

Як впливає фармакокінетика препаратів 5-АСК на їх ефективність?

Ефективність препаратів 5-АСК (5-аміносаліцилової кислоти) як препаратів першої лінії в лікуванні загострень та підтримання ремісії запальних захворювань кишечника (ЗЗК) добре відомий та доведений численними дослідженнями факт. Майже 40 років 5-АСК успішно використовують у клінічній практиці сімейні лікарі, гастроентерологи, педіатри, колоректальні хірурги, інші спеціалісти. Її препарати входять у локальні та міжнародні протоколи лікування запальних захворювань кишечника.

Незважаючи на великий досвід використання зазначених препаратів, накопичений міжнародною та українською медичною спільнотою, спеціалістам з лікування ЗЗК часто складно вибрати найефективніший препарат для конкретного пацієнта. Це зумовлено низкою чинників:

- наявністю великої кількості препаратів 5-АСК (як оригінальних, так і генеричних) на фармакологічному ринку України та країн ближнього зарубіжжя;
- індивідуальним перебігом хвороби (локалізація ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), активність запалення в уражених сегментах);
- брак доступної інформації про фармакокінетику та порівняльну характеристику різних препаратів 5-АСК, яка б відповідала принципам незалежної від фінансування фармацевтичними компаніями доказової медицини.

Механізм дії 5-АСК реалізується через численні механізми, насамперед шляхом інгібування прозапальних медіаторів: лейкотрієнів, простагландинів, інтерлейкіну-1, фактора некрозу пухлини α (ФНП- α).

5-АСК виявляє протизапальну активність у товщині слизової оболонки товстої та тонкої кишки, де з часом перетворюється на неактивний метаболіт N-acetyl-5-ASA (Ac-5-ASA) шляхом ацетилювання ферментом N-ацетилтрансфераза 1 (NAT1) та 2 (NAT2). Доведено, що ефективність 5-АСК прямо пропорційно корелює з концентрацією 5-АСК у слизовій оболонці та обернено пропорційно — з активністю запального процесу при ЗЗК. Отже, ефективність є додозалежною, але що активнішим є запален-

ня, то тяжче досягти оптимальної концентрації 5-АСК у слизовій оболонці та, відповідно, меншою є ефективність 5-АСК. Цей факт зумовлює підвищений інтерес дослідників до порівняння різних форм препаратів 5-АСК та їх спроможності забезпечувати достатню концентрацію 5-АСК у слизовій оболонці для реалізації лікувального ефекту.

Перорально введений незв'язаний 5-АСК поглинається та інактивується в слизовій оболонці тонкої кишки і печінці, тому лише невелика кількість 5-АСК досягає слизової оболонки товстої кишки, де в ній є найбільша потреба при ЗЗК. З огляду на необхідність захисту 5-АСК від інактивації у верхніх відділах ШКТ та доставки її безпосередньо до місця запалення, 5-АСК у пероральних формах захищено різними оболонками. Наявні на українському фармацевтичному ринку оригінальні пероральні препарати 5-АСК відрізняються за способом доставки 5-АСК до місця запалення. «Салофальк» і «Асакол» мають оболонки, розчинність яких залежить від рН, тоді як у «Пентаси» — від часу перебування в ШКТ.

Після перорального введення препаратів 5-АСК її концентрація в слизовій оболонці є найвищою в проксимальних сегментах товстої кишки і найнижчою — в прямій кишці. Оскільки 65–85 % пацієнтів з виразковим колітом на момент установлення діагнозу мають дистальні коліти, терапією першої лінії мають бути ректальні форми для забезпечення оптимальних концентрацій 5-АСК у цих сегментах кишечника. Однак ректальне введення може бути незручним для пацієнта і спричинити зниження прихильності до терапії. Питання вибору оптимальних пероральних препаратів, які б забезпечували достатню концентрацію 5-АСК у всіх відділах товстої кишки, є актуальним.

