



¹ Петрозаводский
государственный
университет

² Республиканская
больница
им. В.А. Баранова,
Петрозаводск

Трудности лечения пациента с воспалительным заболеванием кишечника

О.Ю. Барышева, д.м.н., проф.^{1,2}, К.Е. Егорова², А.М. Голубева²,
Т.В. Куприна^{1,2}, Н.Н. Везикова, д.м.н., проф.¹,
И.М. Марусенко, д.м.н., проф.¹, Т.В. Варламова, к.м.н.¹, Д.Д. Варламова¹

Адрес для переписки: Ольга Юрьевна Барышева, hosptherapy@mail.ru

Для цитирования: Барышева О.Ю., Егорова К.Е., Голубева А.М. и др. Трудности лечения пациента с воспалительным заболеванием кишечника. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (35): 74–78.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-35-74-78

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к нозологиям, адекватное лечение которых позволяет достигнуть клинической и эндоскопической ремиссии заболеваний. В настоящее время проведены многочисленные исследования, подтверждающие эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при язвенном колите и болезни Крона у взрослых пациентов и детей. Однако ГИБП не всегда оказываются эффективными – существует первичная неэффективность, в связи с образованием нейтрализующих антител может развиваться вторичная неэффективность, а также непереносимость препаратов. Возникает вопрос выбора ГИБП у конкретного пациента. В статье приведен клинический случай молодой пациентки с язвенным колитом и раком молочной железы, обсуждаются особенности течения и подходы к терапии язвенного колита, а также выбор ГИБП, коморбидность ВЗК и онкологических заболеваний.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, рак молочной железы, лечение, устекинумаб

Введение

В последние годы растет интерес как практикующих врачей, так и исследователей к воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК). Это связано с ростом распространенности заболеваний, тяжестью патологии и коморбидностью пациентов, накопленным клиническим опытом наблюдения за больными, а также с величиной экономического бремени, которое в России для язвенного колита (ЯК) составило 2 460,49 млн руб., для болезни Крона (БК) – 1 415,40 млн руб., а затраты в среднем на одного пациента – 111 114 и 153 401 руб. соответственно [1].

ВЗК – группа аутоиммунных заболеваний желудочно-кишечного тракта, при которых происходит повреждение органов и тканей вследствие гиперактивности собственной иммунной системы,

что приводит к воспалительно-деструктивному процессу в кишечнике, а также развитию широкого спектра внекишечных проявлений. Этим пациентам необходимы постоянная медикаментозная терапия, частые госпитализации, нередко они нуждаются в инвалидизирующем хирургическом вмешательстве. Современная концепция ведения пациентов с ВЗК заключается в своевременной диагностике, оценке факторов неблагоприятного прогноза, раннем назначении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), динамическом наблюдении за пациентами с регулярной оценкой эффективности и безопасности терапии. Основной целью терапии больных ВЗК является достижение клинической и эндоскопической, а возможно и гистологической ремиссии, предупреждение необратимых повре-



ждений и прогрессирования на ранних стадиях заболевания [2].

В арсенале врача-специалиста есть несколько групп лекарственных препаратов для терапии ВЗК – препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикостероиды (ГКС), иммунодепрессанты (неселективные и селективные), а также ГИБП. Терапия ГИБП представляет собой целенаправленное («точечное») блокирование ключевых мишеней воспаления с помощью моноклональных антител и в настоящее время является наиболее эффективной у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ВЗК при неэффективности или зависимости от ГКС, неэффективности или непереносимости иммунодепрессантов, наличии внекишечных проявлений заболеваний [2–5].

В настоящее время обсуждаются факторы риска неблагоприятного течения ВЗК, определяющие потребность в ГИБП, однако выбор конкретного препарата всегда индивидуален [2–7].

Представленный клинический случай демонстрирует трудности терапии пациентов с ВЗК.

Клинический случай

Больная З., 1980 г. р. (42 года). Страдает ЯК с 2014 г., левосторонний вариант, терапия препаратом 5-АСК 3 г/сут с последующим снижением дозы с эффектом. Обострение в сентябре 2015 г. на фоне беременности 25 недель, на фоне терапии препаратом 5-АСК 3 г/сут достигнута ремиссия. Поддерживающая терапия препаратом 5-АСК 2 г/сут.

