

# ЯК ИНХИБИТОРИ И МЯСТОТО ИМ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ЯЗВЕНИЯ КОЛИТ



**д-р Асияна  
Петрова<sup>1</sup>,  
доц. д-р Миелена  
Стамболийска, дм<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Докторант в клиника по гастроентерология, УМБАЛ "Св. Марина", гр. Варна

<sup>2</sup>НИИ, МУ-Плевен

Язвеният колит (ЯК) е хронична, лигавична възпалителна болест на дебелото черво, с клинична изява на кървене, диария и коремна болка. Въпреки прилаганата стандартна конвенционална терапия, включваща КС и имunosупресори, една голяма част от болните (предимно тежки и средно тежки форми) нямаха ефект от лечението (кортикозависими и кортикорезистентни случаи), без оформяне на трайна клинична ремисия, налични усложнения и влошено качество на живот. При 1/3 от пациентите с ЯК се наблюдават и извънчревни прояви, влошаващи качество на живот, като се свързват с липса на отговор от прилаганото конвенционално лечение. Към тези прояви се включват ставни (артропатия, анкилозиращ спондилит, сакроилеит), чернодробни (първичен склерозиращ холангит), кожни (еритема нодозум, пиодерма гангренозум), хематологични (тромбоемболизъм, автоимунна хемолитична анемия), сърдечни (миокардит, перикардит) и белодробни (алвеолит, фиброза). Това наложи промяна в терапевтичната стратегия.

През последните 15 години се открива поредица от нови молекули в лечението на пациентите с умерено-

тежка и тежка форма на ЯК. Част от тези пациенти могат да бъдат лекувани успешно с последователно възходящо лечение (step-up therapy), включващо 5-аминосалицилати, сулфасалазин, КС, тиопурины, калциневринови инхибитори и биологични агенти. Приблизително 1/3 от тях биха имали нужда от биологична терапия през техния живот. Въвеждането на анти-TNF агенти, като Infliximab, Adalimumab, Golimumab и anti- $\alpha$ 4 $\beta$ 7 integrin – Vedolizumab, и anti-interleukin 2/23 (anti-IL 12/23) агент – Ustekinumab, показва напредък в лечението на ЯК със спад в броя на хоспитализациите и нуждата от хирургично лечение. Лечението с анти-TNF агенти е свързано обаче с формирането на първична или вторична резистентност и висок процент на съпътстващи опортюнистични инфекции. Участник в тази загуба на отговор е имуногенността. Биологичните агенти са протеини с голяма маса (повече от 150 kDa), които стимулират производството на неутрализиращи антители, което не само може да доведе до по-ниска ефективност, но и потенцира проявата на странични реакции. Друго основно ограничение на биологичните агенти е начинът на приложение (подкожно и/или интравенозно).

## ЯК ИНХИБИТОРИТЕ СА МАЛКИ МОЛЕКУЛИ

с перорален прием, които представляват нова и интересна опция в съвременната терапия на язвения колит. Тези молекули редуцират имунния отговор, блокирайки сигналните пътища на поредица проинфламаторни цитокини. Тофацитиниб, пан-ЯК инхибитор показва добра ефикасност и безопасност в клинични изпитвания и наскоро бе одобрен за лечение на пациенти с язвен колит.

През последните две десетилетия лечението на пациентите с умерено-тежка и тежка форма на язвен колит се провежда с „конвенционална“ терапия и анти-TNF агенти. Наскоро към известните терапевтични възможности за тези заболявания се прибавиха и нови биопродукти и малки молекули (ЯК), които са може би най-обнадеждаващите медикаменти за лечение на ЯК.

