терапевтических средств.



Рис. Классическая ступенчатая восходящая терапия, или step-up подход в лечении ЯК

Препарат	Доза	Популяция	Максимальная концентрация (мкг/мл)		Период полужизни (ч)
			5-АСК	Ацетилированная 5-АСК	
Месаламин	500 мг перорально 3 р/сут	–	–	–	1,4 (0,7-2,4)
Месаламин	1,2 г перорально 1 р/сут	Здоровые	1,1 (0,1-8,6)	2,2 (1,4-8,7)	–

Под фармакомониторингом понимают определение концентрации лекарственных средств, интерпретацию полученных значений согласно фармакокинетическим принципам с последующим принятием решения относительно возможной коррекции дозы / временного интервала с целью оптимизации терапии. Данная статья представляет собой обзор фармакокинетических и фармакодинамических размышлений о лечении ЯК.

## Препараты 5-АСК

Пролекарство сульфасалазин является первым пероральным представителем класса 5-АСК, разработанным специально для лечения ЯК. После перорального приема сульфасалазин расщепляется кишечными бактериями с высвобождением фармакологически активной 5-АСК (месалазина) и фармакологически неактивного сульфамиридина. Поскольку сульфамиридин ответствен за появление различных нежелательных явлений, месалазин предпочтительно принимать в качестве самостоятельного препарата или в виде пролекарства в сочетании с другими индифферентными веществами, вводимыми в лекарственную форму в качестве основы, например, как в случае с олсалазином. В лечении ЯК препараты 5-АСК используются как для индукции, так и для поддержания ремиссии. У пациентов с легким/среднетяжелым течением активного дистального ЯК в качестве инициальной терапии более предпочтительным является топическое применение суппозитория / пены месалазина. Комбинация пероральных и топических 5-АСК целесообразна при легком/среднетяжелом течении левостороннего колита.

## Фармакокинетические и фармакодинамические размышления

После перорального приема и ректального введения месалазина значительное количество препарата не всасывается, а выводится с каловыми массами. Месалазин\* нестабилен в желудочном соке и быстро всасывается в тонком кишечнике, при этом терминального отдела подвздошной кишки и толстого кишечника достигает максимум 20% принятой дозы препарата. Формы выпуска с рН-резистентной оболочкой и контролируемым высвобождением позволяют предотвратить преждевременную абсорбцию месалазина вплоть до его достижения дистальных отделов кишечника. После всасывания месалазин подвергается пресистемному N-ацетилированию в тонком кишечнике и печени. Этот фармакологически неактивный N-ацетилированный месалазин секретуруется преимущественно с мочой. После ректального введения 10-35% дозы лекарственного вещества абсорбируется, тогда как после перорального приема, в зависимости от принятой дозы и типа использованной формы выпуска, 15-67% препарата абсорбируется и экскретируется с мочой. Фармакокинетические параметры месалазина представлены в таблице.

Месалазин локально метаболизируется при помощи интестинальной N-ацетилтрансферазы-1 (NAT1), тогда как сульфамиридин (составная часть пролекарства сульфасалазин) метаболизируется печеночной N-ацетилтрансферазой (NAT2). Генотипы NAT1 и NAT2 не влияют на эффективность терапии месалазином и сульфасалазином соответственно у больных ЯК.

5-АСК воздействует местно на эпителий толстого кишечника, оказывая множественные противовоспалительные эффекты. Несмотря на то что точный механизм действия 5-АСК остается пока не известным, его основное действие связано с ингибированием циклооксигеназы и липоксигеназы и последующим снижением продукции простагландинов и лейкотриенов соответственно. Кроме того, под воздействием 5-АСК активируется ядерный рецептор, активируемый пролифератором пероксисом-γ (PPAR-γ). PPAR-γ представляет

собой транскрипционный фактор, который модулирует воспалительный ответ преимущественно посредством ингибирования продукции фактора некроза опухоли.

