



Тактика ведения пациентов с язвенным колитом, не ответивших на лечение анти-ФНО

В.И. Мордасова, Д.В. Копылова, к.м.н., Г.В. Добросоцких

Адрес для переписки: Валентина Ивановна Мордасова, mordasova1976@inbox.ru

Для цитирования: Мордасова В.И., Копылова Д.В., Добросоцких Г.В. Тактика ведения пациентов с язвенным колитом, не ответивших на лечение анти-ФНО // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 39. С. 80–86.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-39-80-86

Одной из важнейших проблем современной медицины является поиск эффективных методов лечения пациентов с язвенным колитом (ЯК). Включение в клиническую практику биологических препаратов способствует улучшению лечения умеренного и тяжелого ЯК, однако от 10 до 20% пациентов утрачивают ответ в течение года, что приводит к необходимости оптимизации дозы или перехода на другой препарат. Применение ингибиторов янус-киназ – нового класса таргетных синтетических препаратов для лечения активного язвенного колита позволяет получить быстрый клинический ответ при переходе с ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α). Выраженная клиническая эффективность обычно наблюдается через 2–8 недель после начала лечения.

Представлено клиническое наблюдение пациентки с язвенным колитом, не ответившей на лечение препаратом анти-ФНО. Отражены современные подходы к диагностике язвенного колита и тактике лечения, а также терапевтические возможности по преодолению вторичной неэффективности ингибиторов ФНО с помощью применения ингибиторов янус-киназ.

Ключевые слова: язвенный колит, голимумаб, тофацитиниб, Яквинус

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [1].

Как и болезнь Крона, ЯК является современной проблемой гастроэнтерологии. Это связано в первую очередь с отсутствием точной этиологии, существованием нескольких теорий развития заболевания, отсутствием однозначных критериев диагностики. Факторы, способствующие формированию воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки, многочисленны: генетическая предрасположенность, иммунные нарушения, сбой в функционировании кишечной микрофлоры [2], кишечная проницаемость, состояние гомеостаза и протективных свойств слизистой оболочки толстой кишки [3].

Согласно зарубежным данным, заболеваемость ЯК составляет от 0,6 до 24,3 на 100 тыс. человек, распространенность достигает 505 на 100 тыс. человек. Данные о распространенности ЯК в Российской Федерации ограничены. Распространенность ЯК выше в северных широтах и в западных регионах. Забо-

леваемость и распространенность ЯК в Азии ниже, однако в настоящее время наблюдается тенденция к их увеличению. Европеоиды страдают заболеванием чаще, чем представители негроидной и монголоидной рас. Первый пик заболеваемости отмечается между 20 и 30 годами жизни, второй – в возрасте 60–70 лет с приблизительно одинаковой частотой у мужчин и женщин [1].

Для клинической картины ЯК характерны [2]:

- хроническая диарея длительностью более шести недель (дифференциальный диагноз с инфекционной диареей);
- примесь слизи (у 50% больных) или крови (40%) в стуле;
- боль в животе (у 70% больных);
- частая продолжительная боль в правой подвздошной области;
- необъяснимая анемия;
- интоксикация;
- необъяснимая лихорадка;
- снижение массы тела (у 60% больных).



К наиболее частым внекишечным проявлениям, которые встречаются у 5–20% пациентов с ЯК, относят поражение суставов (моно- и полиартриты крупных суставов, артралгии, артропатии мелких суставов, сакроилеит), поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия), поражение глаз (увеит, иридоциклит, эписклерит). При наличии внекишечных проявлений необходима консультация специалистов: врача-ревматолога, врача-дерматовенеролога, врача-офтальмолога; а при наличии беременности обязательна консультация врача акушера-гинеколога [4].

Золотой стандарт диагностики ЯК отсутствует, диагноз устанавливается на основании сочетания данных анамнеза, анализа клинических симптомов заболевания, данных толстокишечной эндоскопии и гистологического исследования. Кроме указанных исследований, согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению язвенного колита от 2020 г. МЗ РФ [1], рекомендованы следующие обследования: магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с контрастированием кишечника, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, ирригоскопия с двойным контрастированием. В последние годы в клинической практике широко используются ультразвуковые методы исследования: трансабдоминальное ультразвуковое исследование толстой кишки, трансабдоминальное ультразвуковое исследование прямой кишки и анального канала. Дополнительными методами исследования при наличии показаний могут быть видеокапсульная эндоскопия, одно- или двухбаллонная энтероскопия [1]. Кроме вышеуказанных обязательных методов диагностики, в настоящее время широко используются и неинвазивные лабораторные методы, в частности определение фекального кальпротектина, который играет вспомогательную роль в выявлении заболевания и применяется с целью динамического наблюдения за течением ЯК и как метод контроля за эффективностью лечения.