## Същност, значение и механизъм на действие на ЯК инхибиторите

Инхибиторите на Janus Kinase (JAK) са нов терапевтичен клас медикаменти, участващи в лечението на пациенти с имуномедирано заболявания, включително ЯК. Те са синтетични малки молекули и лекарства, които инхибират активността и отговора на ензими, известни като Janus Kinase (JAK) и техните сигнални пътища. JAK принадлежат към семейство на лекарства, известни като болестно-модифициращи антиревматични, които се прилагат за първично лечение на ревматоиден артрит. JAK са ензи-

**Ключови думи:**  
язвен колит,  
ЯК инхибитори,  
Tofacitinib,  
клинична  
ефективност,  
странични  
действия,  
лекарствена  
безопасност

ми, известни като тирозин кинази, които пренасят сигнали от клетъчната мембрана през клетките. JAKи са въввлечени в клетъчни процеси, такива като имунен отговор, хематопоеза, в някои клетъчни цикли и диференциация в специализирани клетки и програмирана смърт. JAK сигналите стимулират имунните клетки да продуцират възпалителни протеини (цитокини), резултиращо в поддържане на възпалението при аутоимунни състояния. Нерегулираните JAK сигнали водят до различни типове костни нарушения на плътността, тумори и хематологични заболявания, забавят прогресията на тези заболявания чрез разрушаване трансмисията на вътреклетъчните сигнали.

**Патогенезата на хроничните възпалителни болести на червата (ХВБЧ), в това число и ЯК, включва дисфункция в отговора на основната и адаптивна имунна система, резултат на прекомерна експресия на множество възпалителни цитокини, много от които сигнализират чрез JAK ензимите. Патофизиологията на ХВБЧ е свързана с дисрегулацията между проинфламаторни и антиинфламаторни цитокини, които водят до нарушен имунен отговор и причиняват възпаление и увреда на лигавичната бариера на дебелото черво. Редица цитокини участват в предаването на сигнали чрез вътреклетъчни протеини, такива като Janus Kinase (JAK), поради което блокирането им би довело до потискане на сигналните цитокинови пътища в имунните клетки на дебелочревната лигавица. JAKи разрешават множество цитокин сигнализиращи пътища да бъдат таргетирани и да се очаква да променят имунния отговор и да прекъснат пътищата на възпалението.**

JAK представляват група от чети-

римембранно-свързани рецептора, които чрез сигнален трансдюсер и активатор в пътищата на транскрипцията, на протеини медиират регулирането на гени, които кодират различни възпалителни протеини. Тези рецептори са JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2, всеки с предимно дискретни и някои припокриващи се функции. Като първи в класа, инхибиторът на JAK1/3 Tofacitinib [CP-690,550; Pfizer], с генерично име Хелпанз показва ефикасност при пациенти с умерена до тежка форма на ЯК и понастоящем от ноември 2019 г. е одобрен както от FDA, така и от Европейската агенция по лекарствата (EMA) при пациенти над 18 г. с липса на отговор, non-responders или загуба на отговор или непоносимост към приложената конвенционална терапия, включваща месалазин, КС, тиопурины или биологично средство. Той е с доказана терапевтична активност в сравнение с плацебо, демонстрирано за индукция и поддържане на ремисия в проучванията OCTAVE и SUSTANE.

Tofacitinib е перорална малка молекула с молекулно тегло от 312.3 Da, с полуживот приблизително 3 часа. Той се явява пан-JAK инхибитор, с повишена инхибиторна активност за JAK1, JAK3 и в по-малка степен JAK2. Тази инхибиция довежда до стоп на блокиращите сигнали от редица възпалителни цитокини, като интерлевкин (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-21 и интерферон-гама. Тези цитокини са замесени в патогенезата на ХВБЧ и играят роля в много сигнални пътища в това число активация и пролиферация на лимфоцити. Възрастта, полът, телесното тегло и придружаващите заболявания не оказват клинично значимо влияние върху оралния клирънс, обема на разпространение, както липсата на нужда от ажустиране дозата на Tofacitinib. В Бъл-

