

УДК 616.34.002.44:615.246

А.М. РАЙСОВА, Д.А. КАЙБУЛЛАЕВА, А.В. НЕРСЕСОВ, А.Е. ДЖУМАБАЕВА, А.С. ХАБИЖАНОВА,  
М.А. НАЗАРОВА, Г. ИБАБАЕВА

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы,  
Республика Казахстан

### КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ГОЛИМУМАБ (СИМПОНИ) У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ



Раисова А.М.

*Язвенный колит является хроническим воспалительным заболеванием кишечника, распространенность которого растет во всем мире. Целью лечения при язвенном колите являются заживление слизистой оболочки толстой кишки и профилактика осложнений заболевания. Расширение терапевтического арсенала с использованием биологических агентов, одобренных для лечения умеренно-тяжелой активности заболевания, в дополнение к базисным методам лечения, таким как 5-аминосалицилаты, тиопурины и кортикостероиды позволяет врачам добиться ремиссии заболевания, что, в свою очередь, значительно уменьшает количество госпитализаций, хирургических вмешательств, а также существенно улучшает качество жизни и трудоспособность пациента.*

**Ключевые слова:** язвенный колит, анти-ФНО терапия, голимумаб.

**Я**звенный колит (ЯК) - хроническое заболевание, которое поражает только толстую кишку и никогда не распространяется на тонкую кишку. Классическим клиническим симптомом ЯК является наличие кровавой диареи. Данное заболевание является хроническим и значительно снижает качество жизни: длительное течение без базисной терапии может приводить к развитию колоректального рака, в тяжелых случаях - к летальному исходу. Прорывы в терапии за последние несколько десятилетий положительным образом сказались на улучшении исходов, уменьшении осложненных форм, включая снижение смертности. Одно из наиболее ярких достижений фармакотерапии ВЗК связано с разработкой принципиально новой группы лекарственных средств – генно-инженерных биологических препаратов [2]. В Республике Казахстан (РК) в настоящее время зарегистрированы 3 препарата из данной группы: инфликсимаб, в том числе биосимиляр, адалимумаб и голимумаб. Голимумаб – полностью гуманизированные рекомбинантные моноклональные антитела против ФНО $\alpha$ . Адалимумаб и голимумаб относятся к препаратам с подкожным путем введения, что делает возможным применение данной терапии в амбулаторной практике. Преимуществом этих препаратов является низкая иммуногенность, в результате которой ниже риск системных и местных реакций гиперчувствительности (связано с низкой продукцией антител к препарату, в сравнении с другими анти-ФНО $\alpha$  агентами) [3, 4].

Голимумаб был одобрен в 2013 году FDA (Управление по контролю за продуктами и лекарствами в США) и EMA (Европейское агентство по лекарственным средствам) для лечения взрослых пациентов с умеренной и высокой активностью ЯК. Основное клиническое исследование PURSUIT

показало эффективность и безопасность препарата при ЯК. С 2014 года голимумаб стали использовать в клинике НИИ кардиологии и внутренних болезней (далее Клиника) при язвенном колите, согласно инструкции, представленной в Республике Казахстан.

В настоящее время в Клинике регулярно наблюдаются 5 пациентов, получающих данный вид терапии (голимумаб). Из них 2 женщины (40%), 3 мужчин (60%). Средний возраст пациентов составил 25,4 года, что придает важную социальную значимость данному заболеванию и не противоречит литературным данным [1]. Кроме того, обращает на себя внимание и факт проживания пациентов: все 100% пациентов городские жители. Частота ЯК по литературным данным выше в развитых странах, чем в развивающихся, и в городских районах несколько больше, чем в сельских [11, 12, 13]. Пик заболеваемости ЯК приходит на 20-30 лет, то есть заболевание поражает молодое, трудоспособное население, ухудшает качество жизни хронизацией процесса, частыми госпитализациями в круглосуточный стационар. Стаж заболевания у пациентов с ЯК на момент инициации биологической терапии составлял 9,2 года. Активность заболевания (общий индекс Мейо) на момент назначения голимумаба составляла 5,6 балла, что соответствует умеренной степени активности. По лабораторным данным активность заболевания определяли по уровню С-реактивного белка (СРБ) и фекального кальпротектина (надежный неинвазивный маркер воспаления слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника) [6, 7, 8]. Средний уровень СРБ у данных пациентов составил 7,9 мг, что свидетельствовало об активности ВЗК и соответствовало литературным данным о взаимосвязи уровня СРБ и активности

