ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕРТОЛИЗУМАБА ПЭГОЛА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА (обзор литературы)

Шапина М.В., Халиф И.Л., Нанаева Б.А.

ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России
(директор – д.м.н., профессор Ю.А.Шелыгин)

[Ключевые слова: болезнь Крона, цертолизумаб пэгол]

CERTOLIZUMAB PEGOL IN CROHN'S DISEASE (review)

Shapina M.V., Khalif I.L., Nanaeva V.A.

State Scientific Center of Coloproctology, Moscow, Russia

[Key words: Crohn's disease, Certolizumab pegol]

*Адрес для переписки: Шапина Марина Владимировна, ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России,
ул. Саляма Адиля, д. 2, Москва, 123423, тел. +7 (499)199-06-57, e-mail: shapina.mv@yandex.ru*

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК) – это хроническое воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), которое может поражать любой отдел желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По поводу оптимальной терапии БК на сегодняшний день нет универсального подхода. Большинство пациентов получают иммуносупрессивную терапию, а в тяжелых случаях гормональную и антибактериальную терапию [1]. В то же время, не все пациенты отвечают или хорошо переносят данные препараты [2], что, в свою очередь, требует альтернативных подходов, в частности, назначения ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α).

Провоспалительный цитокин ФНО-α частично опосредует патогенез БК [3]. Снижение концентрации ФНО-α приводит к стиханию симптомов воспаления при БК [4]. В связи с этим, ингибиторы ФНО-α стали активно применяться для лечения пациентов с БК, которые не отвечают на базисную терапию [1,5]. Наряду с адалимумабом и инфликсимабом в США, России и ряде европейских стран для лечения БК зарегистрирован цертолизумаб пэгол (далее ЦЗП), который, в связи с особенностями строения молекулы, имеет отличительные свойства [6].

Строение молекулы

ЦЗП является моноклональным антителом к ФНО-α, представляющим собой Fab-фрагмент, соединенный с молекулой полиэтиленгликоля (ПЭГ) (пэгилированный Fab-фрагмент). Антитела получа-

ют на гибридомах для связывания с человеческим ФНО-α. Комплементарно определяемые области мышинных антител встраиваются в каркасный участок Fab-фрагмента IgG человеческого антитела вместе с другими остатками каркасных участков переменного домена, важными для сохранения аффинности [7,8]. Fab-фрагмент затем пэгилируется посредством сайт-специфичного присоединения 40 кДа фрагмента молекулы ПЭГ. ЦЗП связывается и нейтрализует как растворимый, так и трансмембранный ФНО-α [9] и ингибирует сигнальный путь через p55 и p75 рецепторы ФНО-α in vitro [10]. ЦЗП отличается от остальных ингибиторов ФНО-α отсутствием Fc-фрагмента, что минимизирует потенциал Fc-опосредованного воздействия, такого как комплемент-зависимую или антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, что отличает его от других ингибиторов ФНО-α (инфликсимаба и адалимумаба), для которых в исследованиях in vitro доказано индуцирование данных видов цитотоксичности. Также исследования in vitro показали, что ЦЗП, по сравнению с другими и ФНО-α, не вызывает активацию лимфоцитов периферической крови с последующим апоптозом и ингибирует липополисахарид-индуцированную продукцию цитокинов в большей степени [9]. Отсутствие Fc-фрагмента также может быть фактором, препятствующим проникновению ЦЗП через плаценту в течение беременности. Для выявления этой возможности проводились исследования на мышах с использованием пэгилированного Fab-фрагмента к мышинному ФНО-α (cTN3 PF), который

является сходным по структуре с ЦЗП, который не связывается с мышинным или крысиным ФНО- α . Исследования проводились на мышах в дозах ЦЗП до 100 мг/кг и не выявили доказательств влияния на фертильность или причинения вреда плоду. Данные по транспорту cTN3 PF через плаценту у пяти беременных крыс показали, что пэгилированный Fab-фрагмент был ниже порога обнаружения у 3 из 5 образцов и выявлялся в очень низких концентрациях в остальных двух [11].

Другая особенность структуры ЦЗП – пэгилирование, которое представляет собой соединение Fab-фрагмента с двумя молекулами полиэтиленгликоля (ПЭГ). Данный метод широко используется для улучшения фармакокинетики и биодоступности препаратов [12,13]. Было показано, что пэгилирование ЦЗП значительно увеличивает время полувыведения циркулирующих Fab-фрагментов молекул, обеспечивая минимальный интервал между дозами две недели [14].