Лечебная тактика при ЯК включает в себя назначение лекарственных препаратов, диетические ограничения, психосоциальную поддержку.

Основными целями лечения являются:

- быстрое купирование острых атак ЯК;
- достижение и поддержание бесстероидной ремиссии (прекращение приема глюкокортикостероидов (ГК) в течение 12 недель после начала терапии);
- предупреждение и устранение осложнений;
- своевременное назначение хирургического лечения при отсутствии терапевтического эффекта от проводимого лечения или при прогрессировании процесса, а также при развитии опасных для жизни пациента осложнений.

При составлении плана лечения ЯК необходимо учитывать:

- протяженность поражения толстой кишки;
- тяжесть текущей атаки;
- наличие внекишечных проявлений;
- наличие гормональной зависимости или резистентности;
- наличие и характер осложнений.

Лекарственные препараты, назначаемые пациентам с ЯК, условно подразделяют на несколько групп:

- 1) средства для индукции ремиссии: 5-аминосалициловая кислота (месалазин), системные ГК (преднизолон и метилпреднизолон), топические ГК (будесонид), иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат), антибиотики, биологические генно-инженерные лекарственные средства – моноклональные антитела к фактору некроза опухоли альфа (ФНО-α) (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб) и моноклональные антитела к интегрину альфа-4-бета-7 (ведолизумаб), действующие селективно только в желудочно-кишечном тракте. С 2018 г., кроме таргетных биологических препаратов, для индукции ремиссии при среднетяжелом и тяжелом ЯК также применяется таргетный синтетический препарат – ингибитор янус-киназ (тофацитиниб) [1];
- 2) средства для поддержания ремиссии (противоречивые средства): 5-аминосалициловая кислота, иммуносупрессоры, биологические генно-инженерные лекарственные средства или ингибитор янус-киназ [1];
- 3) вспомогательные лекарственные средства: препараты железа для коррекции анемии, препараты для инфузионной терапии с целью коррекции белково-электролитных нарушений, средства для профилактики остеопороза (препараты кальция) и др. [2].

При воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) к базисным препаратам относятся препараты 5-аминосалициловой кислоты и иммуносупрессоры. Базисные препараты, применяемые для лечения ВЗК, оказывают противовоспалительное и иммуносупрессивное действие, но они могут ингибировать как патологические, так и защитные реакции организма. В настоящее время доказано, что основой развития воспаления при ВЗК является дисбаланс между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами. При этом ключевую роль отводят ФНО-α [5, 6].

К препаратам, которые являются антителами к этому провоспалительному цитокину, относятся инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол. В настоящее время для лечения среднетяжелых и тяжелых атак ЯК применяется ведолизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с интегрин-альфа-4-бета-7 – белком клеточной мембраны, ответственным за миграцию лейкоцитов в слизистую оболочку кишечника. Включение в клиническую практику биологических препаратов, безусловно, приводит



к улучшению лечения умеренного и тяжелого ЯК, однако от 10 до 20% пациентов утрачивают ответ в течение года, что приводит к необходимости оптимизации дозы или перехода на другой препарат [7]. Это послужило мощным стимулом к изучению новых подходов к фармакотерапии ЯК.

В течение последнего десятилетия была разработана новая группа селективных иммуносупрессоров, применяемых при различных аутоиммунных заболеваниях. Они представляют собой низкомолекулярные химически синтезированные препараты, ингибирующие внутриклеточные сигнальные молекулы янус-киназы (JAK). Углубление знаний об иммунопатогенезе иммуновоспалительных заболеваний (ИМЗ) и роли JAK в регуляции иммунного ответа и воспаления стимулировало разработку новых ингибиторов JAK и расширение показаний для их назначения при ревматических и неревматических ИМЗ. Иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства ингибиторов JAK на молекулярном уровне связаны с одновременной модуляцией эффектов широкого спектра важных провоспалительных цитокинов, а не только отдельных цитокинов, что характерно для большинства генно-инженерных биологических препаратов.

Первым ингибитором янус-киназ является тофацитиниб, который был одобрен для лечения ревматоидного артрита в 2012 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США), а в 2017 г. – Европейским агентством по лекарственным средствам. С 2018 г. показания для тофацитиниба были расширены: он также зарегистрирован для назначения при псориатическом артрите и ЯК в РФ, ЕС, США и других странах мира. Тофацитиниб (Яквинус) в первую очередь ингибирует JAK3 и JAK1 и в меньшей степени – JAK2 и TYK2. Он избирательно и обратимо связывается с участком связывания аденозинтрифосфата в янус-киназе. Этот механизм блокирует передачу сигнала от рецепторов клеток к их ядру для многих важных интерлейкинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-15 и IL-21) и интерферонов I и II типов, тем самым модулируя воспалительные и иммунные реакции [8, 9]. Несмотря на то что препарат принимается внутрь, клинический ответ регистрируется уже в течение первой недели применения. Выраженная клиническая эффективность обычно наблюдается через 2–8 недель после начала лечения.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 50 лет, инвалид третьей группы. Впервые обратилась за медицинской помощью в кабинет ВЗК Областного гастроэнтерологического центра (ОГЭЦ) БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» в августе 2015 г. с жалобами на жидкий стул до шести раз в сутки со слизью и прожилками крови, боли в средних и нижних отделах живота в основном в ночное время, в связи с чем у пациентки нарушился сон и, как следствие, наблюдалась слабость, снижение работоспособности. Из

