ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВЕДОЛИЗУМАБА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА (обзор литературы)

Харитонов А.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

[Ключевые слова: Болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, ведолизумаб, моноклональные антитела к $\alpha 4\beta 7$ -интегрину, ингибиторы ФНО- α , безопасность, эффективность]

EFFICACY AND SAFETY OF VEDOLIZUMAB IN CROHN'S DISEASE (review)

Kharitonov A.G.

North-Western Medical State University named after I.I.Mechnikov, Sankt-Petersburg, Russia

[Key words: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, vedolizumab, anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin monoclonal antibody, safety, efficacy]

Адрес для переписки: Харитонов Андрей Геннадьевич, доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии СЗГМУ им. И.И.Мечникова, ул. Маршала Казакова, д. 3, корп. 1, кв. 90, Санкт-Петербург, 198302, тел.: +7 (812) 2351093, +7 (905) 2516681, e-mail: mldruz@gmail.com

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), представляют собой серьезную проблему для гастроэнтерологов, колопроктологов и других специалистов. В последние два десятилетия отмечается неуклонный рост распространенности и заболеваемости ВЗК по всему миру [1].

Известно, что естественное течение БК характеризуется высокой потребностью в оперативном лечении – 70% больных в течение 15 лет с момента установления диагноза [2]. Значительная часть всех случаев заболевания приходится на тяжелые, осложненные и рефрактерные к базисной терапии формы.

Традиционная терапия БК включает антибиотики (метронидазол, ципрофлоксацин и др.), системные и топические стероиды, а также иммуносупрессоры (тиопурины, метотрексат) [3]. Появление в 90-х годах прошлого века новой группы препаратов – ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО- α) – дало начало эпохе биологической терапии ВЗК. Использование антител к ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол) оказалось эффективным в индукции и поддержании ремиссии в случае тяжелой, рефрактерной к базисной терапии и осложненной БК. Рядом авторов показана

снижение потребности в госпитализации и оперативных вмешательствах у этих больных [4-6].

Однако, несмотря на доказанную эффективность в лечении БК, блокаторы ФНО- α отнюдь не стали панацеей. Исследование PRECISE 2, посвященное оценке эффективности цертолизумаба пэгол при среднетяжелой и тяжелой БК, выявило когорту больных с неэффективностью терапии. Так, клинический ответ через 6 недель терапии отсутствовал у 36% испытуемых и через 26 недель – у 38% пациентов, имевших ответ на 6 неделе [7]. По данным исследования ACCENT I, отсутствие клинической ремиссии БК через 30 недель от начала монотерапии инфликсимабом в дозе 5 мг/кг отмечено у 61% пациентов, в дозе 10 мг/кг – у 55% больных [8]. Отсутствие первичного ответа на инфликсимаб, по данным клинических исследований, наблюдалось у 20-40% пациентов с БК [9,43]. Частота индукции ремиссии БК при лечении адалимумабом варьировала от 24 до 36%, в зависимости от дозы препарата [10], а в случае поддерживающей терапии у более, чем 50% больных сохранялась активность заболевания через 26 и 52 недели от начала лечения [11].

Почти у 40% больных БК, ответивших на терапию ингибиторами ФНО- α , впоследствии возникла

потеря эффекта от лечения [12,13]. Возможными механизмами такой «вторичной неэффективности» следует считать образование антител к вводимому препарату, высокий лекарственный клиренс и другие [13].

В качестве одного из способов в преодолении как первичной, так и вторичной неэффективности ингибиторов ФНО- α рассматривается переключение пациента на другой препарат этой группы. Однако результаты такого подхода также далеки от идеальных. Так, опубликованные в 2015 данные систематического обзора показали, что лишь 30% пациентов с БК с первичной неэффективностью ингибиторов ФНО- α достигли ремиссии после терапии другим препаратом из этой группы [14]. Более высокий уровень ремиссии после замены одного ингибитора ФНО- α на другой наблюдался среди пациентов, у которых была установлена потеря эффекта от лечения – 45% [14].

Другой актуальной проблемой использования ингибиторов ФНО- α является безопасность терапии. Известно, что иммуносупрессивный эффект ингибиторов ФНО- α ассоциирован с повышением риска развития инфекционных осложнений [15]. По данным регистра TREAT (6290 пациентов с БК) установлен повышенный риск серьезных инфекций (отношение шансов = 1,49) на фоне терапии инфликсимабом [16]. Особого внимания заслуживает проблема реактивации туберкулеза у пациентов с ВЗК, получающих биологическую терапию, особенно с учетом эпидемиологической обстановки в Российской Федерации. Риск реактивации туберкулеза при терапии ингибиторами ФНО- α в 5-30 раз выше, чем в общей популяции по данным исследований, проведенных до внедрения алгоритма скрининга перед началом биологической терапии [17, 18]. Еще одним серьезным, пусть и достаточно редким нежелательным явлением, зафиксированным при применении ингибиторов ФНО- α , является развитие онкологических заболеваний, в т. ч. неходжкинской лимфомы [19].

Все вышеизложенное определяет возможность, а зачастую и необходимость использования при лечении ВЗК биологических препаратов другого класса, механизм которых не связан с непосредственным блокированием ФНО- α . К таковым относятся антагонисты интегрина.

