



Эффективность тофацитиниба в лечении язвенного колита со среднетяжелым и тяжелым течением

В.И. Мордасова, Д.В. Копылова, к.м.н.

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

Для цитирования: Мордасова В.И., Копылова Д.В. Эффективность тофацитиниба в лечении язвенного колита со среднетяжелым и тяжелым течением // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 16. С. 56–60.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-16-56-60

Одной из важнейших проблем современной гастроэнтерологии является поиск эффективных методов лечения пациентов с язвенным колитом (ЯК). ЯК на сегодняшний день не имеет способов радикального медикаментозного излечения и приводит к инвалидизации. Ингибиторы янус-киназы (Janus-kinase, JAK) представляют собой новый перспективный фармакологический класс, представленный синтетическими малыми молекулами. При применении ингибиторов JAK для лечения многих иммуноопосредованных заболеваний происходит коррекция как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа, определяющая прерывание хронического воспаления в желудочно-кишечном тракте.

Цель – оценить эффективность лечения ингибитором янус-киназ препаратом Яквинус (тофацитиниб) у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением язвенного колита, не ответивших на предшествующую базисную терапию, в реальной клинической практике.

Материал и методы. Проанализированы результаты лечения 12 пациентов, получавших тофацитиниб на протяжении 24 недель после начала терапии.

Результаты. Через две недели после начала терапии наблюдалось улучшение клинической картины у 6 (50%) пациентов. У 5 (41,6%) пациентов был частичный ответ. У 1 (8,4%) пациента значимой положительной динамики со стороны кишечных симптомов не наблюдалось. Через восемь недель лечения клиническая ремиссия достигнута у 9 (75%) пациентов, у 2 (16,6%) пациентов отмечалось улучшение клинической картины и у 1 (8,3%) пациента – отсутствие клинического ответа. Через 24 недели терапии клиническая ремиссия достигнута у большинства (10 (83,3%)) пациентов, клинический ответ – у 1 (8,3%) пациента. У пациента без клинического ответа на прием препарата со стороны кишечных симптомов отмечено улучшение со стороны внекишечных проявлений, некоторое улучшение лабораторных показателей и желание продолжить лечение данным препаратом.

Заключение. Ингибиторы JAK (тофацитиниб) эффективны для достижения клинической и эндоскопической ремиссии у пациентов с ЯК в реальной практике, способствуют улучшению качества жизни. Пероральный прием препарата повышает приверженность пациентов к лечению.

Ключевые слова: язвенный колит, тофацитиниб, Яквинус, малые молекулы

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к числу наиболее серьезных проблем современной гастроэнтерологии. Изучение ВЗК имеет многовековую историю. Известные древние медики Гиппократ (460–377 гг. до н.э.), Аретей (80–138 гг. н.э.), Соран Эфес-

ский (170 г. н.э.) в своих работах описывали различные формы диареи. Первое описание пациента с язвенным колитом (ЯК) было опубликовано в 1859 г. английским врачом S. Wilks в The Medical Times and Gazette. А в 1875 г. S. Wilks и W. Мохон дали морфологическую характеристику ЯК [1]. В последующие годы использовались раз-



личные термины для обозначения язвенного колита: криптогенный или идиопатический, язвенно-геморрагический колит, слизисто-геморрагический язвенный ректоколит. В 1913 г. А.С. Казаченко предложил термин «неспецифический язвенный колит», который сейчас считается устаревшим. В настоящее время используется общепринятый международный термин – «язвенный колит».

ЯК – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки. В последние годы во многих странах отмечается тенденция к увеличению заболеваемости ЯК. Согласно зарубежным исследованиям, заболеваемость ЯК составляет от 0,6 до 24,3 на 100 000 человек, распространенность достигает 505 на 100 000 человек [2]. Пик заболеваемости отмечается между 20 и 30 годами жизни, а второй пик заболеваемости описан в возрасте 60–70 лет. Данные о распространенности ЯК в Российской Федерации ограничены [2].