анамнеза: за последние шесть месяцев за пределы РФ не выезжала, антибиотики и нестероидные противовоспалительные препараты не принимала, вредных привычек не имеет, семейный анамнез не отягощен. Пациентка осмотрена гастроэнтерологом и колопроктологом. При объективном осмотре: состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, тургор удовлетворительный. Питания удовлетворительного (рост 164 см, вес 65 кг). Костно-мышечная система без особенностей. Периферические лимфоузлы не увеличены. Со стороны органов кровообращения и органов дыхания патологии не выявлено. Осмотр органов пищеварения: язык влажный, слегка обложен белым налетом. Живот правильной формы, участвует в дыхании, аускультативно – перистальтика удовлетворительная, при пальпации отмечалась болезненность по ходу толстой кишки. Печень, селезенка не увеличены. Пациентке назначено общеклиническое, биохимическое, ультразвуковое и эндоскопическое исследования согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению язвенного колита [1]. В результате исследования было выявлено увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – 22 мм/ч, уровня С-реактивного белка – 12,4 мг/л, фекального кальпротектина – 120 мкг/г. Ультразвуковое исследование толстой кишки: слепая кишка, восходящая ободочная, поперечно-ободочная кишка – стенка утолщена до 2 мм, структура сохранена, прослеживается, гаустрация сохранена. Нисходящая ободочная кишка: стенка утолщена до 3 мм, структура сохранена, прослеживается, гаустрация сглажена, высота гаустр – до 1 мм. Сигмовидная кишка: стенка утолщена до 3,5 мм, структура сохранена, прослеживается, гаустрация сглажена, высота гаустр – до 1 мм. Заключение: УЗ-признаки диффузных изменений стенки нисходящей ободочной и сигмовидной кишки воспалительного генеза (рис. 1). Толстокишечная эндоскопия: выраженный колит, вероятно ЯК. Сфинктерит. Патолого-гистологическое заключение: хронический неспецифический высокоактивный эрозивный колит-проктит, без признаков опухолевого роста. В результате проведенного комплексного обследования, консультаций гастроэнтеролога и колопроктолога был поставлен диагноз: язвенный колит, впервые выявленный, левостороннее поражение, активность по Truelove и Witts 1–2 (рис. 2).

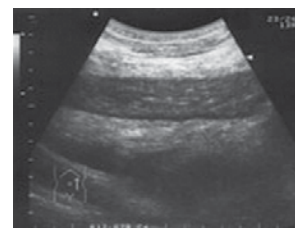


Рис. 1. УЗ-признаки обострения ЯК: утолщение стенок



Рис. 2. Эндофото (колоноскопия). Эрозии и язвенные дефекты, фибриновые наложения



Пациентка была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение. Назначена комбинированная базисная терапия: месалазин (Салофальк) 3 г/сут и пена (Салофальк) 2 г/сут. Через две недели состояние пациентки улучшилось: уменьшилась частота стула до двух раз в сутки без примесей слизи и крови; снизились показатели уровня С-реактивного белка до 7,8 мг/л, фекального кальпротектина до 76 мкг/г, СОЭ до 17 мм/ч. Пациентка выписана из стационара для продолжения лечения в амбулаторных условиях. Было рекомендовано продолжить прием комбинированной терапии в течение восьми недель с последующей консультацией в кабинете ВЗК Областного гастроэнтерологического центра для оценки результатов лечения. Однако в указанные сроки пациентка на прием не явилась.

