

УДК 616.35-07-089

## Перспективы лечения пациентов с неспецифическим язвенным колитом

И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** неспецифический язвенный колит, лечение, резистентность, такролимус, програф

**Н**еспецифический язвенный колит - это хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, проявляющееся геморрагическим гнойным воспалением с развитием местных и общих симптомов.

Это достаточно распространенное заболевание на Западе и в США. Частота заболеваемости в России 10 на 100000 населения - острых случаев, и 40-117 на 100000 ежегодно с хроническим течением [1].

Актуальность проблемы неспецифического язвенного колита (НЯК) на сегодня не подлежит сомнению, учитывая многообразие механизмов развития заболевания, а также недостаточную эффективность используемых средств медикаментозной коррекции, что приводит зачастую к развитию серьезных осложнений и стойкой инвалидности больного. Неспецифический язвенный колит – серьезная проблема гастроэнтерологии, поскольку его этиология остается неизвестной, а специфическое лечение в настоящее время отсутствует. Наряду с этим по распространенности и социальной значимости НЯК занимает одно из ведущих мест среди заболеваний органов пищеварения, имеет рецидивирующее течение и неблагоприятный медико-социальный прогноз.

Лечение больных неспецифическим язвенным колитом – чрезвычайно сложная проблема, пути реализации которой должны вытекать из степени активности заболевания, распространенности и локализации процесса, наличия тех или иных осложнений. Необходимо учитывать также индивидуальные особенности пациента: возраст, пол, сопутствующие заболевания, возможную лекар-

ственную непереносимость. Правильная оценка вышеперечисленных факторов, обуславливающих ту или иную схему лекарственной терапии, увеличивает вероятность успешного решения врачом-гастроэнтерологом, стоящих перед ним задач:

- ✓ улучшения качества жизни больных;
- ✓ уменьшения выраженности клинических проявлений заболевания;
- ✓ предотвращения возникновения рецидивов [1].

Сложности терапевтического лечения НЯК обусловлены, с одной стороны, возможной резистентностью организма больного к лечению, с другой – побочными эффектами препаратов и их непереносимостью пациентами.

В медикаментозном лечении НЯК используются препараты, которые влияют на:

- ✓ течение воспалительного процесса;
- ✓ иммунологическую реактивность организма;
- ✓ коррекцию метаболических нарушений;
- ✓ нормализацию процессов всасывания в кишечнике;
- ✓ восстановление зубиоза кишечника.

Еще 40 лет назад проведенные сравнительные исследования наглядно продемонстрировали эффективность сульфасалазина при лечении больных язвенным колитом с легким и среднетяжелым течением заболевания [2]. При назначении 4–6 г сульфасалазина в сутки частота клинической ремиссии достигала 80%, что существенно превышало аналогичный показатель при использова-

нии более низких суточных доз препарата. Однако следует учитывать гораздо более высокую частоту развития побочных эффектов препарата при его дозировках, превышающих 4 г/сут: тошноту, боли в животе, снижение аппетита, кожный зуд, диарею, слабость, лейко- и тромбоцитопению, аллергические реакции.

При тяжелом течении заболевания сульфасалазин может быть лишь дополнением к основной терапии. В случаях дистального колита ректальное использование препарата в виде клизм или свечей оказывается эффективным приблизительно у 75% больных [3].

Наиболее эффективными противовоспалительными средствами в лечении язвенного колита остаются стероидные гормоны, которые при тяжелых формах заболевания превосходят по активности аминосалицилаты. Кортикостероиды накапливаются в воспалительной ткани и блокируют освобождение арахидоновой кислоты, предотвращая образование простагландинов и лейкотриенов, обуславливающих воспалительный процесс. Блокируя хемотаксис, стероидные гормоны опосредованно проявляют иммуномодулирующее действие. Влияние на тканевый фибринолиз приводит к уменьшению кровоточивости.

Наиболее серьезной проблемой в лечении язвенного колита является гормональная зависимость и резистентность, которая наблюдается у 35% пациентов с НЯК [4]. У этого контингента больных отмечаются наихудшие результаты консервативной терапии и самая высокая хирургическая активность. Согласно данным ГНЦК, гормональная зависимость формируется у 20-35 % больных тяжелым язвенным колитом. Нередко

признаки зависимости и резистентности наблюдаются одновременно, вынуждая прибегнуть к небезопасным и агрессивным методам воздействия. Так, по данным зарубежных авторов, только у 49% больных, впервые леченных стероидными гормонами, наблюдается пролонгированный ответ, у 22% – развивается стероидозависимость, у 29% – возникает необходимость в колэктомии из-за резистентности к лечению.