В последующем обострения повторялись ежегодно, купировались терапией с увеличением дозы препарата 5-АСК перорально, присоединением ректальных форм 5-АСК, курсов ГКС системно и ректально. Эндоскопический контроль в период обострений: картина ЯК с преимущественным поражением прямой кишки и ректосигмоидного отдела, умеренная степень эндоскопической активности по Шредеру. В период ремиссии продолжена поддерживающая терапия препаратом 5-АСК в адекватных дозах (не менее 2 г/сут в зависимости от конкретного препарата).

Очередное обострение в мае 2020 г.: учащение стула до четырех раз в день, появление крови в стуле. Увеличение дозы месалазина ММХ до 4,8 г/сут привело к незначительному эффекту. Была госпитализирована для динамического обследования, проведения видеоколоноскопии (ВКС), коррекции терапии. По данным эндоскопии: ЯК, левосторонний, умеренная степень эндоскопической активности по Шредеру. По данным гистологического исследования: в собственной пластинке слизистой оболочки умеренно выраженные лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью плазматических клеток и эозинофилов, фолликулоподобные структуры без герминативных центров, мелкоочаговые кро-

воизлияния, преимущественно свежие. Выявляются достаточно многочисленные крипт-абсцессы. Продолжена терапия месалазином ММХ, добавлен азатиоприн 2 мг/кг веса – 100 мг/сут. С середины декабря 2020 г. отмечено обострение заболевания, стул многократный, тенезмы, гематохезия до шести раз в день, доза месалазина ММХ 4,8 г/сут, добавлены ГКС ректально – без эффекта, в последующем терапия преднизолоном с 23.12.2020, продолжена терапия месалазином 4,8 г/сут, азатиоприном 100 мг/сут. На фоне терапии появилась некоторая положительная динамика, но не достигнута клиническая ремиссия. Госпитализирована для оценки эндоскопической активности, решения вопроса о назначении генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ). ВКС от 28.01.2021: ЯК, левосторонний, умеренная степень эндоскопической активности по Шредеру.

С учетом хронического и часто рецидивирующего течения ЯК, отсутствия ремиссии, несмотря на проводимую в полном объеме адекватную терапию, после обсуждения на врачебной комиссии 29.01.2021 принято решение об инициации ГИБТ. С января 2021 г. иницирована терапия голimumабом (терапия первой линии). Первоначально отмечено клинко-эндоскопическое улучшение с последующей потерей ответа, фекальный кальпротектин от 27.10.2021 – 417,2 мкг/г. ВКС от 26.11.2021: колоноскоп проведен в купол слепой кишки и терминальный отдел подвздошной кишки, слизистая последней розовая, эластичная, высота ворсин сохранена. Баугиниева заслонка щелевидной формы, функционирует ритмично. В устье аппендикулярного отростка гиперплазированная слизистая, рельеф слизистой прослеживается. Биопсия № 1. Просвет толстой кишки на всем протяжении сохранен. Стенки кишки эластичные, складки расправляются, гаустрация сохранена, соответствует отделам. Слизистая правых отделов и поперечно-ободочной кишки розовая, эластичная, сосудистый рисунок сохранен. В нисходящей кишке слизистая с участками легкой гиперемии, мозаичная, с множественными белесоватыми нежными рубчиками. Контактной кровоточивости нет. Биопсия № 2. В проксимальных отделах сигмовидной кишки слизистая розовая, эластичная, с мелкими коричневыми вкраплениями (по типу меланоза). В дистальных отделах и прямой кишке слизистая отечна, гиперемирована, контактно кровоточит, сосудистый рисунок не прослеживается, с множественными эрозиями под светлым фибрином и плоскими язвами неправильной формы под светлым фибрином. Биопсия № 3. Патологоанатомическое исследование биопсийного материала 4-й категории сложности от 01.12.2021. Биопсия № 1: два биоптата слизистой оболочки толстой кишки с картиной