В июне 2016 г. самочувствие пациентки ухудшилось: частота стула увеличилась до 10 раз в сутки, в кале появились слизь и прожилки крови, боли в животе, боли в суставах. Пациентка обратилась за медицинской помощью в ОГЭЦ. Было выяснено, что пациентка отметила улучшение самочувствия после восьминедельного курса лечения и далее самостоятельно прекратила прием препаратов. В связи с наличием рецидива ЯК пациентка была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение для проведения комплексного обследования. В лабораторных исследованиях было выявлено: лейкоцитоз – $12,52 \times 10^9/\text{л}$; анемия – уровень гемоглобина 96 г/л; увеличение СОЭ – 48 мм/ч, С-реактивного белка – 32,4 мг/л, фекального кальпротектина – до 243 мкг/г. Результаты ультразвукового, эндоскопического и патоморфологического исследований подтвердили наличие ЯК: левостороннее поражение, среднетяжелое течение. Пациентке назначено лечение: преднизолон 60 мг/сут, антибактериальная терапия, азатиоприн 100 мг/сут, месалазин 3 г/сут, пена Салофальк 2 г/сут. Через 10 дней отмечена положительная динамика: уменьшились клинические проявления, улучшились лабораторные показатели: число лейкоцитов в пределах нормальных значений, уровень гемоглобина – 115 г/л, СОЭ – 24 мм/ч, С-реактивный белок – 12,2 мг/л, фекальный кальпротектин – 105 мкг/г. Пациентка выписана для продолжения лечения в амбулаторных условиях, был предложен график посещения гастроэнтеролога и колопроктолога кабинета ВЗК ОГЭЦ. Но в связи с несоблюдением графика посещения специалистов ОГЭЦ пациенткой, а также самостоятельной отменой преднизолона через два месяца симптомы заболевания рецидивировали. При ухудшении состояния пациентка принимала преднизолон разово. В связи с нестабильным течением ЯК, которое проявлялось частыми рецидивами в виде увеличения частоты стула, повышением температуры, неинтенсивными болями в животе и суставах, пациентке потребовалась неоднократная (август 2017 г.; ноябрь 2017 г.; июль

2018 г.) госпитализация в гастроэнтерологическое отделение Воронежской областной клинической больницы № 1. В 2019 г. в связи с неэффективностью проводимой терапии пациентка была направлена в Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) колопроктологии им. А.Н. Рыжих, где находилась на стационарном лечении с 08.04.2019 по 26.04.2019. По результатам колоноскопии от 12.04.2019: эндоскопическая картина ЯК, тотальная форма, минимальная активность в сигмовидной и прямой кишке. УЗИ от 10.04.2019: УЗ-признаки ЯК, левостороннее поражение, незначительная активность воспалительного процесса в сигмовидной и прямой кишке. Пневматизированная, расширенная в правых отделах ободочная кишка. Диффузные изменения паренхимы печени. Деформация желчного пузыря. УЗ-признаки хронического панкреатита. Миома матки. Кистозно измененный левый яичник. УЗ-признаки спаечного процесса в полости малого таза. КТ-энтерография от 24.04.2019: КТ-картина более характерна для ЯК, левостороннее поражение, с активностью процесса в прямой кишке. Киста левого яичника. В связи с наличием гормональной зависимости пациентке по жизненным показаниям было рекомендовано проведение биологической терапии препаратом голимумаб (Симпони). В НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих проведен курс индукционной терапии. Рекомендована поддерживающая терапия по месту жительства: введение каждые четыре недели по 50 мг п/к. По окончании индукционного курса состояние пациентки улучшилось, лабораторные показатели воспаления – в пределах нормальных значений. В октябре 2019 г. на фоне проводимой терапии препаратом голимумаб (Симпони) (после шести введений) состояние пациентки снова ухудшилось: увеличилась частота стула до 15 раз с кровью, отмечалось повышение температуры и боли в суставах. Пациентка госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение Воронежской областной клинической больницы № 1. Обострение ЯК сопровождалось повышением уровня лейкоцитов ($11,1 \times 10^9/\text{л}$), увеличением СОЭ – 25 мм/ч, повышением уровня С-реактивного белка до 76 мг/л, фекального кальпротектина – до 345 мкг/г. Назначена терапия: преднизолон в дозе 60 мг/сут, антибактериальная терапия, азатиоприн 100 мг/сут. На фоне проводимой терапии состояние пациентки улучшилось, рекомендовано продолжить прием преднизолона, азатиоприна и введение препарата голимумаб. После окончания терапии преднизолоном у пациентки вновь наблюдался рецидив заболевания, который проявлялся в увеличении частоты стула до шести-семи раз в сутки с кровью, болью в животе, ложными позывами. Пациентка повторно была направлена в НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих, где находилась на лечении с 12.02.2020 по 18.02.2020. При выписке рекомендовано продолжить терапию препаратом голимумаб



Таблица 1. Динамика клинических проявлений и лабораторных показателей активности ЯК на фоне терапии препаратом голимумаб (основано на критериях Truelove и Witts с добавлением показателей)

Признак/показатель	Значение до лечения	Значение после проведенного индукционного курса	Значение через шесть месяцев от начала лечения
Частота стула в сутки	6	2	15
Примеси слизи и крови	Есть	Нет	Есть
Температура	38 °С	Норма	37,8 °С
Лейкоциты	$11,0 \times 10^9$	Норма	$11,3 \times 10^9$
Гемоглобин	95 г/л	Норма	Норма
Тромбоциты	456×10^9	Норма	409×10^9
СОЭ	32 мм/ч	Норма	25 мм/ч
С-реактивный белок	18,4 ед/л	Норма	76,8 ед/л
Фибриноген	4,8 г/л	Норма	4,7 г/л
Фекальный кальпротектин	248 мкг/г	Норма	345 мкг/г