Одним из основных механизмов в развитии кишечного воспаления при ВЗК является миграция Т-лимфоцитов из сосудистого русла в слизистую оболочку кишечника. При этом молекулярные механизмы миграции лимфоцитов в ткани кишечника отличаются от таковых в других тканях (кожа, центральная нервная система и т. д.). Процесс миграции состоит из нескольких этапов

и требует взаимодействия ряда сигнальных молекул и молекул адгезии с поверхности Т-лимфоцитов (селектины, интегрины, рецепторы хемокинов) с эндотелием сосудов.

Первоначально исследователями рассматривалась возможность применения неселективных антагонистов интегрин, блокирующих $\alpha_4\beta_1$ - и $\alpha_4\beta_7$ -интегрины. Известно, что $\alpha_4\beta_1$ -интегрин связывается, преимущественно, с молекулами клеточной адгезии сосудов-1 (VCAM-1), в то время как $\alpha_4\beta_7$ -интегрин – с молекулами клеточной адгезии слизистой оболочки аддрессином-1 (MAdCAM-1).

Проведенные стартовые клинические исследования показали эффективность неселективных антагонистов $\alpha_4\beta_1$ - и $\alpha_4\beta_7$ -интегринов в терапии ВЗК и, в частности, БК. Однако широкое применение этой группы препаратов в настоящее время ограничивается развитием у некоторых больных серьезного заболевания – прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Это демиелинизирующее заболевание инфекционного генеза, обусловленное реактивацией JC-вируса. Установлено, что блокада $\alpha_4\beta_1$ -интегрин препятствует миграции Т-лимфоцитов в спинномозговую жидкость (СМЖ). В результате возникает относительный дефицит CD4+ лимфоцитов в СМЖ, являющийся фактором риска развития ПМЛ.

Подобные нежелательные явления отсутствуют при применении селективного антагониста интегрин ведолизумаба. Этот препарат представляет собой гуманизированные моноклональные IgG₁-антитела к $\alpha_4\beta_7$ -интегрину. Связываясь с $\alpha_4\beta_7$ -интегрином, ведолизумаб ингибирует адгезию Т-лимфоцитов к MAdCAM-1. Тем самым блокируется миграция лимфоцитов в стенку кишечника и не затрагивается пул лимфоцитов центральной нервной системы, что практически исключает вероятность развития ПМЛ [20].

Различия в экспрессии цепей интегрин на поверхности CD4+ Т-лимфоцитов обуславливают уникальность клинического профиля ведолизумаба. Циркулирующие эффекторные клетки памяти CD4+ Т-лимфоциты подразделяются на 3 субпопуляции в зависимости от экспрессии $\alpha 4$ и $\beta 7$ цепей: 20% не экспрессируют $\alpha 4$ -цепь, 50% экспрессируют большое количество $\alpha 4$ и $\beta 1$ цепи (которые не блокируются ведолизумабом) и 30% лимфоцитов экспрессируют большое количество $\alpha 4$ и $\beta 7$ и низкое количество $\beta 1$ -цепей. Считается, что именно $\alpha 4\beta 7$ -экспрессирующие CD4+ клетки принимают участие в патогенезе ВЗК и являются основной мишенью ведолизумаба. При этом препарат не воздействует на другие CD4+ субпопуляции лимфоцитов и моноциты, которые играют роль в иммунологическом надзоре и иммунной защите

организма [20]. Ведолизумаб после внутривенного введения не проникает через гематоэнцефалический барьер [21].

Работа, посвященная влиянию ведолизумаба на гомеостаз лимфоцитов СМЖ у здоровых добровольцев, показала, что однократное внутривенное введение 450 мг препарата не меняло соотношение CD4+ и CD8+ лимфоцитов в СМЖ даже спустя 5 недель после инфузии [21]. Исследования на приматах продемонстрировали быстрое разрешение экспериментального хронического колита на фоне терапии $\alpha_4\beta_7$ -моноклональными антителами, со снижением гистологической воспалительной активности и отсутствием блокировки миграции лимфоцитов вне желудочно-кишечного тракта [22]. Специфичность действия ведолизумаба была доказана на человеческих тканях с использованием иммуногистохимических методов и проточной цитометрии. Так, иммуногистохимическое исследование продемонстрировало специфичность и высокую степень связывания моноклональных антител с лейкоцитами желудка, тонкой кишки, толстой кишки и селезенки, и умеренную – к лейкоцитам лимфоидной ткани. [20].

Таким образом, ведолизумаб на данный момент – единственный из одобренных для терапии ВЗК биологических препаратов, который обладает селективным воздействием на кишечник благодаря отличию его механизма действия от механизма действия ингибиторов ФНО- α .

Эффективность ведолизумаба при БК. Исследование I фазы по оценке эффективности и безопасности применения ведолизумаба при ВЗК проводилось только среди пациентов с ЯК, и показало преимущество препарата по сравнению с плацебо в достижении клинической и эндоскопической ремиссии на 4 неделе. Изучение препарата при БК началось с исследования II фазы, в котором оценивалась эффективность ведолизумаба в индукции клинического ответа и ремиссии у 185 пациентов с активным заболеванием, ранее не получавших терапию ингибиторами ФНО- α [23]. Результаты данного исследования были положительными. В 2013 году в журнале The New England Journal of Medicine была опубликована статья, посвященная лечению БК антагонистами интегринов [24]. Авторы сообщили о результатах исследования III фазы GEMINI 2, представляющего собой два интегрированных рандомизированных многоцентровых двойных слепых плацебо контролируемых исследования (по индукционной терапии и поддерживающей терапии) и оценивающего эффективность и безопасность ведолизумаба у пациентов со среднетяжелой и тяжелой активной БК (индекс активности БК [ИАБК] от 220 до

450 баллов). В исследование включали пациентов с болезнью Крона (колитом, илеитом или илеоколитом) в возрасте от 18 до 80 лет, с продолжительностью заболевания не менее 3 месяцев, в том числе, не ответивших на предшествующую терапию ингибиторами ФНО- α .