Пациенты с ЯК, проживающие на территории Воронежской области, находятся под наблюдением специалистов БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» с 2008 г. В 2008 г. был создан первый регистр пациентов с ВЗК, который ежегодно обновляется. В последние годы количество пациентов с впервые установленным диагнозом ЯК увеличивается. Так, в период 2017–2020 гг. количество пациентов с впервые установленным диагнозом ЯК увеличилось в два раза. В настоящее время в регистр включено 977 больных: 836 пациентов с ЯК и 142 – с болезнью Крона. Среди пациентов, включенных в регистр, 37% – больные старше 60 лет и 63% – лица трудоспособного возраста.

Одной из важнейших проблем является поиск эффективных методов лечения пациентов с ЯК, который на сегодняшний день не имеет способов радикального медикаментозного излечения и приводит к инвалидизации. По данным регистра, в Воронежской области количество пациентов с ЯК, имеющих стойкую утрату трудоспособности за последние три года, увеличилось на 2%. Медикаментозное лечение ЯК включает препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), системные и/или местные глюкокортикостероиды (ГКС), иммуномодуляторы (азатиоприн, 6-меркаптопурин и циклоспорин) и биологические препараты (ГИБП), в том числе антитела к фактору некроза опухоли альфа (инфликсимаб, голimumаб и адалимумаб) и антиинтегрины (ведолизумаб) [3]. Несмотря на достижения в этой области, возможности лечения среднетяжелого и тяжелого ЯК остаются ограниченными, поскольку базисные методы лечения (5-АСК, ГКС, иммуномодуляторы) не всегда приводят к ремиссии заболевания, а у части пациентов развиваются побочные эффекты. В настоящее время до 30% пациентов, получающих биологическую терапию, являются первичными неответчиками, а от 10 до 20% пациентов теряют ответ в течение года, требуя повышения дозы или перехода на другой биологический препарат [4].

Иммунные нарушения играют ключевую роль в патогенезе ВЗК. Основная роль отводится нарушению баланса между цитокинами с провоспалительным и противовоспалительным действием.

Многие цитокины передают сигналы к ядру клеток через внутриклеточные сигнальные белки, такие как янус-киназы (Janus-kinase, JAK). Поэтому блокада JAK может использоваться для подавления передачи сигналов провоспалительных цитокинов в клетках слизистой [5]. Ингибиторы JAK представляют собой новый фармакологический класс, представленный малыми молекулами, целью которых является коррекция врожденного и приобретенного иммунного ответа, определяющего прерывание хронического воспаления в желудочно-кишечном тракте. Тофацитиниб – это неселективный ингибитор семейства JAK для перорального приема, действующий преимущественно на JAK-1 и JAK-3. Тофацитиниб (Яквинус) зарегистрирован в России в 2018 г. для лечения пациентов с ЯК с умеренным и тяжелым течением заболевания.

Цель – оценить эффективность лечения ингибитором JAK препаратом Яквинус (тофацитиниб) у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ЯК, не ответивших на предшествующую базисную терапию.

Материал и методы

Клиническое наблюдение за пациентами с ЯК, не ответившими на предшествующую терапию препаратами 5-АСК, системными ГКС, иммуносупрессорами и ГИБП, проводили на базе Областного гастроэнтерологического центра (ОГЭЦ) БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» с декабря 2019 г. по декабрь 2020 г.

В наблюдение было включено 12 взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ЯК, которые в течение длительного времени (в среднем 11 лет) находятся под наблюдением специалистов ОГЭЦ. Кратность наблюдения за пациентами с ЯК, мониторинг лабораторных и инструментальных методов исследования проводили согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЯК, утвержденным Министерством здравоохранения РФ.

Демографическая характеристика пациентов, которым был назначен тофацитиниб, представлена в табл. 1.

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов с язвенным колитом до начала лечения (n = 12)

Признак	Количество пациентов	
	абс.	%
Пол:		
▪ женщины	8	67
▪ мужчины	4	33
Работающий	4	33
Неработающий	8	67
Территория проживания:		
▪ город	8	67
▪ село	4	33
Инвалидность:		
▪ вторая группа	3	25
▪ третья группа	9	75

Примечание. Средний возраст пациентов – 48 лет.