(Симпони). Продолжение лечения не обеспечило ремиссии: частота стула пять-шесть раз в сутки с примесью слизи и крови, ложные позывы к дефекации четыре-пять раз в сутки, снижение веса за 1,5 месяца на 4 кг, боли в суставах. Проведено эндоскопическое исследование толстой кишки: сигмовидная кишка – слизистая гиперемирована, отечная, с налетом фибрина, контактно легко ранима. Сосудистый рисунок отсутствует. Подобная эндоскопическая картина прослеживалась и в прямой кишке. Морфологическое исследование слизистой прямой и сигмовидной кишки: кусочки слизистой толстой кишки с изъязвлением, грануляциями, деформированными криптами, эпителий с укрупненными ядрами, интраэпителиальными нейтрофилами, крипт-абсцессы, в строме диффузная лимфоплазмодитарная инфильтрация с примесью эозинофилов, нейтрофилов, полиповидный кусочек с удлиненными, деформированными криптами. Заключение: морфологическая картина соответствует ЯК высокой активности, с изъязвлением, псевдополипом, грануляциями.

В связи с отсутствием ремиссии ЯК в октябре 2020 г. проведена консультация в системе видеоконференцсвязи со специалистами НМИЦ колопроктологии. С учетом неоднократных рецидивов ЯК рекомендован перевод пациентки на терапию таргетным синтетическим препаратом тофацитиниб (Яквинус). В декабре 2020 г. пациентке начат индукционный курс тофацитинибом: 20 мг/сут в течение восьми недель. Переносимость индукционного курса новым препаратом была хорошей. Через две недели от начала терапии тофацитинибом состояние улучшилось: уменьшилась частота стула до четырех раз в сутки без слизи и крови, отсутствовали ложные позывы, значительно уменьшилась частота и интенсивность болей в животе. По окончании индукционного курса пациентка жалоб не предъявляла: частота стула один-два раза в сутки без слизи и крови, отсутствовали тенезмы и боли, пациентка прибавила в весе. Контрольное УЗИ: нормальная стенка толстой кишки, без признаков воспаления (рис. 3). Результаты контрольной колоноскопии показали отсутствие признаков воспаления (рис. 4).

Таблица 2. Динамика клинических проявлений и лабораторных показателей активности ЯК на фоне терапии препаратом тофацитиниб (основано на критериях Truelove и Witts с добавлением показателей)

Признак/показатель	Значение до лечения	Значение после проведенного индукционного курса	Значение через шесть месяцев от начала лечения
Частота стула в сутки	12	1–2	1–2
Примеси слизи и крови	Есть	Нет	Нет
Температура	37,5 °С	Норма	Норма
Лейкоциты	$12,0 \times 10^9$	Норма	Норма
Гемоглобин	105 г/л	Норма	Норма
Тромбоциты	423×10^9	Норма	Норма
СОЭ	35 мм/ч	Норма	Норма
С-реактивный белок	48,4 ед/л	Норма	Норма
Фибриноген	4,9 г/л	Норма	Норма
Фекальный кальпротектин	348 мкг/г	Норма	Норма

ЯКВИНУС® одобрен для терапии умеренного и тяжелого ЯК¹

Первый и единственный
пероральный JAK-ингибитор,
одобренный для ЯК

БЫСТРЫЙ И УСТОЙЧИВЫЙ ЭФФЕКТ

В случае, когда терапия препаратами группы 5-АСК* и кортикостероидами, иммуномодуляторами недостаточна для пациентов с ЯК, Вы можете назначить Яквинус®¹

В случае неэффективности биологической терапии оптимальной терапевтической опцией для Вашего пациента может быть препарат Яквинус®¹

ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ КАЧЕСТВА ПРЕПАРАТА ЯКВИНУС

- Быстрая индукция и стабильное поддержание ремиссии при пероральной терапии³
- Уменьшает ректальное кровотечение и частоту стула через 3 дня²
- Устойчивая бестероидная ремиссия³
- Высокий профиль безопасности в ЯК, сопоставимый с другими показаниями³
- >260,000 пациентов, принимавших препарат по всем показаниям во всем мире⁴