хронического неспецифического воспаления вне обострения, умеренно выраженной гиперплазией кишечных крипт. Высказано предположение о возможном формировании гиперпластического полипа. Биопсия № 2: два биоптата слизистой оболочки толстой кишки со следующими изменениями: в строме собственной пластинки резко выраженный фиброз, выраженная диффузная воспалительная инфильтрация (лимфоплазмноклеточная с примесью эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов), единичные лимфоидные фолликулы без светлых центров, признаки умеренно выраженного криптита, без крипт-абсцессов, уменьшение количества кишечных крипт и бокаловидных клеток в них. Биопсия № 3: два фрагментированных биоптата слизистой оболочки толстой кишки со следующими изменениями: в строме собственной пластинки резко выраженный фиброз, выраженная диффузная воспалительная инфильтрация (с примесью эозинофильных и большого количества нейтрофильных гранулоцитов), распространяющаяся на прилежащий подслизистый слой, признаки выраженного криптита, без крипт-абсцессов, выраженное уменьшение количества кишечных крипт и бокаловидных клеток в них, во втором биоптате – атрофия крипт. К поверхности второго биоптата прилежат комочки некротических масс, инфильтрированных распадающимися лейкоцитами. Заключение: картина выраженного текущего воспаления, признаки прогрессирующего изъязвления. С учетом неэффективности терапии голимамубом принято решение о смене ГИБП. Принимая во внимание отсутствие внекишечных проявлений, имеющие данные об эффективности и безопасности терапии препарата [8], был выбран ведолизумаб (терапия второй линии), терапия инициирована в декабре 2021 г.

Клинически – некоторая положительная динамика. При контрольной сигмоскопии 06.06.2022: колоноскоп проведен в сигмовидную кишку, стенки отечные, гаустры не выражены, слизистая отечная, гиперемированная, с множественными точечными острыми эрозиями под светлым фибрином, выраженная контактная кровоточивость. Биопсия. Слизистая прямой кишки розовая, с участками легкой гиперемии, эрозивных изменений нет. Язвенный колит, левосторонний, обострение. Умеренная степень эндоскопической активности по Шредеру. Оптимизирована доза месалазина. С учетом железодефицитной анемии назначена терапия препаратами железа. На фоне терапии первоначально отмечена положительная клиническая динамика. Однако в последующем, несмотря на проводимую терапию ведолизумабом, месалазином ММХ, азатиоприном, появилась отрицательная динамика, лихорадка, частота стула увеличилась до 10 раз

в сутки с примесью крови, гемоглобин – 99 г/л, СОЭ – 85 мм/ч, СРБ – 45 мг/л. Констатирована тяжелая атака ЯК.

С учетом хронического и часто рецидивирующего течения заболевания, потери ответа на терапию двумя препаратами ГИБТ – голимамубом и ведолизумабом, тяжелой атаки принято решение о терапии препаратом третьей линии. 29.09.2022 инициирована терапия устекинумабом. После первой инфузии устекинумаба отмечены купирование лихорадки, урежение частоты стула, исчезновение гематохезии. В последующем терапия продолжена с достижением клинико-эндоскопической ремиссии впервые за последние три года.

В чем сложность ведения данной пациентки? У пациентки нет тяжелых атак, это не тотальный колит, ны отмечено хроническое, часто рецидивирующее течение заболевания и невозможность достижения стойкой клинико-эндоскопической ремиссии при терапии в рамках действующих рекомендаций при полном соблюдении пациенткой всех врачебных назначений. Также выявлено наличие сопутствующей патологии – в 2021 г. диагностировано злокачественное новообразование: люминальный В HER2-негативный мультифокальный рак верхненаружного квадранта правой молочной железы ST IIa T1N1M0, по данным гистологического исследования – инвазивная мультицентрическая карцинома молочной железы G2. Назначены четыре курса неоадьювантной химиотерапии по схеме AC + 12 введений паклитаксела. Полный клинический регресс. Оперативное лечение – подкожная мастэктомия слева с одномоментной маммопластикой большой грудной мышцей в комбинации с эндопротезом от мая 2022 г. Лучевая терапия. Гормональная терапия: бусерелин-депо, тамоксифен.

В рамках обсуждения данного клинического случая стоит подробнее остановиться не на риске колоректального рака, а на связи с другими опухолевыми заболеваниями.

