



И. Э. Кушнір

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины»,  
Харьков

## Терапевтические стратегии лечения язвенного колита: реалии и перспективы

Неспецифический язвенный колит (НЯК) — распространенное заболевание. В статье рассмотрены вопросы современных методов лечения НЯК с использованием аminosалицилатов, кортикостероидов, иммуносупрессоров и препаратов биологической терапии. Многие терапевтические мероприятия, которые обычно используют для лечения больных НЯК, малоэффективны. Представлены данные контролируемых исследований по безопасности и эффективности новых биологически активных молекул (блокаторы молекул адгезии, антицитокинные препараты, иммуносупрессоры) при рефрактерных формах заболевания.

**Ключевые слова:** язвенный колит, лечение, аminosалицилаты, кортикостероиды, иммуносупрессоры, моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$ , ингибиторы молекул адгезии.

Неспецифический язвенный колит (НЯК) является одной из двух основных форм воспалительных заболеваний кишечника, характеризующейся воспалением слизистой оболочки толстой кишки с постоянным вовлечением прямой кишки, а также возможным ретроградным распространением воспалительного процесса до проксимального отдела подвздошной кишки.

По данным мировой статистики, заболеваемость НЯК значительно варьирует — от 1,25 до 20,3 новых случаев на 100 тыс. человек в год. В среднем в Северной Америке и Европе ежегодно регистрируются 10–12 впервые диагностированных случаев НЯК на 100 тыс. населения (Danese, 2011; Fedorak, 2010; Molodecky, 2012), и этот показатель продолжает неуклонно увеличиваться. Язвенный колит характеризуется высокой распространенностью: от 21 до 268 случаев на 100 тыс. населения, наибольшая распространенность наблюдается в США, Канаде, Великобритании, странах Скандинавии и Австралии. Максимальное количество случаев НЯК наблюдается в северных районах по сравнению с южными в Северной Европе и США. Помимо места проживания, эпидемиология НЯК связана с расовой и этнической принадлежностью населения. Так,

распространенность заболевания среди евреев-ашкенази более чем в 3 раза выше по сравнению с прочим населением стран Европы и Америки, а заболеваемость белого населения США в 1,5 раза выше, чем у афроамериканцев [16].

НЯК поражает лиц любой возрастной категории. Пик заболеваемости регистрируется в возрасте от 10 до 25 лет. У детей младше 10 лет НЯК встречается крайне редко и его распространенность не превышает 2 на 100 тыс. В последние десятилетия регистрируются случаи манифестации НЯК у лиц старше 60 лет (около 15%). Существенных гендерных различий в заболеваемости НЯК не отмечается. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших составляет 1,4:1 соответственно [18].

Этиология НЯК до настоящего времени окончательно не установлена. Считается, что причиной заболевания является реакция на экологические триггеры, в частности бактериальные и вирусные инфекции, медикаменты, в том числе нестероидные противовоспалительные препараты, другие агенты, у генетически предрасположенных лиц. И хотя генетическая составляющая в развитии НЯК не столь значима, как при болезни Крона, все же у 10–20% больных по крайней мере один из членов семьи страдает воспалительным заболеванием кишечника. На фоне ге-

нетической предрасположенности организма воздействие неблагоприятных факторов внешней среды запускает каскад воспалительно-деструктивных реакций, направленных против собственных антигенов, что подтверждает аутоиммунный характер заболевания.

Существенная роль в развитии НЯК отводится нарушению микробиоценоза толстой кишки. При изучении микробиоты у больных с воспалительными заболеваниями кишечника выявлено нарушение состава кишечной микрофлоры в виде преобладания *Proteobacteria* на фоне снижения количества бактерий рода *Firmicutes*. Вследствие развития дисбаланса симбиотических отношений между кишечной микробиотой и интестинальным эпителием происходит ослабление защитной функции слизистого барьера, снижение продукции антимикробных пептидов и муцина. Это приводит к бактериальной транслокации, усилению продукции провоспалительных медиаторов, активации адаптивного иммунного ответа и развитию эрозивно-язвенных поражений кишечника.