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЯКВИНУС®

Международное непатентованное наименование: Тофацитиниб. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** 1 таблетка содержит действующее вещество: тофацитиниб 510 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** селективные иммунодепрессанты. **Код АТХ: L04AA29.** **Фармакологические свойства.** Тофацитиниб представляет собой мощный, селективный ингибитор семейства янус-киназы, обладающий высокой селективностью в отношении протина киназы человека. По результатам исследования киназы тофацитиниб ингибирует янус-киназы 1, 2, 3 и в меньшей степени – тирозин-киназу-2. В тех клетках, где янус-киназы передают сигнал парам, тофацитиниб предпочтительно ингибирует передачу сигнала гетеродимерных рецепторов, связанных с янус-киназой-3 или янус-киназой-1, обладающей функциональной селективностью в отношении рецепторов, которые передают сигналы через пары янус-киназы-2. Ингибирование янус-киназы-2 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих гема-цети, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ-2, -4, -7, -9, -15 и -21. Эти цитокины выполняют интегрирующую роль в процессах активации лимфоцитов, их пролиферации, функционирования и торможения передачи сигнала, что приводит к модулированию разнообразных аспектов иммунного ответа. **Показания и применение.** Ремиссионный артрит. Яквинус показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). **Посрлительный артрит.** Яквинус показан для лечения взрослых пациентов с активным периферическим артритом с неадекватным ответом на один или несколько БПВП. **Анкилозирующий спондилоартрит.** Яквинус показан для лечения взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом (АС) с неадекватным ответом на традиционную терапию. **Ближний псориаз.** Яквинус показан для лечения взрослых с хроническим ближним псориазом умеренной или тяжелой степени тяжести, когда показана системная терапия или фототерапия. **Язвенный колит.** Яквинус показан для индукционной и поддерживающей терапии взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью кортикостероидов, азатиоприна (АЗТ), 6-меркаптопурина (6-МП) или ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО). **Полликулярный оокулит.** Яквинус показан для лечения активного полликулярного оокулитического артрита (ПЮА) у пациентов в возрасте 2 лет и старше. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тофацитинибу или к любому другому компоненту препарата; тяжелое нарушение функции печени; инфицирование вирусом гепатита В или С (наличие серологических маркеров HBV и HCV инфекции); клиренс креатинина менее 40 мл/мин; одновременное применение живых вакцин; следует избегать одновременного применения препарата Яквинус с такими препаратами, как ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкинов (ИЛ-1R, ИЛ-6R), моноклональные анти-CD20 антитела, антагонисты ИЛ-17, антагонисты ИЛ-12/ИЛ-23, антигистамины, селективные н-холинэргические модуляторы, а также мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риска развития инфекции, активной инфекции, включая локальные; беременность; период грудного вскармливания; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались); для исключения пациентов с полиартериальным системным васкулитом; артритом. **Тофацитиниб 10 мг два раза в сутки противопоказан пациентам, у которых есть одно или несколько из следующих состояний:** Использование комбинированных гормональных контрацептивов или заместительной гормональной терапии. Сердечная недостаточность. Венозная тромбоэмболия в анамнезе, а именно тромбоэмболия глубоких вен или легочная эмболия. Наследственное нарушение свертываемости крови. Злокачественное новообразование. Пациенты, подвергавшиеся значительным хирургическим вмешательствам. С осторожностью: при повышенном риске перфорации органов желудочно-кишечного тракта (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе); у лиц пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний. **Способ применения и дозы:** внутрь в зависимости от приема пищи. **Индукционный спондилоартрит.** Рекомендуемая доза составляет 5 мг два раза в день. **Ремиссионный артрит.** Яквинус можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другим БПВП. **Ремиссионная доза** составляет 5 мг два раза в день. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг два раза в день, в зависимости от клинического ответа на терапию. **Посрлительный артрит.** Рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг два раза в сутки в комбинации со стандартными синтетическими СМАРП (СЕМАРП), ближний псориаз. Рекомендуемая доза препарата Яквинус для лечения ближнего псориаза умеренной или тяжелой степени составляет 10 мг два раза в сутки. Рекомендуемая доза препарата Яквинус для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом составляет 10 мг перорально два раза в сутки для индукционной терапии в течение не менее 8 недель, затем 5 мг два раза в сутки для поддерживающей терапии в зависимости от терапевтического ответа. Индукционную терапию прекращают у пациентов, не достигших терапевтического эффекта в 16 недель. Для рефрактерных пациентов, таких как пациенты, которые не ответили на предыдущую терапию ингибитором ФНО, следует рассмотреть вопрос о продолжении лечения с применением поддерживающей дозы 10 мг два раза в сутки. Пациенты, для которых не сохраняется терапевтический эффект препарата Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки, он может быть достигнут с помощью приема препарата Яквинус в дозе 10 мг два раза в сутки. В целом следует применять самую низкую эффективную дозу для поддержания терапевтического

