

УДК 615.246:615.015.11:615.014.64
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-367-379>



Обзор | Review

Современные препараты месалазина: различия кишечнорастворимых лекарственных форм и фармацевтические риски снижения клинической эффективности (обзор)

С.Ю. Сереброва^{1,2,✉}, В.А. Евтеев¹, Е.Ю. Демченкова^{1,2}, М.В. Журавлева^{1,2}, А.Б. Прокофьев^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Сереброва Светлана Юрьевна serebrova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Препараты месалазина (5-аминосалициловая кислота) для перорального применения широко используются в лечении воспалительных заболеваний кишечника, в частности язвенного колита. Клиническая эффективность таких препаратов напрямую зависит от состава и свойств полимерных соединений, обеспечивающих таргетную доставку месалазина к пораженным участкам толстой кишки. Однако накопленная к настоящему моменту информация позволяет предположить, что высвобождение месалазина из кишечнорастворимых лекарственных форм в условиях человеческого организма отличается от его поведения в модельных условиях, что требует дополнительного изучения.

ЦЕЛЬ. Систематизация информации о кишечнорастворимых полимерах, применяемых в производстве препаратов месалазина, для оценки фармацевтических рисков снижения эффективности терапии язвенного колита.

ОБСУЖДЕНИЕ. Особенности абсорбции и метаболизма месалазина определяют необходимость применения препарата в кишечнорастворимых лекарственных формах для доставки действующего вещества непосредственно к зонам поражения толстой кишки. Установлено, что наиболее часто при изготовлении препаратов месалазина для приема внутрь используют сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в соотношении мономеров 1:1, который высвобождает действующее вещество при pH 7,0. Также может применяться сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата в соотношении мономеров 1:1, растворяющийся при pH 5,5. Показано, что у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника могут быть широкие и перекрывающиеся диапазоны значений pH среды в органах желудочно-кишечного тракта (1,0–7,0 в желудке, 5,0–6,2 в двенадцатиперстной, 6,1–7,1 в тощей, 7,4–7,5 в подвздошной кишках, 5,7–7,5 в толстой кишке с возможностью ее закисления при язвенном колите), кроме того, значительно варьирует скорость транзита кишечного содержимого. Под влиянием этих факторов месалазин может высвобождаться из лекарственных форм в желудке и тонкой кишке, не достигая толстой кишки, что создает риск снижения клинической эффективности препаратов и развития системных нежелательных реакций.

ВЫВОДЫ. Соплимер метакриловой кислоты и метилметакрилата обеспечивает таргетную доставку 5-аминосалициловой кислоты из таблеток и гранул при лечении язвенного колита, способствуя реализации ее местного действия в толстой кишке у большинства пациентов. Разработчикам и производителям лекарственных форм месалазина для приема внутрь при выборе кишечнорастворимого полимера следует учитывать фармацевтические риски снижения эффективности препарата.

© С.Ю. Сереброва, В.А. Евтеев, Е.Ю. Демченкова, М.В. Журавлева, А.Б. Прокофьев, 2024

Ключевые слова: месалазин; месаламин; 5-аминосалициловая кислота; язвенный колит; болезнь Крона; толстая кишка; воспалительные заболевания кишечника; кишечнорастворимые оболочки; кишечнорастворимые лекарственные формы; сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата

Для цитирования: Сереброва С.Ю., Евтеев В.А., Демченкова Е.Ю., Журавлева М.В., Прокофьев А.Б. Современные препараты месалазина: различия кишечнорастворимых лекарственных форм и фармацевтические риски снижения клинической эффективности (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(4):367–379. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-367-379>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР № 124022200076-2).

Потенциальный конфликт интересов. М.В. Журавлева и А.Б. Прокофьев — члены редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2020 г. и с 2021 г. соответственно. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current Mesalazine Products: Differences in Enteric-Coated Dosage Forms and Pharmaceutical Risks of Clinical Efficacy Reduction (Review)

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2,✉}, Vladimir A. Evteev¹, Elena Yu. Demchenkova^{1,2}, Marina V. Zhuravleva^{1,2}, Alexey B. Prokofiev^{1,2}

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

✉ Svetlana Yu. Serebrova serebrova@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Oral mesalazine (5-aminosalicylic acid) products are commonly used to treat inflammatory bowel disease, in particular, ulcerative colitis. The clinical efficacy of these medicinal products depends directly on the composition and properties of the polymers used to deliver mesalazine to the affected areas of the colon. However, the information that has been accumulated to date suggests that the release of mesalazine from enteric-coated dosage forms in gastrointestinal tract simulations differs from that in the actual human gastrointestinal tract, which necessitates further research.

AIM. This study aimed to systematise information on the polymers used in the enteric coating of mesalazine products and to assess the pharmaceutical risks associated with the potential reduction in the efficacy of ulcerative colitis therapy.

DISCUSSION. The absorption and metabolism of mesalazine dictate the need for enteric-coated dosage forms to deliver the active substance directly to the affected areas of the colon. The most common polymer used in the manufacturing of oral mesalazine products is a methacrylic acid–methyl methacrylate copolymer with a monomer ratio of 1:1, which releases the active substance at pH 7.0. Some manufacturers use a methacrylic acid–ethyl acrylate copolymer with a monomer ratio of 1:1, which dissolves at pH 5.5. The gastrointestinal pH in patients with inflammatory bowel disease may vary in wide and often overlapping ranges depending on the organ (1.0–7.0 in the stomach, 5.0–6.2 in the duodenum, 6.1–7.1 in the jejunum, 7.4–7.5 in the ileum, and 5.7–7.5 in the colon with a possibility of acidification in ulcerative colitis patients). The rate of gastrointestinal transit varies widely as well. These factors may cause premature release of mesalazine in the stomach or the small intestine before the dosage form reaches the colon, which poses the risks of reduced clinical efficacy and systemic adverse effects.

CONCLUSIONS. In the vast majority of ulcerative colitis patients, the methacrylic acid–methyl methacrylate copolymer provides targeted delivery of 5-aminosalicylic acid from tablets and granules, facilitating its local action in the colon. However, developers and manufacturers selecting the polymer for enteric coating of oral mesalazine dosage forms should consider the pharmaceutical risks associated with reduced clinical efficacy.

Keywords: mesalazine; mesalamine; 5-aminosalicylic acid; ulcerative colitis; Crohn's disease; colon; inflammatory bowel disease; enteric coatings; enteric-coated dosage forms; methacrylic acid-methyl methacrylate copolymer

For citation: Serebrova S.Yu., Evteev V.A., Demchenkova E.Yu., Zhuravleva M.V., Prokofiev A.B. Current mesalazine products: differences in enteric-coated dosage forms and pharmaceutical risks of clinical efficacy reduction (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(4):367–379. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-367-379>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00026-24-01 (R&D Registry No. 124022200076-2).