В двойном слепом исследовании индукционной терапии все пациенты были разделены на 2 когорты. Пациентов первой когорты рандомизировали в соотношении 3:2 для внутривенной терапии ведолизумабом в дозе 300 мг (220 пациентов) или плацебо (148 пациентов) на 0-й и 2-й неделях. Пациенты когорты 2 (747 человек) получали ведолизумаб в немаскированном виде по той же индукционной схеме, что и больные 1 когорты. В общей популяции пациентов, включенных в исследование, у 58% отмечалась предшествующая неэффективность ингибиторов ФНО- α , из них у половины имело место первичное отсутствие ответа на ингибиторы ФНО- α (49,6%), у 38,9% – потеря ответа, у остальных – непереносимость терапии ингибиторами ФНО- α . Приблизительно у трети (35,7%) пациентов в анамнезе было неэффективное лечение двумя и более ингибиторами ФНО- α .

Пациенты из обеих когорт, у которых отмечался клинический ответ (т. е. снижение индекса активности болезни Крона (ИАБК) ≥ 70 пунктов) на фоне лечения ведолизумабом на 6-й неделе, были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для продолжения в рамках исследования поддерживающей терапии ведолизумабом каждые 8 недель, ведолизумабом каждые 4 недели или плацебо до 52-й недели. Пациенты, не ответившие на терапию ведолизумабом (снижение ИАБК < 70 пунктов) на 6-й неделе переводились на режим введения ведолизумаба каждые 4 недели. В процессе стратификации проводился учет сопутствующей терапии глюкокортикоидными (ГКС), иммуносупрессорами и анамнез применения ингибиторов ФНО- α .

Согласно результатам исследования, у 14,5% пациентов когорты 1, получавших индукционную терапию ведолизумабом, и 6,8% больных группы плацебо, была достигнута клиническая ремиссия на 6-й неделе ($p=0,02$). В 31,4% и 25,7% случаев, соответственно, был отмечен ИАБК-100 ответ (т. е. снижение ИАБК ≥ 100 баллов), однако различия не являлись достоверными. Схожие данные по частоте клинической ремиссии и ИАБК-100 ответа получены также среди пациентов когорты 2, получавших лечение ведолизумабом в немаскированном виде (17,7% и 34,4%).

Следует подчеркнуть, что обсуждаемые результаты получены на популяции пациентов с неэффективностью базисной терапии и ингибиторов ФНО- α при БК. Популяция пациентов с таким рефрактер-

Таблица 1. Эффективность ведолизумаба у пациентов, полностью завершивших GEMINI 2 (по Hanaauer S. и соавт., 2014)

	Частота клинического ответа (снижение ИХБ ≥ 3), %	Частота клинической ремиссии (ИХБ ≤ 4), %
Неделя 52	81	57
Неделя 80	нет данных*	64
Неделя 104	74	61

* данные не представлены в публикации

ным заболеванием в предыдущих исследованиях ингибиторов ФНО- α не изучалась. Так, в протокол CHARM (оценка эффективности адалимумаба) и в исследовании PRECISE 2 (оценка эффективности цертолизумаба пэгол) не включались больные с предшествующей неэффективностью ингибиторов ФНО- α [44, 45]. В исследованиях ASCENT (оценка эффективности инфликсимаба) не было пациентов с предшествующей терапией ингибиторами ФНО- α [46]. Таким образом, в клинических исследованиях ведолизумаба исследовалась популяция пациентов с более рефрактерным течением БК по сравнению с пациентами из исследований эффективности различных ингибиторов ФНО- α .

Результаты исследования по поддерживающей терапии ведолизумабом показали, что на 52-й неделе 39% пациентов, получавших ведолизумаб каждые 8 недель, и 36,4% пациентов, получавших ведолизумаб каждые 4 недели, находились в состоянии клинической ремиссии, по сравнению с 21,6% пациентов в группе плацебо ($p < 0,001$ и $p = 0,004$ при сравнении двух групп, получавших ведолизумаб, соответственно, с плацебо). Достоверные различия отмечены и в частоте ИАБК-100 ответа в указанных группах (43,5%, 45,5% и 30,1%, соответственно; $p < 0,05$).

Ремиссия без ГКС достоверно чаще наблюдалась у больных на поддерживающей терапии ведолизумабом по сравнению с плацебо – 31,7% (ведолизумаб каждые 8 недель) и 28,8% (ведолизумаб каждые 4 недели) по сравнению с 15,9% (плацебо); $p = 0,02$ и $p = 0,04$ при сравнении двух групп, получавших ведолизумаб, соответственно, с плацебо [24].