Гормональная зависимость – это реакция на терапию глюкокортикоидами, при которой положительный лечебный эффект сменяется реактивацией воспалительного процесса на фоне снижения дозы или отмены кортикостероидов. Это особый вариант рефрактерного колита. В настоящее время до конца неизвестны причины и механизмы формирования гормональной зависимости. Вероятно, в некоторых случаях гормональная зависимость и резистентность наследственно обусловлены, в других – представляют собой приобретенный дефект гормональных рецепторов и дисбаланс между пролиферацией и гибелью клеток, т. е. disregулированность апоптоза. Гипотеза о низкой плотности гормональных рецепторов у больных с воспалительными заболеваниями толстой кишки, особенно при рефрактерном течении, недавно получила убедительное подтверждение [5].

Именно иммунодепрессантам принадлежит ответственная роль в терапии больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) с гормональной зависимостью и резистентностью. К иммуносупрессивным препаратам, используемым для лечения НЯК, относят: азатиоприн – 2,5-4 мг/кг в сутки в течение 2-4 месяцев; циклоспорин – в/в 4мг/кг или в таблетках 10 мг/кг; метотрексат – таблетки 0,005 г, 10-25 мг в сутки. Однако при длительном применении иммуносупрессантов возможны тяжелые побочные эффекты (лейкопения, панкреатит), повышается риск злокачественных заболеваний [6].

Особое внимание в свете лечения ВЗК следует обратить на Програф (действующее вещество Такролимус). Он представляет собой высокоактивное иммуносупрессивное вещество, угнетающее формирование цитотоксических лимфоцитов, которые в основном отвечают за отторжение трансплантата, снижают активацию Т-клеток, зависимую от Т-хелперов пролиферацию В-клеток, а также формирование лимфокинов (таких как интерлейкины -2, -3 и  $\gamma$ -интерферон), экспрессию рецептора интерлейкина-2. Програф – это препарат, который подавляет иммунную систему и используется для предотвращения отторжения пересаженных органов. Такролимус выполняет свою иммуносупрессивную функцию путем ингибирования ферментов (кальциневрина), имеющего решающее значение для размножения Т-клеток - клеток, которые являются жизненно важными для иммунных процессов.

Такролимус был открыт в 1984 году группой японских ученых во главе с Т. Goto, Т. Kino и Н. Hatanaka; это был первый обнаруженный макролидный иммуносупрессант, его открытию предшествовало открытие рапамицина (сиролимуса) Rapamycin (Восточная Ирландия) в 1975. Как и циклоспорин, он был обнаружен в почвенных грибах, хотя он продуцируется типом бактерий *Streptomyces tsukubaensis*. Название такролимус происходит от *Tsukuba macrolide immunosuppressant*. В апреле 1994 года Такролимус был одобрен FDA для пациентов, перенесших трансплантацию печени, а также может использоваться у пациентов после трансплантации сердца, почек, тонкого кишечника и костного мозга.

Дозы Прографа рассчитываются исходя из массы тела и существующих форм выпуска. Так, в настоящее время препарат имеет две формы выпуска: капсулы 0,5; 1,0; 5,0 мг и концентрат для приготовления раствора для в/в введения 1 мл (5 мг). Режим дозирования препарата необходимо корректировать в зависимости от индивидуальных потребностей пациента, с учетом результатов мониторинга уровней препарата в крови больного. Для капсул обычная доза составляет от 0,1 до 0,3 мг/кг массы тела в сутки, для раствора для инъекций – 0,01 до 0,05 мг/кг массы тела в сутки.

В последние годы было найдено новое применение препарату Програф. В ряде исследований были получены обнадеживающие результаты относительно эффективности Прографа в подавлении рецидивов язвенного колита, а также для супрессии воспаления, связанного с язвенным колитом.