На животных моделях было показано, что ПЭГ с молекулярной массой 40 кДа отделяется от Fab-фрагмента и интактно выводится почками. На 84 день после введения у крыс среднее выведение через мочевые пути и через кишечник составило 83% [15]. ЦЗП в неизмененном виде определялся в образцах плазмы крови здоровых добровольцев в 87-92% и только 8-13% – в деконъюгированном состоянии. Данные результаты позволяют предположить, что ПЭГ быстро выводится после отсоединения от Fab-фрагмента молекулы. Большая часть ПЭГ выводится почками [16].

Клиническая эффективность

Применение у пациентов с активной БК.

В клинических исследованиях ЦЗП PRECISE 1 [17] и 2 [18] изучали эффективность и переносимость препарата в лечении пациентов со среднетяжелой и тяжелой БК. Оба исследования оценивали 26-недельный период лечения с учетом предшествовавшей терапии иммуносупрессорами и низкими дозами кортикостероидов.

В исследовании PRECISE 1 [17] пациентов на этапе включения рандомизировали в группу препарата или плацебо. Исследователи оценивали ответ на индукционную дозу и поддерживающую терапию. 662 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу ЦЗП 400 мг подкожно или плацебо на 0, 2 и 4 неделях и далее каждые 4 недели. Первичными конечными точками были индукция клинического ответа на 6 и 26 неделях при уровне СРБ на момент включения 10 мг/л и более. Ответ оценивали по снижению индекса активности БК (CDAI –Crohn's Disease Activity Index) как минимум на 100 единиц. 37% пациентов с исходным уровнем СРБ более

10 мг/л, которые получали ЦЗП, достигли ответа по CDAI, по сравнению с 26% пациентов, получавших плацебо ($p=0,04$). На 26-й неделе наблюдения 22% пациентов, получавших ЦЗП, сохранили ответ на терапию, по сравнению с 12% пациентов в группе плацебо ($p=0,05$). Частота ремиссии ($CDAI \leq 150$) на 6 и 26 неделях между группами статистически значимо не отличалась. Исследование PRECISE 1 показало, что терапия ЦЗП пациентов со среднетяжелой и тяжелой БК более эффективна по сравнению с плацебо.

В исследовании PRECISE 2 [18] оценивалась эффективность ЦЗП у пациентов, ответивших на терапию на 6 неделе в открытой фазе. 668 пациентов с БК получали ЦЗП в дозе 400 мг подкожно на неделе 0, 2 и 4. Ответ на 6 неделе оценивали как снижение CDAI на 100 и более единиц от исходного значения, который достигли 428 (64,7%) пациентов. Этих пациентов затем рандомизировали в соотношении 1:1 в группу плацебо или 400 мг ЦЗП подкожно каждые 4 недели. Среди пациентов с исходным уровнем СРБ более 10 мг/л и ответивших на 6 неделе 62% в группе ЦЗП сохранили ответ к 26 неделе по сравнению с 34% пациентов в группе плацебо ($p<0,001$) (первичная конечная точка). Среди пациентов с уровнем СРБ ≤ 10 мг/л также показано, что у значительно большей доли пациентов достигнут ответ, также как и ремиссия, на неделе 26 в группе ЦЗП по сравнению с группой плацебо. Исследование PRECISE 2 показало, что пациенты со среднетяжелой и тяжелой БК с ответом на ЦЗП на 6 неделе чаще сохраняли его или достигали ремиссии на фоне продолжения терапии по сравнению с переходом на плацебо.

В исследовании PRECISE 3 [19] было включено 595 пациентов, которые завершили участие в исследованиях PRECISE 1 и 2. В исследовании оценивали долгосрочную эффективность и переносимость препарата. У 55% пациентов, получавших терапию ЦЗП в течение 7-и лет, отмечалась стойкая клиническая ремиссия и хороший профиль переносимости.

В исследовании PRECISE 4 [20] были включены 310 пациентов, которые выбыли из PRECISE 1 и 2 в связи с рецидивом БК. Всем пациентам было выполнено введение повторной индукционной дозы (реиндукция) ЦЗП. На 4-й неделе 63% пациентов достигли клинического ответа и 41% пациентов сохранили ответ на терапию к 52-й неделе. Исследование PRECISE 4 показало, что у пациентов с рецидивом БК реиндукция ЦЗП эффективна и способствует поддержанию стойкого ответа и ремиссии.