Disclosure. M.V. Zhuravleva and A.B. Prokofiev have been members of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2020 and 2021, respectively. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Значительные и возрастающие показатели заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) продемонстрированы результатами проведенной глобальной исследовательской программы бремени болезни (Global Burden of Disease Study) на основании данных из 195 стран: заболеваемость выросла с 79,5 случая на 100 000 населения в 1990 г. до 84,3 случая на 100 000 населения в 2017 г. [1]. ВЗК оказывают значительное влияние на качество жизни, трудоспособность пациентов и значительно увеличивают затраты на здравоохранение, поэтому исследования в областях этиологии, патогенеза, профилактики и лечения данной нозологической группы являются актуальными.

Препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), или месалазина, продолжительное время применяются в лечении ВЗК, в последние годы по совокупности уточненных данных о клинической эффективности спектр показаний для 5-АСК смещен в сторону язвенного колита. Препараты месалазина производятся в кишечнорастворимых лекарственных формах в расчете на местный эффект и, соответственно, таргетную доставку к пораженным участкам толстой кишки с минимизацией высвобождения в тонкой, где данное действующее вещество способно всасываться [2, 3].

Производители полимеров, используемых в фармацевтической отрасли для изготовления кишечнорастворимых полимерных покрытий, гарантируют высвобождение действующих веществ лекарственных препаратов (ЛП) при определенных значениях pH сред раствора [4]. Данные гарантии прямо экстраполируются на клиническую практику в виде утверждений о сохранной доставке защищенных ЛП в определенные отделы пищеварительного тракта. Такие утверждения редко оппонируются

с приведением фактов о существовании межиндивидуальных различий значений pH сред желудка, толстой и тонкой кишки как в границах физиологических норм, так и в зависимости от наличия некоторых заболеваний или особенностей моторно-эвакуаторных процессов [5]. Отсутствие однозначной корреляции между высвобождением месалазина из кишечнорастворимых лекарственных форм в модельных условиях и в условиях человеческого организма не отражено в научной литературе и требует дополнительного изучения.

Цель работы – систематизация информации о кишечнорастворимых полимерах, применяемых в производстве препаратов месалазина, для оценки фармацевтических рисков снижения эффективности терапии язвенного колита.

Информация о типах и составе используемых в производстве кишечнорастворимых лекарственных форм полимеров, их физико-химических характеристиках и прочие релевантные сведения получены из инструкций по медицинскому применению препаратов месалазина, нормативной документации на портале Государственного реестра лекарственных средств¹ и на сайтах производителей кишечнорастворимых оболочек. Поиск информации осуществляли также в библиографических базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Scopus, в поисковой системе Google Scholar. Критерии включения статей в исследование: публикация в период 2001–2024 гг., наличие полнотекстовой версии статьи на русском или английском языке, тип публикации – оригинальная статья. Изучены международные и российские (утвержденные Минздравом России) клинические рекомендации по диагностике и лечению ВЗК. Публикации результатов клинических исследований в данном обзоре не рассматривали, поскольку достаточная для подтверждения высокой клинической эффективности доказательная база

¹ <https://grls.minzdrav.gov.ru/>

имеется для лекарственных препаратов известных международных фармацевтических компаний, но в связи со значительными различиями лекарственных форм она не может быть экстраполирована на препараты иных производителей.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Факторы риска развития воспалительных заболеваний кишечника

ВЗК включают иммуноопосредованные патологические состояния с ежегодным ростом заболеваемости во всем мире (что ассоциируется с индустриализацией и вестернизацией общества): язвенный колит (ЯК), болезнь Крона (БК), а также микроскопический колит. Многолетние попытки описать их этиологию и патогенез имеют результатом лишь формирование внушительного и несепарированного для двух состояний перечня факторов риска, которые можно группировать по следующим категориям [6].

1. Диетические предпочтения: повышенное потребление белков животного происхождения, трансизомеров жирных кислот, омега-6 жирных кислот, сахаросодержащих напитков; при этом клетчатка, молочные продукты, докозагексаеновая кислота и некоторые полифенолы оказывают защитное действие.

2. Экзогенные токсичные соединения (курение, аэрополлютанты, антибиотики) или, наоборот, «чрезмерная гигиена», которые способны в том числе влиять на структуру и метаболизм кишечного микробного сообщества.

3. Нарушение состава и свойств кишечной микрофлоры: снижение бактериального, вирусного и грибкового разнообразия, которое приводит к уменьшению синтеза водорастворимых витаминов группы В, витамина К, короткоцепочечных жирных кислот и к повышенной продукции сероводорода, протеолитических ферментов и т.д.

4. Нарушения многофакторной барьерной функции слизистых оболочек тонкой и толстой кишки, включая ее иммунный компонент.

5. Генетические факторы: около 240 полиморфизмов в генах, кодирующих регуляторные рецепторы кишечного эпителиального барьера (например, нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации 2 (NOD2)), провоспалительные цитокины или их рецепторы (например, TNF-α, рецепторы IL-23), регуляторные рецепторы противовоспалительных цитокинов (например, α-субъединица рецептора IL-10) и белки апоптоза.

В большинстве случаев не удается выявить единственный фактор, инициирующий патогенетические механизмы развития ВЗК у конкретного пациента. По данным Научного координационного комитета Европейской организации по изучению БК и ЯК (European Crohn's and Colitis Organisation), в настоящее время не выявлены молекулярные корреляты, определяющие подходы к диагностике и лечению моногенных ВЗК [7]. Поэтому ВЗК являются перспективным объектом исследования прецизионной медицины с более точным молекулярным профилированием основных экологических, геномных, эпигеномных, микробных, метаболомных и иммунологических факторов, вызывающих БК или ЯК. Подразумеваемая здесь мультифакторность должна опираться на машинный биостатистический анализ для интерпретации большого объема данных и их разнообразия [6].

Даже если допустить, что каждый из предполагаемых факторов или их комбинация могут приводить к развитию ВЗК, остается неочевидной итоговая направленность патофизиологических механизмов либо в сторону ЯК, либо БК.