Изучение эффективности ведолизумаба у пациентов с БК было продолжено в исследовании GEMINI LTS (исследование долговременной безопасности и эффективности). В этот протокол были включены больные, полностью завершившие участие в GEMINI 2 или выведенные из исследования до 52 недели в связи с отсутствием ответа на лечение и ухудшением течения заболевания. Открытое исследование, предполагающее введение ведолизумаба в дозе 300 мг каждые 4 недели у пациентов с БК, было начато в 2009 году и будет окончено в 2016 году.

Одними из первых промежуточные данные из GEMINI LTS представили Hanaauer S. и соавт. в 2014 году [25]. В работе оценивалась частота клинического ответа (снижение индекса Харви-Брэдшоу [ИХБ] на 3 и более баллов) и клинической ремиссии (ИХБ ≤ 4) на 52-й, 80-й и 104-й неделях для 295 пациентов, полностью завершивших GEMINI 2 и перешедших в протокол GEMINI LTS. При анализе учитывалась предшествующая терапия ингибиторами ФНО- α . Следует отметить, что в связи с ограниченностью данных на момент публикации работы, авторы в качестве оцениваемого периода выбрали 52 недели индукционной и поддерживающей терапии в протоколе GEMINI 2 и 52 недели непосредственно в рамках исследования GEMINI LTS (суммарно 104 недели).

В исследовании было показано, что частота клинического ответа и клинической ремиссии были схожи на 52-й и 104-й неделях (Табл. 1), что свидетельствует о сохранении эффекта от введения ведолизумаба на протяжении длительного периода терапии. Среди пациентов, ранее не получавших ингибиторы ФНО- α , частота клинического ответа (77%) и ремиссии (69%) на 104-й неделе была несколько более высокой, чем в группе больных, с предшествовавшей неудачей терапии ингибиторами ФНО- α (70% и 51%, соответственно; статистическое сравнение не проводилось). Таким образом, ведолизумаб обеспечивал долговременную эффективность биологической терапии, что является необходимым и важным фактором в достижении и поддержании ремиссии БК.

Последующий промежуточный анализ исследования GEMINI LTS показал эффективность и хорошую переносимость ведолизумаба в случае повторного назначения этого препарата после перерыва длительностью до года [26].

Анализ субпопуляции пациентов с БК, у которых предшествующее лечение ингибиторами ФНО- α закончилось неудачей, был проведен в исследовании GEMINI 3 [27]. Согласно протоколу, пациентам со средне-тяжелой и тяжелой активной БК (с локализацией поражения в подвздошной, ободочной кишке или с илеоколитом) на 0, 2 и 6 неделе внутривенно вводили ведолизумаб в дозе 300 мг или плацебо. Основной анализ проводился в подгруппе

пациентов (315 человек), у которых наблюдалась неэффективность (в т. ч. недостаточный ответ или потеря ответа) или непереносимость ингибиторов ФНО- α . На 6-й неделе терапии определяли долю пациентов с ремиссией (ИАБК <150 баллов), также на 6-й и 10-й неделе терапии анализировали результаты лечения в данной когорте и общей когорте (N = 416), включавшей пациентов, ранее не получавших лечения ингибиторами ФНО (N = 101). В исследовании были показаны достоверные различия в частоте клинической ремиссии между общей популяцией больных и пациентами группы плацебо на 6-й неделе (19,1% и 12,1%, соответственно, $p=0,048$) и 10-й неделе (28,7% и 13,0%, соответственно, $p<0,0001$). При этом на 10-й неделе терапии ведолизумабом клиническая ремиссия была достигнута у 26,6% больных с неудачей предшествующей терапии ингибиторами ФНО- α (группа плацебо – 12,1%, $p=0,001$).

Оценивая эффективность ведолизумаба в этом протоколе, следует помнить, что изучаемая когорта пациентов характеризовалась очень рефрактерным течением БК (около 3/4 пациентов ранее имели неэффективность 1-3 ингибиторов ФНО- α). Суммируя вышеизложенные данные, можно сделать заключение об эффективности ведолизумаба как в индукции ремиссии БК, так и при длительной поддерживающей терапии. Обращает на себя внимание тот факт, что частота клинической ремиссии увеличивалась с течением времени поддерживающей терапии, достигая максимума к 30-й неделе лечения [24,28].

С результатами клинических исследований согласуются данные по эффективности применения ведолизумаба в реальной клинической практике. Так, на неделе 14 частота клинической ремиссии (критерии которой варьировали у разных авторов), по данным публикаций, составляла 24-39% [29-31], бесстероидной ремиссии – 19-31% [30,31], причем до 99% пациентов [31] имели ранее неэффективность или непереносимость ингибиторов ФНО- α . По результатам эндоскопической оценки заживление слизистой кишки у пациентов с БК отмечалось в 20%-30% [32,33]. Терапия ведолизумабом уменьшала частоту хирургических вмешательств и госпитализаций. Перевод с терапии ингибиторами ФНО- α на ведолизумаб приводил к более выраженному снижению частоты хирургических вмешательств по сравнению с переводом на другой ингибитор ФНО- α (уменьшение на 63% и 43%, соответственно) [34].