**Контакты:** Раисова Айгуль Муратовна, PhD, заведующая кафедрой терапии Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы, РК. E-mail: ram-79@mail.ru

**Contacts:** Aigul M. Raisova, PhD, Head of Department of Therapy of the Scientific-Research Institute of Cardiology and Internal Disease, Almaty c., RK. E-mail: ram-79@mail.ru

основного заболевания, в данном случае язвенного колита [9, 10]. Уровень фекального кальпротектина составлял на момент инициации 485,2 мг/кг. Эндоскопическая картина по данным илеоколоноскопии была представлена следующим образом. Протяженность поражения толстого кишечника: у 2 пациентов (40%) - тотальное поражение и у 3 (60%) - левостороннее поражение. Средний эндоскопический балл Мейо составил 2,6 балла. В особенностях терапии все 5 пациентов, то есть 100%, получали комбинированную терапию препаратами месалазина в таблетированной и ректальной форме, в средней суточной дозе 4-5 граммов. У 4 пациентов (80%) была отмечена непереносимость цитостатиков в виде побочных эффектов: цитопенический синдром (у одной пациентки вплоть до апластической анемии) и повышение уровня амилазы у всех 4 пациентов. У 3 пациентов (60%) на момент индукции препарата голимумаб было наличие гормонозависимости, у 1 пациента (20%) было наличие гормонорезистентности.

Таким образом, молодой возраст, умеренная степень активности заболевания, наличие гормонозависимости и/или гормонорезистентности, а также непереносимость цитостатиков (азатиоприн) послужили основанием для оптимизации терапии у пациентов с ЯК. Методом выбора явился биологический препарат из группы анти-ФНО агентов, с подкожным способом введения - голимумаб. Схема индукции препарата была стандартной, согласно инструкции, 200 мг, через 2 недели 100 мг, затем каждые 4 недели по 50 мг. Согласно Клиническим Протоколам по лечению язвенного колита, пациенты предварительно были обследованы на ВИЧ, гепатит В и исключены такие заболевания, как туберкулез, оппортунистические инфекции, а также хронические инфекции. Кроме того, пациенты были осмотрены у узких специалистов, таких как уролог и гинеколог. Продолжительность терапии препаратом голимумаб на настоящее время составляет 10,6 месяца (минимальный срок терапии 6 месяцев и максимальный 18 месяцев).

Первые результаты терапии были оценены через 6 месяцев терапии: как клинико-лабораторных показателей, так и состояния слизистой толстого кишечника. Общий индекс Мейо составил 3,8 балла, что соответствует слабо выраженной активности и Мейо, по результатам эндоскопии составил 1,4 балла. Таким образом, по результатам первых 6 месяцев наблюдения за пациентами, получающих препарат голимумаб подкожно, отмечается положительная динамика. Кроме того, побочных эффектов на фоне терапии ни у одного из 5 пациентов отмечено не было.

Результаты мониторинга и эффективности вышеуказанной терапии представлены на клиническом примере молодой женщины, городской жительницы с язвенным колитом. Возраст пациентки А. на момент индукции биологического препарата составил 18 лет. Клинические проявления: диарея до 10 раз в сутки, с примесью слизи и крови.