Переносимость терапии

В исследованиях PRECISE 1 и 2 нежелательные явления были, в основном, легкой и средней

тяжести и сопоставимы с группой плацебо (62,5-69,5% в группе плацебо и 63,2-73% в группе ЦЗП). Не зафиксированы летальные исходы, случаи лимфомы, системной красной волчанки, туберкулеза, оппортунистических инфекций или анафилактических реакций [21].

Исследования PRECiSE 1 и 2 показали, что для ЦЗП характерен хороший профиль переносимости. Серьезные нежелательные явления зарегистрированы у 10% и 6% пациентов, получавших ЦЗП в исследованиях PRECiSE 1 и 2, соответственно, по сравнению с 7% в группах плацебо в обоих исследованиях. Серьезные инфекции развились у 2 и 3% пациентов в группах ЦЗП в исследованиях PRECiSE 1 и 2, соответственно, по сравнению с <1% в группах плацебо в обоих исследованиях.

В исследовании Winter и соавт. [22], 164 нежелательные явления были отмечены у 43 пациентов, получавшими ЦЗП. За период наблюдения было зафиксировано 11 серьезных нежелательных явлений у 9 пациентов. В группе плацебо они включали обострение БК (n=1) и эритематозную сыпь (n=1). В группе ЦЗП – обострение БК (n=3), абдоминальная боль (n=2), кишечная непроходимость (n=2), периаанальный абсцесс (n=1), передозировка препарата (n=1). 8 из 11 серьезных нежелательных явлений считались не связанными с приемом препарата, 3 – вероятно связанными.

В исследовании Schreiber и соавт. [23], наиболее частыми нежелательными явлениями при приеме ЦЗП были головная боль (13,2%, в группе плацебо 16,4%), обострение БК (11,9%, в группе плацебо 13,7%), тошнота (11,4%, в группе плацебо 5,5%) и назофарингит (9,1%, в группе плацебо 4,1%). Другие включали головокружение (исключая вертиго) (6,4%, в группе плацебо 4,1%), неклассифицированную абдоминальную боль (5,9%, в группе плацебо 5,5%), артралгии (5,9%, в группе плацебо 2,7%) ларингофарингеальную боль (5%, в группе плацебо 5,5%) и лихорадку (5%, в группе плацебо 4,1%). Инфекции выявлены у 26,5% пациентов, получавших цертолизумаб по сравнению с 23,3% в группе плацебо в течение слепого исследования и 14,2% по сравнению с 13,7% – в течение последующего наблюдения.

Winter в своем исследовании [22] не описывает каких-либо инфузионных реакций на внутривенное введение ЦЗП.

Schreiber [23] наблюдал развитие реакций в месте введения у 2,7-6,8% пациентов в группе ЦЗП и 2,7% в группе плацебо. Наиболее часто местная реакция возникала в течение 30 минут после введения и проявлялась эритемой, болью или кожными высыпаниями, чувством жжения. Комбинированный анализ исследований PRECiSE 1 и 2 [24] по переносимо-

сти терапии включал 1328 пациентов. Данные слепых фаз обоих исследований показали, что терапия ЦЗП, в целом, переносилась хорошо. Частота нежелательных явлений сопоставима с группами плацебо. Большинство нежелательных явлений были легкой или средней степени тяжести. Наиболее распространенными нежелательными явлениями у пациентов, получавших ЦЗП, были головные боли, назофарингит, боль в животе и кашель. Наиболее частыми инфекциями были назофарингит, инфекции мочевых путей и верхних дыхательных путей. Серьезные нежелательные явления в исследовании PRECiSE 1 возникли у 10,3% в группе ЦЗП и 7% в группе плацебо. Частота нежелательных явлений в исследовании PRECiSE 2 составила 6% в группе ЦЗП и 7% – в группе плацебо. Частота малигнизации низкая, сходна в обеих группах исследования PRECiSE 1 и не выявлена в исследовании PRECiSE 2. В исследовании PRECiSE 2 выявлен 1 случай туберкулеза, в котором пациент хорошо ответил на противотуберкулезную терапию. Реакции в месте введения встречались нечасто, при этом в группе ЦЗП они отмечались реже по сравнению с плацебо (3% и 15%, соответственно, в PRECiSE 2 и 3% и 14%, соответственно, в PRECiSE 1). В каждом исследовании было зафиксировано по одному летальному исходу, несвязанных с проводимой терапией.

Эти данные показывают хороший профиль переносимости ЦЗП с низкой частотой нежелательных явлений.