эффекта. **Полликулярный оокулитический артрит.** Препарат Яквинус может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. Для детей с массой тела >40 кг рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг два раза в сутки. Две таблетки препарата Яквинус 5 мг биобазовые одной таблетки препарата Яквинус 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетки препарата Яквинус 10 мг. **Особые категории пациентов.** Нарушение функции почек. Если доза препарата Яквинус составляет 5 мг два раза в сутки, рекомендуемая доза для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек составляет 5 мг один раз в сутки. Если доза препарата Яквинус составляет 10 мг два раза в сутки, рекомендуемая доза для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек составляет 5 мг два раза в сутки. **Нарушение функции печени.** Если доза препарата Яквинус составляет 5 мг два раза в сутки, рекомендуемая доза для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени составляет 5 мг один раз в сутки. Если доза препарата Яквинус составляет 10 мг два раза в сутки, рекомендуемая доза для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени составляет 5 мг два раза в сутки. **Побочное действие.** **Инфекционные и паразитарные заболевания:** частые – пневмония, грипп, опоясывающий герпес, инфекция мочевого тракта, синусит, бронхит, кандидоз, фарингит; со стороны сердечно-сосудистой системы: частые – повышение артериального давления, нечастые – венозная тромбоэмболия; со стороны пищеварительной системы: частые – боль в животе, диарея, тошнота, гастрит, диспепсия; со стороны обмена веществ: частые – гиперлипидемия; со стороны нервной системы: частые – головная боль; со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: частые – артралгия; со стороны крови и лимфатической системы: частые – анемия; со стороны дыхательной системы: частые – кашель; со стороны кожных покровов: частые – сыпь. **Нарушения, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях:** частые – повышение концентрации гамма-глутамилтрансаминазы, холестерина крови, повышение массы тела, повышение концентрации креатинина в сыворотке. **Особые указания.** Серьезные инфекции. Яквинус не следует применять у пациентов с активной инфекцией, включая локальные инфекции. Яквинус следует временно отменить, если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис. **Туберкулез:** перед применением препарата Яквинус следует провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции в соответствии с локальными рекомендациями. Пациенты с латентным туберкулезом перед началом терапии препаратом Яквинус подлежат стандартной антибактериальной терапии. Злокачественные новообразования и лимфоидные фолликулярные расстройства. **Исключено меланомное роу кожи (ИМРК).** Перед началом терапии пациентов с существующими злокачественными новообразованиями или данными о злокачественных новообразованиях в анамнезе, кроме исключенного меланомного роу кожи (ИМРК), или при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом Яквинус у пациентов со злокачественными новообразованиями следует учитывать риски и преимущества лечения препаратом Яквинус. Венозная тромбоэмболия (ВТЭ). Необходимо проводить оценку пациентов относительно факторов риска венозных тромбоэмболических явлений до начала лечения и периодически во время лечения. Необходимо безотлагательно проводить оценку пациентов с признаками и симптомами ВТЭ и отменить тофацитиниб у пациентов с подозрением ВТЭ, вне зависимости от применяемой дозы или показаний. **Случаи перфорации органов ЖКТ.** Яквинус следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе). Пациенты с новыми симптомами со стороны органов ЖКТ подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ. **Риск сердечно-сосудистых заболеваний.** Пациенты с ревматоидным артритом подвержены повышенному риску возникновения нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, у таких пациентов следует контролировать факторы риска (например, артериальную гипертензию и гиперлипидемию) в рамках обычного стандартного лечения. **Лимфоцитопения.** **Диагностика.** Если у пациента подтверждено снижение абсолютного числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм³, лечение препаратом Яквинус не рекомендуется. **Нейтропения.** При стойком снижении в диапазоне 500-1000 клеток/мм³, следует снизить дозу или отменить прием до достижения количества нейтрофилов более 1000 клеток/мм³. Для пациентов, получающих Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки, приостановить прием препарата. При количестве нейтрофилов более 1000 клеток/мм³ возобновить прием препарата Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки. Для пациентов, получающих Яквинус в дозе 10 мг два раза в сутки, уменьшить дозу препарата до 5 мг два раза в сутки. При количестве нейтрофилов более 1000 клеток/мм³ увеличить прием препарата Яквинус в дозе 10 мг два раза в сутки, основываясь на клиническом ответе на лечение. У пациентов с подтвержденным абсолютным числом нейтрофилов менее 500 клеток/мм³ лечение не рекомендуется. **Гематология.** Лечение препаратом Яквинус следует прекратить у пациентов с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл, либо при снижении уровня гемоглобина на 2 г/дл и более на фоне лечения. **Вакцинация.** Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с препаратом Яквинус. Рекомендуется, чтобы до начала применения препарата Яквинус все пациенты выполнили необходимую иммунизацию в соответствии с современными рекомендациями по вакцинации. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг. По 14 таблеток в блистере из алюминиевой фольги, 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке с контролем первого вскрытия. Упаковка. Хранить при температуре не выше 30 °C в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. **Условия отпуска.** Отпускается по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Яквинус (Тофацитиниб) таблетки, покрытые пленочной оболочкой 510 мг. **РФ:** ЛП – 002026 – 2307201.