Снижение веса, на момент модификации терапии вес пациентки составлял 54 килограмма. Дебют заболевания около 1 года назад. Клинический диагноз основной: Язвенный колит, левостороннее поражение, умеренной активности, гормонорезистентность. Индекс Мейо 5 сопутствующий: железодефицитная анемия легкой степени тяжести. Стаж язвенного колита 3 года. Лабораторные показатели активности ЯК: СРБ: 5,33 мг, фекальный кальпротектин 168,0 мг/кг. Эндоскопическая картина (рис. 1) следующая: терминальный отдел подвздошной кишки осмотрен до 10,0 см, ворсинки высокие, складки циркулярные, дефектов нет. Слизистая прямой кишки гиперемирована, с множественными плоскими изъязвлениями под фибриновым налётом, контактно кровоточит. Слизистая сигмовидной, нисходящей, ободочной кишок: выраженная гиперемия, сосудистый рисунок не прослеживается, складчатость и гаустрация сохранены. Слизистая поперечной, восходящей ободочной кишок обычного цвета, гладкая, эластична, прослеживается выраженный сосудистый рисунок, в просвете большое количество мутной жидкости, складчатость и гаустрация сохранены. Заключение: Язвенный колит. Субтотальное поражение, обострение. Мейо 3 балла.

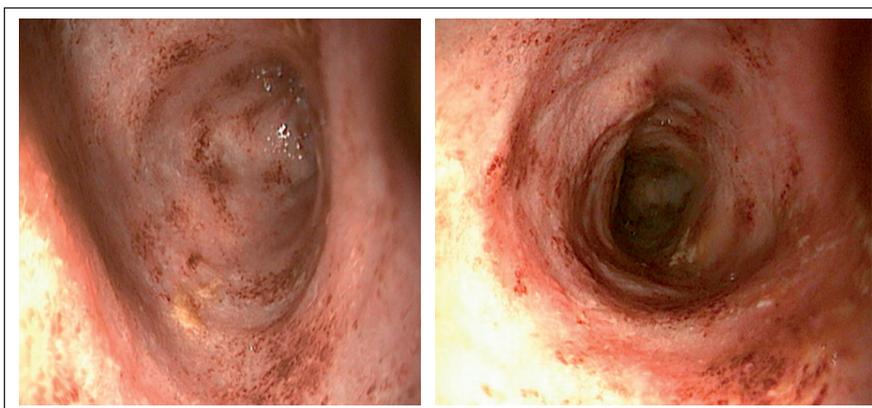


Рисунок 1 - Эндоскопическая картина прямой кишки пациентки А., 18 лет, перед стартом биологической терапии; эндоскопический индекс Мейо 3 балла, активность заболевания умеренная – индекс Мейо 5 баллов.

Учитывая молодой возраст 18 лет, частые обострения заболевания (последнее в декабре 2015 года), несмотря на прием базисных препаратов 5-АСК (5-аминосалициловой кислоты) и цитостатика азатиоприна, а также дистальное поражение толстого кишечника, пациентке показана биологическая терапия: препарат Голимумаб по схеме 0 нед. (200 мг) - 2 нед. (100 мг), через 1 мес (50 мг), далее с целью поддержания ремиссии аутоиммунного заболевания - каждый месяц по 50 мг. Индукция терапии проведена 10.03.16 г.

В динамике на 6-м месяце комбинированной терапии (месалазин 4 грамма+азатиоприн 100 мг+раствор голимумаб 50 мг подкожно каждые 4 недели) отмечается положительная динамика. Клинические проявления следующие: купирование синдрома гематохезии, сокращение кратности стула до 2-4 раз, прибавка в весе на 10 кг (64 кг). Лабораторно отмечено снижение воспалительных маркеров СРБ до 0,45 мг и фекального кальпротектина до 98 мг/кг. Соответственно изменилась и эндоскопическая

картина: терминальный отдел подвздошной кишки осмотрен до 10,0 см, ворсинки высокие, складки циркулярные, дефектов нет. Слизистая прямой кишки гиперемирована, с плоскими изъязвлениями под фибриновым налётом. Слизистая сигмовидной, нисходящей, ободочной кишок умеренно гиперемирована, прослеживается сосудистый рисунок, складчатость и гаустрация сохранены. Слизистая поперечной, восходящей ободочной кишки обычного цвета, гладкая, эластична, прослеживается выраженный сосудистый рисунок, в просвете большое количество мутной жидкости, складчатость и гаустрация сохранены. Заключение: Язвенный колит, дистальная форма, минимальной степени активности Мейо 2 (рис. 2).