Эффективность ведолизумаба у пациентов с БК, ранее не леченных ингибиторами ФНО- α . Обсуждавшаяся селективность действия препарата, отсутствие системного иммуносупрессивного

эффекта и продемонстрированная в исследованиях долговременная эффективность ведолизумаба позволяет рассматривать его в качестве препарата не только для пациентов, рефрактерных к ингибиторам ФНО- α , но и в качестве биологического препарата первой линии.

В GEMINI 2 был проведен субанализ по оценке эффективности и переносимости ведолизумаба у пациентов, ранее не получавших ингибиторы ФНО- α [35]. В этой популяции на 52-й неделе ремиссия была достигнута у 51,5% пациентов при лечении ведолизумабом каждые 8 недель, у 46,5% больных – при лечении ведолизумабом каждые 4 недели и у 26,8% – в группе плацебо.

Данные результаты были подтверждены мета-анализом исследований по эффективности ведолизумаба при БК как в общей когорте, так и в подгруппах, в зависимости от предшествующей терапии [36]. Субанализ продемонстрировал, что отношения рисков (ОР) для ремиссии и клинического ответа в подгруппе пациентов, ранее не леченных ингибиторами ФНО- α , составили 2,03 (95% ДИ: 1,33-3,08) и 1,36 (95% ДИ: 1,05-1,76), соответственно.

Имеющиеся данные позволяют сделать вывод не только об эффективности индукционной и поддерживающей терапии ведолизумабом у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой БК, но также отметить большую частоту клинической ремиссии у больных, ранее не получавших терапию ингибиторами ФНО- α .

Эффективность ведолизумаба при перианальной БК. Перианальные поражения (свищи, анальные трещины, парапроктиты) – нередкие осложнения БК, зачастую плохо поддающиеся базисной терапии. В исследование GEMINI 2 были включены 57 пациентов, имеющих дренируемые свищи на момент начала лечения [24]. На 52-й неделе у 41,2% больных, получавших ведолизумаб каждые 8 недель, наблюдалось закрытие свищевых ходов, по сравнению с 11,1% испытуемых, получавших плацебо ($p=0,03$). Другие данные относительно эффективности ведолизумаба в лечении перианальных поражений БК на данный момент не опубликованы.

Безопасность ведолизумаба при лечении БК. В 2016 была опубликована статья, в которой авторы анализируют частоту нежелательных и серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в плацебо-контролируемые и проспективные исследования ведолизумаба у пациентов с ВЗК (в т. ч. протоколы GEMINI 2, GEMINI 3 и промежуточный анализ данных GEMINI LTS на июнь 2013 года; суммарное число больных 2932, пациентов с БК – 1723 человека) [37].

Авторы установили, что вероятность развития

Таблица 2. Частота некоторых инфекционных осложнений при применении ведолизумаба у пациентов с БК*

Нежелательные явления	Плацебо (n=355)		Ведолизумаб (n=1723)	
	Количество пациентов с НЯ	Количество случаев на 100 пациенто-лет (ДИ 95%)	Количество пациентов с НЯ	Количество случаев на 100 пациенто-лет (ДИ 95%)
Любое инфекционное осложнение	93	89,7 (70,5-108,9)	981	68,6 (63,4-73,9)
Инфекции верхних дыхательных путей	44	37,2 (25,8-48,6)	569	29,5 (26,9-32,1)
Желудочно-кишечные инфекции	10	7,7 (2,9-12,4)	240	9,7 (8,4-10,9)
Инфекции нижних дыхательных путей и легких	9	6,9 (2,4-11,5)	165	6,5 (5,5-7,6)
Инфекции мочевыводящих путей	5	3,8 (0,5-7,1)	134	5,2 (4,3-6,1)
Герпетические инфекции	7	5,3 (1,4-9,3)	78	3,0 (2,3-3,6)

* – по данным Colombel J. и соавт., 2016 [37].

любого нежелательного явления (НЯ) или серьезных нежелательных явлений (СНЯ) была значительно ниже среди пациентов с ВЗК, получавших ведолизумаб (247,8 и 20,0 случаев на 100 пациенто-лет) по сравнению с группой больных, получавших плацебо (419,4 и 28,3, соответственно).

У пациентов с БК, получавших ведолизумаб, среди НЯ преобладали головная боль, назофарингит и желудочно-кишечные расстройства (боль в животе, тошнота, рвота), частота которых достоверно не отличалась от таковой в группе плацебо [37]. При терапии ведолизумабом не отмечались такие редкие неинфекционные НЯ как усугубление застойной сердечной недостаточности и развитие демиелинизирующих заболеваний, ассоциированные с применением ингибиторов ФНО- α [38,39].

Частота инфекционных осложнений в исследуемой когорте пациентов с БК составила 68,6 на 100 пациенто-лет (ДИ 95%: 63,4-73,9), что было даже несколько ниже, чем при введении плацебо (89,7/100 пациенто-лет (ДИ 95%: 70,5-108,9)) [37]. Большинство случаев инфекционных осложнений имели легкую или среднюю степень тяжести, отвечали на стандартную терапию и не требовали отмены ведолизумаба (Табл. 2). Менее 1% пациентов прекратили лечение в связи с развитием инфекционного осложнения.