Таблица 2. Характеристика пациентов с ЯК до начала лечения

Характеристика	Количество пациентов	
	абс.	%
Тяжесть атаки ЯК согласно критериям Truelove – Witts:		
▪ легкая	0	0
▪ среднетяжелая	7	58,8
▪ тяжелая	5	42,0
Протяженность поражения:		
▪ левосторонний колит	5	42,0
▪ тотальный колит	7	58,0
Внекишечные проявления:		
▪ артропатии	5	45,0
▪ артропатии + узловая эритема	1	8,0
▪ артропатии + афтозный стоматит	1	8,0
▪ артропатии + увеит	1	8,0
▪ сакроилеит	1	8,0
▪ псориаз + эписклерит	1	8,0
▪ псориаз	1	8,0
Всего	11	92
Предшествующая терапия:		
▪ 5-аминосалицилаты	12	100,0
▪ глюкокортикоиды	11	91,7
▪ стероидозависимость	6	50,0
▪ стероидорезистентность	4	33,3
▪ иммуносупрессоры	10	83,3
▪ биологические препараты (инфликсимаб, голимумаб)	2	16,7
Оценка эндоскопической активности ЯК по Schroeder:		
▪ 0	–	–
▪ 1	1	8,3
▪ 2	5	41,7
▪ 3	6	50,0

Примечание. Длительность заболевания (в среднем) – 11 лет.

В исследование были включены пациенты обоюбого пола (8 (67%) женщин и 4 (33%) мужчины) в возрасте от 23 до 72 лет (средний возраст – 48 лет), жители города и сельской местности, все имели стойкую утрату трудоспособности (у 3 (25%) пациентов была вторая группа инвалидности, у 9 (75%) пациентов – третья). Соотношение мужчин и женщин среди пациентов, включенных в исследование, составило 1:2.

Отбор пациентов для оценки эффективности терапии тофацитинибом проводили по следующим критериям (табл. 2):

- тяжесть атаки ЯК согласно критериям Truelove – Witts;
- протяженность поражения толстой кишки;
- наличие внекишечных проявлений (ВКП);
- стероидозависимость;
- стероидорезистентность;
- неэффективность лечения биологическими препаратами;
- эндоскопическая активность ЯК по Schroeder.

Кроме того, проводили анализ уровня неинвазивных маркеров воспаления: фекального кальпротектина и С-ре-

активного белка. Уровень фекального кальпротектина варьировал в пределах от 100 до 965 мкг/г со средним показателем 674 мкг/г, С-реактивного белка – от 26 до 86 мг/л со средним показателем 35 мг/л.

Кроме вышеуказанных критериев проанализирована клиническая картина ЯК, включающая три основных синдрома: кишечный синдром, синдром эндотоксемии, метаболические расстройства, которые были выявлены у всех пациентов, входивших в группу наблюдения.

Режим терапии тофацитинибом: индукционный курс – по 10 мг два раза в сутки в течение восьми недель, поддерживающая терапия – по 5 мг два раза в сутки в течение 24 недель.

У всех пациентов тофацитиниб применяли в режиме монотерапии.

Тофацитиниб не назначали пациентам в соответствии с установленными противопоказаниями:

- с тяжелым нарушением функции печени;
- при инфицировании вирусами гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров HBV- и HCV-инфекции);
- при клиренсе креатинина менее 40 мл/мин;
- с наличием тяжелых инфекций, активных инфекций, включая локальные, тяжелые инфекционные заболевания, с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы.