Общая характеристика препарата месалазин

Месалазин (5-аминосалициловая кислота, 5-АСК) является одним из представителей аминопроизводных салициловой кислоты. Первым препаратом данной группы был сульфасалазин [8]. Сульфасалазин является колекарством, так как состоит из 5-АСК и сульфапиридина, связанных между собой через диазосвязь. Эта связь легко расщепляется бактериальными азоредуктазами в толстой кишке с получением двух активных компонентов [7]. Однако позднее было установлено, что именно месалазин является терапевтически активным соединением, тогда как сульфапиридин, который быстро всасывается в системный кровоток, считается функционирующим исключительно как молекула-носитель, препятствующая всасыванию месалазина в тонкой кишке, но при этом определяющая токсичность сульфасалазина (лейкопения с агранулоцитозом, токсико-аллергические кожные поражения, нарушение функции почек, панкреатит, бесплодие у мужчин и др.) [9].

Попыткой снизить риски применения сульфасалазина было создание диазосоединений на основе 5-АСК, включающих 2 молекулы 5-АСК или одну молекулу 5-АСК с носителем 4-амино-бензоил-аланином (балсалазид). Препараты на основе этих соединений не были зарегистри-

рованы в Российской Федерации; они обладают большим количеством побочных эффектов. 5-АСК стала использоваться в качестве единственного активного действующего вещества в лекарственных средствах с международным непатентованным названием (МНН) месалазин (месаламин в литературе ряда зарубежных стран)².

Точный механизм действия 5-АСК и ее производных не установлен, но описывают их местную противовоспалительную, иммуносупрессивную, антиоксидантную активность, которая обусловлена, в частности, способностью ингибировать циклооксигеназу и липоксигеназу (тем самым блокируя синтез простагландинов и лейкотриенов), пролиферацию, активацию и дифференцировку Т-клеток, снижать двигательную активность и адгезивные свойства лейкоцитов, ускорять нейтрализацию активных форм кислорода и др. Также считается, что производные 5-АСК обладают противоопухолевыми свойствами [10].

В составе препарата месалазин отсутствует сульфапиридин как ингибитор абсорбции 5-АСК. Поэтому клинический эффект последней в незащищенных формах оценивается как более низкий (большая часть незащищенного месалазина всасывается в системный кровоток уже в желудке и двенадцатиперстной кишке), а риск системных нежелательных реакций — как более высокий. Повышение эффективности и безопасности препарата было достигнуто путем использования в лекарственных формах для перорального применения кишечнорастворимой оболочки либо (при соответствующей локализации воспалительного процесса у пациента) лекарственных форм для ректального применения.

Кишечнорастворимые оболочки лекарственных форм для перорального применения

Для производства кишечнорастворимых оболочек в основном используют полимеры, способные обратимо изменять свои физико-химические свойства в зависимости от pH среды (могут повышаться или снижаться кинетика набухания, происходить конформационные перестройки в полимерной цепи, изменения растворимости и др.). На протяжении сегмента желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) от желудка до прямой кишки наблюдаются поступательные и предсказуемые по направленности изменения pH от сильноокислых до слабощелочных значе-

ний, и, зная, при каких значениях pH может растворяться кишечнорастворимая оболочка, можно предполагать, в каких отделах кишечника лекарственный препарат будет высвобождаться из соответствующей лекарственной формы [11].

В структуре кишечнорастворимых сополимеров помимо неионогенных мономеров присутствуют кислотные мономеры, которые подвергаются ионизации в определенном, более характерном либо для тонкой, либо для толстой кишки диапазоне значений pH среды. Из-за ионизации мономеров с одноименными зарядами внутри полимерных цепей происходит отталкивание ионизированных групп, что приводит к увеличению расстояния между цепями и образованию промежутков между ними, достаточных для проникновения молекул воды и набухания слоя полимера; иногда полимер при этом полностью растворяется. Уже на стадии набухания полимерный слой становится проницаемым для действующего вещества, которое в этих условиях также контактирует с водой, растворяется в ней и легче высвобождается из полимерной сети (рис. 1) [11].

Наиболее часто кишечнорастворимые оболочки производят на основе сополимеров гипромеллозы фталата (реже сукцината), сополимеров метакриловой кислоты и этилакрилата в соотношении мономеров 1:1 (обеспечивают высвобождение действующих веществ в тонкой кишке), метакриловой кислоты и метилметакрилата в соотношении мономеров 1:1 или 1:2 (обеспечивают высвобождение действующих веществ в толстой кишке) [12, 13]. На базе сополимеров производных метакриловой кислоты была создана линейка композиций с коммерческим названием Eudragit®, из которых изготавливают системы доставки с возможным включением, например, гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) низкой вязкости как компонента, усиливающего высвобождение лекарственного препарата в нейтральной среде, или триггеры высвобождения, реагирующие на наличие кишечной микрофлоры (применяется резистентный крахмал — смесь амилозы и амилопектина в системе Phloral®) [14, 15]. Ряд производителей, в частности, месалазина, могут использовать и иные технологические разработки при создании систем доставки, например буферизацию базового слоя в OPTICORE®, ускоряющую растворение 5-АСК и проникновение через слой Phloral® [16, 17]. Коммерческие названия по-

² Ших ЕВ, Дроздов ВН, ред. Клиническая фармакология для педиатров: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021.

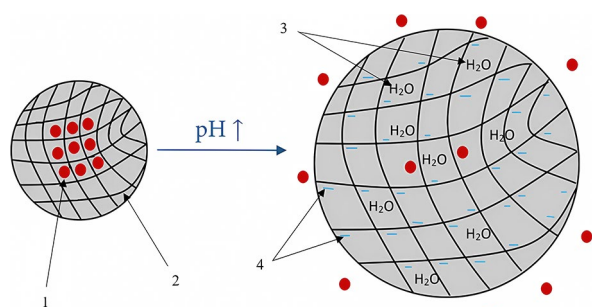


Рисунок подготовлен авторами, представлен ранее в источнике [11] / The figure was prepared by the authors for a previous publication [11]

Рис. 1. Набухание анионного полимера при повышении pH [11]: 1 — молекулы действующего вещества; 2 — полимерная сетка; 3 — молекулы воды; 4 — отрицательно заряженные участки полимерной цепи

Fig. 1. Swelling of an anionic polymer with increasing pH [11]: 1, active substance molecules; 2, polymer mesh; 3, water molecules; 4, negatively charged polymer chain sections

лимерных композиций, используемых при производстве того или иного лекарственного препарата, могут быть не указаны в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов. Принципы выбора соотношения мономеров для ряда коммерческих препаратов месалазина производителями не раскрываются.