Серьезные инфекции у больных БК встречались одинаково как при использовании ведолизумаба, так и в группе плацебо (5,6 случаев/100 пациенто-лет против 3,0 случаев/пациенто-лет, соответственно; $p>0,05$). Среди 1723 пациентов, получавших ведолизумаб в анализируемых исследованиях было зафиксировано 7 случаев сепсиса (0,3/100 пациенто-лет), 8 эпизодов клостридиальной инфекции (0,3/100 пациенто-лет), у 3-х больных выявлен легочной туберкулез (0,1/100 пациенто-лет), что достоверно не отличалось от частоты указанных инфекций среди получавших плацебо. Не было установлено случаев диссеминированного тубер-

кулеза, генерализованного кандидоза, системной цитомегаловирусной инфекции или пневмоцистной пневмонии. По результатам анализа авторы делают заключение о том, что «терапия ведолизумабом не ассоциирована с повышенным риском серьезных или оппортунистических инфекций».

В этой же работе был проведен анализ независимых факторов риска развития серьезных инфекционных осложнений. Для БК таковыми являлись молодой возраст пациентов (ОР – 0,97; ДИ 95%: 0,95-0,98, $p<0,0001$), сопутствующая терапия кортикостероидами (ОР – 1,88; ДИ 95%: 1,35-2,63, $p=0,0002$) и прием наркотических анальгетиков (ОР – 2,72; ДИ 95%: 1,9-3,89, $p<0,0001$). Схожие факторы риска серьезных инфекций (терапия кортикостероидами и применение наркотических анальгетиков) были выявлены для когорты пациентов с БК, получавших терапию ингибиторами ФНО- α (по данным регистра TREAT) [16]. Кроме того, независимым фактором риска серьезных инфекций, по данным этого регистра, являлась активность заболевания (умеренная или высокая). ПМЛ. Оценка безопасности ведолизумаба в протоколах GEMINI 2, GEMINI 3, GEMINI LTS подтвердила отсутствие случаев ПМЛ, в том числе, при длительном лечении более 1200 пациентов с БК. Эти данные согласуются с селективным механизмом действия ведолизумаба в отношении кишечника [20].

Инфузионные реакции у пациентов, получавших лечение ведолизумабом, встречались редко. Так, в исследовании GEMINI 2 лишь у 1 из 967 больных (<0,1%) прекратил терапию ведолизумабом из-за инфузионной реакции, при этом не было выявлено случаев анафилаксии [24]. За 10 недель терапии в протоколе GEMINI 3 инфузионная реакция на введение ведолизумаба зафиксирована лишь у 4 из 209 больных (<2%).

Известно, что применение ряда препаратов для лечения БК ассоциировано с риском развития

злокачественных новообразований. Так, тиопурины (азатиоприн, 6-меркаптопурин) увеличивают вероятность лимфопролиферативных заболеваний и немеланомного рака кожи (базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы) [40], а метотрексат – неходжкинской лимфомы [41]. В работе Colombel J. и соавт. [37] представлены сводные данные о случаях *малигнизации*, выявленных в плацебо-контролируемых (GEMINI 2 и GEMINI 3) и открытых исследованиях (C13004 и GEMINI LTS) по изучению ведолизумаба при БК. Среди 1723 пациентов с БК, включенных в эти исследования, зафиксировано 9 случаев опухолевой патологии, преимущественно, внекишечной локализации (рак легких, молочной железы, кожи). Частота выявления колоректального рака ($<0,1$ /пациенто-лет) в исследуемой когорте, в целом, соответствовала распространенности этого заболевания среди пациентов с БК [42]. Частота выявления немеланомного рака кожи не превышала таковую в группе плацебо. Следует отметить, что во всех трех случаях развития рака кожи пациенты имели историю применения тиопуринов.

У 9 пациентов с БК отмечены *смертельные исходы*: 4 случая в протоколе GEMINI LTS, 5 случаев в протоколе GEMINI 2; из них 8 пациентов, получавших ведолизумаб и 1 больной в группе плацебо. У всех пациентов, погибших от сепсиса и ассоциированных состояний (3 человека), отмечалось ухудшение течения основного заболевания и имела тяжелая коморбидная патология. В двух случаях имел место заверченный суицид у больных с длительным анамнезом БК, ранее получавших терапию по поводу депрессии. В целом, применение ведолизумаба не повышало риска развития смертельных исходов по сравнению с группой плацебо.

Показания к применению. В 2014 препарат был одобрен для лечения ЯК и БК в США и странах Евросоюза. Наличие хорошей доказательной базы по эффективности ведолизумаба при БК позволило включить препарат в рекомендации по лечению этого заболевания. В частности, итальянский консенсус по лечению ВЗК рассматривает ведолизумаб наряду с ингибиторами ФНО- α в качестве препарата для пациентов с умеренной и тяжелой БК, у которых стандартная терапия была неэффективной [43]. В 2016 году в Российской Федерации ведолизумаб зарегистрирован под торговым названием Энтивиио® для лечения среднетяжелой и тяжелой активной БК и среднетяжелого и тяжелого активного язвенного колита [47].

Показаниями для назначения Энтивиио® при болезни Крона являются:

- неадекватный ответ, неэффективность лечения (или снижение эффективности) или непереноси-

мость одного или нескольких препаратов стандартной терапии;

- неудовлетворительный ответ, утрата ответа или непереносимость одного или нескольких ингибиторов ФНО- α .

Энтивиио® разрешен взрослым пациентам, в настоящее время отсутствуют данные по эффективности и безопасности его применения у лиц моложе 18 лет.