Первое исследование по изучению эффективности и безопасности нового макролидного иммуномодулятора Такролимус в качестве альтернативы циклоспоруину А было проведено в Германии в 1998 году (Fellermann K, Ludwig D, Stahl M, David-Walek T, Stange EF, Department of Internal Medicine I, University of Lübeck, Germany). В исследование были включены 11 пациентов со стероидорезистентными формами заболевания (6 пациентов с язвенным колитом, 2 с неопределенным колитом, 2 с болезнью Крона и 1 с дивертикурной болезнью) и тяжелым течением заболевания (в соответствии с критериями Truelove и Witts и индексом активности болезни Крона более 150 баллов). Всем пациентам был назначен такролимус в/в на 7-10 дней, с последующим переходом на прием такролимуса в капсулах на протяжении 7 месяцев. Кроме того, пациенты одновременно получали азатиоприн и месалазин. Дозу стероидов постепенно снижали в соответствии с клинической активностью. Были получены следующие результаты: 7 из 11 пациентов достигли ремиссии достаточно быстро, в то время как незначительное улучшение было отмечено у двух пациентов. Постепенное снижение дозы стероидов

было возможно благодаря назначению такролимуса у всех 9 пациентов, и ремиссия сохранялась у 5 из них (средний период наблюдения составил 9,2 мес.). Такролимус хорошо переносился пациентами, и побочные эффекты корректировались консервативно. Вывод: Такролимус индуцировал быструю ремиссию у пациентов со стероидорезистентными формами воспалительных заболеваний кишечника в большинстве случаев. Похоже, что Такролимус – это новый метод лечения, который может быть эффективнее циклоспорина в отношении поддержания ремиссии.

В 2006 году были опубликованы результаты рандомизированного исследования по подбору дозы орального Такролимуса у пациентов с рефрактерным язвенным колитом (Ogata H, Matsui T et al., Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Japan). Иммуносупрессивная терапия с применением внутривенного циклоспорина является альтернативой проведению тотальной колэктомии для пациентов с язвенным колитом (ЯК), в то время как преимущества перорального применения такролимуса четко не определены и основаны на данных ряда неконтролируемых исследований. В этом исследовании пациенты с рефрактерным активным ЯК были поделены на 3 группы: 1) группа, у которых была достигнута высокая концентрация препарата в крови (10-15 нг/мл) (n=21), 2) группа, у которых была достигнута низкая концентрация препарата (5-10 нг/мл) (n=22), 3) группа плацебо (n=20). Пациенты получали начальную дозу орального такролимуса 0,025 мг/кг или плацебо x 2р/д. Эффективность оценивалась у 60 пациентов, основываясь на индексе активности заболевания (DAI). 58 пациентов дополнительно получали такролимус. Оценка эффективности проводилась на 10 неделе в открытом исследовании. В ходе исследования были получены следующие результаты: уменьшение индекса DAI (на 4 и более баллов, все категории с улучшением) наблюдалось в 68,4 % случаев в группе с достижением высокой концентрации препарата по сравнению с 10 % пациентов в группе плацебо (p<0.001). В этой группе 20% пациентов достигли клинической ремиссии, а 78,9% отмечалось восстановление слизистой. Средние дозы преднизолона были снижены с 19,7 мг/день (в начале исследования) до 7,8 мг/день (на 10 неделе). По результатам исследования были сделаны вывод о дозозависимой эффективности и безопасности орального такролимуса для индукции ремиссии у пациентов с рефрактерным ЯК.

Еще одно исследование, целью которого было оценить эффективность орального такролимуса у пациентов с неспецифическим язвенным колитом, рефрактерным к традиционной терапии, включая азатиоприн, 6-меркаптопурин и инфликсимаб, было проведено в Великобритании (Ng SC, Arebi N, Kamm MA, St Mark's Hospital, Harrow, UK). Был

проведен ретроспективный анализ всех пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, которые принимали такролимус. Такролимус был назначен в начальной дозе 0,05 мг/кг х 2 р/д, целевым было достижение концентрации препарата в сыворотке крови 5-10 нг/мл. В ходе исследования оценивались: клинический ответ, ретроспективно оцененный индекс активности болезни Крона (БК) (CDAI), модифицированный индекс Truelove-Witts для язвенного колита (ЯК) и модифицированный индекс активности дивертикулярной болезни (ДБ) (mPDAI). В исследование было включено 12 пациентов с БК, 6 пациентов с ЯК и 1 пациент с ДБ. Все пациенты были резистентными к предыдущей терапии и получали лечение такролимусом, в среднем, в течение 5 месяцев. Все пациенты клинически мониторировались, а общая концентрация такролимуса в сыворотке крови оценивалась каждые 4 недели на всем протяжении лечения. Клиническая ремиссия определялась при снижении CDAI <150 баллов, mPDAI <5 и неактивной болезни (по результатам подсчета индекса Truelove-Witts). После 4 недель у 10 пациентов с БК (83%), 4 с ЯК (67%) и у 1 пациента с ДБ отмечался клинический ответ на лечение. Среднее значение индекса CDAI составило 108 баллов (диапазон от 35 до 203 баллов,  $P=0,002$ ), а частота стула уменьшилась до 3 раз (на 4 неделе). Ремиссии достигли 42% пациентов (5/12) с БК и 50% пациентов (3/6) с ЯК к концу периода наблюдения. Таким образом, исследователи пришли к выводу о том, что оральный такролимус хорошо переносится и является эффективным у пациентов с рефрактерными ВЗК.

