

Применение ведолизумаба при воспалительных заболеваниях кишечника

И.Л. Халиф, М.В. Шапина

ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

Vedolizumab for inflammatory bowel diseases

I.L. Khalif, M.V. Shapina

Federal government-financed institution «Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Ознакомить с данными литературы, касающимися применения ведолизумаба при воспалительных заболеваниях кишечника.

Основные положения. Ведолизумаб представляет собой гуманизированные антитела класса IgG₁ к $\alpha 4\beta 7$ -интегринам, механизм действия которых приводит к снижению миграции лейкоцитов в ткани кишечника, препятствуя тем самым развитию патологического воспаления. Исследование GEMINI-1 при язвенном колите продемонстрировало эффективность препарата в индукции ремиссии (клинический ответ у 47,1% больных, клиническая ремиссия у 16,9% и эндоскопическая ремиссия у 40,9% на 6-й неделе) и в поддержании ремиссии (клиническая ремиссия к 52-й неделе при введении препарата каждые 4 недели — 44,8%). Аналогичная эффективность показана для болезни Крона в исследовании GEMINI-2 в индукции ремиссии (клинический ответ у 31,4% пациентов, клиническая ремиссия у 14,5%) и поддержании ремиссии (клиническая ремиссия к 52-й неделе при введении препарата каждые 4 недели — 39%). Полученные в клинических испытаниях результаты подтверждены данными реальной клинической практики в разных странах. Исследования профиля безопасности выявили низкую системную иммуносупрессию за счет специфики механизма действия препарата. Кроме того, в связи с селективностью к $\alpha 4\beta 7$ гетеродимеру

Aim of review. To present literature data on administration of vedolizumab at inflammatory bowel diseases.

Summary. The vedolizumab is anti- $\alpha 4\beta 7$ -integrin humanized class IgG₁ antibodies which suppresses migration of leukocytes in intestinal tissue, interfering thereby with development of pathologic inflammation. GEMINI-1 study of ulcerative colitis has demonstrated efficacy of the drug in remission induction (clinical response rate of 47,1% of patients, clinical remission of 16,9% and endoscopic remission of 40,9% at the 6th week) and in remission maintenance (percent of patients in clinical remission at 52nd week at drug injection every 4 weeks — 44,8%). Similar efficacy was demonstrated for Crohn's disease (GEMINI-2) study in remission induction (clinical response rate — 31,4% of patients, clinical remission — 14,5%) and remission maintenance (percentage of patient in clinical remission by 52nd week at injection of the drug every 4 weeks — 39%). The results received in clinical trials were confirmed by clinical data in the different countries. Safety profile investigations demonstrated low system immune suppression due to specific action mechanism of the drug. Besides, due to $\alpha 4\beta 7$ integrin heterodimer selectivity of vedolizumab, it provides selective block of intestinal leukocyte migration, without affection of central nervous system therefore the risk of the progressing multifocal leukoencephalopathy is not established.

Халиф Игорь Львович — профессор ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. Контактная информация: ikhalif@yandex.ru; Москва, ул. Салыма Адилы, д. 2

Khalif Igor L. — professor, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: ikhalif@yandex.ru; Moscow, Salyama Adilya Str., 2

Поступила: 21.10.2016 / Received: 21.10.2016

интегрин ведилизумаб обеспечивает избирательную блокаду миграции лейкоцитов в кишечник, не влияя на центральную нервную систему, поэтому не установлен риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии.

Заключение. В проведенных клинических исследованиях продемонстрировано, что ведилизумаб является эффективным и безопасным в лечении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Ключевые слова: ведилизумаб, язвенный колит, болезнь Крона, антитела к $\alpha 4\beta 7$ -интегринам.

Conclusion. Present clinical trials has demonstrated that vedolizumab is effective and safe in treatment of inflammatory bowel diseases.

Key words: vedolizumab, ulcerative colitis, Crohn's disease, anti- $\alpha 4\beta 7$ -integrin antibodies.