Ще одним сучасним напрямом дослідження особливостей фармакодинаміки препаратів 5-АСК є їх вплив на кишкову мікробіоту. Є наукові роботи, в яких продемонстровано прямо пропорційну кореляцію між концентрацією 5-АСК у слизовій оболонці та зниженням активності шкідливих бактерій (наприклад, групи *Proteobac-*

teria) і позитивним впливом на «корисні» (наприклад, представників роду *Faecalibacterium*).

Мета статті — навести дані нещодавніх (2017–2019 рр.) досліджень з фармакокінетики різних препаратів месалазину, присвячених аналізу накопичення 5-АСК у слизовій оболонці товстої кишки та профілю вивільнення 5-АСК у різних відділах ШКТ [1–3].

У наведених роботах накопичення 5-АСК у слизовій оболонці товстої кишки оцінювали шляхом її біопсії з дослідженням матеріалу в спеціальній лабораторії. Розраховували показник К/Д (відношення концентрації 5-АСК та її метаболіту Ас-5-АА до дози препаратів, прийнятих пацієнтами за добу до біопсії, нг/мл («Асакол» — 2,4–4,8 г/добу, «Пентаса» — 1,5–4,0 г/добу)). Цей показник розраховували для двох груп препаратів: з часозалежним механізмом вивільнення діючої речовини. Типовим представником цієї групи є «Пентаса» (завдяки особливостям будови мікрогранул 5-АСК пролонговано вивільняється по всьому ШКТ); з рН-

залежним механізмом вивільнення. Типовими представниками цієї групи є «Асакол», «Саломальк», «Мезавант».

Різницю у фармакокінетиці досліджували в двох групах пацієнтів, котрі відрізнялися за клінічним індексом активності (КІА) хвороби (виразкового коліту): в першій групі ≤ 3 , у другій ≥ 4 .

Результати дослідження продемонстрували статистично значущу ($p = 0,0019$) перевагу препаратів з рН-залежним механізмом вивільнення: результати біопсії свідчили про значно більшу концентрацію як 5-АСК, так і її метаболіту в слизовій оболонці товстої кишки в групах пацієнтів з нижчим КІА хвороби (рис. 1).

У групах пацієнтів з більш виразною активністю хвороби (КІА ≥ 4) ця різниця була значно меншою, а для Ас-5-АА виявлено протилежний ефект (рис. 2).

Автори пояснюють цей результат тим, що при вищій активності запального процесу в товстій кишці значно змінюється рН кишкового вмісту (він стає кислішим), що може порушувати нор-