Иммуногенность

Общеизвестным является тот факт, что введение любого белка, в том числе полностью человеческого, может сопровождаться образованием антител [25]. Механизмы, определяющие иммуногенность, сложны и не полностью ясны, и зависят от природы компонентов, из которых данный белок получают. Гуманизация лекарственных антител снижает, но не исключает риск образования антител к препарату [26].

После однократной внутривенной инфузии ЦЗП в дозе 1, 5 или 20 мг/кг у пациентов с ревматоидным артритом уровень антител к препарату был низким или не определялся (ELISA). После второго курса терапии антитела к препарату обнаруживались во всех исследуемых группах. При этом более низкие их концентрации выявлялись у пациентов с более высокими дозами препарата [27].

Исследование Schreiber и соавт. [28] показало, что у 12,3% пациентов, получавших 400 мг ЦЗП, определялся хотя бы один положительный результат на антитела к препарату. Тем не менее, снижения эффективности терапии не выявлено, а доля ответивших на лечение пациентов среди тех, у кого

результат на антитела положительный и отрицательный, сходна и составила 44% в обеих группах. В исследованиях PRECISE 1 и 2 антитела к ЦЗП определялись у 8% и 9% пациентов, соответственно. Более того, антитела к инфликсимабу не взаимодействуют с ЦЗП, как показано на 20 пациентах с БК в работе Vetterlein и соавт. [29]. Они не определялись, что позволяет предположить, что ЦЗП может применяться у пациентов с образованием антител на инфликсимаб. С другой стороны, антитела к ЦЗП не взаимодействуют с адалимумабом, или инфликсимабом, что позволяет, в свою очередь, судить о возможности применения других ингибиторов ФНО- α после лечения ЦЗП [30].

Лечение пациентов, ранее получавших терапию ингибиторами ФНО- α

Как уже упоминалось выше, для лечения БК зарегистрировано три препарата: инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаб пэгол. Среди пациентов, которые отвечают на индукционный курс и ФНО- α , примерно у 40-50% развивается вторичная неэффективность, определяемая как потеря ответа и/или развитие нежелательных явлений [31-33]. Четырехнедельное исследование, в котором первоначально пациенты ответили на терапию инфликсимабом, но затем в связи с развитием вторичной неэффективности были переведены на адалимумаб показало кратковременный эффект последнего [33]. В трех исследованиях ЦЗП около 25% пациентов ранее получали инфликсимаб [17,18,33]. Одно из этих исследований – WELCOME [34] – проводилось для оценки эффективности и переносимости ЦЗП у пациентов с вторичной неэффективностью инфликсимаба и/или развитием нежелательных явлений. В исследование были включены 539 пациентов с активной БК. Они получали индукционную дозу ЦЗП 400 мг подкожно на 0, 2 и 4 неделях. Пациенты, ответившие на терапию на 6 неделе, были в последующем рандомизированы на 2 группы: поддерживающая терапия ЦЗП 400 мг каждые 2 или каждые 4 недели до 24 недели. Первичной конечной точкой был ответ на 6 неделе. Вторичными конечными точками были ремиссия на 6 неделе и клинический ответ и ремиссия на 26 неделе. В итоге на 26 неделе 39,9% (67 из 168) пациентов, получавших ЦЗП 400 мг каждые 4 недели и 36,6% (59 из 161) пациентов, получавших ЦЗП 400 мг каждые 2 недели, достигли клинического ответа ($p=0,55$) и 29,2% пациентов, получавших ЦЗП 400 мг каждые 4 недели, и 30,4% пациентов, получавших ЦЗП 400 мг каждые 2 недели, достигли клинической ремиссии ($p=0,81$). Таким образом, в исследовании WELCOME показано, что ответ на терапию ЦЗП достигают 62% пациентов со