Для цитирования: Халиф И.Л., Шапина М.В. Эффективность ведилизумаба при воспалительных заболеваниях кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):92-100
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-92-100

For citation: Khalif I.L., Shapina M.V. Vedolizumab for inflammatory bowel diseases. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):92-100 (In Russ.)

DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-92-100

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — группа хронических аутоиммунных заболеваний, поражающих желудочно-кишечный тракт; включает в себя *язвенный колит* (ЯК) и *болезнь Крона* (БК), этиология которых на сегодняшний день не до конца установлена. Язвенный колит поражает только толстую кишку и характеризуется возникновением диареи с примесью крови, ложными позывами на дефекацию и общей слабостью [1]. Болезнь Крона обычно поражает подвздошную и толстую кишку, проявляется болью в животе, лихорадкой, диареей, общей слабостью, истощенностью, формированием свищей и стриктур [2].

Базовой терапией для большинства пациентов с ЯК являются производные *5-аминосалициловой кислоты* (5-АСК) [2, 3]. Несмотря на то, что эти препараты могут быть эффективны и имеют мало побочных действий [4], многие больные не отвечают на данную терапию и им требуются *глюкокортикостероиды* (ГКС) [5]. Пациенты с БК чаще всего нуждаются в лечении иммуносупрессорами — азатиоприном, 6-меркаптопурином, метотрексатом [6, 7].

Стероидная терапия, несмотря на свою эффективность, часто вызывает нежелательные явления [8] и не должна применяться для поддержания ремиссии [9–11]. Прием иммуносупрессоров сопряжен с риском развития инфекций [12], повышенным риском образования лимфом [13, 14] и супрессией костного мозга [15, 16]. Препараты, содержащие антитела, направленные против *фактора некроза опухоли-альфа* (ФНО- α), такие как инфликсимаб, адалимумаб, голimumаб и цертолизумаб пэгол, демонстрируют хорошее действие при ВЗК и являются эффективными в индукции и поддержании ремиссии [17–20]. Однако эти препараты также не у всех пациентов позволяют достичь хороших и стойких результатов. Соответственно приоритетным представляется поиск альтернативных средств.

Одной из возможностей является подавление миграции лейкоцитов в воспаленные ткани кишечника посредством блокирования молекул адгезии [21].

В настоящее время в арсенале врачей появился новый препарат *Энтививо*[®] (ведолизумаб), представляющий собой гуманизированные моноклональные антитела IgG₁, которые селективно связываются с $\alpha 4\beta 7$ -интегрином, блокируя таким образом миграцию лейкоцитов и препятствуя развитию воспалительного процесса в кишечнике. Энтививо[®] был одобрен для лечения язвенного колита и болезни Крона в США и странах Евросоюза в 2014 г., в России — в 2016 г [22].

Ведолизумаб показан пациентам со среднетяжелым или тяжелым активным язвенным колитом и болезнью Крона с неадекватным ответом, неэффективностью лечения (снижением эффективности) или непереносимостью одного либо нескольких препаратов стандартной терапии, а также пациентам с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких ингибиторов ФНО- α [22]. Противопоказаниями являются детский возраст (до 18 лет), гиперчувствительность к препарату или его компонентам, активная форма тяжелых инфекционных заболеваний (туберкулез, сепсис, цитомегаловирусная инфекция, листериоз и оппортунистические инфекции, такие как *прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия* — ПМЛ) [23].

Механизм действия ведилизумаба

Интегрины — это молекулы адгезии на поверхности клеток, представляющие собой гетеродимерную молекулу из одной α -субъединицы и одной β -субъединицы, которые участвуют в сложном процессе миграции лейкоцитов за пределы сосудистого русла [23]. Функция интегринов заклю-

чается в механическом соединении клеток с эндотелием.

Ключевым лигандом для $\alpha 4\beta 7$ -интегрина, с наиболее высокой специфичностью и сродством, выступает молекула клеточной адгезии слизистой оболочки адрессин-1 (MAdCAM-1), которая экспрессируется на эндотелии венул собственной пластинки слизистой оболочки тонкой и толстой кишки и пейеровых бляшках [24]. Эндотелиальная экспрессия MAdCAM-1 запускается различными стимулами, включая ФНО- α . В слизистой оболочке кишки пациентов с ЯК и БК выявляется повышенная экспрессия MAdCAM-1 [25].