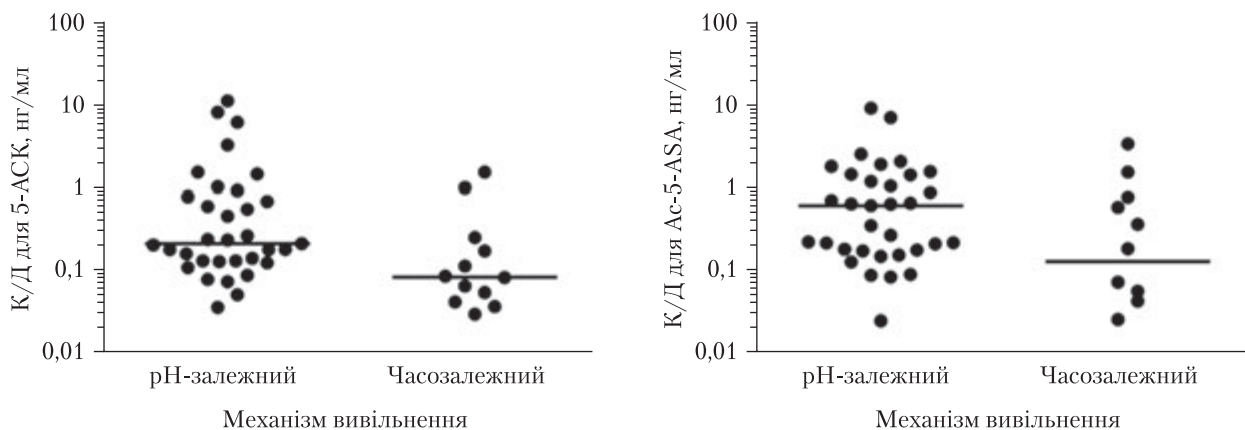


Рис. 1. Вплив КІА та механізму вивільнення діючої речовини препаратів на відношення концентрації/дози (К/Д) для 5-АСК та Ас-5-АА у пацієнтів з КІА ≤ 3 [3]

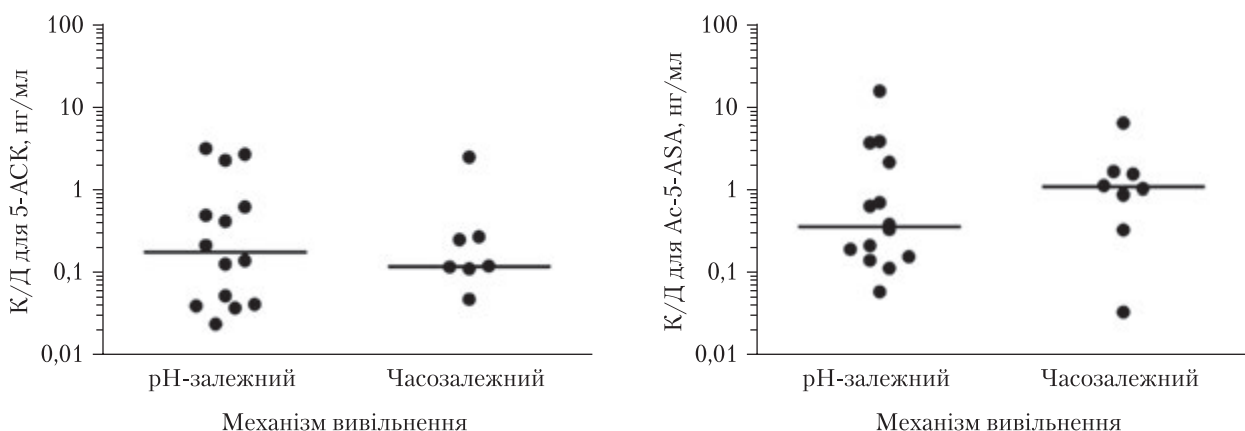


Рис. 2. Вплив КІА та механізму вивільнення діючої речовини препаратів на відношення концентрації/дози (К/Д) для 5-АСК та Ас-5-АА у пацієнтів з КІА ≥ 4 [3]

мальну фармакокінетику препаратів з рН-залежним механізмом вивільнення (в цьому дослідженні — «Асаколу»).

Зміну фармакокінетики препаратів 5-АСК в умовах зміни рН під час запалення досліджено в роботі Е. Демуанова та співавт., які створили *in vitro* унікальну модель динамічної зміни рН кишкового вмісту при переході з тонкої кишки в сліпу в нормі та під час запалення правих відділів товстої кишки і визначили профіль вивільнення діючої речовини для препаратів з часозалежним («Пентаса») та рН-залежним («Салофальк» і «Мезавант») механізмами вивільнення діючої речовини (рис. 3–5).

При вивільненні 5-АСК з таблеток препарату «Пентаса» лише близько 25 % діючої речовини вивільняється в товстій кишці, що не дає змоги забезпечити високу концентрацію препарату в дистальних відділах товстої кишки. Це потребує застосування більших доз при лікуванні пацієнтів з виразковим колітом (4,0 і 2,0 г/добу) та обов'язково комбінації з ректальними формами месалазину (1,0–2,0 г/добу).