Типичная клиническая симптоматика НЯК характеризуется кровавой диареей, болью в животе, императивными позывами к дефекации, тенезмами. Выраженность симптомов зависит от протяженности процесса и тяжести заболевания. При более тяжелом и распространенном воспалительном процессе наблюдаются общие проявления токсемии: повышение температуры тела, снижение веса, тошнота, рвота, недомогание, резкая общая слабость, повышенная утомляемость. Часто НЯК сопровождается внекишечными проявлениями (системными осложнениями) в виде поражения суставов, кожных покровов, глаз, гепатобилиарной системы, слизистой оболочки ротовой полости. Развитие внекишечных проявлений обусловлено транслокацией из просвета кишки чужеродных, в том числе токсических, бактериальных агентов и активацией иммунных механизмов. Более чем у трети больных НЯК наблюдаются поражения печени в виде транзиторного повышения трансаминаз, умеренной гепатомегалии, развития стеатоза вследствие длительного приема глюкокортикостероидов, синдрома мальабсорбции, парентерального питания. У 3% пациентов развивается наиболее характерное системное осложнение НЯК — первичный склерозирующий холангит. Поражение костно-суставной системы проявляется остеопорозом, моно- и полиартритами крупных суставов в 10–15% случаев. У 2% пациентов выявляется анкилозирующий спондилит. К кожным проявлениям НЯК относятся уз-

ловатая эритема (2–4%), гангренозная пиодермия (1–2%), везикулопустулезная экзантема, некротизирующий васкулит. Кожные проявления чаще развиваются при выраженной активности воспалительного процесса в кишечнике и большой его протяженности. Часто узловатая эритема является следствием токсического воздействия приема сульфасалазина (связана с сульфапиридином).

Примерно у 5–10% больных наблюдаются аутоиммунные процессы глазного яблока в виде эписклерита, ирита, иридоциклита, кератита. По мере снижения активности воспалительного процесса в кишечнике офтальмологические проявления НЯК исчезают [2].

В ряде случаев у больных НЯК отмечается симптоматика поражения центральной нервной системы по типу дисметаболической энцефалопатии (10,6%), энцефалита (2,8%) или ишемических инсультов на почве тромбоза мозговых артерий (1,1%), а также поражение сердца и перикарда по типу метаболической и реже — дилатационной кардиомиопатии, адгезивного перикардита [2].

Комплекс лечебных мероприятий при НЯК включает консервативную терапию, диетические рекомендации, хирургические вмешательства и психосоциальную реабилитацию. Выбор лекарственного препарата, его доза, длительность и способ введения определяется тяжестью атаки заболевания, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений НЯК [2, 6]. Целью терапии является достижение и поддержание безстероидной ремиссии (прекращение приема ГКС в течение 12 нед после начала терапии) [11], профилактика осложнений ЯК, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса и развитии опасных для жизни осложнений — своевременное назначение хирургического лечения [3].

Современная базисная лекарственная терапия НЯК включает следующие группы препаратов: производные 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикостероиды (системные и топические), иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат), а также препараты биологической терапии (антагонисты фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), антицитокиновые препараты, блокаторы молекул адгезии и др.).

Производные 5-АСК относятся к препаратам первой линии терапии НЯК. Основным действующим веществом этой группы является ме-

салазин. Он оказывает мощное противовоспалительное действие благодаря ингибированию синтеза простагландинов и лейкотриенов за счет подавления метаболизма циклооксигеназы и арахидоновой кислоты. Месалазин обладает антицитокиновым эффектом, предотвращает образование интерлейкина-1 и интерлейкина-6, блокирует рецепторы интерлейкина-2, препятствует миграции нейтрофилов, их дегрануляции и фагоцитозу, оказывает антиоксидантный эффект. Кроме того, месалазин тормозит секрецию иммуноглобулинов лимфоцитами, препятствует синтезу активатора тромбоцитов, обладает антибактериальным действием в отношении кишечной палочки и некоторых кокков. Сульфасалазин, как первый представитель производных 5-АСК, по химической структуре состоящий из месалазина и сульфацида, в настоящее время применяется редко ввиду наличия выраженных побочных эффектов, таких как лейкопения, гемолитическая анемия, нарушение подвижности сперматозоидов и развитие мужского бесплодия, тошнота, головокружение, воспалительное поражение печени, поджелудочной железы, легких. Многочисленные исследования доказали, что за формирование побочных эффектов ответственен сульфацид, как проводник, обеспечивающий доставку месалазина в проксимальный отдел толстой кишки.