В ответ на специфический иммунный стимул взаимодействие $\alpha 4\beta 7$ -интегрина с MAdCAM-1 способствует прочной адгезии циркулирующих $\alpha 4\beta 7^+$ клеток к эндотелию сосудов и последующей миграции $\alpha 4\beta 7^+$ клеток в слизистые оболочки. При хронических заболеваниях, таких как ЯК и БК, этот процесс усилен и приводит к увеличению миграции активированных Т-лимфоцитов в кишку и патологическому воспалению. Поэтому блокада миграции $\alpha 4\beta 7^+$ клеток в слизистую оболочку кишки пациентов с ВЗК может быть потенциально эффективной терапевтической стратегией.

Ведолизумаб является биологическим препаратом с селективным воздействием на желудочно-кишечный тракт [26]. Он представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG₁, которые специфически связываются с $\alpha 4\beta 7$ -интегрином и селективно препятствуют взаимодействию $\alpha 4\beta 7$ -интегрин с MAdCAM-1, блокируя тем самым ключевой этап инфильтрации кишечника $\alpha 4\beta 7^+$ клетками [23, 27]. Ведолизумаб специфично распознает $\alpha 4\beta 7$ -гетеродимер, при этом не взаимодействует перекрестно с индивидуальными мономерными компонентами интегрин в отличие, например, от натализумаба, который распознает все $\alpha 4$ -гетеродимеры [28, 29].

Другие описанные лиганды для $\alpha 4\beta 7$ -интегрин включают главный внеклеточный гликопротеин фибронектин. *In vitro* ведолизумаб препятствует связыванию $\alpha 4\beta 7^+$ клеток с фибронектином в таких же суб-наномолярных концентрациях, что и для препятствия связыванию с MAdCAM-1 [30]. Значимость этих данных *in vivo* остается неясной из-за наличия множества других фибронектинсвязывающих молекул.

Эффективность ведолизумаба при ВЗК продемонстрирована в серии клинических испытаний, а также в мировой клинической практике.

Ведолизумаб в терапии язвенного колита

Эффективность и безопасность препарата в индукции и поддержании ремиссии ЯК показаны в исследовании III фазы GEMINI-1 [31]. GEMINI-1 представляет собой два интегрирован-

ных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследования по применению ведолизумаба у пациентов с активным среднетяжелым и тяжелым язвенным колитом. В исследовании включались пациенты с индексом активности ЯК от 6 до 12 по шкале Мейо, эндоскопической составляющей не менее 2 баллов, левосторонним или тотальным поражением, неэффективностью ГКС, иммуносупрессоров или препаратов ингибиторов ФНО- α . Больные могли принимать параллельно 5-АСК, преднизолон до 30 мг или иммуносупрессоры в постоянной дозе.

В исследовании индукционной терапии 374 пациента (когорта 1) получали ведолизумаб в дозе 300 мг или плацебо внутривенно в 1-й и 15-й день исследования, а 521 больной (когорта 2) — открытую терапию ведолизумабом в те же сроки, при этом влияние на течение болезни оценивалось на 6-й неделе. Предшествующее лечение ингибиторами ФНО- α было неэффективным приблизительно у 40% пациентов.

В исследовании поддерживающей терапии было включено 373 больных. Пациентов из двух когорт, ответивших на лечение ведолизумабом к 6-й неделе, рандомизировали в соотношении 1:1:1 в группы: ведолизумаб 300 мг внутривенно каждые 8 недель (визиты осуществлялись каждые 4 недели, каждое второе введение — плацебо, чтобы обеспечить слепое исследование); ведолизумаб 300 мг внутривенно каждые 4 недели или плацебо в течение 52 недель. Лица, не ответившие на индукцию на 6-й неделе, далее получали ведолизумаб 300 мг каждые 4 недели на протяжении 52 недель. Пациенты из когорты 1, получавшие на этапе индукции плацебо, продолжали принимать его в течение всего дальнейшего периода до окончания исследования.