среднетяжелой и тяжелой БК со вторичной неэффективностью и/или нежелательными явлениями, развившимися на терапии инфликсимабом. У данной категории пациентов поддерживающая терапия ЦЗП в дозе 400 мг каждые 4 недели также эффективна, как и 400 мг каждые 2 недели. Napauet S.B. и соавт. [31] проанализировали исследование PRECISE 2 на наличие предикторов стойкого ответа и ремиссии. В анализ включались 2 параметра: предшествующая терапия инфликсимабом и активность БК по CDAI. Авторы показали, что частота ответа (снижение CDAI на 100 и более единиц от исходного) и частота ремиссии (CDAI не более 150 единиц) на 26 неделе были выше в группе ЦЗП по сравнению с плацебо у пациентов, ранее получавших инфликсимаб (ответ: 44,2% и 25,5%, $p=0,018$, соответственно; ремиссия: 32,7% и 13,7%, $p=0,008$ соответственно), и в группе био-наивных пациентов (ответ: 68,7% и 39,6%, $p<0,001$, соответственно; ремиссия: 52,8% и 33,3%, $p<0,001$). В данном исследовании показано, что лечение инфликсимабом в анамнезе является негативным предиктором ответа. Также был проведен анализ данных по эффективности и переносимости ЦЗП в исследовании PRECISE 2 в зависимости от наличия или отсутствия предшествовавшей терапии инфликсимабом. Данный анализ подтвердил, что применение ЦЗП эффективно для лечения пациентов с БК, независимо от предшествовавшего применения инфликсимаба. По всем параметрам эффективности ЦЗП превосходил плацебо как в группе био-наивных пациентов, так и у пациентов, ранее получавших терапию инфликсимабом. Частота ответа и ремиссии на 26 неделе у пациентов, получавших инфликсимаб ранее, ниже, чем у био-наивных пациентов, как в группе ЦЗП, так и в группе плацебо.

Применение при БК с перианальными проявлениями

Свищи, достаточно часто выявляются у пациентов с БК. Популяционное исследование показало, что после 10 лет анамнеза суммарный риск формирования свищей составляет 33% и возрастает до 50% после 20 лет течения заболевания [35,36]. Перианальные свищи – наиболее распространенный тип свищей. Они возникают у 25-50% пациентов с БК [37] и часто оказывают существенное влияние на качество жизни [38]. Стратегии лечения свищей при БК довольно ограничены [39,40]. До недавнего времени хирургия была ведущим методом лечения свищей, однако инвазивные хирургические методы, такие как обширное иссечение, могут приводить к недержанию стула у ряда пациентов [37]. Данные о влиянии базисной терапии БК (кортикостероидами, иммуносупрессорами и антибактери-

альными препаратами) ограничены. Мета-анализ иФНО- α – инфликсимаба, адалимумаба и цертолизумаба пэгзола – показал их успешное применение в лечении свищевой формы БК. При суммарном анализе данные препараты более эффективны, чем плацебо в отношении полного закрытия свищей [41]. Для оценки сохраняющейся ремиссии периаанальных проявлений БК на фоне поддерживающей терапии ЦЗП, Schreiber и соавторы провели субанализ исследования PRECISE 2 [42]. В анализ были включены пациенты с дренирующимися свищами на момент начала исследования ($n=108$). Они получали индукционный курс ЦЗП 400 мг на 0, 2 и 4 неделях. Неответившие пациенты (50 из 108) исключались из исследования. Те, кто ответил на 6 неделе ($n=58$), были рандомизированы на две группы: ЦЗП 400 мг ($n=28$) и плацебо ($n=30$) каждые 4 недели с 8 по 24 неделю. Оценивалось закрытие свищей на 26 неделе. На 26 неделе у 36% пациентов в группе ЦЗП свищи закрылись полностью по сравнению с 17% пациентов, получавших плацебо ($p=0,038$). Определенное протоколом понятие закрытия свища (не менее 50% закрытие на двух последовательных визитах после визита начала исследования) было статистически не значимо ($p=0,069$) в группах ЦЗП (54%) и плацебо (43%). Данные анализа подтверждают эффективность ЦЗП у пациентов с периаанальной БК. Однако согласно определению закрытия свища по протоколу различия между группами не достигли статистической значимости к 26 неделе. Этому есть несколько причин. Во-первых, объем выборки достаточно мал. Во-вторых, полное закрытие свища было бы лучшей конечной точкой, чем определенное протоколом понятие закрытия свища. И наконец, группа плацебо не репрезентативна в виду того, что пациенты в ней также получали индукционную дозу ЦЗП с эффектом до рандомизации на поддерживающую терапию.