Препараты месалазина в кишечнорастворимых лекарственных формах

По состоянию на сентябрь 2024 г. в Российской Федерации 6 производителей имели действующие регистрационные удостоверения на препарат месалазин в лекарственных формах с кишечнорастворимой оболочкой³. Лекарственные препараты месалазина для приема внутрь производятся в виде таблеток кишечнорастворимых, покрытых (пленочной) оболочкой; таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой; таблеток кишечнорастворимых с пролонгированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой; таблеток пролонгированного действия, покрытых кишечнорастворимой оболочкой; гранул кишечнорастворимых с пролонгированным высвобождением, покрытых оболочкой; гранул с пролонгированным высвобождением для приема внутрь. Такое разнообразие лекарственных форм, вероятно, стало следствием их реальных

различий (таблетки/гранулы; немедленное/пролонгированное высвобождение; пленочное покрытие / кишечнорастворимая оболочка) или желания производителей подчеркнуть значимые с их точки зрения особенности при регистрации лекарственного препарата, и это было обычной практикой до вступления в действие Приказа Минздрава России от 27.07.2016 № 538н, содержащего утвержденный перечень наименований лекарственных форм лекарственных препаратов⁴.

Большинство кишечнорастворимых оболочек месалазина для перорального применения содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в соотношении мономеров 1:1 с возможным добавлением этого же сополимера с другим соотношением мономеров — 1:2. Но могут быть иные варианты. Так, один из наиболее востребованных препаратов в составе гранул с пролонгированным высвобождением для приема внутрь и таблеток с пролонгированным высвобождением не имеет кишечнорастворимых полимеров, но содержит повидон, который медленно и независимо от pH высвобождает месалазин на протяжении всего кишечника.

Другой не менее востребованный препарат месалазина в гранулах кишечнорастворимых с пролонгированным высвобождением, покрытых оболочкой, в составе собственно оболочки содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в соотношении мономеров 1:1, но ядро формирует нерастворимый, но набухающий независимо от pH и более дорогой, чем повидон, сополимер метилметакрилата и этилметакрилата в соотношении мономеров 2:1 и 2% нонокситола, что также обеспечивает медленное высвобождение действующего вещества из ядра гранул.

Еще один часто назначаемый препарат в таблетках кишечнорастворимых с пролонгированным высвобождением имеет кишечнорастворимое покрытие из композиции метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимера в соотношениях мономеров 1:1 и 1:2. Оболочка защищает содержимое лекарственной формы, состоящее из гидрофильного компонента (на основе карбоксиметилцеллюлозы натриевой соли), обеспечивающего образование вязкой гелевой массы при набухании в толстом кишечнике, и липофильного компонента (на основе стеариновой кислоты), обеспечивающего медленное

³ <https://grls.minzdrav.gov.ru/>

⁴ Приказ Минздрава России от 27.06.2016 № 538н «Об утверждении перечня наименований лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения».

растворение месалазина у поверхности слизистой оболочки толстой кишки. Таким образом, кишечнорастворимые лекарственные формы месалазина, как и других лекарственных препаратов, могут быть достаточно сложными⁵.

По нашему мнению, лекарственные формы с кишечнорастворимым полимерным покрытием на основе различных сополимеров метакриловой кислоты и метилметакрилата в наибольшей степени соответствуют современным требованиям к лечению ЯК, так как обеспечивают высвобождение месалазина преимущественно в толстой кишке. Этот процесс крайне затруднен в тонкой кишке из-за внешней оболочки препарата, утрачивающей герметичность только при pH 7,0, то есть в дистальном отделе тонкой или в толстой кишке. С другой стороны, частичное высвобождение месалазина из препарата, содержащего повидон, в тонкой кишке было бы полезным при лечении БК, поражающей и этот отдел ЖКТ. Однако в обновленных клинических рекомендациях по лечению данного заболевания месалазин в терапевтических схемах не представлен⁶, препараты 5-АСК назначают только при ЯК⁷ [18]. Следует отметить, что, в отличие от актуализированных клинических рекомендаций, в раздел «Показания к применению» инструкций по медицинскому применению большинства лекарственных препаратов месалазина включают БК.

В составе кишечнорастворимых оболочек двух препаратов месалазина с действующими регистрационными удостоверениями присутствует сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата в соотношении мономеров 1:1. Это обеспечивает достаточно быстрое высвобождение действующего вещества при pH 5,5 среды растворения, то есть в проксимальных отделах тонкой кишки (и даже в желудке, например, при дуоденогастральном рефлюксе) с возможностью абсорбции в ней значительной части действующего вещества, что нарушает концепцию таргетной доставки месалазина к пораженным участкам кишечника при ЯК. Этот момент важно подчеркнуть, потому что для высвобождения действующих веществ в толстой кишке при pH 7,0 применяется сополимер метакриловой кис-

лоты с метилметакрилатом, а не с этилакрилатом, как, например, в кишечнорастворимых оболочках лекарственных форм ингибиторов протонной помпы⁸. Применение месалазина основано на ожидании развития его местного фармакодинамического эффекта в толстой кишке. Эффективность препарата должна быть выше при таргетной доставке, то есть при высвобождении максимального количества действующего вещества из кишечнорастворимых оболочек в зоне воспаления при ЯК; в случае же высвобождения в тонкой кишке часть действующего вещества всасывается в системный кровоток или инактивируется.

Риски снижения эффективности препаратов месалазина

Необоснованное применение в производстве препаратов месалазина полимеров, растворяющихся при pH 5,5, рассмотрено в предыдущем разделе. Высвобождение действующего вещества из лекарственных форм на основе сополимеров метакриловой кислоты метилметакрилата в соотношении мономеров 1:1 (или 1:2) не гарантирует доставку всей принятой пациентом дозы 5-АСК к участку воспаления. Это может происходить вследствие нескольких причин.

Во-первых, большое значение имеет форма ЯК: проктит, левосторонний колит, тотальный колит [19]. Если для лечения проктита в первую очередь используются лекарственные формы месалазина для местного (ректального) введения, то при терапии двух других вариантов ЯК месалазином в таблетках или гранулах в кишечнорастворимой оболочке нельзя исключить высвобождение 5-АСК в более проксимальных по отношению к пораженным участкам сегментах ЖКТ со средой с pH 7,0. В литературе указаны очень широкие диапазоны значений pH среды в органах ЖКТ в норме и при патологии: 1,0–7,0 для желудка, 5,0–6,2 для двенадцатиперстной кишки, 6,1–7,1 для тощей кишки, 7,4–7,5 для подвздошной кишки, 5,7–7,5 для толстой кишки [20–22]. Таким образом, диапазоны pH разных отделов ЖКТ в значительной степени перекрываются, и значимое для высвобождения месалазина в толстой кишке значение

⁵ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата [Месалазин](#)

⁶ Болезнь Крона. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

⁷ Язвенный колит. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

⁸ Technical information EUDRAGIT® L 100-55. EIP / Product regulatory datasheet. <https://pharmacentral.com/wp-content/uploads/2022/03/Product-Regulatory-Datasheet-Eudragit-L-100-55.pdf>

Functional polymers to take control of your release profile. Versatility and reliability for oral solid dosage forms. <https://healthcare.evonik.com/en/drugdelivery/oral-drug-delivery/oral-excipients/eudragit-portfolio/attachment/149083?rev=fd91102acf8d769a56d0716b20544216>

pH 7,0 у отдельных пациентов зарегистрировано даже в желудке. Кроме того, значения pH в просвете толстой кишки у некоторых пациентов с ВЗК могут находиться в заметно более кислом диапазоне pH 2,3–5,5 [23–25]. Значимость данного фактора нуждается в дополнительной всесторонней оценке.