Первичной конечной точкой в исследовании индукционной терапии был клинический ответ на 6-й неделе, определявшийся как снижение индекса активности минимум на 3 балла по шкале Мейо и по меньшей мере на 30% от исходного уровня, с сопутствующим снижением показателя по подшкале ректального кровотечения как минимум на 1 балл или до абсолютного показателя 0 или 1 по подшкале ректального кровотечения. Вторичными конечными точками были клиническая ремиссия на 6-й неделе и заживление слизистой оболочки (эндоскопическая активность 0–1 по шкале Мейо).

Первичной конечной точкой в исследовании поддерживающей терапии была клиническая ремиссия на 52-й неделе (определялась как показатель по шкале Мейо ≤ 2 и показатель не более 1 по каждой из отдельных подшкал). Вторичными конечными точками были длительный клинический ответ (сохранявшийся на 6-й и 52-й неделях), длительная клиническая ремиссия (сохранявшаяся на 6-й и 52-й неделях), заживление сли-

зистой на 52-й неделе и бесстероидная ремиссия на 52-й неделе у пациентов, получавших ГКС на момент начала исследования. Оценивалось также качество жизни.

На 6-й неделе получены статистически значимые отличия между группой ведолизумаба и плацебо по частоте клинического ответа, клинической и эндоскопической ремиссии (рис. 1). На фоне поддерживающей терапии различий между разными схемами введения препарата (каждые 8 или каждые 4 недели) не выявлено. Однако имеются существенные отличия при сравнении групп ведолизумаба с плацебо на 52-й неделе ($p < 0,001$, рис. 2). На 52-й неделе в группе пациентов, получавших поддерживающую терапию ведолизумабом каждые 8 недель и каждые 4 недели, у 56,6 и 52% соответственно наблюдался длительный клинический ответ (определялся как наличие ответа и на 6-й, и на 52-й неделе), в группе плацебо этот показатель составил 23,8% ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо), длительная клиническая ремиссия была у 20,5 и 24% соответственно, в группе плацебо — 8,7% ($p = 0,008$ и $p < 0,001$ по сравнению с плацебо), заживление слизистой оболочки зарегистрировано у 51,6 и 56%, а в группе плацебо — у 19,8% ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо). В течение 52 недель поддерживающей терапии применение препарата позволило достичь бесстероидной ремиссии у 31,4% пациентов, получавших ведолизумаб каждые 8 недель, и у 45,2% больных, получавших его каждые 4 недели, по сравнению с 13,9% в группе плацебо [32].

Сопутствующий прием ГКС, иммуносупрессоров или предшествовавший прием препаратов ингибиторов ФНО- α не влиял на эффективность ведолизумаба.

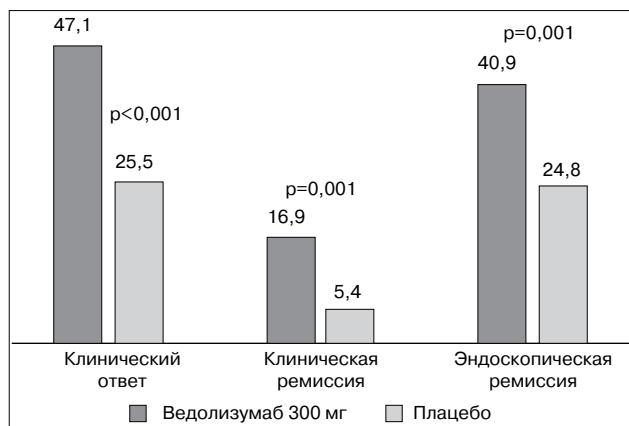


Рис. 1. Процент пациентов с язвенным колитом, у которых были достигнуты клинический ответ, клиническая ремиссия и эндоскопическая ремиссия на 6-й неделе в группе ведолизумаба (n=225) и плацебо (n=149)

Fig. 1. The rate of the patient with ulcerative colitis with clinical response, clinical remission and endoscopic remission on the 6th week in vedolizumab (n=225) and placebo (n=149) groups