Аминосалицилаты нового поколения («Салофальк», «Пентаса», «Асакол») являются монокомпонентными препаратами месалазина. Многочисленные клинические исследования подтверждают эффективность месалазина для индукции клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии НЯК [14]. Выбор лекарственной формы и дозы месалазина зависит от длительности процесса и степени тяжести. При поражении дистальных отделов толстой кишки (язвенный проктит, проктосигмоидит) предпочтительно использование ректальных форм (суппозиториев, микроклизм). Суппозитории обеспечивают более высокую концентрацию действующего вещества в зоне воспаления по сравнению с клизмами [25]. Введение лекарственных средств дважды в сутки не имеет преимуществ по сравнению с однократным введением [17]. При левостороннем гемиколите и тотальном поражении толстой кишки целесообразно применение пероральных форм препарата в виде таблеток либо гранул. Гранулы «Салофалька» являются новейшей разработкой пероральной терапии НЯК. Они резистентны к воздействию желудочного сока и месалазин из них высвобождается при pH > 6 благодаря специальному покрытию

эудрагитом. Начало высвобождения действующего вещества происходит в проксимальном отделе подвздошной кишки. Благодаря особой галеновой структуре матрицы обеспечивается пролонгированное высвобождение месалазина на всем протяжении кишечника вплоть до прямой кишки. Результаты четырех контролируемых рандомизированных исследований продемонстрировали преимущества гранул «Салофалька» над таблетированными формами в эквивалентных дозах в обеспечении более высокой частоты ремиссии (78 по сравнению с 55%;  $p < 0,001$ ) и заживления слизистой оболочки (32 по сравнению с 15%;  $p = 0,002$ ) у пациентов с язвенным проктосигмоидитом. При этом у пациентов с левосторонним гемиколитом и тотальным поражением кишечника эффективность таблеток и гранул «Салофалька» была сопоставима (P. Gibson и соавт., 2009).

Доказана эффективность гранул «Салофалька» в поддержании клинической ремиссии НЯК. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациенты с НЯК легкой и средней степени тяжести получали гранулы месалазина 1 раз в день в течение 6 месяцев. Результаты исследования продемонстрировали значительно больший процент пациентов, получавших гранулы месалазина, находившихся в состоянии ремиссии через 6 месяцев поддерживающей терапии по сравнению с плацебо (79,9 против 66,7%,  $p = 0,03$ ). Лечение гранулами месалазина обеспечило значительно более продолжительный период ремиссии по сравнению с плацебо ( $p = 0,02$ ) и снижение риска рецидива заболевания на 43% (отношение рисков 0,57; 95% доверительный интервал 0,35–0,93;  $p = 0,02$ ). Гранулы «Салофалька» обладают хорошей переносимостью, сопоставимой с плацебо. Однократный прием 1,5 г гранул «Салофалька» является эффективным и безопасным для поддержания ремиссии НЯК [15].

При среднетяжелых и тяжелых формах заболевания, выраженной эндоскопической активности воспалительного процесса, а также наличии внекишечных осложнений используются системные и топические глюкокортикостероиды. Гормоны являются наиболее эффективными противовоспалительными средствами, значительно превосходящими по активности аминосалицилаты [3, 5].

Преднизолон назначают в суточной дозе 1,5–2 г/кг массы тела внутрь при среднетяжелом течении НЯК с оценкой эффективности терапии через 10–14 дней. В случае улучшения клинической картины дозу постепенно снижают ежене-

дельно по 5 мг/сут. до полной отмены. При тяжелой атаке язвенного колита преднизолон вводят внутривенно в дозе 2–2,5 мг/кг. Через 5–7 дней при адекватном клиническом ответе следует перевести больного на пероральный прием стероидов из расчета 1 г/кг/сут или метилпреднизолон 0,8 мг/кг/сут с последующим снижением (до полной отмены) по 5–10 мг преднизолона или 4–8 мг метилпреднизолона в неделю. Первую неделю перорального приема стероидов целесообразно комбинировать с дополнительным внутривенным введением преднизолона 50 мг/сут. В зависимости от формы НЯК полный курс терапии стероидами продолжается от 8 до 12 недель.

Для лечения дистальных форм НЯК, ограниченных поражением прямой и сигмовидной кишки, используется ректальное капельное или в микроклизмах введение гидрокортизона (65–125 мг) в 50 мл 0,9 % раствора хлорида натрия, а также будесонид («Буденофальк») в виде ректальной пены в дозе 2 мг/сут.