Во-вторых, неизвестно реальное время транзита лекарственных форм и содержащегося в них месалазина до пораженного участка толстой кишки, и, следовательно, время их экспозиции в средах растворения (внутрипросветном содержимом) с различными значениями pH. Например, время толстокишечного транзита может составлять от 6 до 70 ч, а при ВЗК значительно ускоряться вследствие диареи [22, 26]. Сама лекарственная форма может быстро покидать желудок или находиться в нем продолжительное время в зависимости от количества и массы включенных в нее кишечнорастворимых единиц (множество гранул или единственная таблетка); эти различия обеспечиваются особенностями функционирования мигрирующего моторного комплекса [27]. Важным для прогнозирования места высвобождения месалазина из лекарственных форм, кроме того, было бы сравнение времени его высвобождения, измеряемого в фармацевтических исследованиях, со временем транзита лекарственной формы к пораженному участку кишечника, но подобные исследования довольно сложны и не являются рутинными.

В-третьих, в исследовательской и клинической практике никак не учитывается возможное развитие в любом отделе ЖКТ рефлюксов с поступлением содержимого из более дистальных участков ЖКТ в более проксимальные, что влияет на pH и время транзита в последних.

Таким образом основными причинами преждевременного высвобождения месалазина из кишечнорастворимых лекарственных форм и таргетной доставки препарата к месту поражения являются варьирование значений pH в широком диапазоне в различных сегментах ЖКТ, что может усугубляться возможным рефлюксом, а также вариабельность времени транзита кишечного содержимого (рис. 2).

Можно предположить, что заявляемые производителями кишечнорастворимых полимеров значения pH, при которых эти полимеры растворяются, являются их физико-химическими характеристиками. Они обеспечивают высво-

бождение препаратов, заключенных в соответствующие лекарственные формы, преимущественно в проксимальном или дистальном отделах кишечника у большинства пациентов. Однако для получения реальной картины высвобождения месалазина необходимо проведение углубленных исследований.

Особенности абсорбции месалазина

После высвобождения месалазина из кишечнорастворимой лекарственной формы поступление 5-АСК в энтероциты тонкой и толстой кишки регулируется расположенными на их просветной мембране ферментами системы транспорта органических анионов OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1. Они же представлены на базолатеральной мембране гепатоцитов, где функционируют как важный элемент системы элиминации соответствующих субстратов в желчь. Активность этих энзимов модулируется рядом факторов, таких как генетический полиморфизм, pH, провоспалительные медиаторы, вирусные инфекции, действие некоторых лекарственных препаратов и растений, метаболические заболевания (например, неалкогольный стеатогепатит); члены семейства OATP могут подвергаться гликозилированию, убиквитинированию, киназозависимому фосфорилированию [28–35]. Была обнаружена высокая активность OATP2B1 при БК и ЯК соответственно в терминальном отделе подвздошной кишки и в толстой кишке [36]. Значимыми с точки зрения лечения ЯК являются сведения о влиянии на активность OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 лекарственных препаратов, которые могут назначаться совместно с месалазином: циклоsporин более значимо ингибирует OATP1B1, OATP1B3, будесонид ингибирует в равной степени все три изофермента [37]. Следовательно, при комбинированной терапии ЯК внутриклеточные концентрации месалазина и его местный противовоспалительный эффект могут снижаться.

После попадания в энтероцит часть месалазина оказывает местное действие, часть поступает в системный кровоток, часть метаболизируется до неактивного метаболита N-ацетил-5-АСК с помощью фермента N-ацетиламинотрансферазы 1 типа (NAT1), субстратом которого является 5-АСК⁹. Высокая активность NAT1 определяется в печени и по всей длине кишечника, но ее интенсивность имеет значительную органный

⁹ Mesalazine. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00244>

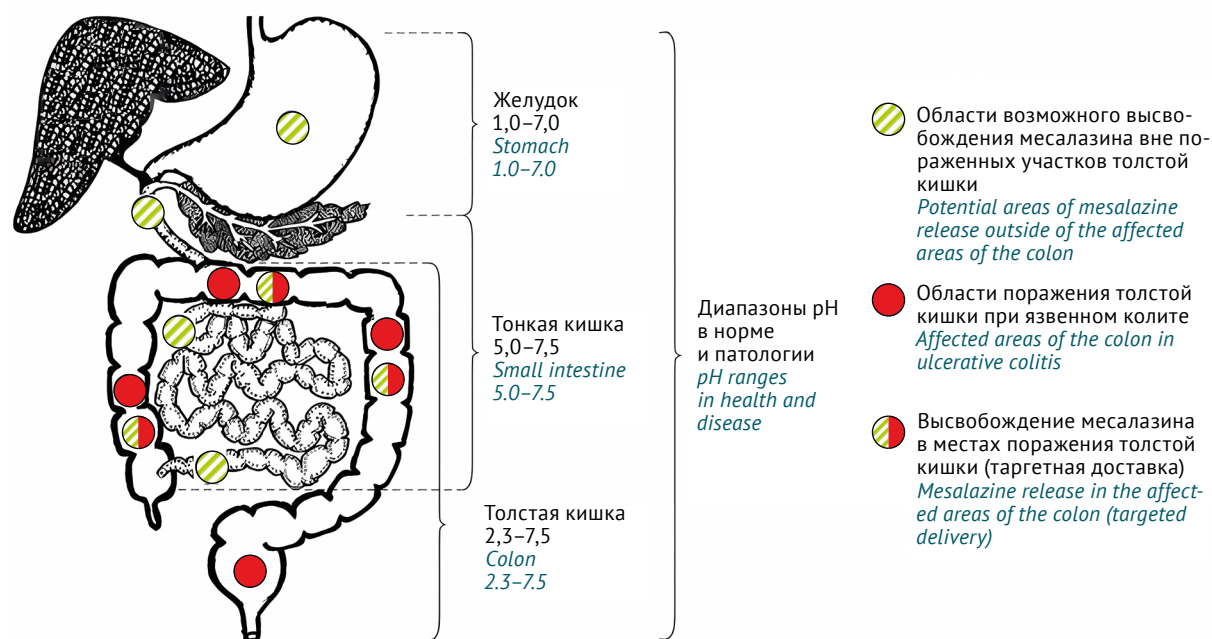


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 2. Топография высвобождения месалазина из кишечнорастворимой оболочки в желудочно-кишечном тракте при язвенном колите в зависимости от значений pH