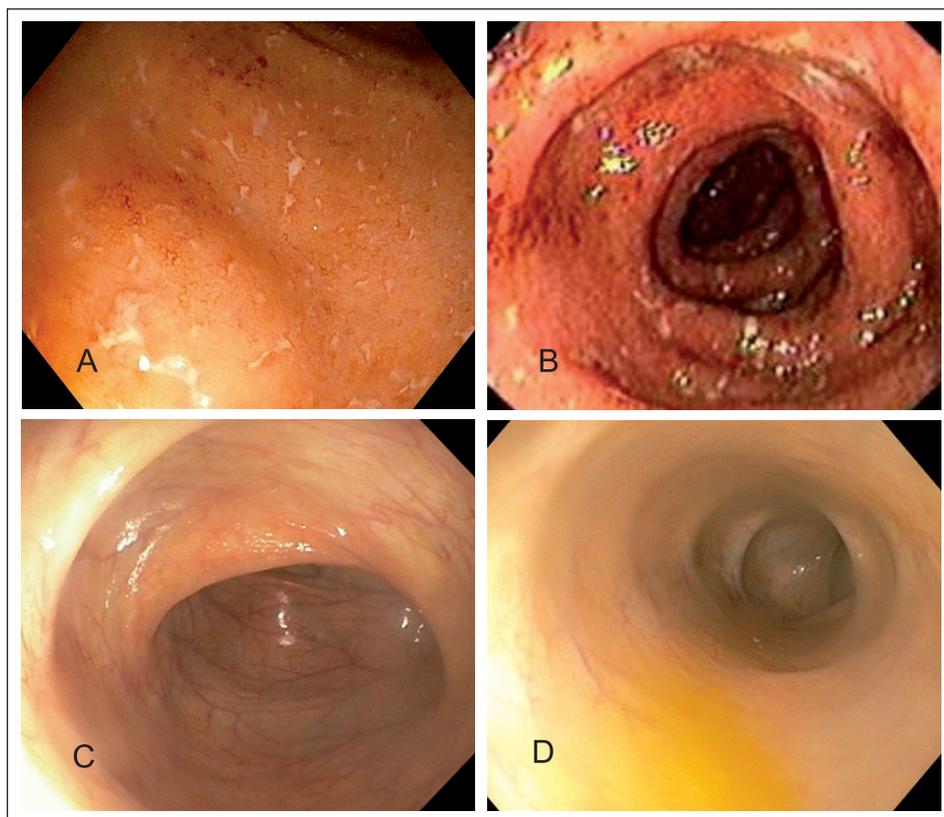


Рисунок 2 - Эндоскопическая картина прямой (А, В), ободочной (С, D) кишок пациентки А на 12-й неделе терапии. Эндоскопическая активность Мейо 2 балла. Клиническая активность - 3 балла по индексу Мейо

Через 12 месяцев от индукции биологической терапии (апрель 2017 год) отмечается ремиссия ЯК: клинико-лабораторная и эндоскопическая (рис. 3). Заключение илеоклоноскопии: Степень подготовки толстой кишки качественная, по Бостонской шкале 9 баллов (3-3-3). Периаанальная область чистая. Тубус колоноскопа проведен до купола слепой кишки. Баугинева заслонка губовидной формы, сомкнута. Слизистая оболочка подвздошной кишки розовая, ворсинки сохранены. В области печеночного угла 2 псевдополипа на широком основании до 0,4 см (удалены биопсийно). Слизистая прямой, сигмовидной, нисходящей, поперечной, восходящей ободочной кишок обычного цвета, гладкая, эластичная, прослеживается выраженный

сосудистый рисунок, в просвете пусто. Складчатость и гаустрация сохранены во всех осмотренных отделах. Мейо 0. Лабораторные показатели: СРБ 0,34 мг. Фекальный кальпротектин на 12 месяце терапии составил 17 мг/кг. Вес пациентки составил 72 кг.