Одной из наиболее серьезных проблем в терапии НЯК является гормональная зависимость и резистентность. О гормонорезистентности свидетельствует сохранение активности заболевания, несмотря на внутривенное введение стероидов в дозе, эквивалентной 2 мг/кг в сутки преднизолона, в течение более 7 дней при тяжелой атаке НЯК или сохранение активности заболевания при пероральном приеме стероидов в дозе, эквивалентной 1 мг/кг в сутки преднизолона на протяжении 4 недель.

Гормональная зависимость формируется у 20–35 % больных с тяжелой формой НЯК. Она характеризуется увеличением активности болезни при уменьшении дозы стероидов ниже эквивалентной 10–15 мг/кг преднизолона в сутки в течение 3 месяцев от начала лечения; или возникновением рецидива болезни в течение 3 месяцев после окончания стероидной терапии.

В качестве альтернативной терапии в случае гормонорезистентной и/или гормонозависимой формы НЯК используются иммуносупрессоры. Благодаря их использованию у 60–70 % гормонозависимых пациентов удается снизить дозу стероидов вплоть до полной отмены. Суточная доза азатиоприна составляет 1,5–2,5 мг/кг. Терапевтический эффект приема препарата следует ожидать через 3–4 месяца от начала приема. Эффективность азатиоприна в достижении ремиссии составляет 60–80 %.

При тяжелых формах НЯК, резистентных к стандартной терапии, доказанной эффективностью обладает циклоспорин А в дозе 4 мг/кг/сут.

По данным L. Sharkey и соавт. (2011), применение циклоспорина в ряде случаев позволит избежать колэктомии у больных рефрактерной формой язвенного колита.

Систематический обзор двух рандомизированных плацебоконтролируемых исследований метотрексата не продемонстрировал преимуществ препарата по сравнению с плацебо, 6-меркаптопурином и 5-аминосалициловой кислотой в индукции ремиссии НЯК. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства, подтверждающие использование метотрексата для индукции ремиссии при язвенном колите. Исследование, в котором большее количество пациентов получают более высокую дозу перорального метотрексата, требует дополнительных доказательств. В настоящее время проводятся два масштабных плацебоконтролируемых исследования (МЕТЕОР и MERIT-UC) для оценки эффективности и безопасности внутримышечного или подкожного введения метотрексата у пациентов с активным НЯК, которые могут помочь получить доказательства того, что метотрексат способствует достижению ремиссии заболевания [10].

Что касается способности поддержания стойкой клинической ремиссии, иммуносупрессивные агенты, в том числе азатиоприн, 6-меркаптопурин и метотрексат, играют ограниченную роль у больных среднетяжелой и тяжелой формой язвенного колита (Тиммер, 2012; El-Matary, 2009).

В последние годы активно изучается эффективность новых иммуносупрессоров (микофенолата мофетил, такролимус) для индукции ремиссии рефрактерных колитов. Механизм действия микофенолата мофетила заключается в селективном подавлении фермента инозинмонофосфатдегидрогеназы, ответственной за биосинтез пуриновых оснований. Препарат оказывает выраженный цитостатический эффект на лимфоциты, подавляет их пролиферацию в ответ как на митогенную, так и аллоспецифическую стимуляцию, угнетает образование антител В-лимфоцитами, уменьшает миграцию лимфоцитов в очаги воспаления, блокирует воздействие мононуклеаров на синтез ДНК и пролиферацию. По данным Т. Тап (2009), микофенолата мофетил продемонстрировал высокую эффективность при воспалительных заболеваниях кишечника, сопоставимую с азатиоприном, а также возможность его применения у больных с наличием противопоказаний или непереносимостью азатиоприна.

Такролимус («Програф»), относящийся к антибиотикам класса макролидов, представляет собой высокоактивное иммуносупрессивное вещество, угнетающее формирование цитотокси-

ческих 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. Комплекс, образующийся в результате связывания такролимуса с цитоплазматическим рецептором FK-связывающим белком, ингибирует кальциневрин и тем самым косвенно ингибирует образование цитокинов [4].