Способы введения и дозы. Препарат Энтивиио® 300 мг вводится пациентам в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут, затем в той же дозе через 2 недели и через 6 недель после первого введения, и далее каждые 8 недель. У пациентов с *болезнью Крона* с отсутствием клинического ответа на терапию, терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения препарата Энтивиио® 300 мг на 10-й неделе. Пациентам, у которых отмечается клинический ответ на лечение, после 14-й недели продолжают вводить препарат с интервалом в 8 недель. При отсутствии признаков клинического ответа к 14-й неделе у пациентов с БК курс лечения следует прекратить. При снижении клинического ответа на лечение возможно сокращение интервала между введениями до 4 недель.

Если поддерживающая терапия была прервана и имеется необходимость возобновить лечение, следует использовать режим дозирования с интервалом в 4 недели. В клинических исследованиях при повторном курсе лечения ведолизумабом восстановление эффективности препарата достигалось без выраженного увеличения частоты побочных явлений или инфузионных реакций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Селективный антагонист интегринов ведолизумаб является эффективным препаратом для индукции и поддержания долгосрочной ремиссии БК, с благоприятным профилем безопасности.

Анализ проведенных исследований позволяет рекомендовать ведолизумаб как при неэффективности/непереносимости ингибиторов ФНО- α , так и в качестве биологического препарата первой линии при отсутствии эффекта от средств базисной терапии для лечения среднетяжелой или тяжелой БК. Эффективность препарата выше у пациентов, ранее не получавших терапию ингибиторами ФНО- α .

ЛИТЕРАТУРА

1. Molodecky, N.A. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. / N.A.Molodecky, I.S.Soon, D.M.Rabi et al. // *Gastroenterology*. – 2012; 142 (1): 46-54.
2. Munkholm, P. Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. / P.Munkholm, E.Langholz, M.Davidsen et al. // *Gastroenterology*. – 1993; 105 (6): 1716-23.
3. Dignass, A. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. / A.Dignass, G.Assche, J.O.Lindsay et al. // *J. Crohns Colitis*. – 2010; 4: 28-62.
4. Peyrin-Biroulet, L. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. / L.Peyrin-Biroulet, A.Oussalah, N.Williet et al. // *Gut*. – 2011; 60 (7): 930-36.
5. Sandborn, W.J. Current directions in IBD therapy: what goals are feasible with biological modifiers? / W.J.Sandborn // *Gastroenterology*. – 2008; 135 (5): 1442-44.
6. Vester-Andersen, M.K. Disease course and surgery rates in inflammatory bowel disease: a population-based, 7-year follow-up study in the era of immunomodulating therapy. / M.K.Vester-Andersen, M.V.Prosberg, T.Jess // *Am. J. Gastroenterol.* – 2014; 109 (5): 705-14.
7. Schreiber, S. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. / S.Schreiber, M.Khalik-Kareemi, I.C.Lawrance et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2007; 357 (3): 239-50.
8. Hanauer, S.B. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. / S.B.Hanauer, B.G.Feagan, G.R.Lichtenstein et al. // *Lancet*. – 2002; 359 (9317): 1541-49.
9. Allez, M. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. / M.Allez, K.Karmiris, E.Louis et al. // *J. Crohns Colitis*. – 2010; 4 (4): 355-66.
10. Hanauer, S.B. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The Classic-I Trial. / S.B.Hanauer, W.J.Sandborn, P.Rutgeerts et al. // *Gastroenterology*. – 2006; 130 (2): 323-33.
11. Colombel, J. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the charm trial. / J.Colombel, W.J.Sandborn, P.Rutgeerts et al. // *Gastroenterology*. – 2007; 132 (1): 52-65.
12. Gisbert, J.P. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. / J.P.Gisbert, J.Panés // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009; 104 (3): 760-67.
13. Ben-Horin, S. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. / S.Ben-Horin, Y.Chowers // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011; 33 (9): 987-95.
14. Gisbert, J.P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. / J.P.Gisbert, A.C.Marin, A.G.McNicholl et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2015; 41 (7): 613-23.
15. Hoentjen, F. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. / F.Hoentjen, A.A.Bodegraven // *World J. Gastroenterol.* – 2009; 15 (17): 2067-73.
16. Lichtenstein, G.R. Serious Infection and Mortality in Patients With Crohn's Disease: More Than 5 Years of Follow-Up in the TREAT™ Registry. / G.R.Lichtenstein, B.G.Feagan, R.D.Cohen // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012; 107 (9): 1409-22.
17. Tubach, F. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. / F.Tubach, D.Salmon, P.Ravaud et al. // *Arthritis Rheum.* – 2009; 60 (7): 1884-94.
18. Stallmach, A. Adverse effects of biologics used for treating IBD. / A.Stallmach, S.Hagel, T.Bruns // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2010; 24: 167-82.
19. Siegel, C.A. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. / C.A.Siegel, S.M.Marden, S.M.Persing et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009; 7 (8): 874-81.
20. Soler, D. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. / D.Soler, T.Chapman, L.L.Yang et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2009; 330 (3): 864-75.
21. Milch, C. Vedolizumab, a monoclonal antibody to the gut homing $\alpha 4\beta 7$ integrin, does not affect cerebrospinal fluid T-lymphocyte immunophenotype. / C.Milch, T.Wyant, J.Xu // *J. Neuroimmunol.* – 2013; 264 (1-2): 123-26.
22. Hesterberg, P.E. Rapid resolution of chronic colitis in the cotton-top tamarin with an antibody to a gut-homing integrin $\alpha 4\beta 7$. / P.E.Hesterberg, D.Winsor-Hines, M.J.Briskin et al. // *Gastroenterology*. – 1996; 111 (5): 1373-80.