гария медикаментът е разрешен за употреба само като втора линия терапия – при пациенти без успех от предходна биологична терапия. Прието е необходимостта от преустановяване на съпътстващата имunosupресивна терапия: тиопурины, метотрексат, инхибитори на калциневрин и биологична терапия при започване приема на Tofacitinib. В началото е позволена употреба на локални или системни КС в ниска доза, максимум 20 mg преднизолон или негов еквивалент. Препоръчителната индукционна доза е 10 mg, два пъти дневно за 8 седмици, след което трябва да се извърши клинична и ендоскопска оценка. Въз основа на профила на безопасност на високата доза, се препоръчва при поддържащата терапия приемът да се намали до 5 mg два пъти дневно. При пациенти без клинично и ендоскопско подобрение на седмица 8 е възможно да се обсъди продължителна индукция за още 8 седмици в доза 10 mg два пъти дневно. Въпреки това, ако при пациента има липса на отговор в продължение на 16 последователни седмици на Tofacitinib 10 mg два пъти дневно, терапията трябва да се преустанови, тъй като пациентът може да се счита за първичен non-responder. В случаите на тласък на болестта по време на поддържащата терапия, може да се обмисли временна оптимизация на дозата до 10 mg два пъти дневно Tofacitinib, след задълбочена и многократна дискусия с пациента относно потенциалните рискови фактори – инфекции и венозна тромбоемболия. Ефектът от медикамента по време на индукция може да се наблюдава най-рано на третия ден от начало на лечението, с редуция броя на кървавите изхождания. Tofacitinib подобрява и качеството на живот от седмица 4 и ефектът му се запазва най-малко до 52 седмица.

Клиничното проучване OSTATE, резултатите от които бяха публикувани през 2017 г., има за цел да определи ефикасността и безопасността на Tofacitinib. При умерено-тежка и тежка форма на ЯК при пациенти неотговорили на конвенционална терапия или такива провели неуспешна биологична терапия. Всичките са фаза 3. При три проучвания за период от април 2012 г. до май 2016 г. в OSTATE индукция 1, Tofacitinib в доза 10 mg два пъти дневно, индуцира ремисия в 18.5% от пациентите (срещу 8.2% при плацебо), докато в OSTATE индукция 2 ремисия настъпва в 16.6% (срещу 3.6% при плацебо) на седмица 8. В двете проучвания терапевтичният ефект на Tofacitinib в доза 10 mg два пъти дневно е еднаква при наивните пациенти и при тези след неуспешна предшестваща биологична терапия.

## JAK инхибитори: предимства и недостатъци

Пероралният начин на приложение, краткият полуживот и бързото начало на действие са ключови предимства на JAK инхибиторите. Те се прилагат и действат вътреклетъчно и за разлика от наличните биологични агенти, блокиращи една молекула, те могат да модулират отговора на различни провъзпалителни цитокини едновременно. Това определя и по-бърза пикова концентрация на медикамента – 0.5 часа от приема и пътя им на елиминиране (30% бъбречна и 70% чернодробна екскреция). Tofacitinib е медикамент, който се метаболизира от цитохром CYP3A4, което може да доведе до взаимодействия с други лекарства. Употребата му трябва да бъде с повишено внимание при пациенти с рискови фактори за

венозна тромбоемболия, напреднала възраст, затлъстяване, тютюнопушене, сърдечна недостатъчност, неоплазии, употреба на контрацептиви и вродени заболявания с нарушена коагулация.

## Странични действия

JAKи понижават имунната система и затова първичен страничен ефект са инфекциите на ГДП и някои общи инфекции. Най-честата изява са инфекциите (9%), като в 11.3% от тях са причинени от Herpes zoster. Други инфекции са Herpes simplex, ТБК, орална кандидоза. Тежестта на нежеланите реакции е лека в 59% или умерена в 36% от случаите. В проучвания при болни с ревматоиден артрит, псориазис и ЯК употребата на JAKи се свързва с повишена честота на Herpes zoster вирусна инфекция, като по-висок процент проявите на болестта са кожни. Рискови фактори за инфекцията включват пациенти в напреднала възраст и такива, които са с неуспех от проведено лечение с биологични агенти в миналото. Данни от мета-анализи посочват по-високия риск за изява на Herpes zoster инфекция при употреба на JAKи в Азия, особено в Япония и Корея в сравнение със западните страни. Настоящите препоръки за лечение са антивирусни средства при всички Herpes zoster пациенти с ХВБЧ, независимо от имunosупресията, в продължение на най-малко 7 дни. Рискът от Herpes zoster инфекция, свързан с приема на Tofacitinib., може да бъде предотвратен с ваксинация. Достъпна от 2017 г. е адювантната рекомбинантна ваксина за Herpes zoster – Shingrix, която се прилага интрамускулно в две дози, с интервал от 2 месеца и е ефективен за предотвратяване на инфекция-