Для оценки эффективности лечения пациентов с ЯК со среднетяжелым и тяжелым течением ингибитором JAK тофацитинибом использовались следующие критерии:

- первичный ответ:
 - доля пациентов, у которых отмечалось снижение выраженности клинических проявлений через две недели;
 - доля пациентов, у которых наблюдалось снижение уровней неинвазивных маркеров воспаления – фекального кальпротектина и С-реактивного белка через две недели;
- первичная конечная точка (через восемь недель):
 - динамика клинических симптомов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ЯК;
 - динамика уровня неинвазивных маркеров воспаления – фекального кальпротектина и С-реактивного белка;
 - доля пациентов, у которых отмечалась положительная динамика ВКП;
- вторичная конечная точка (через 24 недели):
 - клиническая ремиссия;
 - купирование ВКП;
 - нормализация уровней фекального кальпротектина и С-реактивного белка;
 - эндоскопическая ремиссия.

Результаты

В 2019 г. всем пациентам, входящим в группу наблюдения, был проведен индукционный курс тофацитинибом по 10 мг два раза в сутки. Первичный ответ на лечение оценивали через две недели от начала проведения индукционного курса. Улучшение клинической картины в целом наблюдали у 11 (92,7%) пациентов, кишечный синдром купирован у 6 (50%) пациентов. При анализе клинической симптоматики значительно уменьшилась частота диареи (количество дефекаций – до двух-трех раз в сутки, исчезли



примеси крови в стуле), у 6 (50%) пациентов частота диареи уменьшилась только на 30%, периодически в стуле отмечалась примесь крови (частичный ответ). Синдром эндотоксемии купирован у 5 (41,6%) пациентов (нормализовалась температура, уменьшилось число сердечных сокращений, улучшились лабораторные показатели, характеризующие активность воспалительного процесса: уровень гемоглобина, СОЭ, число лейкоцитов, тромбоцитов, показатели С-реактивного белка пришли к нормальным значениям). У 6 (50%) пациентов был частичный ответ (нормализовалась температура, уменьшилось число сердечных сокращений, однако лабораторные показатели оставались повышенными). У 1 (8,4%) пациента за две недели лечения положительной динамики не наблюдалось. При анализе метаболических расстройств положительная динамика была отмечена у 4 (33,3%) больных (тенденция к увеличению массы тела, увеличение уровня общего белка и альбумина в сыворотке крови); у 7 (58,%) пациентов был отмечен частичный ответ; у 1 (8,4%) пациента положительной динамики метаболических нарушений не было отмечено (табл. 3 и 4).

Эффективность тофацитиниба также оценивалась по уровню неинвазивных маркеров воспаления: фекального кальпротектина и С-реактивного белка. Анализ данных маркеров воспаления показал снижение среднего уровня фекального кальпротектина на 3,54 нормы; снижение среднего уровня С-реактивного белка на 1,5 нормы на фоне приема тофацитиниба.

Первичная конечная точка – через восемь недель Эффективность тофацитиниба после проведенной индукции оценивали по частоте достигнутой клинической ремиссии, снижению/нормализации уровня фекального кальпротектина и С-реактивного белка (табл. 5).

Через восемь недель, кроме клинической и биохимической оценки течения ЯК, оценивали и следующие параметры: исключение вредных привычек, приверженность к лечению, переносимость Яквинуса (тофацитиниба). Все 12 пациентов, завершивших индукционный курс, принимали тофацитиниб ежедневно по 10 мг два раза в день независимо от приема пищи, нарушений в режиме приема отмечено не было. В первые три дня приема препарата двух пациентов беспокоила легкая тошнота, которая исчезла к четвертому дню приема препарата, терапия тофацитинибом не прерывалась. Клиническая ремиссия была достигнута у 9 (75%) пациентов, у 2 (16,6%) отмечено улучшение клинической картины, и 1 (8,3%) пациент был оценен как не ответивший на лечение (рис. 1).

После проведенного индукционного курса отмечена значительная положительная динамика лабораторных показателей воспаления в толстой кишке: уровень фекального кальпротектина снизился в четыре раза, уровень С-реактивного белка в сыворотке крови – в два раза.