В систематическом обзоре, проведенном в 2008 г. в Германии, оценивалась эффективность такролимуса для индукции ремиссии у пациентов с рефрактерным к стероидам НЯК [9]. Результаты рандомизированного контролируемого исследования, в котором сравнивали дозозависимый эффект такролимуса с плацебо, показали, что клиническая ремиссия наблюдалась у 19% (8/42) пациентов в группе с высокой концентрацией препарата (1-я группа), у 9% (4/44) пациентов в группе с низкой концентрацией (2-я группа) и у 5% (2/40) пациентов в группе плацебо (3-я группа) (OR 2,27; 95% ДИ 0,35–14,75). В течение 2 недель наблюдения было отмечено статистически значимое клиническое улучшение у 62% пациентов 1-й группы, у 36% пациентов 2-й группы и у 10% пациентов группы плацебо. Среди нежелательных побочных эффектов препарата наблюдались гастроэнтерит, сепсис, сонливость, головная боль. Анализ полученных результатов позволил авторам сделать вывод об эффективности такролимуса для получения краткосрочного улучшения состояния пациентов с рефрактерным НЯК. Однако интерпретация данных исследований должна проводиться с осторожностью ввиду небольшого количества пациентов, включенных в исследование, и требует дальнейшего проведения хорошо разработанных контролируемых клинических испытаний для определения долгосрочной эффективности препарата, а наличие побочных эффектов требует тщательной оценки соотношения «польза — риск» с постоянным мониторингом возможных нежелательных явлений.

Азатиоприн и 6-меркаптопурин часто используются в сочетании с антагонистами ФНО- $\alpha$  при наличии тяжелых атак язвенного колита, а также у больных, резистентных к терапии стероидами. Использование антагонистов ФНО- $\alpha$  связано с повышенным риском развития лимфомы и немеланомного рака кожи у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [7].

Моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$ , такие как инфликсимаб («Ремикейд»), голimumаб

(«Симпони»), Цертолизумаб пегол («Цимзия») и адалимумаб («Хумира»), продемонстрировали высокую эффективность в достижении и поддержании ремиссии НЯК [20–23]. Однако лечение биологическими препаратами связано с развитием серьезных побочных явлений (SAES) с активацией оппортунистической инфекции и гиперчувствительностью (Ford, 2013).

Другой класс биологических препаратов, так называемых селективных ингибиторов молекул адгезии, также изучался у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. В пилотном исследовании [13] получены позитивные результаты однократной инфузии натализумаба, представляющего собой гуманизированные антитела к  $\alpha_4$ -интегрину, в дозе 3 мг/кг больным с высокой активностью язвенного колита. Наблюдалось значительное снижение индекса активности НЯК на 2-й и 4-й неделе после инфузии по сравнению с исходным. У половины больных ко второй неделе был достигнут хороший клинический ответ. Средний уровень С-реактивного белка через 2 недели после инфузии (6 мг/л) был ниже, чем до лечения (16 мг/л). Существуют доказательства того, что натализумаб (Tysabri) является эффективным для индукции и поддержания ремиссии при болезни Крона (Ghosh, 2003; MacDonald, 2007; Sandborn, 2005; Targan, 2007).

В то же время в процессе клинических испытаний применение натализумаба было связано с рядом серьезных нежелательных эффектов, в том числе развитием прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (PML) — быстро прогрессирующего демиелинизирующего инфекционного заболевания центральной нервной системы с асимметричным поражением мозга, приводящего к летальным исходам. PML вызывается активацией полиомавируса человека 2. Носителем данного вируса является около 80% населения. Реактивация вируса и развитие заболевания возникают только тогда, когда значительно скомпрометирована иммунная система. В подавляющем большинстве случаев PML является проявлением синдрома приобретенного иммунодефицита, в остальных случаях развивается после медикаментозной иммуносупрессии. Заболевание проявляется прогрессирующими психическими нарушениями, сопровождающимися очаговыми неврологическими симптомами, прежде всего моно- или гемипарезами, нарушениями речи, зрения, эпилептическими приступами. Появление прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии в 1/1000 пролеченных случаев привело к ограничению его клинического применения и поиску других пре-

паратов с лучшим профилем безопасности (Yousry, 2006; Bloomgren, 2012).

К таким препаратам можно отнести ведолизумаб — гуманизованное моноклональное антитело, которое было разработано для избирательного управления миграцией лимфоцитов в кишечнике, в отличие от натализумаба, который блокирует миграцию лимфоцитов в различных органах, включая кишечник, почки, костный и головной мозг (Bickston, 2010). В то время как натализумаб ингибирует как  $\alpha_4\beta_1$ -, так и  $\alpha_4\beta_7$ -интегрины, ведолизумаб является селективным блокатором  $\alpha_4\beta_7$ -интегрина, за счет чего предотвращает блокаду лимфоцитов в центральной нервной системе и позволяет избежать риска РМЛ. Данные рандомизированных контролируемых испытаний показывают, что ведолизумаб («Энтивио») эффективен для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с НЯК [8, 12].