та при 97.2% от лицата на възраст над 50 години, включително тези на възраст над 70 години. Честотата на не-херпес зостер опортюнистични инфекции според клиничните изпитвания за период от 4 г. е ниска, като включват случаи на CMV-колит, CMV-хепатит, белодробна криптококоза и хистоплазмоза. По-сериозните инфекции включват апендицит, анален абсцес и инфекция с Clostridium difficile, като преградоплащателен фактор е по-високото телесно тегло (90 kg). Индукционната доза на Tofacitinib от 10 mg два пъти дневно е одобрена от май 2018 г. за лечение на умерена до тежка форма на ЯК, следователно дългосрочните данни за безопасност, свързани с тази доза, са още по-оскъдни. В проучвания фаза 3 не са докладвани случаи с активна ТВ инфекция. При 263 пациенти е докладвано латентна ТВ инфекция и те са приемали Isoniazid за профилактика заедно с прием на Tofacitinib. Лечението с Tofacitinib е свързано с дозозависимо, но обратно увеличаване на общия холестерол, липопротеините с ниска плътност и липопротеините с висока плътност с максимални Tofacitinib нива на осма седмица от начало на лечението. Други нежелани лекарствени реакции са понижаване на хемоглобина, неутрофилите, лимфоцитите и тромбоцитите. Минимални промени се наблюдават по отношение и на чернодробните трансамини.

Описани са и други странични действия.

В литературата съществуват много малко данни за безопасността на Tofacitinib или други JAKи по време на бременност, като повечето са на база експериментални изследвания. Въпреки че плацентарният трансфер на медикамента не е доказан поради малкия размер на молекулата, се приема, че преминава през плацен-

таблица 1

**ОСНОВНИ НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ СЪБИТИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ НА ЛЕЧЕНИЕ С ТОФАЦИТИНИБ, ОПИСАНИ В ПРОУЧВАНИЯ ВЪВ ФАЗА 3**

НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ СЪБИТИЯ	%
<b>Инфекции</b>	<b>26%</b>
Назофарингит	7.7%
Херпес зостер	1.4%
Сериозни инфекции	0.8%
Главоболие	7.2%
Алтралгия	4.5%
Сърдечно-съдови прояви	0.5%
Неоплазии	0.4%
<b>Абнормални клиничко-лабораторни показатели</b>	
Хиперхолестеролемия	19.3%
Хипертриглицеридемия	0.9%
Повишени нива на кретинин киназа	13.5%

тата. При липса на категорични данни за безопасност, JAKи трябва да се избягва при жени, планиращи бременност. Приемът на Tofacitinib трябва да се преустанови най-малко една седмица преди зачеването предвид неговия кратък полуживот. Отново поради липсата на достатъчни данни, препоръчва се при кърмене неговото преустановяване за 18 часа след прием на Tofacitinib. В петте известни проучвания с Tofacitinib при пациенти с ЯК, 11 души са диагностицирани със злокачествено заболяване, като всички са провеждали преди това лечение с тиопурины, а осем от тях са били лекувани с анти-TNF. До този момент няма достатъчно проучвания, определящи онкогенния риск на JAKи, затова при пациенти с анамнеза за онкологична болест тяхната употреба не е показана или се извършва с повишено внимание. Има обобщени данни за безопасност за продължително лечение на рефрактерен ЯК с Tofacitinib, особено за случаите с липса на рискови фактори преди лечението. Отчитан е риск/ползи профилът, който бележи позитивна тенденция. Предполага се, че по-голямата селективност на JAKи би повишила безопасността и

ефикасността при лечение на пациентите с ЯК.

До този момент се изследват и няколко други анти-JAK, включително друг анти-JAK1/3 инхибитор – Pefacitinib (ASP015K, JNJ-54781532; Astellas Pharma, Johnson & Johnson), инхибиторите на анти-JAK1 – Filgotinib (GLPG0634, Галапагос, Gilead Sciences), Upadacitinib (ABT-494, Abbvie), Itacitinib INCB039110, Incyte Corporation) и SHR0302 (Jiangsu Hengrui Medicine Co, Reistone Biopharma), чревно-селективният пан-JAK инхибитор TD-1473 (Theravance Biopharma), инхибиторът на анти-JAK3 PF-06651600 (Pfizer) и анти-TYK2/JAK1 инхибиторът PF-06700841 (Pfizer). Pefacitinib е перорален инхибитор на JAK с умерена селективност към JAK3 спрямо JAK1, JAK2 и TYK2. Доказано е, че Filgotinib, перорален JAKи селективен инхибитор, предизвиква клинична ремисия при пациенти с умерена до тежка болест на Crohn. Baricitinib е също нов JAK инхибитор и е предложен за успешно лечение на Covid-19 вирусна инфекция.