ВКП присутствовали у 11 (92%) пациентов. Спектр ВКП был разнообразным: наиболее частое – артропатии были отмечены у 5 (45%) пациентов, у 4 (36,4%) пациентов отмечены сочетанные поражения органов и систем. Уменьшение клинических проявлений ВКП наблюдали после окончания индукционного курса в целом у 6 (54,5%) пациентов. Уменьшение симптомов в большей степени прослеживалось у пациентов с поражением суставов – артро-

Таблица 3. Динамика клинических проявлений через две недели от начала курса индукционной терапии тофацитинибом

Показатель	Полный ответ	Частичный ответ	Без ответа
Кишечный синдром	6 (50,0%)	6 (50,0%)	
Синдром эндотоксемии	5 (41,6%)	6 (50,0%)	1 (8,4%)
Метаболические расстройства	4 (33,3%)	7 (58,3%)	1 (8,4%)

Таблица 4. Динамика уровней фекального кальпротектина и С-реактивного белка через две недели

Показатель	Исходный средний уровень показателя	Средний уровень показателя через две недели
Уровень фекального кальпротектина	674 мкг/г (13,5 нормы)	498 мкг/г (9,96 нормы)
Уровень С-реактивного белка	35 мг/л (5,8 нормы)	26 мг/л (4,3 нормы)

Таблица 5. Динамика уровней фекального кальпротектина и С-реактивного белка после индукционного курса

Показатель	Исходный средний уровень показателя	Средний уровень показателя через восемь недель
Уровень фекального кальпротектина	498 мкг/г (9,96 нормы)	125 мкг/г (2,5 нормы)
Уровень С-реактивного белка	26 мг/л (4,3 нормы)	12,5 мг/л (2 нормы)

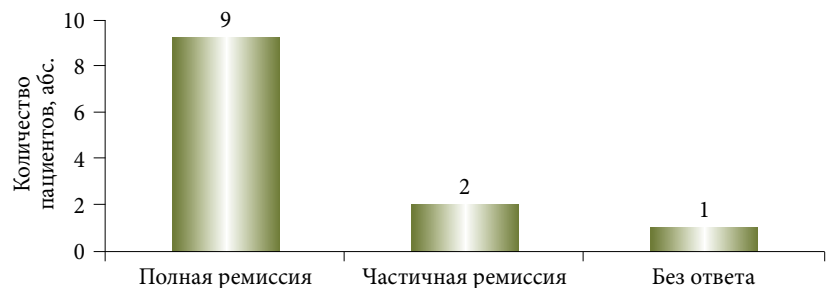


Рис. 1. Достижение клинической ремиссии к окончанию индукционного курса

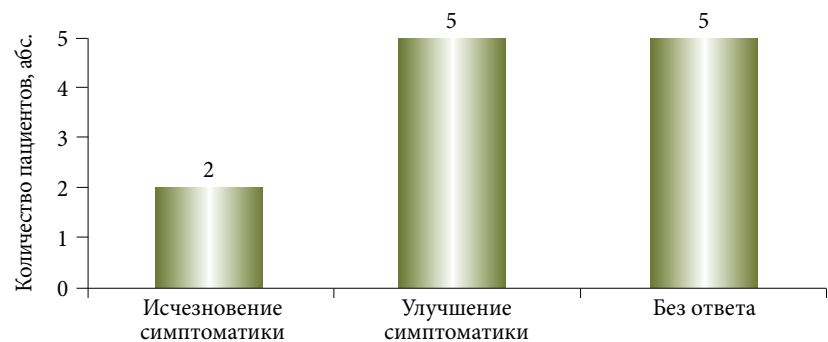


Рис. 2. Динамика проявлений внекишечной симптоматики

патиями и псориазом. Изменение ВКП не наблюдали у 5 (45,5%) пациентов (рис. 2).