В частности, в исследовании GEMINI I изучена эффективность и безопасность ведолизумаба для поддержания клинического ответа и ремиссии в течение 52 недель у пациентов с НЯК умеренной и тяжелой степени активности, у которых хотя бы одна из предшествующих схем терапии не увенчалась успехом. Критериями включения в исследование были тяжелый и средней степени тяжести НЯК с оценкой активности по Майо  $\geq 6$  и эндоскопическим индексом  $\geq 2$  на фоне приема кортикостероидов, пуриновых антиметаболитов и/или ФНО- $\alpha$  антагонистов. После 2 индукционных доз ведолизумаба 373 пациента, у которых был отмечен клинический ответ, были рандомизированы на получение ведолизумаба 300 мг внутривенно каждые 4 недели (1-я группа), 300 мг внутривенно каждые 8 недель (2-я группа) или плацебо (3-я группа) в течение 46 нед.

Первичной конечной точкой была клиническая ремиссия, определяемая по величине индекса Майо  $\leq 2$  баллов на 52-й неделе. Вторичная конечная точка исследования включала продолжительность клинической и эндоскопической ремиссии на 52-й неделе без приема кортикостероидов.

В результате исследования, независимо от кратности введения ведолизумаба, у 41,8% пациентов 1-й группы и 45% пациентов 2-й группы была достигнута клиническая ремиссия, в то время как в группе плацебо лишь у 16% удалось добиться улучшения ( $p < 0,001$ ). Продолжительность клинического ответа, оцениваемого на 6-й и 52-й неделе в обеих группах пациентов, принимавших ведолизумаб, достоверно ( $p < 0,001$ ) превышала соответствующие показатели в группе контроля (56,6 и 52,0 против 23,8% соответственно). Эндоскопическая ремиссия к 52-й не-

деле исследования была достигнута более чем у половины больных обеих групп, принимавших ведолизумаб, в отличие от группы плацебо, где заживление слизистой оболочки кишечника отмечалось менее чем у 20% больных. Стероид-независимая ремиссия в течение года сохранялась у 45,2% больных 1-й группы и 31,4% 2-й группы, в то время как в группе плацебо — лишь у 13,7% пациентов. Показатели клинической ремиссии и продолжительности клинического ответа также были выше в группе ведолизумаба против группы плацебо, независимо от того, получали ли они предшествующую терапию анти-ФНО-препаратами [12].

Ведолизумаб обладает достаточным профилем безопасности, сопоставимым с плацебо в отношении риска любого неблагоприятного события (ОР 0,99, 95% ДИ 0,93 до 1,07) или серьезных побочных эффектов (ОР 1,01, 95% ДИ 0,72 до 1,42). По данным систематического обзора [8], в двух исследованиях, включавших 941 больного, была обнаружена статистически значимая разница в досрочном прекращении участия пациентов в исследовании из-за неблагоприятных событий. Шесть процентов больных, получавших ведолизумаб, досрочно выбыли из исследований по причине неблагоприятных событий по сравнению с 11% пациентов, получавших плацебо (ОР 0,55, 95% ДИ 0,35 до 0,87). К побочным эффектам, о которых сообщалось во всех исследованиях, относились ухудшение язвенного колита, головная боль, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, тошнота и боль в животе.

В настоящее время завершена вторая фаза клинических испытаний нового биологического препарата «Натура-альфа» — селективного ингибитора сигнальных молекул транскрипции 3 (STAT3) [25]. Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование было проведено в 10 центрах США, в котором 70 пациентов, которые соответствовали критериям умеренной и тяжелой степени НЯК с индексом активности заболевания  $\geq 6$ , были случайным образом распределены в группу плацебо или две группы, получающие разные дозы «Натуры-альфа» (по 10 мг/сут и 20 мг/сут). Получено достоверное преимущество «Натуры-альфа» в достижении клинического улучшения и индукции ремиссии перед плацебо. В двух группах больных, получавших активный препарат, доля пациентов, ответивших на лечение, превышала 85% в сравнении с результатами в группе плацебо, составившими 36%. Не было выявлено межгрупповых различий с точки зрения безопасности. Частота

побочных эффектов СТАТЗ-ингибитора была сопоставима с плацебо. Ни одного случая серьезных нежелательных эффектов, связанных с приемом «Натуры-альфа», не зарегистрировано.