23. Feagan, B.G. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. / B.G.Feagan, G.R.Greenberg, G.Wild et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2008; 6 (12): 1370-77.
24. Sandborn, W.J. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. / W.J.Sandborn, B.G.Feagan, P.Rutgeerts et al. // N. Engl. J. Med. – 2013; 369 (8): 711-21.
25. Hanauer, S. Long-term efficacy of vedolizumab therapy for Crohn's disease. / S.Hanauer, P.Rutgeerts, J.Xu et al. // United Eur. Gastroenterol. J. – 2014; 2 (suppl 1): A66. Abstract OP205.
26. Sands, B.E. Efficacy and safety of retreatment with vedolizumab in patients with Crohn's disease. / B.E.Sands, I.Shafran, F.A.Farraye et al. // J. Crohns Colitis. – 2015; 9 (suppl. 1): S. 377.
27. Sands, B.E. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. / B.E.Sands, B.G.Feagan, P.Rutgeerts et al. // Gastroenterology. – 2014; 147 (3): 618-627.
28. Bryant, R.V. Introducing vedolizumab to clinical practice: who, when, and how? / R.V.Bryant, W.J.Sandborn, S.P.Travis // J. Crohns Colitis. – 2015; 9 (4): 356-66.
29. Christensen, B. Vedolizumab in the treatment of IBD: the University of Chicago experience. / B.Christensen, R.G.Sarah, J.C.Ruben et al. // Gastroenterology. – 2015; 148 (4): 866.
30. Shelton, E. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients. / E.Shelton, J.R.Allegretti, B.Stevens et al. // Inflamm. Bowel Dis. – 2015; 21 (12): 2879-85.
31. Amiot, A. Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease. / A.Amiot, J.C.Grimaud, L.Peyrin-Biroulet et al. // Clin. Gastroenterol Hepatol. – 2016.
32. Chaudrey, K. Efficacy and safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease in clinical practice. / K.Chaudrey, A.Lightner, S.Singh et al. // Inflamm. Bowel Dis. – 2016; 22 (suppl 1): S19-S20. Abstract P033.
33. Vivio, E.E. Vedolizumab effectiveness and safety over the first year of use in an IBD clinical practice. / E.E.Vivio, N.Kanuri, J.J.Gilbertsen et al. // J. Crohns Colitis. – 2016; 10 (4): 402-9.
34. Papamichail, O. Long-term outcome of IBD patients with primary non-response to anti-TNF therapy. / O.Papamichail, O.Rivals, T.Billiet et al. // Gastroenterology. – 2015; 148 (4): S864. Abstract Tu1343.
35. Hanauer, S. Vedolizumab maintenance therapy for Crohn's disease: results of GEMINI II, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter phase 3 trial. / S.Hanauer, J.F.Colombel, F.Beagan et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2012; 107 (Suppl. 1): S. 620.
36. Lam, M.C.W. Vedolizumab for induction of remission in Crohn's disease in adults, a systematic review and meta-analysis. / M.C.W.Lam, N.Fu, B.Bressler et al. // Gastroenterology. – 2015; 148 (4) Suppl. 1: S. 271-272.
37. Colombel, J.F. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. / J.F.Colombel, B.E.Sands, P.Rutgeerts et al. // Gut. – 2016.
38. Scheinfeld, N. A comprehensive review and evaluation of the side-effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. / N.Scheinfeld // J. Dermatolog. Treat. – 2004; 15 (5): 280-94.
39. Hochberg, M.C. The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: findings of a consensus panel. / M.C.Hochberg, M.G.Lebwohl, S.E.Plevy et al. // Semin. Arthritis Rheum. – 2005; 34 (6): 819-36.
40. Hazlewood, G.S. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. / G.S.Hazlewood, A.Rezaie, M.Borman et al. // Gastroenterology. – 2015; 148 (2): 344-54.
41. Magro, F. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). / F.Magro, L.Peyrin-Biroulet, H.Sokol et al. // J. Crohns Colitis. – 2014; 8: 31-44.
42. Kappelman, M.D. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. / M.D.Kappelman, D.K.Farkas, M.D.Long et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2014; 12: 265-73.
43. Armuzzi, A. Expert consensus paper on the use of Vedolizumab for the management of patients with moderate-to-severe Inflammatory Bowel Disease. / A.Armuzzi, P.Gionchetti, M.Daperno et al. // Dig. Liver Dis. – 2016; 48 (4): 360-70.
44. Colombel, J. et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's Disease: The CHARM Trial. / J.Colombel et al. // Gastroenterology. – 2007 132: 52-65.
45. Schreiber, S. Maintenance Therapy with Certolizumab Pegol for Crohn's Disease / S.Schreiber et al. // N. Engl. J. Med. – 2007 357: 239-25.
46. Hanauer, S.B. et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. / S.B.Hanauer et al. // Lancet. – 2002 359 (9317): 1541-154.
47. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Энтивио®.