В настоящее время пациентка продолжает принимать противорецидивную комбинированную терапию. Так как согласно литературным данным, по достижении ремиссии на фоне использования препарата голимумаб, пациенты должны продолжать терапию не менее 2-х лет [14, 15]. В течение всего времени терапии пациентка была дважды осмотрена гинекологом, сделаны рентгенологические исследования органов грудной клетки и исключена активность оппортунистических инфекций.

Таким образом, анализируя вышесказанное, на данном клиническом примере, молодой возраст, наличие

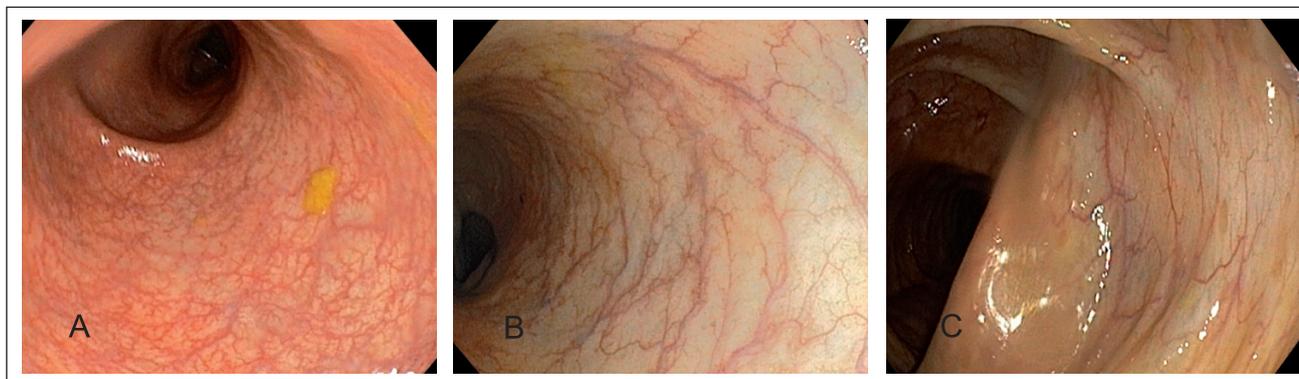


Рисунок 3 – Эндоскопическая картина прямой (А), сигмовидной (В) и ободочной кишок (С) через год на фоне комбинированной терапии. Ремиссия (эндоскопический индекс Мейо 0 баллов, клинически – 0 баллов)