В швейцарском исследовании FACTS [43] оценивалась частота закрытия свищей на 6 неделе при терапии ЦЗП. У всех пациентов с периаанальной БК свищи были сложные, и длительность анамнеза составляла более 3 месяцев. Свищи считались закрытыми, если при пальцевом исследовании не определялось отделяемого по свищу. На 0 неделе у 11 пациентов были дренирующиеся свищи, на 6 неделе – у 7 ($p=0,298$, при измерении 100% закрытия свища). На момент начала исследования дренирующиеся свищи определялись у 27 пациентов, а на 6 неделе – только у 10 ($p<0,001$). У 8 из 11 пациентов свищи закрылись частично ($p=0,021$), что определялось как снижение не менее, чем на 50% дренирующихся свищей в течение 6 недель терапии. В исследовании FACTS II [44] оценивали те же параметры у пациентов на 6 и 26 неделях

терапии. Авторы показали, что полное закрытие свищей составило 36% на 6 неделе и 55% – на 26 неделе терапии ЦЗП. Частичное закрытие свищей составило 71% и 64%, соответственно.

Применение при беременности

Анти-ФНО препараты часто применяются для лечения БК, однако только несколько иммуносупрессивных препаратов считаются безопасными при беременности [45]. Несколько обзоров показали возможность применения иФНО- α при беременности и в период кормления грудью [46]. Эти данные позволяют предположить, что ингибиторы ФНО- α можно применять для контроля заболевания при беременности без очевидного негативного влияния на ее исход, однако решение о лечении необходимо принимать в каждом конкретном случае с оценкой потенциального риска для матери и плода, причиняемого активностью заболевания и исхода беременности. В данных обзорах также отмечается, что информация о применении такой терапии при беременности на сегодняшний день ограничена, и поэтому безопасность ингибиторов ФНО- α их в течение беременности не может быть оценена в полной мере. На основании существующих зарубежных рекомендаций для врачей продолжение терапии и ФНО- α при БК в течение беременности как минимум до третьего триместра возможна, когда их применение определяется активностью заболевания матери [47]. Рекомендуется прекращать анти-ФНО терапию в третьем триместре, чтобы ограничить транспорт лекарственного средства через плацентарный барьер.

В связи с отсутствием Fc-фрагмента ЦЗП не связывается с человеческим рецептором к нему (FcRn) и, соответственно, не подвергается FcRn-опосредованному транспорту через плаценту [48], что было показано на мышинных моделях *in vivo*, а также на модели человеческого плацентарного барьера *in vitro* и в наблюдательных клинических исследованиях [49-51]. Тем не менее, клинические данные ограничены и предписания FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) рекомендуют применять ЦЗП при беременности для лечения БК в случаях, когда он исключительно необходим, тогда как EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products – Европейское агентство по оценке лекарственных средств) не рекомендует применять данное лекарственное средство при беременности. В то же время, согласно последним рекомендациям EULAR (European League Against Rheumatism – Европейская антиревматическая лига), применение ЦЗП возможно на протяжении всего периода бере-