Так, по данным Sheba Medical Center, за 2010–2021 гг. 86 их 3811 пациентов были с предшествующими опухолевыми заболеваниями до терапии ВЗК, у 38 – опухоль имела место за шесть лет до диагностики ВЗК: рак молочной железы – у 9 (24%) пациентов, лимфома – у 7 (18%), меланома – у 6 (16%), лейкоз – у 4 (11%) пациентов. У 48 больных диагноз опухоли был выставлен после диагностики ВЗК, но до терапии ВЗК. Из 86 пациентов с ВЗК 38 (44%) получали тиопурины, 28 (32%) – ведолизумаб, 26 (30%) – анти-ФНО (фактор некроза опухоли). У 10 (9%) пациентов в последующем была обнаружена вторая опухоль. По результатам исследования сделаны выводы о том, что более распространенные опухоли солидные и гематологические, женский пол ассоциирован с повышенным риском второй



опухоли, терапия анти-ФНО повышает риск немеланомного рака кожи [9].

В исследовании, проведенном с 1991 по 2022 г. с участием 696 пациентов, у которых длительность ВЗК составляла шесть месяцев и более, опухолевые заболевания до диагностики ВЗК выявлены у 8 (1,1%), после диагностики ВЗК – у 13 (1,86%) пациентов. Основным фактором риска развития опухолей – возраст, достоверной зависимости от проводимой терапии не установлено [10].

Согласно результатам исследования, включавшего 1480 пациентов (129 из них были лица старше 60 лет, остальные в возрасте 18–59 лет; период наблюдения – январь 1998 г. – декабрь 2020 г., медиана наблюдения – 4,8 года), возраст является фактором риска развития опухолей (отношение шансов 26,9–9,51), в основном частота колоректального рака увеличивалась с возрастом старше 60 лет. Среди экстраинтестинальных опухолей чаще встречались гематологические опухоли и опухоли мочевыводящих путей (рак почки и мочевого пузыря). Показано, что пациенты старшей возрастной группы имели более короткую длительность болезни до выявления опухоли, короче период приема иммунодепрессантов, меньше внекишечных проявлений и выше риск канцер-ассоциированной смертности [11].

Предложена классификация коморбидности ВЗК и рака – опухолей, связанных с иммуносупрессией, – лимфомы, меланомы, немеланомного рака кожи, рака мочевыводящих путей и шейки матки, а также опухолей, связанных с воспалением, – колоректального рака, лимфомы тонкой кишки, анальной карциномы, холангиокарциномы [12].

В представленном клиническом случае выбор устекинумаба сделан на основании следующих аргументов:

1) устекинумаб (ингибитор регуляторных цитокинов интерлейкинов 12 и 23) обладает уникальным балансом системной эффективности и благоприятным профилем безопасности. В настоящее время устекинумаб рекомендован в качестве терапии первой и второй линии у пациентов с ЯК и демонстрирует высокую эффективность независимо от линии терапии. В рамках исследования UNIFI уже на второй неделе (самом раннем из запланированных визитов исследования) и на каждом последующем визите у большей доли пациентов, получавших устекинумаб, отсутствовали рек-

тальные кровотечения либо нормализовалась частота дефекаций по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [13];

2) клинического ответа в виде снижения оценки по шкале Мейо от исходного уровня на момент индукции (частота стула, ректальное кровотечение, результаты гибкой проктосигмоидоскопии и общая оценка врачом) на $\geq 30\%$ и ≥ 3 баллов в сочетании со снижением оценки по подшкале кровотечения на ≥ 1 от исходного уровня на момент индукции либо оценки по подшкале ректального кровотечения 0 или 1 достигли 77,6% от общего числа пациентов на восьмой и 16-й неделях терапии [14];

3) в исследовании UNIFI впервые в качестве вторичной конечной точки, в отличие от других клинических исследований, изучали достижение гистологической ремиссии на фоне терапии устекинумабом. Было показано, что достижение гистологической ремиссии у пациентов с ЯК в индукционном периоде при назначении устекинумаба ассоциировано с лучшими результатами на 44-й неделе терапии [15]. Долгосрочная устойчивая клиническая ремиссия на 92-й неделе терапии достижима у 78,7–83% пациентов с ЯК [16];

4) профиль безопасности устекинумаба у пациентов с ЯК оставался благоприятным на протяжении трех лет наблюдения – при риске развития всех опухолей в группе плацебо 0,47 (0,06; 1,70) риск развития рака в группе терапии устекинумабом в режиме 90 мг подкожно один раз в 12 недель 0,87 (0,18; 2,55) и в группе терапии устекинумабом в режиме 90 мг подкожно один раз в восемь недель 0,64 (0,23; 1,39) [17];

