

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

Неспецифический 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 тромбопению, 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 тканевой 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. разрегулированность 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 ЯНК, 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 γ -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) Rapamune (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 циклоспорину 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 исследовании были включены 11 пациентов со стероидрезистентными 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 стероидрезистентными 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. Пивакин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. (ред.) *Краткое руководство по гастроэнтерологии.* М.: М-Вести, 2001.
6. Пивакин В.Т., Шентулин А.А. Синдром диареи. М.: ГЭОТАР – Медицина, 2000; 135.

Перспективи лікування пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом

I. 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