Представитель нового класса биологических препаратов, являющийся разработкой компании Pfizer, — тофацитиниб («Яквинус») относится к ингибиторам янус-киназы. В двух плацебоконтролируемых исследованиях третьей фазы (OCTAVE — Oral clinical trials for tofacitinib in ulcerative colitis — клинические исследования перорального применения тофацитиниба при язвенном колите) оценивалась индукция ремиссии при пероральном приеме тофацитиниба в дозировке 10 мг 2 раза в день у взрослых пациентов с умеренным и тяжелым язвенным колитом. Всего 598 пациентов в исследовании OCTAVE Induction 1 и 541 пациент в исследовании OCTAVE Induction 2 методом случайной выборки были рандомизированы в две группы: получающих тофацитиниб в дозировке 10 мг два раза в день и плацебо.

Оба исследования достигли первичных конечных точек, оцениваемых по доле пациентов, получающих тофацитиниб и находящихся в стадии ремиссии на 8-й неделе, по сравнению с пациентами, получающими плацебо. В настоящее время

*Конфликта интересов нет.*

завершается многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование третьей фазы — OCTAVE Sustain, целью которого является изучение эффективности тофацитиниба в поддержании ремиссии НЯК. Результаты этого исследования ожидаются к концу 2016 г.

Несмотря на наличие в арсенале врача-интерниста широкого арсенала лекарственных препаратов, лечение больных НЯК представляет чрезвычайно сложную задачу, решение которой должно учитывать тяжесть заболевания, локализацию, распространенность и активность процесса, наличие системных проявлений и осложнений. Отсутствие эффекта от консервативной терапии рецидивов НЯК, развитие стероидрезистентности и стероидозависимости, низкая эффективность базисных препаратов в поддержании клинической ремиссии заболевания инициируют поиск новых стратегий лечения язвенного колита. Результаты клинических исследований инновационных биологических препаратов и иммуносупрессоров вселяют надежду, что в ближайшей перспективе они займут достойное место в лечении рефрактерных форм воспалительных заболеваний кишечника, послужат альтернативой хирургическому лечению язвенного колита.

## Список литературы

1. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения // Фарматека. — 2013. — № 2. — С. 42—46.
2. Дорофеев А.Э. Внекишечные проявления у больных воспалительными заболеваниями кишечника // Заболевания кишечника / Под ред. А.Э. Дорофеева, Т.Д. Звягинцевой, Н.В. Хареченко. — Донецк, 2010. — С. 254—275.
3. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом // РЖГТК. — 2015. — № 1. — С. 48—65.
4. Клярская И.Л., Максимова Е.В. Перспективы лечения пациентов с неспецифическим язвенным колитом // КТЖ. — 2010. — № 1. — С. 32—35.
5. Охлобыстина О.З., Шифрин О.С., Андреева Л.Н. и др. Современные подходы к диагностике и лечению язвенного колита // Фарматека. — 2014. — № 2. — С. 35—39.
6. Халиф И.Л. Лечение при язвенном колите // РЖГТК. — 2006. — № 16(3). — С. 58—62.
7. Ariyaratnam J., Subramanian V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. — 2014. — 109(2). — P. 163—169.
8. Bickston S.J., Behm B.W., Tsoulis D.J. et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis // Cochrane Database Syst. Rev. — 2014. — 8. — CD007571. doi: 10.1002/14651858.CD007571.pub2.
9. Baumgart D.C., Macdonald J.K., Feagan B. Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis // Cochrane Database Syst. Rev. — 2008. — 3. — CD007216. doi: 10.1002/14651858.CD007216.
10. Chande N., Wang Yo. et al. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis // Cochrane Database Syst. Rev. — 2014. — 8. — CD006618. doi: 10.1002/14651858.CD006618.pub3.
11. Dignass A. et al. Second EUROPEAN evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management // J. Crohn's Colitis. — 2012. — 6(10). — P. 991—1030.
12. Farkas S., Hornung M., Sattler C. et al. Blocking MAdCAM-1 in vivo reduces leukocyte extravasation and reverses chronic inflammation in experimental colitis // Int. J. Colorectal Dis. — 2006. — 21(1). — P. 71—78.
13. Feagan B.G., Rutgeerts P., Sands B.E. et al. Vedolizumab maintenance therapy for UC: results of GEMINI I, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter phase 3 trial. In: ACG 2012 Annual Scientific Meeting Abstracts; October 19—24, 2012. — Las Vegas, NV. Program 5.
14. Gordon F.H., Hamilton M.I., Donoghue S. A pilot study of treatment of active ulcerative colitis with natalizumab, a humanized monoclonal antibody to alpha-4 integrin // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — 16(4). — P. 699—705.
15. Gordon G.L., Zakko S., Murthy U. et al. Once-daily Mesalamine Formulation for Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis: A Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial // J. Clin. Gastroenterol. — 2016. — 50(4). — P. 318—325.