*5-АСК – 5-аминосалициловая кислота, ЯК – язвенный колит

1. Яквинус, инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЛП 002026 – 230721. 2. Nalavase S et al. Poster presented at: World Congress of Gastroenterology at the American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting, October 13-18 2017, Orlando, FL, USA. 3. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. The New England Journal of Medicine. 2017 May;376(18):1723-1736. DOI: 10.1056/NEJMoa1609110. PMID: 28467869. 4. Data on file. Pfizer Inc., New York, NY



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.



Служба медицинской информации
MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer
на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru

PP-XEL-RUS-0278
Дата одобрения: 08.09.2021

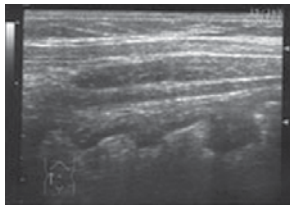


Рис. 3. УЗИ толстой кишки. Стенка кишки нормальной толщины, гаустрация присутствует



Рис. 4. Эндофото (колоноскопия). ЯК минимальной степени активности

Пациентка продолжила прием тофацитиниба (Яквинуса) в дозе 10 мг/сут. В течение последующих четырех месяцев состояние пациентки расценивалось как стабильно удовлетворительное. Пациентка постоянно находилась под наблюдением гастроэнтеролога областного гастроэнтерологического центра Воронежской областной клинической больницы № 1. Проводили мониторинг

течения ЯК (динамика основных клинических проявлений), данных лабораторных показателей активности патологического процесса в толстой кишке (табл. 2).

Заключение

Применение препарата нового класса селективных иммуносупрессоров – ингибиторов янус-киназ является высокоэффективным новым подходом к лечению иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, в том числе и ЯК. Тофацитиниб (Яквинус) обладает быстрым фармакологическим действием при пероральном применении. Представленный клинический пример продемонстрировал высокую эффективность тофацитиниба в индукционной и поддерживающей терапии пациентки с ЯК, не ответившей на лечение базисными и генно-инженерными препаратами. Лечение тофацитинибом (Яквинусом) характеризовалось хорошей переносимостью. ●

Литература

1. Язвенный колит. Клинические рекомендации. Утверждены МЗ РФ в 2020 г.
2. Головенко О.В., Хомерики С.Г., Иванова Е.В. и др. Воспалительные заболевания кишечника. Клинические, эндоскопические, морфологические аспекты диагностики. Принципы современной терапии. М.: Прима Принт, 2017. 180 с.
3. Румянцев В.Г. Язвенный колит. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 424 с.
4. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: Триада, 2002. 128 с.
5. Targan S. Biology of inflammation in Crohn's disease: mechanism of action of anti-TNF- α therapy // Scand. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 14. Suppl. C. P. 13.
6. Van Deventer S. Tumor necrosis factor and Crohn's disease // Gut. 1997. Vol. 40. № 4. P. 443–448.
7. Ford A.C., Sandborn W.J., Khan K.J. et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 106. № 4. P. 644–659.
8. Шапина М.В., Халиф И.Л. Эффективность и безопасность тофацитиниба при язвенном колите (обзор литературы) // Колопроктология. 2018. № 3 (65). С. 94–102.
9. Banerjee S., Biehl A., Gadina M. et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects // Drugs. 2017. Vol. 77. № 5. P. 521–546.

Management of Patients with Ulcerative Colitis Who Did Not Respond to Anti-TNF Treatment

V.I. Mordasova, D.V. Kopylova, PhD, G.V. Dobrosotskih

Voronezh Regional Clinical Hospital № 1

Contact person: Valentina I. Mordasova, mordasova1976@inbox.ru

Effective methods of treating UC patients is one of the most important problems. The inclusion of biological drugs in clinical practice leads to an improvement in the treatment of moderate and severe UC, but from 10 to 20% of patients lose their response within a year, which leads to the need to optimize the dose or switch to another drug. The use of janus kinase inhibitors – a new class of targeted synthetic drugs for the treatment of active ulcerative colitis – allows for a rapid clinical response when switching from TNF- α inhibitors. Pronounced clinical efficacy is usually observed 2-8 weeks after the start of treatment.

A clinical case of a patient with ulcerative colitis who did not respond to treatment with anti-TNF is presented. Modern approaches to the diagnosis of ulcerative colitis and treatment tactics are reflected, as well as therapeutic possibilities for overcoming the secondary inefficiency of TNF inhibitors by using janus kinase inhibitors.

Key words: ulcerative colitis, golimumab, tofacitinib, Jaquinus