Гранули препарату «Салофальк» (рН ≥ 6) мають оптимальний профіль вивільнення 5-АСК, який відповідає як фізіологічним змінам рН у ШКТ, так і значенню внутрішньопросвітного рН, що спостерігається у більшості пацієнтів

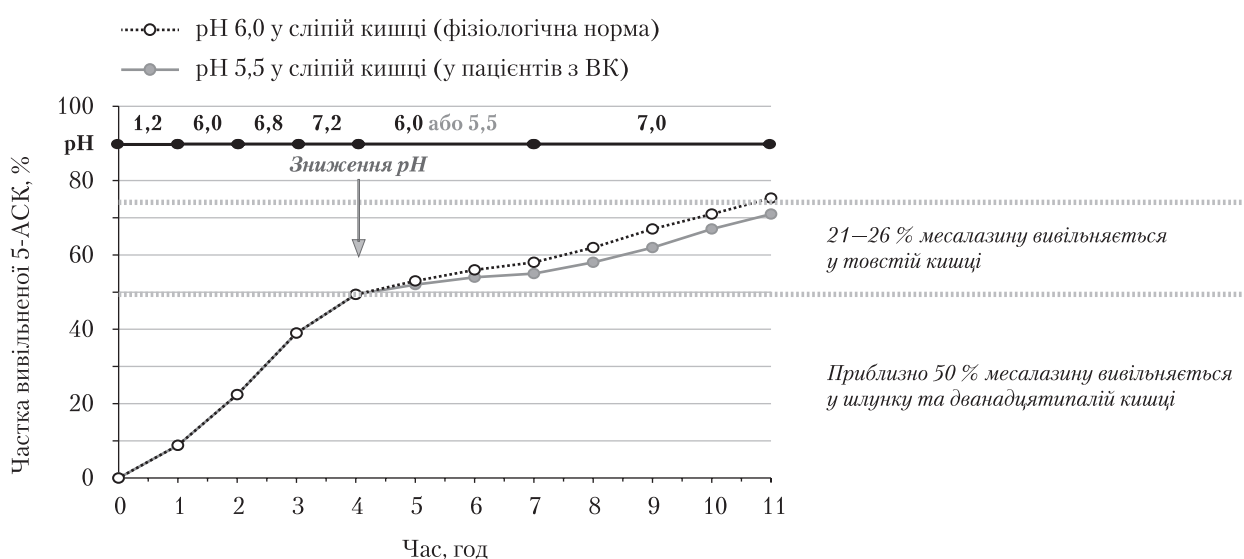


Рис. 3. Вивільнення 5-АСК під час застосування препарату «Пентаса» за різних значень рН, зокрема при зниженні рН у сліпій кишці до 6,0 та 5,5 [1]