5) частота злокачественных новообразований, включая немеланомный рак кожи, зарегистрированных на протяжении пяти лет наблюдения у бионаивных пациентов с ВЗК, была сопоставима с группой плацебо [18].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день устекинумаб является эффективным препаратом для лечения больных с ЯК как в первой линии терапии, так и во всех последующих линиях терапии с сохранением эффективности, а также безопасным препаратом, в том числе в отношении пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе. ☉

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Игнатьева В.И., Авксентьева М.В., Омельяновский В.В., Деркач Е.В. Социально-экономическое бремя воспалительных заболеваний кишечника в Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2020; 23 (2): 19–25.
2. Клинические рекомендации. Язвенный колит. 2020 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/193_1.



3. Colombel J.-F., Narula N., Peyrin-Biroulet L. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017; 152 (2): 351–361.
4. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О. и др. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28 (3): 54–62.
5. Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O., et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: current management. *J. Crohns Colitis*. 2010; 4 (1): 28–62.
6. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018; 46 (5): 445–463.
7. Маев И.В., Андреев Д.Н. Таргетная терапия воспалительных заболеваний кишечника: реалии и перспективы. *Медицинский совет*. 2018; 6: 114–118.
8. Jovani M., Danese S. Vedolizumab for the treatment of IBD: a selective therapeutic approach targeting pathogenic a4b7 cells. *Curr. Drug Targets*. 2013; 14 (12): 1433–1443.
9. Shani U., Klang E., Ungar B., et al. Inflammatory bowel disease and malignancy – the outcome of patients with malignancy diagnosed before IBD diagnosis or IBD-targeted therapy P515 inflammatory bowel disease and malignancy – the outcome of patients with malignancy diagnosed before IBD diagnosis or IBD-targeted therapy. *J. Crohns Colitis*. 2022; 16 (1): i472–i472.
10. Istemihan Z., Çavuş B., Bardak A.E., et al. P316 inflammatory bowel disease and malignancy: what are the predictors of malignancy in inflammatory bowel disease? *J. Crohns Colitis*. 2023; 17 (1): i456–i457.
11. Wang Z., Zhang H., Yang H., et al. The incidence rate and risk factors of malignancy in elderly-onset inflammatory bowel disease: a Chinese cohort study from 1998 to 2020. *Front. Oncol*. 2021; 11: 788980.
12. Greuter T., Vavricka S., König A.O., et al. Malignancies in inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2020; 101 (1): 136–145.
13. Sands B.E., Abreu M., Baker T., Marano C. Early improvement after intravenous ustekinumab induction in patients with ulcerative colitis: results from the UNIFI induction trial: 689. *Am. J. Gastroenterol*. 2019; 114: S404.
14. Danese S., Sandborn W.J., Panaccione R., et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med*. 2019; 381: 1201–1214.
15. Vermeire S., et al. ... *EMJ Gastroenterol*. 2020; 9 (2): 2–8.
16. Sands B.E. Medication use and comorbidities among elderly as compared to younger patients with inflammatory bowel disease in the TARGET-IBD cohort. 15th Congress of ECCO; 12–15 Feb 2020; Vienna, Austria. Abstr. P565.
17. Abreu M.T. Normalisation of biomarkers and improvement in clinical outcomes in patients with Crohn's disease treated with risankizumab in the phase 3 ADVANCE, MOTIVATE, and FORTIFY studies. 16th Congress of ECCO; July 8–10, 2021. Abstr. DOP83.
18. Danese S. Early modification of inflammatory burden through treatment with vedolizumab or adalimumab is predictive of long-term treatment success in patients with Ulcerative Colitis from the VARSITY Study. 17th Congress of ECCO; February 16–19; 2022. Abstr. P457.