гормоназависимости и/или гормонорезистентности, умеренной активности заболевания являются основанием для инициации генно-инженерной биологической терапии. Кроме того, ранний старт анти-ФНО терапии (в данном случае голимумаб) является предиктором хорошего клинико-лабораторного и эндоскопического ответа на терапию. Согласно литературным данным [13, 14], в развитых странах наблюдается тенденция к более раннему назначению биологической терапии. Несмотря на значительную стоимость, биологические препараты анти-ФНО могут уменьшить потребность в хирургическом вмешательстве, количестве госпитализаций и позволяют отменить кортикостероиды, использование которых в свою очередь сопряжено со множеством побочных эффектов. А параллельное использование цитостатиков (в частности азатиоприна в данном случае) позволяет уменьшить риски развития иммуногенности препарата голимумаб.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Irvine E.J., Farrokhyar F., Swarbrick E.T. Z critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 36(1). – P. 2-15
- Novel therapy agents for the treatment of autoimmune disease. Ed. V. Strand, D.L. Scott, L.S. Simon. Marcel Dekker, Inc. – NY, 1997. – 308 p.
- Lodyga M., Eder P., Bartnik W. et al. New pharmaceuticals in inflammatory bowel disease // *PrzGastroenterol.* – 2015. – Vol. 10(2). – P. 57–60
- Harzallah I., Rigai J. Golimumab pharmacokinetics in ulcerative colitis: a literature review // *TherAdvGastroenterol.* – 2017. – Vol. 10(1). – P. 89–100
- Язвенный колит. Клинический протокол. РЦРЗ. Версия клинические протоколы МЗ РК, 2017. <https://diseases.medelement.com>
- Щукина О.Б., Собко В.Ю. Фекальный кальпротектин и гидро-МРТ в оценке активности болезни Крона // *Вестник Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2013. – Т. 5, №1. – С. 78-83
- Costa F., Mumolo M.G., Ceccarelli L., Bellini M., Romano M.R., Sterpi C., Ricchiuti A., Marchi S., Bottai M. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease // *Gut.* – 2005. – Vol. 54(3). – P. 364–368
- Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. Natalie E Walsham and Roy A Sherwood // *ClinExpGastroenterol.* – 2016. – No. 9. – P. 21–29
- Cioffi M., De Rosa A., Seroo R., Picone I., Teresa M. Vietri Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances // *World J Gastrointest Pathophysiol.* – 2015. – Vol. 6(1). – P. 13–22
- Vermeire S., Van Assche G., Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease // *Inflamm Bowel Dis.* – 2004. – Vol. 10(5). – P. 661-665
- Niriella M.A., De Silva A.P., Dayaratne A.H., Ariyasinghe M.H., Navarathne M.M., Peiris R.S., Samarasekara D.N., Satharasinghe R.L., Rajindrajith S., Dassanayake A.S. et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in two districts of Sri Lanka: a hospital based survey // *BMC Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 32. [PMC free article] [PubMed]
- Asakura K., Nishiwaki Y., Inoue N., Hibi T., Watanabe M., Takebayashi T. Prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan // *J Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 44. – P. 659–665. [PubMed]
- Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 140. – P. 1785–1794. [PubMed]
- Flamant M., Paul S., Xavier R. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis // *Expert OpinBiolTher.* – 2017. – Vol. 17(7). – P. 879–886
- Löwenberg M., KH de Boer N., Hoentjen F. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis // *ClinExpGastroenterol.* – 2014. – Vol. 7. – P. 53–59

#### REFERENCES

- Irvine EJ, Farrokhyar F, Swarbrick ET. Z critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2001;36(1):2-15
- Novel therapy agents for the treatment of autoimmune disease. Ed. V. Strand, D.L. Scott, L.S. Simon. Marcel Dekker, Inc. NY; 1997. P. 308
- Lodyga M, Eder P, Bartnik W, et al. New pharmaceuticals in inflammatory bowel disease. *PrzGastroenterol.* 2015;10(2):57–60
- Harzallah I, Rigai J. Golimumab pharmacokinetics in ulcerative colitis: a literature review. *TherAdvGastroenterol.* 2017;10(1):89–100
- Язвенный колит. Клинический протокол. РЦРЗ. Версия клинические протоколы МЗ РК [Ulcerative colitis. Clinical protocol. RCRC. Version clinical protocols MH RK]. 2017.
- Shchukina OB, Sobko VYu. Fecal calprotectin and hydro-mrt in the assessment of the activity of Crohn's disease. *Vestnik severo-zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Vestnik of the North-West State Medical University. I.I. Mechnikov.* 2013;5(1):78-83 (In Russ.)
- Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, Ricchiuti A, Marchi S, Bottai M. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut.* 2005;54(3):364-8
- Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. Natalie E Walsham and Roy A Sherwood. *ClinExpGastroenterol.* 2016;9:21–9
- Cioffi M, De Rosa A, Seroo R, Picone I, Teresa M. Vietri Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6(1):13–22
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10(5):661-5
- Niriella MA, De Silva AP, Dayaratne AH, Ariyasinghe MH, Navarathne MM, Peiris RS, Samarasekara DN, Satharasinghe