менности и в период грудного вскармливания [52]. В мае 2016 года Clowse и соавт. [53] опубликовали данные регистра UCB Pharma о влиянии ЦЗП на исходы беременности. В анализ включался прием препарата как матерью, так и отцом. Оценивались исходы беременности, данные по применению ЦЗП, течению беременности, сопутствующей патологии и состоянию новорожденных двумя независимыми экспертами. Из 625 беременностей исходы известны у 372 (59,5%). В случае приема препарата отцами (n=33) зарегистрировано 27 живорожденных, 4 – невынашивания беременности, 1 – индуцированный аборт и 1 замершая беременность. В случае лечения матерей (n=339) зафиксировано 254 живорожденных, 52 – невынашивания беременности, 32 – индуцированных аборта и 1 – замершая беременность. Во всех случаях беременности пациенты принимали препарат в первом триместре, когда происходит органогенез, и треть из них продолжила прием препарата во втором и/или в третьем триместре. В большинстве случаев показанием служила БК (192 из 339) и ревматологические заболевания (118 из 339). Зарегистрировано 12 случаев мальформации и 1 случай неонатальной смерти. Таким образом, анализ исходов беременности после применения ЦЗП подтверждает полученные ранее данные о низком риске негативного влияния на плод и исходы беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с особенностями строения молекулы и отличия от других анти-ФНО препаратов отсутствием Fc-фрагмента и наличием молекул ПЭГ данное лекарственное средство имеет ряд особенностей. В частности отсутствие Fc-фрагмента приводит к тому, что не формируются перекрестные антитела с другими анти-ФНО препаратами, а, следовательно, ЦЗП может быть использован после инфликсимаба. Кроме того, соединение с молекулами ПЭГ препятствует активному транспорту через плацентарный барьер и, как показано в экспериментах на мышах и по данным регистра безопасности, не влияет на исходы беременности и здоровье плода. Таким образом, ЦЗП является эффективным и безопасным лекарственным средством для лечения среднетяжелой и тяжелой БК, как показали результаты клинических испытаний и данные реальной клинической практики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wilkins T., Jarvis K., Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am. Fam. Physician.* – 2011;84:1365-75.
2. Behm B.W., Bickston S.J. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008;(1):CD006893.
3. Rivkin A. Certolizumab pegol for the management of Crohn's disease in adults. *Clin. Ther.* – 2009;31:1158-76.
4. Tracey D., Klareskog L., Sasso E.H. et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol. Ther.* – 2008 Feb;117 (2):244-79.
5. Reichert J.M. Which are the antibodies to watch in 2013? *MABs.* – 2013 Jan-Feb;5 (1):1-4.
6. Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol.* – 2011 Nov;4 (6):375-89.
7. Fleischmann R., Shealy D. Developing a new generation of TNFalpha antagonists for the treatment of rheumatoid arthritis. *Mol. Interv.* – 2003; 3:310-8.
8. Weir N., Athwal D., Brown D. et al. A new generation of high-affinity humanized PEGylated Fab' fragment anti-tumour necrosis factor-α monoclonal antibodies. *Therapy.* – 2006; 3:535-45.
9. Nesbitt A., Fossati G., Bergin M. et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumour necrosis factor α agents. – 2007; 13:1323-32.
10. Gramlick G., Fossati G., Nesbitt A. et al. Neutralization of soluble and membrane tumour necrosis factor α by infliximab, adalimumab or certolizumab pegol using p55 or p75 TNFα receptor bioassay. *Gastroenterology.* – 2006; 130:697.
11. Stephens S., Brown D., Nesbitt A. et al. Lack of placental transfer and accumulation in milk of an anti-TNF PEGylated Fab'. – 2007; 1:43.
12. Veronese F.M., Pasut G. PEGylation, successful approach to drug delivery. *Drug Discov. Today.* – 2005; 10:1451-8.
13. Chapman A.P. PEGylated antibodies and antibody fragments for improved therapy: Rev. – 2002; 54:531-45.
14. Chapman A.P., Antoniw P., Spitali M. et al. Therapeutic antibody fragments with prolonged in vivo half-lives. *Nat. Biotechnol.* – 1999; 17:780-3.
15. Parton T., King L., van Asperen J. et al. Investigation of the distribution and elimination of the PEG component of certolizumab. *J. Crohn's Colitis.* – 2008; 2:26.
16. Parton T., King L., Parker G. et al. The PEG moiety of certolizumab pegol is rapidly cleared from the blood of humans by the kidneys once it is cleaved the Fab'. *Ann. Rheum Dis.* – 2009; 68:189.
17. Sandborn W.J., Feagan B.G., Stoinov S. et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* – 2007; 357:228-38.
18. Schreiber S., Khaliq-Kareemi M., Lawrance I.C. et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* – 2007; 537:239-50.
19. Lichenstien G., Thomsen O., Schreiber S. et al. Long-term remission with certolizumab pegol in Crohn's disease over 3,5 years: results from the PRECISE 3 study. *Gastroenterol.* – 2009; 104:450.
20. Sandborn W., Schreiber S., Hanauer S. et al. Long-term maintenance of remission with no dose escalation after reinduction with certolizumab pegol in patients with Crohn's disease exacerbation: 3-year results from