После перорального приема и ректального введения системная концентрация 5-АСК остается низкой (<0,5 мкг/мл) по сравнению с внутрипросветным содержанием препарата в толстом кишечнике; как доказано, концентрация возрастает при увеличении пероральной дозировки лекарства. Установлено, что системное действие 5-АСК после ректального введения меньше, чем при пероральном приеме аналогичной дозы. Данный факт может быть обусловлен физиологическим отсутствием специфических транспортеров, предназначенных для его захвата в слизистой кишечника. Низкая концентрация препарата в системном кровотоке после ректального введения может потенциально снизить токсичность лекарственного средства по сравнению с формами выпуска, предназначенными для перорального приема. Продемонстрирована высокая эффективность ректального месалазина: частота клинического улучшения при использовании ректальных форм превосходит таковую при применении пероральных форм у пациентов с дистальным ЯК. С целью изучения взаимосвязи «концентрация – эффект» 5-АСК местное определение уровня препарата в тканях более предпочтительно, учитывая его топический механизм действия. Увеличение пероральной дозировки месалазина с отсроченным высвобождением с 1,2 до 2,4 г ежедневно ассоциировано с увеличением концентрации 5-АСК в тканях прямой кишки. Более того, зафиксирована обратная взаимосвязь между тканевой концентрацией 5-АСК и активностью заболевания. Аналогично отмечено снижение в слизистой оболочке уровня растворимого рецептора интерлейкина-2 (маркера воспалительной слизистой оболочки). Приведенные данные подтверждают, что дозозависимое действие 5-АСК может быть обусловлено ее концентрацией в слизистой.

При применении сульфасалазина необходим многократный прием препарата на протяжении дня с целью минимизации риска возникновения нежелательных явлений, учитывая токсичность одного из его метаболитов – сульфамиридина. После появления препаратов 5-АСК, не содержащих сульфамиридин, клинические исследования подтвердили аналогичный фармакокинетический принцип действия таких форм при их многократном приеме; однако хорошо известно, что многократный прием лекарственных средств ассоциирован с низкой приверженностью к терапии. Kruis и соавт. продемонстрировали, что однократный прием гранул месалазина на протяжении суток имеет высокую результативность и безопасность, сопоставимые с таковыми при трехкратном режиме приема этого медикамента. Кроме того, появилась мультиматричная система доставки месалазина, которая позволяет принимать высокие дозы препарата всего 1 р/сут; доказана ее хорошая переносимость и высокая эффективность в лечении легкого/среднетяжелого активного ЯК при приеме как 2,4 г, так и 4,8 г/сут. Относительно недавно показано, что таблетки с высоким содержанием месалазина, предназначенные для однократного приема на протяжении суток, имеют одинаковую эффективность с режимом многократного ежедневного приема месалазина, необходимого для индукции/поддержания восстановления целостности слизистой оболочки кишечника.

Лечение ЯК представлено согласно классической концепции ступенчатой возрастающей терапии. Препараты 5-АСК рекомендуются для инициальной терапии пациентов с легким/среднетяжелым течением активного дистального колита. Комбинированная терапия пероральными и топическими препаратами 5-АСК показана больным с легким/умеренно-тяжелым течением активного левостороннего колита. Эффективность 5-АСК может быть оценена посредством измерения концентрации препарата в тканях кишечника посредством изучения биоптатов, полученных во время эндоскопии. Однако эти меры довольно непрактичны, поэтому не получили широкого распространения в клинической практике.

Статья печатается в сокращении.

Clin. Pharmacokinet. 2019; 58: 15-37.  
<https://doi.org/10.1007/s40262-018-0676-z>

Перевела с англ. Лада Матвеева

\*На фармацевтическом рынке Украины месалазин доступен в виде препарата Месакол, представленного компанией «Ранбакси Фармасьютикал». Препарат Месакол выпускается в форме таблеток, покрытых оболочкой, по 50 таблеток в упаковке. Содержание месаламина (месалазина) в 1 таблетке препарата Месакол составляет 400 мг.