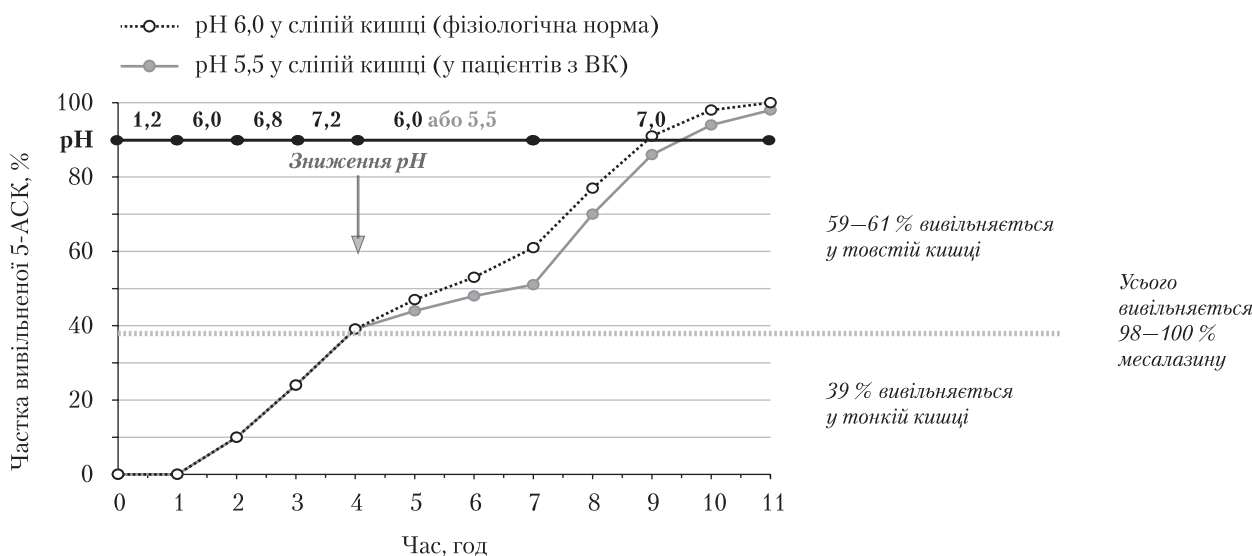


Рис. 4. Вивільнення 5-АСК під час застосування препарату «Салофальк» у гранулах за різних значень рН, зокрема при зниженні рН у сліпій кишці до 6,0 та 5,5 [1]

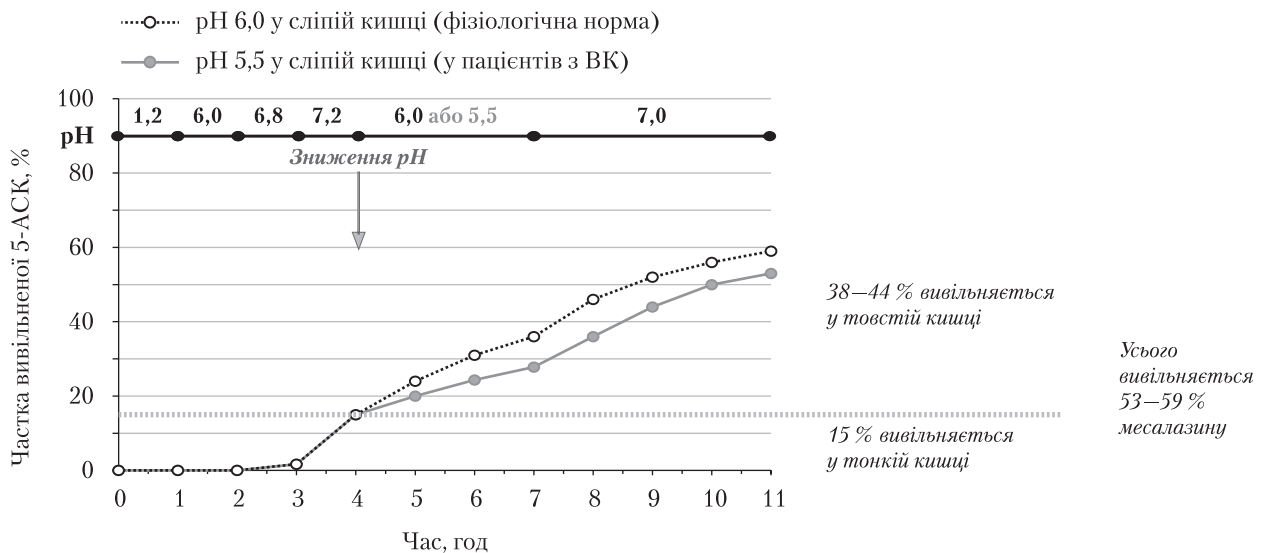


Рис. 5. Вивільнення 5-АСК під час застосування препарату «Мезавант» (вивільнення за $\text{pH} > 7$) за різних значень pH , зокрема при зниженні pH у сліпій кишці до 6,0 та 5,5 [1]

Таблиця. Кількість 5-АСК, що вивільняється в товстій кишці під час прийому різних препаратів месалазину для лікування загострення та ремісії виразкового коліту