Таким образом, в исследовании GEMINI-1 была показана эффективность ведолизумаба в отношении как индукции, так и поддержания ответа и ремиссии у пациентов с язвенным колитом. У многих больных исходное течение заболевания характеризовалось рефрактерностью к другим методам терапии; применение ингибиторов ФНО- α было неэффективным приблизительно у 40% включенных в исследование пациентов, причем во многих случаях не отмечено ответа на лечение. По всем заранее выбранным первичным и вторичным конечным точкам в исследовании GEMINI-1 было показано преимущество ведолизумаба по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Особое значение имеет преимущество терапии ведолизумабом в отношении ремиссии без применения ГКС.

Эффективность ведолизумаба при болезни Крона

В исследовании III фазы GEMINI-2 [32] включались пациенты с индексом активности болезни Крона (ИАБК) от 220 до 450 и одним из следующих критериев: С-реактивный белок (СРБ) $> 2,87$ мг/л или по данным эндоскопического обследования ≥ 3 крупных язвенных дефектов, или ≥ 10 афтозных язв, либо уровень фекального кальпротектина > 250 мкг/г в сочетании с подтвержденным наличием язв по результатам компьютерной томографии или магнитно-резонансной энтерографии, рентгенологического исследования тонкой кишки, или показателям капсульной эндоскопии. В изучавшуюся группу входили лица, не ответившие на прием или с нежелательными последствиями на один из

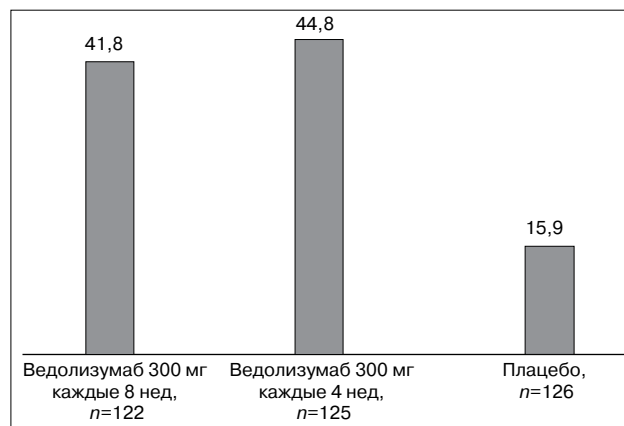


Рис. 2. Процент больных язвенным колитом, у которых была достигнута клиническая ремиссия на 52-й неделе в исследовании поддерживающей терапии ведолизумабом

Fig. 2. Rate of the patient with ulcerative colitis with achievement of clinical remission at the 52nd week at vedolizumab maintenance therapy estimation

следующих препаратов: ГКС, иммуносупрессоры (азатиоприн, меркаптопурин или метотрексат), или ингибиторы ФНО- α .

До начала участия в исследовании в общей популяции пациентов у 57,8% ранее была отмечена неэффективность антагонистов ФНО- α , причем в 35,7% случаев — неэффективность терапии двумя и более ингибиторами ФНО- α в анамнезе. Популяция пациентов с таким рефрактерным заболеванием в предыдущих исследованиях ингибиторов ФНО- α не изучалась. Допускался сопутствующий прием ГКС (преднизолон в дозе ≤ 30 мг/сут), 5-АСК, иммуносупрессоров или антибиотиков в постоянной дозе.

Дизайн данного исследования был аналогичным изучению ведолизумаба при ЯК (GEMINI-1). В исследовании индукционной терапии 368 пациентов были рандомизированы для лечения ведолизумабом 300 мг или плацебо на 0 и 2-й неделях (когорта 1); 747 человек получали открытое лечение ведолизумабом 300 мг на 0 и 2-й неделях (когорта 2). Оценивали две первичные конечные точки — клиническую ремиссию и клинический ответ (снижение ИАБК на 100 и более баллов) на 6-й неделе. Для поддержания общей доли ошибки I ряда на уровне значимости 5% использовали комбинацию метода Хохберга и последовательной проверки гипотез. Если значение p для одной из двух первичных конечных точек было больше 0,05, считали, что другой показатель p свидетельствует о статистической значимости только в случае, когда он был равен или ниже 0,025. Вторичной конечной точкой было среднее снижение уровня СРБ на 6-й неделе.