Difficulties in Treating a Patient with Inflammatory Bowel Disease

O.Yu. Barysheva, PhD, Prof.^{1,2}, K.E. Egorova², A.M. Golubeva², T.V. Kuprina^{1,2}, N.N. Vezikova, PhD, Prof.¹, I.M. Marusenko, PhD, Prof.¹, T.V. Varlamova, PhD¹, D.D. Varlamova¹

¹ Petrozavodsk State University

² V.A. Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk

Contact person: Olga Yu. Barysheva, hosptherapy@mail.ru

Inflammatory bowel diseases (IBD) belong to nosologies, adequate treatment of which makes it possible to achieve clinical and endoscopic remission of diseases. Currently, numerous studies have been conducted confirming the effectiveness of genetically engineered biological drugs (GEBD) in ulcerative colitis and Crohn's disease in adult patients and in children. However, GEBDs are not always effective, there is the primary inefficiency, and due to the formation of neutralizing antibodies, secondary inefficiency may develop, as well as drug intolerance. There is a question of choosing a GEBD for a particular patient. The article presents the clinical case of a young patient with ulcerative colitis and breast cancer, discusses the features of the course and approaches to the treatment of ulcerative colitis, as well as the choice of GEBD, the comorbidity of IBD and oncological diseases.

Keywords: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, breast cancer, treatment, ustekinumab

СТЕЛАРА® – баланс эффективности системного биологического препарата и безопасности как у селективного

Скорость наступления эффекта

Уменьшение боли в животе и частоты дефекаций **уже на 1-й неделе** терапии препаратом Стелара® у пациентов с болезнью Крона¹ и **уменьшение частоты дефекаций на 1-й неделе** терапии при язвенном колите^{2,3}

Долгосрочная клиническая ремиссия

3 из 4 пациентов на терапии препаратом Стелара® **сохраняют ремиссию** в течение не менее 3 лет при болезни Крона⁴ и в течение не менее 2 лет при язвенном колите⁵

Благоприятный профиль безопасности

Профиль **безопасности** устекинумаба в отношении риска возникновения инфекций, в том числе туберкулёза, и малигнизации **сопоставим с плацебо** и препаратами селективного механизма действия^{6,8}

Самая высокая выживаемость терапии

Стелара® демонстрирует **самую высокую выживаемость терапии** по сравнению с другими ГИБП при болезни Крона в любой линии – **75%** пациентов за 2 года наблюдения остаются на терапии⁷

Препарат Стелара® входит в российские и международные клинические рекомендации для терапии 1-й и 2-й линий БК и ЯК⁹⁻¹²



Janssen
Medical Cloud™

Приглашаем Вас посетить онлайн-ресурс для профессионального развития специалистов сферы здравоохранения
www.JanssenMedicalCloud.ru

БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит, ГИБП – генно-инженерный биологический препарат.

1. Sandborn W.J., et al. 2017 WCOG Poster Abstract P2145 (v1.0). 2. Sands B.E., et al. Данные представлены на UEGW 2019, г. Барселона, Испания (постерная презентация P1089). 3. Sands B.E., et al. Early Improvement After Intravenous Ustekinumab Induction in Patients With Ulcerative Colitis: Results From the UNIFI Induction Trial. 689. The American Journal of Gastroenterology October 2019; 114: S404. DOI: 10.14309/01.ajg.00059229.98724.2d. 4. Hanauer S., et al. IM-UNITI: 3 Year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. J. Crohns Colitis. 2019 Jun. 3; pii: jz110. DOI: 10.1093/ecco-icc/jz110. Epub ahead of print. 5. Sands B., et al. EFFICACY OF USTEKINUMAB FOR ULCERATIVE COLITIS IN BIOLOGIC NA VE, BIOLOGIC NON-FAILURE, AND BIOLOGIC FAILURE POPULATIONS THROUGH 2 YEARS: UNIFI LONG-TERM EXTENSION. Tu1885 Gastroenterology. 158 (6): S-1203-S-1204. DOI: 10.1016/S0016-5085(20)33672-6. Adapted from Panaccione, et al. Aliment. Pharmacol. Ther. 2020; Epub. 21 OCT. DOI: 10.1111/apt.16119. 7. Ko Y., et al. Presentation at ECCO 2020; P061. 8. Lasa J.S., Oliveira P.A., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2022. Feb; 7 (2): 161-170. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00377-0. Epub. 2021 Nov. 29. PMID: 34856198. 9. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых / МЗ РФ, 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176_1 (дата обращения: 06.11.2021). 10. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенного колита у взрослых / МЗ РФ, 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/193_1 (дата обращения: 06.11.2021). 11. Torres J., Bonovas S., Doherty G., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J. Crohns Colitis. 2020. Jan. 1; 14 (1): 4-22. DOI: 10.1093/ecco-icc/jz180. PMID: 31711158. 12. Raine T., Bonovas S., Bursich J., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. Journal of Crohns Colitis. January 2022. Vol. 16, Issue 1. P 2-17. URL: <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jz1878>.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА®, ЛП-001104, ЛСР-006465/09