В исследовании, проведенном в Германии, оценивали эффективность низких доз такролимуса при рефрактерных ВЗК (Baumgart DC, Wiedenmann B, Dignass AU, Charité Medical Center-Virchow Hospital, Medical School of the Humboldt University of Berlin, Department of Medicine, Division of Hepatology and Gastroenterology, Berlin, Germany). В это исследование был вовлечен 31 взрослый пациент европеоидной расы: 15 пациентов со стероидо-зависимыми ВЗК и 16 пациентов с резистентностью к стероидам (болезнь Крона,  $n = 6$ ; язвенный колит,  $n = 23$ ; дивертикулярная болезнь,  $n = 2$ ). 30 пациентам такролимус был назначен в капсулах (0,1 мг/кг массы тела/день) и 1 пациенту внутривенно (0,01 мг/кг массы тела/день), целевым было достижение концентрации препарата в сыворотке крови 4-6 нг/мл. Средняя продолжительность лечения составила 12 месяцев. Результаты: у 28 пациентов (90,3%) был получен клинический и лабораторный ответ, а у 20 пациентов (64,5%) была достигнута ремиссия. У 19 из 23 пациентов (82,6%), которые получали терапию стероидами, они были отменены или их доза была снижена. Вывод: оральный такролимус является безопасным и эффективным

при рефрактерных ВЗК.

Недавно в Японии было закончено исследование, целью которого было оценить долгосрочную эффективность и безопасность Такролимуса у пациентов с рефрактерным язвенным колитом (Yamamoto S, Nakase H et al., Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan). 27 пациентам с язвенным колитом, резистентным к обычной терапии, вводили такролимус внутривенно в дозе 10-15 нг/мл – для индукции ремиссии и 5-10 нг/мл – для поддержания ремиссии. Средняя продолжительность лечения составила 11 месяцев (1-39 месяцев), а средний период последующего наблюдения – 17 месяцев (2-65 месяцев). Оценка клинического ответа основывалась на модифицированном индексе тяжести Truelove-Witts (MTWSI). В ходе исследования были получены следующие результаты: на фоне приема Такролимуса клинический ответ был получен у 21 пациента (77,8%), и ремиссия была достигнута у 19 из них (70,4%) в течение 30 дней. В целом, кумулятивная выживаемость без колэктомии оценивалась в 62,3% на 65 месяце. Выводы: длительное применение такролимуса является эффективным и хорошо переносится пациентами с рефрактерным язвенным колитом.

Еще в одном исследовании, проведенном в Германии, оценивали ответ пациентов с рефрактерным колитом на назначение внутривенного или орального такролимуса (Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR et al, Department of Internal Medicine I, Robert-Bosch-Hospital, Stuttgart, Germany) в качестве альтернативы проведению срочной колэктомии. В этом исследовании сравнивались результаты применения орального и внутривенного такролимуса у 38 пациентов: 33 с рефрактерным язвенным колитом и 5 пациентов с неопределенным колитом. Пациентам первой группы такролимус был назначен внутривенно ( $n=18$ ) в дозе 0,01-0,02 мг/кг на протяжении 14 дней с последующим переходом на прием капсул в дозе 0,1-0,2 мг/кг внутрь, а второй группы – сразу в виде капсул в этой же дозировке ( $n=20$ ). Для оценки эффективности и безопасности использовались индекс активности заболевания и лабораторные параметры. Лечение длилось в среднем в течение 7,6 месяцев, а средний период наблюдения составил 16,2 месяцев. У 18 из 38 пациентов улучшение наступило в течение 14 дней, а полной ремиссии пациенты достигли после 1 месяца лечения. Колэктомия в течение 1 месяца была проведена только 3 из 38 пациентов. По результатам исследования были сделаны выводы о том, что такролимус является эффективным средством для лечения рефрактерного колита, причем назначение такролимуса во внутривенной форме эквивалентно приему препарата в капсулах внутрь.