Fig. 2. Topography of pH-dependent mesalazine release from enteric coating in the gastrointestinal tract of ulcerative colitis patients

и межиндивидуальную (зависящую от генетического полиморфизма) вариабельность [38, 39]. Способностью к N-ацетилированию 5-АСК также обладает аэробная и анаэробная кишечная микрофлора [40].

Таким образом, при лечении ЯК вероятен частичный дефицит местного эффекта месалазина из-за абсорбции в интактной тонкой кишке, ацетилирования в клетках слизистой оболочки тонкой и толстой кишки или представителями кишечной микрофлоры. Коррекция влияния приведенных факторов в реальной клинической практике затруднена, но применение препаратов месалазина с кишечнорастворимыми оболочками на основе сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата в значительной степени модифицирует это влияние еще на этапе производства препарата.

Препараты месалазина в клинической практике

Действующими до 01.01.2025 клиническими рекомендациями Минздрава России «Болезнь Крона» (K50) при поражении тонкой кишки

(кроме терминального илеита) предусмотрено назначение препаратов месалазина при легком течении заболевания с ограниченным поражением¹⁰. Однако в связи с тем, что месалазин не показал эффективности по сравнению с плацебо для индукции ремиссии БК [18, 41–44], обновленные клинические рекомендации, вступающие в действие с 01.01.2025, не поддерживают назначение месалазина при данной патологии¹¹.

Согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава России «Язвенный колит» (K51), при проктите (легкая и среднетяжелая атака) месалазин назначают в лекарственных формах для местного применения; пероральные формы используются при неэффективности местного лечения, в том числе в комбинации с будесонидом. В случае рецидива с необходимостью повторного введения глюкокортикостероида месалазин не рекомендуется, в том числе для последующего поддержания ремиссии. В таком случае следует назначать азатиоприн или меркаптопурин. Месалазин в лекарственных формах для местного или перорального применения рекомендуется также при тяжелом

¹⁰ Болезнь Крона. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2021.

¹¹ Болезнь Крона. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

течении проктита в составе комбинированной терапии.

При легкой атаке левостороннего и тотального ЯК рекомендуется одновременное применение препаратов месалазина внутрь (в максимальных терапевтических дозах согласно инструкциям по медицинскому применению) и в виде клизмы (4 г/сут). В случае неэффективности дополнительно и последовательно назначают ректальные, а далее пероральные формы будесонида. После достижения ремиссии для ее поддержания пациентам назначают пероральные формы месалазина. Дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г × 2 раза/нед. («терапия выходного дня») увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии.

При среднетяжелой первой атаке или ее рецидиве при левостороннем и тотальном ЯК рекомендуется аналогичное вышеописанному одновременное применение месалазина в пероральных лекарственных формах и в клизмах продолжительностью до 6–8 нед. после улучшения клинической картины и достижения положительной лабораторной динамики. После достижения ремиссии назначают месалазин перорально и 2 раза/нед. в клизмах (4 г/сут) для сохранения ремиссии. В случае отсутствия ремиссии могут назначаться топические (будесонид), системные (преднизолон) глюкокортикостероиды, с возможным последующим назначением азатиоприна, меркаптопурина или какой-либо из препаратов для генно-инженерной иммунобиологической терапии (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб, тофацитиниб, упадацитиниб, озанимод, устекинумаб). При достижении ремиссии проводят поддерживающую терапию генно-инженерными биологическими препаратами (если назначались), одновременно при наличии показаний могут назначаться препараты месалазина.

При тяжелой первой атаке левостороннего и тотального ЯК терапию начинают с внутривенного введения глюкокортикостероидов с возможным дополнительным введением месалазина в клизмах. Одновременно проводят коррекцию электролитных, метаболических и иных нарушений в зависимости от клинической картины заболевания. Поддержание ремиссии проводится также по индивидуально избираемым схемам. При сверхтяжелом ЯК препараты месалазина не указаны в числе рекомендованных.

Таким образом, препараты месалазина для перорального приема входят в первую линию терапии при большинстве форм ЯК как с це-

лью достижения ремиссии, так и для ее поддержания. Месалазин обычно хорошо переносится пациентами. Редкими или очень редкими нежелательными реакциями при его применении являются головная боль, головокружение, апластическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, миокардит, перикардит, периферическая нейропатия, аллергические и фиброзные реакции со стороны бронхо-легочной системы (одышка, кашель, бронхоспазм, альвеолит, легочная эозинофилия, легочные инфильтраты, пневмонит и т.д.), боль в животе, диарея, вздутие живота, тошнота, рвота, острый панкреатит, нарушения функции почек (острый и хронический интерстициальный нефрит, почечная недостаточность и др.), нарушения функции печени (повышение активности печеночных ферментов, холестаз, гепатит), алоpecia, миалгия, артралгия, реакции гиперчувствительности, фоточувствительность, обратимая олигоспермия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности абсорбции и метаболизма месалазина определяют необходимость защищенной кишечнорастворимыми полимерами доставки действующего вещества непосредственно к зонам поражения толстой кишки. Наиболее часто при изготовлении препаратов месалазина для приема внутрь используют сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в соотношении мономеров 1:1, который высвобождает действующее вещество при pH 7,0, обеспечивая таргетную доставку 5-аминосалициловой кислоты при язвенном колите для реализации ее местного действия в толстой кишке у большинства пациентов.

Зарегистрированные в Российской Федерации лекарственные препараты месалазина для перорального применения имеют значительные различия по составу кишечнорастворимых полимеров, используемых для производства лекарственных форм. Ряд производителей используют сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата в соотношении мономеров 1:1, растворяющийся при pH 5,5; данная композиция подходит для лечения препаратами месалазина болезни Крона с локализацией воспалительного процесса в дистальном отделе подвздошной кишки. Однако возможность назначения препарата по данному показанию ограничена с 01.01.2025 согласно обновленным клиническим рекомендациям «Болезнь Крона» (K50), утвержденным Минздравом России в 2024 г.