RL, Rajindrajith S, Dassanayake AS, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in two districts of Sri Lanka: a hospital based survey. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:32. [PMC free article] [PubMed]

12 Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N, Hibi T, Watanabe M, Takebayashi T. Prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan. *J Gastroenterol.* 2009;44:659-65. [PubMed]

13 Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140:1785-94. [PubMed]

14 Flamant M, Paul S, Xavier R. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(7):879-86

15 Löwenberg M, KH de Boer N, Hoentjen F. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. *ClinExpGastroenterol.* 2014;7:53-9

**Т Ұ Ж Ы Р Ы М**

**А.М. РАИСОВА, Д.А. ҚАЙБУЛЛАЕВА, А.В. НЕРСЕСОВ, А.Е. ЖҰМАБАЕВА, А.С. ХАБИЖАНОВА, М.А. НАЗАРОВА, Г. ИБАБАЕВА**

*ҚР ДСМ Кардиология және ішкі аурулар ғылыми зерттеу институты, Алматы қ., Қазақстан Республикасы*

**ОЙЫҚ ЖАРАЛЫ КОЛИТПЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА ГОЛИМУМАБ (СИМПОНИ) ПРЕПАРАТЫН ҚОЛДАНУДЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ТӘЖІРИБЕСІ**

Ойық жаралы колит - дүниежүзінде кең таралып жатқан ішектің созылмалы қабынулық ауруы болып табылады. Ойық жаралы колит емінің басты мақсаты – тоқ ішектің шырышты

қабатының жазылуы мен осы аурудың асқынуларының алдын алу. 5-аминосалицилат, тиопурин және кортикостероид сияқты базисті препараттар осы аурудың шамалы ауырлықты белсенділігінде рұқсат етілген биологиялық агенттерді қосып тағайындауға, терапиялық арсеналды кеңейтуге, аурудың ремиссияға түсуіне септігін тигізеді, ол өз кезегінде науқастың ауруханаға жатуының азаюына, хирургиялық араласулардың болмауына алып келеді, сонымен қатар науқастың өмір сүру сапасын жақсартып, еңбекке жарамдылығын арттырады.

**Негізгі сөздер:** ойық жаралы колит, анти-ТНФ-терапия, голimumаб.

**S U M M A R Y**

**A.M. RAISSOVA, D.A. KAIBULLAIEVA, A.V. NERSESOV, A.E. DZHUMABAIEVA, A.S. KHABIZHANOVA, M.A. NAZAROVA, G. IBABAIEVA**

*Scientific-Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, MOH RK, Almaty c., Republic of Kazakhstan*

**CLINICAL EXPERIENCE OF USE OF GOLIMUMAB (SYMPHONY) IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS**

Ulcerative colitis is a chronic inflammatory bowel disease, with increasing prevalence around the world. The main goal of treatment is the maintain of mucosal healing as far as prevention of disease's complications. New biological agents were approved for moderately and severe ulcerative colitis in addition to sequential approach as 5-aminosalicylates, thiopurines and corticosteroids. Expanding the therapeutic arsenal allows doctors to achieve remission of the disease, which in turn significantly reduces the number of hospitalizations, surgeries, and also improves the patient's quality of life.

**Key words:** ulcerative colitis, anti-TNF therapy, golimumab.

**Для ссылки:** Раисова А.М., Кайбуллаева Д.А., Нерсесов А.В., Джумабаева А.Е., Хабижанова А.С., Назарова М.А., Ибабаева Г. Клинический опыт использования препарата Голimumаб (Симпони) у пациентов с язвенным колитом // *Medicine (Almaty).* – 2017. – No 9 (183). – P. 59-63

*Статья поступила в редакцию 08.09.2017 г.*

*Статья принята в печать 11.09.2017 г.*