- the PRECISE 4 Study. *Am. J. Gastroenterol.* – 2009; 104:448.
21. Blonski W., Lichtenstein G.R. Safety of biologics in inflammatory bowel disease. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* – 2006a;9:221-233.
  22. Winter T.A., Wright J., Ghosh S. et al. Intravenous CDP870, a pegylated Fab' fragment of a humanized antitumor necrosis factor antibody, in patients with moderate to severe Crohn's disease: an exploratory study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004;20:1337-1346.
  23. Schreiber S., Rutgeerts P., Fedorak R.N. et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology.* – 2005a;129:807-818.
  24. Schreiber S., Feagan B.G., Hanauer S.B. et al. Subcutaneous certolizumab pegol is well tolerated by patients with active Crohn's disease: results from two phase III studies (PRECISE 1 and 2). *J. Crohn's Colitis.* – 2007a;1:9. Abstract P021.
  25. Fefferman D.S., Farrell R.J. Immunogenicity of biological agents in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2005;11:497-503.
  26. Van Assche G., Vermeire S., Rutgeerts P. Safety issues with biological therapies for inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2006;22:370-376.
  27. Choy E.H., Hazleman B., Smith M. et al. Efficacy of a novel pegylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. *Rheumatology.* – 2002;41:1133-1137.
  28. Schreiber S., Khaliq-Kareemi M., Lawrence I.C. et al. Certolizumab pegol, a humanised anti-TNF pegylated Fab' fragment, is safe and effective in the maintenance of response and remission following induction in active Crohn's disease: a phase III study (PRECISE 2). *Gut.* – 2005b;54 (Suppl. VII). Abstract 82.
  29. Vetterlein O.M., Kopotsha T., Nesbitt A.M. et al. Antibodies to infliximab in patients with Crohn's disease do not cross-react with certolizumab pegol. *Gut.* – 2006;55 (Suppl. V):A133. Abstract MON-G-261.
  30. Vetterlein O.M., Nesbitt A.M., Stephens S. Antibodies to certolizumab pegol in patients with Crohn's disease do not cross-react with adalimumab, etanercept, or infliximab. *Gastroenterology.* – 2007;132:4 (Suppl. 2):A-556. Abstract T1784.
  31. Hanauer S.B., Feagan B.G., Lichtenstein G.R. et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* – 2002;359:1541-1549.
  32. Colombel J.F., Sandborn W.J., Rutgeerts P. et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology.* – 2007;132:52-65.
  33. Schreiber S., Rutgeerts P., Fedorak R.N. et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology.* – 2005;129:807-818.
  34. Sandborn W.J., Abreu M.T., D'Haens G. et al. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. *Clin. Gastr. Hepatol.* – 2010;8:688-695.
  35. Felley C., Mottet C., Juillerat P. et al. Fistulizing Crohn's disease. – 76: 109-12.
  36. Schwartz D.A., Loftus E.V. Jr., Tremaine W.J. et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* – 2002; 122:875-80.
  37. Kamm M.A., Ng S.C. Perianal fistulizing Crohn's disease: a call to action. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008; 6: 7-10.
  38. Nielsen O.H., Rogler G., Hahnloser D. et al. Diagnosis and management of fistulizing Crohn's disease. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009; 6: 92-106.
  39. Judge T.A., Lichtenstein G.R. Treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 2004; 33: 421-54.
  40. Sandborn W.J., Fazio V.W., Feagan B.G. et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology.* – 2003; 125: 1508-30.
  41. Peyrin-Biroulet L., Deltenre P., de Suray N. et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008; 6: 644-53.
  42. Schreiber S., Lawrance I.C., Thomsen O.Ø. et al. Randomised clinical trial: certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease – subgroup results from a placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011 Jan;33 (2):185-93.
  43. Present D.H., Rutgeerts P., Targan S. et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* – 1999; 340: 1398-405.
  44. Sands B.E., Anderson F.H., Bernstein C.N. et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* – 2004; 350: 876-85.
  45. Ostensen M., Förger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2009;5:382-90.
  46. Marchioni R.M., Lichtenstein G.R. Tumor necrosis factor- α inhibitor therapy and fetal risk: a systematic literature review. *World J. Gastroenterol.* – 2013;19:2591-602.
  47. Mahadevan U., Cucchiara S., Hyams J.S. et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am. J. Gastroenterol.* – 2011;106:214-23.
  48. Baker T., Kevorkian L., Nesbitt A. Investigation into the binding affinity of certolizumab pegol to FcRn and functional consequences for FcRn-mediated transcytosis: Comparison to infliximab, adalimumab and etanercept. *Ann. Rheum. Dis.* – 2013;72 Suppl. 3:426.
  49. Mahadevan U., Wolf D.C., Dubinsky M. et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013;11:286-92.
  50. Porter C., Kopotsha T., Smith B. et al. No significant transfer of certolizumab pegol compared with IgG in the perfused human placenta in vitro. *Ann. Rheum. Dis.* – 2010;69 Suppl 3:210.
  51. Brown D., Nesbitt A., Stephens S. et al. Lack of placental transfer and accumulation in milk of an anti-TNF PEGylated Fab' fragment in rats: P-0030. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2007;13:656.
  52. Götestam Skorpen C. et al. *Ann Rheum Dis* 2016;0:1-16. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208840
  53. Clowse M.E., Wolf D.C., Förger F. et al. Pregnancy Outcomes in Subjects Exposed to Certolizumab Pegol. *J. Rheumatol.* – 2015 Dec;42 (12):2270-8.