16. Irvine E.J., Farrokhyar F., Swarbrick E.T. A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2001. — 36 (1). — P. 2—15.
17. Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis // *Dig. Dis. Sci.* — 2011. — 56. — P. 513—522.
18. Marchal J., Hilsden R. Environment and epidemiology of inflammatory bowel disease // *In Inflammatory bowel disease* / Ed. by J. Satsangi, L. Sutherland. — Churchill-Livingstone. — 2003. — 17—28.
19. Marshall J.K., Thabane M., Steinhart A.H. et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010.
20. Rosenfeld G., Bressler B. et al. Anti-MAdCAM antibody for induction of remission in ulcerative colitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2015. — 12. — CD011661. doi: 10.1002/14651858.CD011661.pub2.
21. Rutgeerts P., Sandborn W.J., Feagan B.G. et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis // *N. Eng. J. Med.* — 2005. — 353 (23). — P. 2462—2476.
22. Reinisch W., Sandborn W.J., Hommes D.W. et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial // *Gut.* — 2011. — 60 (6). — P. 780—787.
23. Sandborn W.J., Feagan B.G., Marano C. et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis // *Gastroenterology.* — 2014. — 146 (1). — P. 85—95.
24. Sandborn W.J., Assche G., Reinisch W. et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis // *Gastroenterology.* — 2012. — 142 (2). — P. 257—265.
25. Van Bodegraven A.A., Boer R.O., Lourens J., Tuynman H.A., Sindram J.W. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1996. — 10. — P. 327—332.
26. Wang L., Mencher S., Khurana S.K. et al. Novel STAT3 selective inhibitor Natura-a shows great promise in treating moderate-to-severe UC in a randomized, placebo-controlled, double-blind phase II clinical trial. In: *ACG 2012 Annual Scientific Meeting Abstracts*; October 19—24, 2012. — Las Vegas, NV. Program P392.

**I. Е. Кушнір**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

## Терапевтичні стратегії лікування виразкового коліту: реалії та перспективи

Неспецифічний виразковий коліт (НВК) — доволі поширене захворювання. У статті розглядаються сучасні методи лікування НВК з використанням аміносаліцилатів, кортикостероїдів, імуносупресорів та препаратів біологічної терапії. Більшість терапевтичних заходів, які зазвичай використовують для лікування хворих на НВК, є малоефективними. Представлено дані контрольованих досліджень з безпеки та ефективності нових біологічно активних молекул (блокатори молекул адгезії, антицитокінові препарати, імуносупресори) при рефрактерних формах захворювання.

**Ключові слова:** виразковий коліт, лікування, аміносаліцилати, кортикостероїди, імуносупресори, моноклональні антитіла до ФНО- $\alpha$ , інгібітори молекул адгезії.

**I. E. Kushnir**

SI «L.T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

## Therapeutic treatment strategies of ulcerative colitis: realities and future

Ulcerative colitis (UC) represents a widespread disease. The article deals with the modern methods of UC treatment with the use of aminosalicylates, corticosteroids, immunosuppressive drugs and biological therapy, but most of the standard therapeutic approaches to the treatment of patients with UC are ineffective. The author present data from controlled trials of safety and efficacy of new bioactive molecules (adhesion molecules inhibitors, anti-cytokines, immunosuppressive agents) in the treatment of refractory forms of disease.

**Key words:** ulcerative colitis, treatment, aminosalicylates, corticosteroids, immunosuppressive, tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody, adhesion molecules inhibitors.

### Контактна інформація

Кушнір Інна Ернестівна, к. мед. н., ст. наук. співр.  
61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а  
Тел. (57) 373-90-59

Стаття надійшла до редакції 20 червня 2016 р.