Вторичная конечная точка – через 24 недели

После проведенного индукционного курса пациентам была назначена поддерживающая терапия по 5 мг два раза в сутки в течение 24 недель. Поддерживающая терапия



продолжена всем 12 пациентам, несмотря на то, что один пациент по клиническим проявлениям не отвечал на терапию. Тем не менее у пациента было отмечено некоторое снижение уровня лабораторных показателей активности ЯК, уменьшение степени выраженности ВКП. С учетом вышеизложенного было принято решение не менять терапию тофацитинибом и оставить пациента под пристальным наблюдением в динамике на фоне текущего лечения. На фоне проводимого лечения клиническая ремиссия была достигнута у большинства (10 (83,3%)) пациентов, клинический ответ – у 1 (8,3%) пациента. Лабораторные показатели активности ЯК, такие как уровень фекального кальпротектина и С-реактивного белка, через 24 недели лечения пришли к нормальным значениям. Длительная полугодовая терапия тофацитинибом привела к купированию ВКП у 11 (91,7%) пациентов. Один пациент так и не имел удовлетворительного клинического ответа на прием тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки в течение 24 недель. При проведении контрольного эндоско-

пического исследования у 11 пациентов была отмечена эндоскопическая ремиссия (активность 0 по Schroeder), а у одного пациента (без ответа на терапию) – активность 1–2 по Schroeder. Пациенту без ответа на терапию была назначена эскалация дозы тофацитиниба по 10 мг два раза в сутки с дальнейшим наблюдением в динамике за его состоянием.

Заключение

Ингибиторы JAK представляют собой перспективную альтернативу в лечении ЯК среднетяжелого и тяжелого течения в случае неэффективности стандартной и биологической терапии. Пероральный прием препарата повышает приверженность пациентов к лечению. Проведенное на базе БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» исследование показало, что тофацитиниб эффективен для достижения клинической и эндоскопической ремиссии, способствует улучшению качества жизни пациентов с ЯК. ☉

Литература

1. Wilks S, Moxon W. Inflammations of the large intestine. Lecture on pathological anatomy. 2nd ed. London: A. Churchill Ltd, 1875.
2. Клинические рекомендации «Язвенный колит». Утверждены Министерством здравоохранения РФ. 2020.
3. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита // Колопроктология. 2017. № 1 (59). С. 6–30.
4. Шапина М.В., Халиф И.Л., Головенко А.О. и др. Особенности течения язвенного колита на фоне терапии инфликсимабом // Фарматека. 2015. № 15. С. 40–43.
5. Neurath M. Current and emerging therapeutic targets for IBD // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2017. Vol. 14. № 5. P. 269–278.

Efficacy of Tofacitinib in the Treatment of Moderate to Severe Ulcerative Colitis

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

Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1

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

One of the most important problems of modern gastroenterology is the search for effective methods of treating patients with ulcerative colitis (UC). UC today has no methods of radical medical treatment and leads to disability. JAK inhibitors represent a new promising pharmacological class represented by synthetic small molecules. In the case of JAK inhibitors application for the treatment of many immune-mediated diseases, both the innate and acquired immune responses are altered and corrected, which determines the interruption of chronic inflammation in the gastrointestinal tract.

Objective: to evaluate the effectiveness of treatment with the janus kinase inhibitor Yaquinus (tofacitinib) in patients with moderate to severe ulcerative colitis who did not respond to previous basic therapy, obtained in real clinical practice.

Materials and methods. Analyzed the results of treatment of 12 patients treated with tofacitinib for 24 weeks after the start of therapy.

Results. Two weeks after the start of therapy, an improvement in the clinical picture was observed in 6 (66.7%) patients. 6 (50%) patients had a partial response. In 1 (8.4%) patient, there was no significant positive dynamics of intestinal symptoms. After eight weeks of treatment, clinical remission was achieved in 9 (75%) patients, 2 (16.6%) patients had an improved clinical picture, and 1 (8.3%) patient had no clinical response. After 24 weeks of therapy, clinical remission was achieved in the majority of patients: 10 (83.3%) patients; clinical response in 1 (8.3%) patient. The patient without a clinical response to the drug from the intestinal symptoms showed an improvement in the extra-intestinal manifestations, some improvement in laboratory parameters and a desire to continue treatment with this drug.

Conclusion. JAK inhibitors (tofacitinib) are effective for achieving clinical and endoscopic remission in patients with UC in real practice, and contribute to improving the quality of life. Oral administration of the drug increases patients' adherence to treatment.

Key words: ulcerative colitis, tofacitinib, Jaquinus, small molecules