В случае назначения при язвенном колите препаратов месалазина с таким составом кишечнорастворимых полимеров существует риск высвобождения действующего вещества в тонкой кишке или даже в желудке с последующей абсорбцией, развитием системных нежелательных реакций и снижением интенсивности местного терапевтического эффекта в толстой кишке.

У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника могут быть широкие и перекрывающиеся диапазоны значений pH в различных органах желудочно-кишечного тракта, а скорость транзита кишечного содержимого значительно варьирует. Под влиянием этих факторов месалазин может высвобождаться из лекарственных форм в желудке и тонкой кишке, не достигая толстой кишки, что создает индивидуальные риски снижения клинической эф-

фективности месалазина и развития системных нежелательных лекарственных реакций даже при использовании препаратов с лекарственными формами, содержащими сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата в соотношениях мономеров 1:1 или 1:2.

Перечень выявленных фармацевтических и патофизиологических рисков снижения клинической эффективности препаратов месалазина при язвенном колите не является исчерпывающим, он может дополняться, анализироваться и перерабатываться. Учет этих рисков разработчиками и производителями кишечнорастворимых лекарственных форм, а также специалистами в области экспертизы лекарственных средств, позволит повысить эффективность и безопасность применения препаратов месалазина для приема внутрь.

Литература / References

1. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(1):17–30. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30333-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30333-4)
2. Iacucci M, de Silva S, Ghosh S. Mesalazine in inflammatory bowel disease: a trendy topic once again? *Can J Gastroenterol*. 2010;24(2):127–33. <https://doi.org/10.1155/2010/586092>
3. Ciorba MA. Inflammatory bowel diseases 2024. *Curr Opin Gastroenterol*. 2024;40(4):233–4. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000001038>
4. Mukherji G, Wilson CG. Biopolymers and colonic delivery. In: Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS, eds. *Modified-release drug delivery technology*. New York: Marcel Dekker; 2003. P. 223–32.
5. Mohylyuk V, Yerkhova A, Katynska M, Sirko V, Patel K. Effect of elevated pH on the commercial enteric-coated omeprazole pellets resistance: patent review and multisource generics comparison. *AAPS PharmSciTech* 2021;22(5):188. <https://doi.org/10.1208/s12249-021-02038-2>
6. Little RD, Jayawardana T, Koentgen S, Zhang F, Connor SJ, Boussioutas A, et al. Pathogenesis and precision medicine for predicting response in inflammatory bowel disease: advances and future directions. *Gastroenterology*. 2024;2:e100006. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13172797>
7. Fiocchi C, Dragoni G, Iliopoulos D, Katsanos K, Ramirez VH, Suzuki K. Results of the Seventh Scientific Workshop of ECCO: precision medicine in IBD—what, why, and how. *J Crohns Colitis*. 2021;15(9):1410–30. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab051>
8. Svartz N. Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. A. Therapeutic results in rheumatic polyarthritidis. B. Therapeutic results in ulcerative colitis. C. Toxic manifestations in treatment with sulfanilamide preparations. *Acta Med Scand*. 1942;110:577–98. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1942.tb06841.x>
9. Шапина МВ, Халиф ИЛ. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования. *Медицинский совет*. 2017;(15):44–50. Shapina MV, Khalif IL. Use of 5-aminosalicylic acid for treatment of ulcerative colitis in different dosage modes. *Medical Council*. 2017;(15):44–50 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-44-50>
10. Perrotta C, Pellegrino P, Moroni E, De Palma C, Cervia D, Danelli P, Clementi E. Five-aminosalicylic acid: an update for the reappraisal of an old drug. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:456895. <https://doi.org/10.1155/2015/456895>
11. Сереброва СЮ, Евтеев ВА, Демченкова ЕЮ, Прокофьев АБ. Компендиум pH-чувствительных полимеров в лекарственных препаратах, применяемых в гастроэнтерологии: фокус на кишечнорастворимые оболочки. *Медицинский совет*. 2024;(5):134–42. Serebrova SYu, Evteev VA, Demchenkova EYu, Prokofiev AB. Compendium of pH-sensitive polymers in gastroenterology drugs: focus on enteric coatings. *Medical Council*. 2024;(5):134–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2024-039>
12. Sester C, Ofridam F, Lebaz N, Gagnière E, Mangin D, Elaissari A. pH-sensitive methacrylic acid-methyl methacrylate copolymer Eudragit L100 and dimethylaminoethyl methacrylate, butyl methacrylate, and methyl methacrylate tri-copolymer Eudragit E100. *Polym Adv Technol*. 2019;31:440–50. <https://doi.org/10.1002/pat.4780>
13. Cole ET, Scott RA, Connor AL, Wilding IR, Peterreit HU, Schminke C, et. al. Enteric coated HPMC capsules designed to achieve intestinal targeting. *Int J Pharm*. 2002;231(1):83–95. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00871-7](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00871-7)