В 2008 году в Германии был проведен систематический обзор оценки эффек-

тивности такролимуса для индукции ремиссии у пациентов с рефрактерным к стероидам язвенным колитом (Baumgart DC, Macdonald JK, Feagan B, Department of Medicine, Division of Gastroenterology & Hepatology, Charité Medical Center, Virchow Hospital, Medical School of the Humboldt-University, Augustenburger Platz 1, Berlin, Germany). Поиск был проведен по базам данных medline (PubMed), Кокрейновский центральный регистр контролируемых исследований (The Cochrane Central Register of Controlled Trials), IBD/FBD группа обзора специализированных регистров и исследовательский институт ISI (с января 1997 г. по ноябрь 2007 г.) с целью выбора релевантных исследований из всех проведенных рандомизированных. Критерии отбора: каждый автор независимо анализировал потенциально релевантные для включения в обзор исследований (по определенным критериям). Первичными исходами были индукция ремиссии и клиническое улучшение. Основные результаты: в одном рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали назначение доз такролимуса с достижением высоких и низких концентраций препарата в сыворотке крови с плацебо. Клиническая ремиссия наблюдалась у 19% (8/42) пациентов в группе с высокой концентрацией препарата (1 группа), у 9% (4/44) пациентов в группе с низкой концентрацией (2 группа) и у 5% (2/40) пациентов в группе плацебо (3 группа) (OR 2.27; 95% CI 0.35 to 14.75). Было отмечено статистически значимое улучшение в течение 2 недель наблюдения. Клиническое улучшение было отмечено у 62% пациентов 1 группы, 36% пациентов – 2 группы и 10% пациентов в группе плацебо. Побочные эффекты такролимуса включали: гастроэнтерит, сепсис, сонливость, головную боль. Авторами были сделаны следующие выводы: такролимус может быть эффективен для краткосрочного улучшения состояния пациентов с рефрактерным язвенным колитом. Однако, эти результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за небольшого числа пациентов, включенных в исследование и других ограничений. Использование такролимуса в клинической практике требует тщательного рассмотрения соотношения риск-польза и пристального наблюдения за возможными побочными эффектами. Дополнительные данные из хорошо разработанных контролируемых исследований необходимы для определения долгосрочной эффективности и безопасности такролимуса.

Таким образом, иммуносупрессивная терапия Прографом (такролимусом) при рефрактерных формах ВЗК является высокоэффективной и альтернативной при хирургическом лечении резистентной к глюкокортикоидам патологии. По-видимому, в ближайшее время Програф (Такролимус) займет достойное место среди средств лечения воспалительных заболеваний кишечника, в частности

неспецифического язвенного колита.

### Литература

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. М.: ГЭОТАР – Медицина, 2001; 527.
2. Основы колопроктологии. Под ред. акад. Г.И. Воробьева. – Ростов-н-А: Феникс, 2001. – С. 236-261.
3. Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Adults. M J Carter, A J Lobo, S P Travis, on behalf of the IDB Section of the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2004; 53 (Suppl V): v1-v16. doi:10.1136/ gut. 2004.043372
4. Daniel K. Podolsky, M.D. *Inflammatory Bowel Disease* // *N Engl J Med.* – 2002. – № 6. – P. 417-429.
5. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. (ред.) *Краткое руководство по гастроэнтерологии.* М.: М-Вести, 2001.
6. Ивашкин В.Т., Пентулин А.А. *Синдром диареи.* М.: ГЭОТАР – Медицина, 2000; 135.

## Перспективи лікування пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом

*І. Л. Кляритська, О. В. Максимова*

У статті розглянуті питання сучасних методів лікування неспецифічного виразкового коліту, представлені дані досліджень з безпеки та ефективності препарату Програф (такролімус) при рефрактерних формах захворювання.

Ключові слова: неспецифічний виразковий коліт, лікування, резистентність, такролімус, програф

## Prospects for treatment of patients with ulcerative colitis

*I.L. Klyaritskaya, E.V. Maksimova*

The article deals with modern methods of treatment of ulcerative colitis. Furthermore, data of studies on safety and efficiency of Prograf (tacrolimus) in refractory forms are presented.

Keywords: ulcerative colitis, treatment, resistance, tacrolimus, prograf