В исследовании поддерживающей терапии 461 пациент с ответом на лечение ведолизумабом на 6-й неделе был рандомизирован для получения плацебо или ведолизумаба 300 мг каждые 8 или 4 недели до 52-й недели. Первичной конечной точкой была частота клинической ремиссии (ИАБК ≤ 150) на 52-й неделе, а вторичными конечными точками — клинический ответ (снижение ИАБК на 100 и более баллов), бесстероидная ремиссия и длительная клиническая ремиссия (на протяжении $\geq 80\%$ исследовательских визитов, включая последний визит) на 52-й неделе.

На этапе индукции статистически значимые отличия между группой ведолизумаба и плацебо получены при оценке клинической ремиссии на 6-й неделе (рис. 3). На 52-й неделе результаты в группах ведолизумаба были выше, чем в группе плацебо (рис. 4). В то же время эффективность ведолизумаба в группах была сопоставима. В анализе вторичных конечных точек на 52-й неделе доля пациентов, у которых отмечалось снижение ИАБК на 100 и более баллов, была значительно больше в группах, получавших ведолизумаб каждые 8 недель и каждые 4 недели, чем в группе получавших плацебо (43,5, 45,5 и 30,1% соответ-

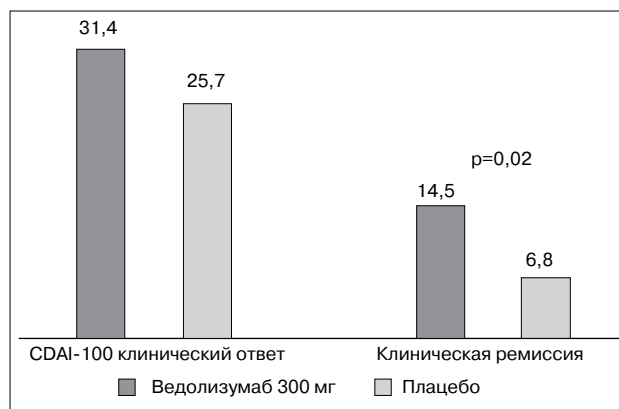


Рис. 3. Показатели эффективности на 6-й неделе у пациентов с болезнью Крона в группе ведолизумаба ($n=220$) и плацебо ($n=148$), первичные конечные точки исследования индукционной терапии ведолизумабом, %

Fig. 3. Efficiency factors and the 6th week at Crohn's disease in vedolizumab ($n=220$) and placebo ($n=148$) groups, primary endpoints of vedolizumab induction therapy, %

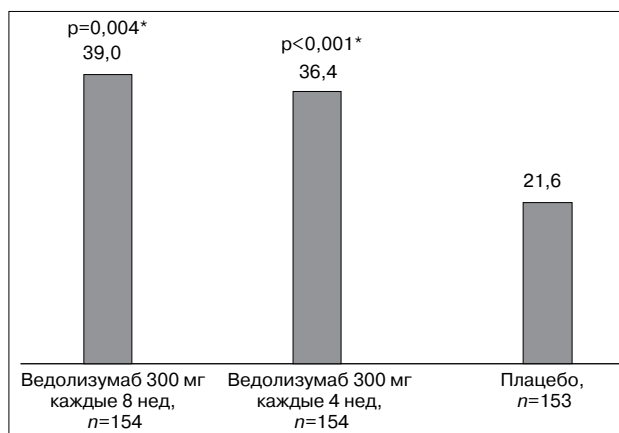


Рис. 4. Процент пациентов с болезнью Крона, достигших клинической ремиссии на 52-й неделе.

* Значения p представлены в сравнении с плацебо

Fig. 4. Rate of the patient with Crohn's disease who achieved clinical remission at the 52nd week.