14. Foppoli A, Maroni A, Moutaharrik S, Melocchi A, Zema L, Palugan L, et al. In vitro and human pharmacoscintigraphic evaluation of an oral 5-ASA delivery system for colonic release. *Int J Pharm.* 2019;572:118723. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118723>
15. Ibekwe VC, Khela MK, Evans DF, Basit AW. A new concept in colonic drug targeting: a combined pH-responsive and bacterially-triggered drug delivery technology. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(7):911–6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03810.x>
16. Varum F, Freire AC, Bravo R, Basit AW. OPTICORE™, an innovative and accurate colonic targeting technology. *Int J Pharm.* 2020;583:119372. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119372>
17. Preisig D, Varum F, Bravo R, Hartig C, Spleiss J, Abbes S, et al. Colonic delivery of metronidazole-loaded capsules for local treatment of bacterial infections: a clinical pharmacoscintigraphy study. *Eur J Pharm Biopharm.* 2021;165:22–30. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.05.002>
18. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis.* 2024;18(10):1531–55. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae091>
19. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19:5–36. <https://doi.org/10.1155/2005/269076>
20. Wahlgren M, Axenstrand M, Hakansson A, Marefati A, Pedersen LB. In vitro methods to study colon release: state of the art and an outlook on new strategies for better in-vitro biorelevant release media. *Pharmaceutics.* 2019;11(2):95. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11020095>
21. Yamamura R, Inoue KY, Nishino K, Yamasaki S. Intestinal and fecal pH in human health. *Front Microbiomes.* 2023;2:1192316. <https://doi.org/10.3389/frmbi.2023.1192316>
22. Hua S. Advances in oral drug delivery for regional targeting in the gastrointestinal tract—influence of physiological, pathophysiological and pharmaceutical factors. *Front Pharmacol.* 2020;11:524. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00524>
23. Fallingborg J, Pedersen P, Jacobsen BA. Small intestinal transit time and intraluminal pH in ileocecal resected patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 1998;43(4):702–5. <https://doi.org/10.1023/A:1018893409596>
24. Nugent SG, Kumar D, Rampton DS, Evans DF. Intestinal luminal pH in inflammatory bowel disease: possible determinants and implications for therapy with aminosalicylates and other drugs. *Gut.* 2001;48(4):571–7. <https://doi.org/10.1136/gut.48.4.571>
25. Sasaki Y, Hada R, Nakajima H, Fukuda S, Munakata A. Improved localizing method of radiopill in measurement of entire gastrointestinal pH profiles: colonic luminal pH in normal subjects and patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(1):114–8. PMID: 8995949
26. Rane K, Kukreja G, Deshmukh S, Kakad U, Jadhav P, Patole V. Robotic pills as innovative personalized medicine tools: a mini review. *Recent Adv Drug Deliv Formul.* 2024;18(1):2–11. <https://doi.org/10.2174/0126673878265457231205114925>
27. Locatelli I, Kovacic NN, Mrhar A, Bogataj M. Gastric emptying of non-disintegrating solid drug delivery systems in fasted state: relevance to drug dissolution. *Expert Opin Drug Deliv.* 2010;7(8):967–76. <https://doi.org/10.1517/17425247.2010.495982>
28. Le Vee M, Lecureur V, Stieger B, Fardel O. Regulation of drug transporter expression in human hepatocytes exposed to the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha or interleukin-6. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(3):685–93. <https://doi.org/10.1124/dmd.108.023630>
29. Gong IY, Kim RB. Impact of genetic variation in OATP transporters to drug disposition and response. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;28(1):4–18. <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-12-rv-099>
30. Clarke JD, Hardwick RN, Lake AD, Lickteig AJ, Goedken MJ, Klaassen CD, et al. Synergistic interaction between genetics and disease on pravastatin disposition. *J Hepatol.* 2014;61(1):139–47. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.02.021>
31. Billington S, Ray AS, Salphati L, Xiao G, Chu X, Humphreys WG, et al. Transporter expression in noncancerous and cancerous liver tissue from donors with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C infection quantified by LC-MS/MS proteomics. *Drug Metab Dispos.* 2018;46(2):189–96. <https://doi.org/10.1124/dmd.117.077289>
32. Vildhede A, Kimoto E, Pelis RM, Rodrigues AD, Varmas MVS. Quantitative proteomics and mechanistic modeling of transporter-mediated disposition in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(5):1128–37. <https://doi.org/10.1002/cpt.1699>
33. Murray M, Zhou F. Trafficking and other regulatory mechanisms for organic anion transporting polypeptides and organic anion transporters that modulate cellular drug and xenobiotic influx and that are dysregulated in disease. *Br J Pharmacol* 2017;174(13):1908–24. <https://doi.org/10.1111/bph.13785>
34. Xu D, You G. Loops and layers of post-translational modifications of drug transporters. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;116:37–44. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.05.003>
35. Alam K, Crowe A, Wang X, Zhang P, Ding K, Li L, et al. Regulation of organic anion transporting polypeptides (OATP) 1B1- and OATP1B3-mediated transport: an updated review in the context of OATP-mediated drug-drug interactions. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):855. <https://doi.org/10.3390/ijms19030855>
36. Wojtal KA, Eloranta JJ, Hruz P, Gutmann H, Drewe J, Staumann A, et al. Changes in mRNA expression levels of solute carrier transporters in inflammatory bowel disease patients. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(9):1871–7. <https://doi.org/10.1124/dmd.109.027367>
37. König J, Glaeser H, Keiser M, Mandery K, Klotz U, Fromm MF. Role of organic anion-transporting polypeptides for cellular mesalazine (5-aminosalicylic acid) uptake. *Drug Metab Dispos.* 2011;39(6):1097–102. <https://doi.org/10.1124/dmd.110.034991>
38. Hickman D, Pope J, Patil SD, Fakis G, Smelt V, Stanley LA, et al. Expression of arylamine N-acetyltrans-

- ferase in human intestine. *Gut*. 1998;42(3):402–9.
<https://doi.org/10.1136/gut.42.3.402>
39. Windmill KF, Gaedigk A, Hall PM, Samarasinghe H, Grant DM, McManus ME. Localization of N-acetyltransferases NAT1 and NAT2 in human tissues. *Toxicol Sci*. 2000;54(1):19–29.
<https://doi.org/10.1093/toxsci/54.1.19>
40. Deloménie C, Fouix S, Longueaux S, Brahimi N, Bizet C, Picard B, et al. Identification and functional characterization of arylamine N-acetyltransferases in eubacteria: evidence for highly selective acetylation of 5-aminosalicylic acid. *J Bacteriol*. 2001;183(11):3417–27.
<https://doi.org/10.1128/jb.183.11.3417-3427.2001>
41. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481–517.
<https://doi.org/10.1038/ajg.2018.27>
42. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):1–106.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>
43. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar J-P, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):617–29.
<https://doi.org/10.1038/ajg.2011.71>
44. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4–22.
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijz180>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: С.Ю. Сereброва — концепция исследования, сбор и анализ данных литературы, написание текста рукописи, формулировка выводов, критический пересмотр содержания рукописи; В.А. Евтеев — сбор и анализ данных литературы, написание текста рукописи; Е.Ю. Демченкова — сбор и анализ данных литературы, оформление и редактирование итогового варианта рукописи; М.В. Журавлева — концепция исследования, анализ данных литературы; А.Б. Прокофьев — концепция исследования, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Svetlana Yu. Serebrova* conceptualised the study, collected and analysed literature data, drafted the manuscript, formulated the conclusions, and critically revised the manuscript. *Vladimir A. Evteev* collected and analysed literature data, drafted the manuscript. *Elena Yu. Demchenkova* collected and analysed literature data, formatted and edited the final version of the manuscript. *Marina V. Zhuravleva* conceptualised the study and analysed literature data. *Alexey B. Prokofiev* conceptualised the study and approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Сереброва Светлана Юрьевна, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>

Евтеев Владимир Александрович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>

Демченкова Елена Юрьевна, канд. фарм. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>

Vladimir A. Evteev

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>

Elena Yu. Demchenkova, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>

Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Поступила 27.08.2024

После доработки 09.10.2024

Принята к публикации 06.12.2024

Received 27 August 2024

Revised 9 October 2024

Accepted 6 December 2024