ции по применению. Регистрационный номер – ЛП-001104, ЛСР-006465/09. Торговое наименование препарата – Стелара®. Международное непатентованное наименование – устекинумаб. Лекарственная форма – раствор для подкожного введения. Показания к применению. **Блуждающий псориаз.** Препарат Стелара® показан для лечения блуждающего псориаза средней или тяжелой степени у взрослых пациентов при отсутствии ответа или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии, в том числе ciclosporina, метотрексата или ПУВА-терапии (псорален и ультрафиолет А). **Блуждающий псориаз у детей.** Препарат Стелара® показан для лечения блуждающего псориаза средней или тяжелой степени у детей и подростков в возрасте от 6 лет и старше при отсутствии адекватного ответа или непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. **Псориазический артрит.** Лечение взрослых пациентов с активным псориазическим артритом (PsA) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом при отсутствии адекватного ответа на предыдущую стандартную терапию. **Псориазический артрит у детей.** Лечение детей в возрасте 5 лет и старше с активным ювенильным псориазическим артритом. Препарат Стелара® может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. **Болезнь Крона.** Лечение взрослых пациентов с активной болезнью Крона средней или тяжелой степени с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной терапии или терапии ингибиторами ФНО, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии. **Язвенный колит.** Лечение взрослых пациентов с активным язвенным колитом умеренной и тяжелой степени с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной или биологической терапии, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 6 лет (по показанию «Блуждающий псориаз»), до 5 лет (по показанию «Псориазический артрит»), до 18 лет (по показанию «Болезнь Крона» и «Язвенный колит»); беременность и период грудного вскармливания; серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез; злокачественные новообразования. **С осторожностью.** Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные опухоли в анамнезе, пожилой возраст (≥65 лет). **Способ применения и дозы.** Препарат Стелара® – раствор для подкожного введения – предназначен для подкожных инъекций. **Взрослые пациенты. Блуждающий псориаз.** Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. Коррекция дозы. Пациентам, у которых клиническая эффективность препарата при применении каждые 12 недель выражена недостаточно, следует увеличить дозу препарата до 90 мг каждые 12 недель. В случае если такой режим дозирования неэффективен, дозу препарата 90 мг следует вводить каждые 8 недель. Возобновление лечения. Было показано, что возобновление терапии по схеме: вторая инъекция через 4 недели спустя после первого применения, а затем каждые 12 недель, является эффективной и безопасной. **Псориазический артрит.** Рекомендованная доза: 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. Коррекция дозы. Пациентам, у которых клиническая эффективность препарата при применении каждые 12 недель выражена недостаточно, следует увеличить дозу препарата до 90 мг каждые 12 недель. В случае если такой режим дозирования неэффективен, дозу препарата 90 мг следует вводить каждые 8 недель. Возобновление лечения. Было показано, что возобновление терапии по схеме: вторая инъекция через 4 недели спустя после первого применения, а затем каждые 12 недель, является эффективной и безопасной. **Псориазический артрит.** Рекомендованная доза: 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. Коррекция дозы. Пациентам, у которых клиническая эффективность препарата при применении каждые 12 недель выражена недостаточно, следует увеличить дозу препарата до 90 мг каждые 12 недель. В случае если такой режим дозирования неэффективен, дозу препарата 90 мг следует вводить каждые 8 недель. Возобновление лечения. Было показано, что возобновление терапии по схеме: вторая инъекция через 4 недели спустя после первого применения, а затем каждые 12 недель, является эффективной и безопасной. **Болезнь Крона и язвенный колит.** Пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом рекомендовано однократное, индукционное введение препарата Стелара® – концентрат для приготовления раствора для инфузий – в дозе, рассчитанной на основании массы тела, с последующим подкожным введением дозы 90 мг через 8 недель (первое подкожное введение) и 1 раз каждые 12 недель в дальнейшем. Подробная информация о внутривенном введении препарата Стелара® указана в инструкции по медицинскому применению препарата Стелара®, концентрат для приготовления раствора для инфузий. Пациенты, у которых через 8 недель после первого подкожного введения не удалось получить достаточный ответ, в это время могут получить вторую подкожную инъекцию. У пациентов с потерей ответа при введении 1 раз в 12 недель положительный результат может быть получен при увеличении частоты введения до 1 раза в 8 недель. В дальнейшем препарат пациентам можно вводить 1 раз в 8 недель или 1 раз в 12 недель, в зависимости от клинической ситуации. При прерывании терапии болезни Крона или язвенного колита возобновление ее посредством подкожных инъекций каждые 8 недель является безопасным и эффективным.