Препарат	Частка 5-АСК, що вивільнилася у товстій кишці, %	Загострення		Ремісія	
		Доза месалазину, г	Кількість 5-АСК, що вивільнилася, г	Доза месалазину, г	Кількість 5-АСК, що вивільнилася, г
«Пентаса»	26	4	1,04	2	0,52
«Салофальк», гранули	61	3	1,83	1,5	0,92
«Мезавант»	44	4,8	2,11	2,4	1,06

з виразковим колітом ($\text{pH} \leq 6$), що дає змогу забезпечити високу концентрацію 5-АСК у дистальних відділах товстої кишки при суттєво менших дозах препарату (3,0 і 1,5 г/добу).

Препарати месалазину з вивільненням 5-АСК при $\text{pH} > 7$ (наприклад, «Мезавант») можуть не повністю вивільняти активну речовину, оскільки рівень внутрішньопросвітного pH у частини пацієнтів з виразковим колітом не досягає 7, а якщо і досягає, то на короткий час, ніж у здорових осіб. Крім того, стрімке зниження pH у сліпій кишці може призвести до уповільнення вивільнення 5-АСК і відповідного зниження ефективності препарату.

Результати порівняння фармакокінетики препаратів месалазину наведено у таблиці. Препарати з pH -залежним механізмом вивільнення продемонстрували кращу спроможність доставляти діючу речовину в товсту кишку (навіть при застосуванні менших доз), ніж препарати із часозалежним механізмом вивільнення.

Висновки

Незважаючи на заявлену виробниками властивість препаратів із часозалежним механізмом вивільнення (наприклад, препарату «Пентаса») рівномірно вивільняти діючу речовину по всьому ШКТ і зокрема по всій товстій кишці, результати нещодавніх досліджень свідчать про те, що вони не мають переваги перед месалазинами з pH -залежним механізмом вивільнення («Салофальк» та «Мезавант») при лікуванні ЗЗК з ураженням товстої кишки, навпаки, гірше доставляють діючу речовину до місця запалення. Тому при виборі лікування ЗЗК з локалізацією в товстій кишці перевагу слід віддавати препаратам з pH -залежним механізмом вивільнення, оскільки вони дають змогу досягти вищої концентрації 5-АСК у слизовій оболонці, що статистично значущо корелює з кращими результатами лікування завдяки як безпосередній дії 5-АСК на слизову оболонку та пригнічення дії медіаторів запалення, так і її позитивному впливу

ву на мікробіоту товстої кишки шляхом корекції дисбіозу, що спостерігають у всіх пацієнтів із ЗЗК у стадії загострення.

Під час вибору тактики лікування пацієнтів з ЗЗК лікарі мають пам'ятати про принципи до-

казової медицини, відстежувати нові дані щодо застосування препаратів 5-АСК та відповідні дослідження та не забувати про наявність ректальних форм препаратів 5-АСК для лікування дистальних колітів.

Підготували Т. Г. Кравченко¹, А. О. Федорчук²

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

² Колопроктологічний центр України, Київ

Список літератури

1. Demyanova E., Vakhitov T., Sitkin S. Release of 5-aminosalicylic acid from mesalazine formulations: a novel dynamic dissolution model simulating gastrointestinal pH changes // *J. Crohns Colitis*. — 2017. — Vol. 11 (Suppl. 1). — P. S406.
2. Olaisen M., Spigset O., Flatberg A. et al. Mucosal 5-aminosalicylic acid concentration, drug formulation and mucosal microbiome in patients with quiescent ulcerative colitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2019. — P. 1—13. <https://doi.org/10.1111/apt.15227>.
3. Yamamoto Y., Masuda S., Nakase H. et al. Influence of pharmaceutical formulation on the mucosal concentration of 5-aminosalicylic acid and N-acetylmethylsalicylic acid in Japanese patients with ulcerative colitis // *Biol. Pharm. Bull.* — 2019. — Vol. 42. — P. 81—86. <https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00561>.