Нашите наблюдения и предварителни впечатления от лечение с Tofacitinib са твърде оптимистични. За периода от юни 2020 г. до сеп-

тември 2021 г., 8 пациенти с умерено-тежка и тежка форма на ЯК, с неуспешна предходна анти-TNF терапия, провеждат лечение. Обхватите са четирима мъже и четири жени на средна възраст от 45 г. При всички тях се провежда терапия с Tofacitinib в индукционна доза 10 mg двъ пъти дневно за период от 8 седмици и поддържаща терапия от 5 mg двъ пъти дневно. Сериозни странични действия не се описани, като само при двъма се наблюдава обратимо повишение на общия холестерол. При един пациент е доказано ендоскопски и потвърдено морфологично пълно лигавично оздравяване на 52 седмица от лечението, което се явява крайната желана цел за успешна терапия. Проследяването на пациентите продължава.

## В заключение

**JAK ИНХИБИТОРИТЕ** и конкретно Tofacitinib са огромен напредък в лечението на ЯК. Tofacitinib е таргетиран имуномодулатор за лечение на ЯК, нова терапевтична опция с потенциал за реализиране на пролонгирана ефикасност и ползи с подобрене качеството на живот на пациентите с това заболяване. ■

### Книгопис:

1. Fernando Magro and Maria Manuela Estevinho. Is tofacitinib a game-changing drug for ulcerative colitis. IEG Journal, review article 2020; 755-763.
2. Silvio Danese, PhD, Ferdinando D'Amico, MD et al. Positioning Tofacitinib in the treatment algorithm of moderate to severe ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis, Volume 24, Number 10, October 2018; 2106.
3. Agnes Fernandez Cholet et al. JAK inhibition: The most promising agents in IBD Pipeline. Curr. Pharm Des 2019;25(1):32-40
4. Fabio Vieira Teixeira, Aderson Omar Moura Cintra Damiao et al. Tofacitinib in the management of ulcerative colitis refractory to anti-TNF and anti-integrin therapies. Arquivos de Gastroenterologia, 2018; 198-200.
5. Sanborn W, Su C et al. Tofacitinib is the right octave for ulcerative colitis. Gastroenterologia 2017; 862.
6. Julian Panes, Severine Vermeire et al. Efficacy and safety of tofacitinib re-treatment for ulcerative colitis after treatment interruption: results from the octave clinical trials. Journal of Crohn's and Colitis, 2021; 1-11.
7. David T. Rubin, Walter Reinisch et al. Extraintestinal manifestations at baseline, and the effect of tofacitinib, in patients with moderate to severe ulcerative colitis. Therapeutic Advances in Gastroenterology, 2021; 1-11.
8. Mehmet Coskun, Mohammad Saleem et al. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Elsevier, 2013; 2-6.
9. Marc Ferrante and Joao Sabino. Efficacy of JAK inhibitors in Ulcerative colitis. Journal of Crohn's and Colitis 2020; 737-745.
10. Manasi Agrawal, Eun Soo Kim, Jean-Frederic Colombel, JAK inhibitors safety in Ulcerative colitis: practical implications. Journal of Crohn's and Colitis, 2020; 755-759.
11. Gionata Fiorino, Ferdinando D'Amico. JAK inhibitors: Novel developments in management of ulcerative colitis. Elsevier, 2018; 89-93.
12. Natsuki Ishida, Takahiro Miyazaki et al. Real-world efficacy and safety monitoring for predicting continuation of tofacitinib therapy in patients with ulcerative colitis. Springer, 2021.
13. Ines Ben Ghezala, Merve Charkakoui et al. Small molecule drugs in inflammatory bowel disease. Pharmaceuticals, 2021; 1-20.
14. Mehmet Coskun, Mohamed Saleem et al. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Elsevier, 2013; 1-8.