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СФЕРЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

000 «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактный телефон: (495) 755-83-57, эл. почта: drugsafety@its.jnj.com.

Дети (6 лет и старше). Блуждающий псориаз. Рекомендованная доза зависит от массы тела пациента. При массе тела менее 60 кг рекомендованная доза составляет 0,75 мг/кг, от 60 кг до 100 кг – 45 мг, при массе тела более 100 кг – 90 мг. Для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг используется следующая формула: масса тела (кг) × 0,0083 (мл/кг). Рассчитанный объем препарата округляется до сотой доли мл (0,01 мл). Инъекция осуществляется градуированным шприцем вместимостью 1 мл. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. Детям препарат применяется в условиях стационара. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. **Дети (6 лет и старше). Псориазический артрит.** Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с массой тела менее 60 кг составляет 0,75 мг/кг. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с массой тела 60 кг и более составляет 45 мг. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с сопутствующим блуждающим псориазом средней или тяжелой степени и массой тела более 100 кг составляет 90 мг. Детям препарат применяется в условиях стационара. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. **Побочное действие.** Инфекции и инвазии (инфекции верхних дыхательных путей, носоглоточный синусит, воспаленная подкожная жировая клетчатка, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции), нарушения со стороны психики (депрессия), нарушения со стороны нервной системы (головкружение, головная боль), нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (ордифарингеальная боль, заложенность носа), нарушения со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота), нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (буллы, анне), нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани (боль в спине, малярия, артралгия), общие нарушения и реакции в месте введения препарата (усталость, зрительная боль в месте введения, боль в месте введения, реакции в месте введения (в том числе кровотечение, гематома, уплотнение, припухлость и зуд), астеня). **Постгравидационные сообщения.** Нарушения со стороны иммунной системы (реакции гиперчувствительности (в том числе сыпь, крапивница), серьезные реакции гиперчувствительности (в том числе анафилактика и ангионевротический отек), инфекции и инвазии (инфекции нижних отделов дыхательных путей), нарушения со стороны нервной системы (паралич лицевого нерва), нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония, организуемая пневмония), нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (пузырчатка, герпес, шелушение кожи, эритематозная сыпь, экфолиативный дерматит, лейкоцитокластический васкулит). **Особые указания.** **Инфекция.** Препарат Стелара® является селективным иммунодепрессантом, и потенциально может увеличивать риск возникновения инфекции и реактивации латентных инфекций. В ходе клинических исследований у пациентов, получавших препарат Стелара®, наблюдалась локальная или системная реактивация серьезных бактериальных и вирусных инфекций. Препарат Стелара® не следует применять у пациентов с клинически значимой активной инфекцией. Следует с осторожностью применять препарат Стелара® у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. **Злокачественные новообразования.** Препараты иммунодепрессанты могут способствовать увеличению риска развития злокачественных новообразований. У некоторых пациентов, получавших препарат Стелара® в рамках клинических исследований, наблюдалось развитие кожных и нежных злокачественных новообразований. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Стелара® пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе, а также при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом Стелара® у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. **Реакции гиперчувствительности.** В ходе пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и ангионевротический отек. **Вакцинация.** Не рекомендуется применять живые вирусные или живые бактериальные вакцины одновременно с препаратом Стелара®. **Сопутствующая иммуносупрессивная терапия.** В исследовании у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом одновременное применение препарата Стелара® с иммунодепрессантами или с кортикостероидами не влияло на безопасность и эффективность препарата Стелара®. **Иммунотерпия.** Безопасность и эффективность применения препарата Стелара® у пациентов, прошедших иммунотерапию аллергических заболеваний, не установлены.

Дата выпуска: февраль, 2023 CP-347498

На правах рекламы