* Values are given in comparison to placebo group

ственно; $p<0,05$). Ремиссия без ГКС достоверно чаще наблюдалась у больных на поддерживающей терапии ведолизумабом по сравнению с плацебо — 31,7% (ведолизумаб каждые 8 недель), 28,8% (ведолизумаб каждые 4 недели) и 15,9% (плацебо), $p=0,02$ и $p=0,04$ при сравнении двух групп, получавших ведолизумаб, с плацебо.

Применение ведолизумаба в клинической практике

К настоящему времени уже накоплен значительный международный опыт применения ведоли-

зумаба в реальной клинической практике. В ряде наблюдательных исследований, проведенных в европейских странах [33–37] и США [38–42], препарат показал эффективность в достижении таких параметров, как клинический ответ и ремиссия, в том числе бесстероидная, заживление слизистой оболочки, улучшение качества жизни при ВЗК и уменьшение частоты госпитализаций [34–43]. Клинические преимущества при применении ведолизумаба наблюдались как в популяции пациентов с ВЗК, ранее не получавших ингибиторы ФНО- α , так и у больных с предшествующей неудачей терапии ингибиторами ФНО- α , в том числе с первичным отсутствием ответа [34–43].

Значимыми являются данные по заживлению слизистой оболочки на фоне терапии ведолизумабом [40]. В клиническое исследование было включено 212 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами болезни Крона, причем в 91% случаев в анамнезе была терапия ингибиторами ФНО- α (в том числе наблюдались отсутствие первичного ответа, потеря ответа, непереносимость). У 121 пациента анализировались результаты эндоскопии: общая частота заживления слизистой оболочки через 6 и 12 месяцев поддерживающей терапии ведолизумабом составила 21 и 67%, глубиной ремиссии (в сочетании с заживлением слизистой) — соответственно 14 и 29%. Заживление слизистой оболочки составляло в среднем 33 недели [40].

В Германии были проанализированы результаты терапии 115 больных активным язвенным колитом (частичный индекс Мейо >4) и 97 пациентов с активной БК (индекс Харвей–Брэдшоу >7) [38]. Согласно одобренной схеме применения, 300 мг препарата Энтививо® вводили внутривенно в первый день, затем в той же дозе через 2 недели и через 6 недель после первой инъекции и далее каждые 8 недель. Первичной конечной точкой было достижение клинической ремиссии на 14-й неделе (при ЯК — частичный индекс Мейо составлял ≤ 1 , показатель по шкале ректального кровотечения равнялся 0, при БК — индекс Харвей–Брэдшоу ≤ 4 балла). Ранее получали терапию ингибиторами ФНО- α 75,7% пациентов с ЯК и 98,4% с БК, кроме того, за предшествующий год зарегистрировано соответственно 27 и 34% случаев госпитализации. К 14-й неделе терапии ведолизумабом 23,5% пациентов с ЯК и 23,7% с БК достигли клинической ремиссии, 19,1 и 19,6% — бесстероидной ремиссии, у 57,4 и 60,8% зафиксирован клинический ответ. У большинства больных стало возможным отменить стероидную терапию после начала лечения ведолизумабом: 40,9% пациентов с ЯК и 27,6% с БК получали ГКС на неделе 0, соответственно 18,3 и 15,5% — на 14-й неделе ($p < 0,05$). По данным анализа подгрупп больных, клинической ремиссии к 14-й неделе достигли 39,3% пациентов

с ЯК и 60% с БК, ранее не получавших ингибиторы ФНО- α , с их применением в анамнезе — соответственно 18,5 и 21,7%.

Профиль безопасности ведолизумаба при язвенном колите и болезни Крона

Во всех приведенных исследованиях отмечалась низкая частота нежелательных явлений в большой популяции пациентов [32–44]. Как и в случае любого другого препарата, влияющего на иммунную систему, отдельный интерес представляет влияние на инфекционные риски. Специфичность взаимодействия $\alpha 4\beta 7$ -интегрина/ MAdCAM в тканях позволяет предполагать меньшую системную иммуносупрессию, и действительно результаты, касающиеся безопасности препарата, подтверждают это [32, 33, 44].

Были проанализированы объединенные данные по показателям безопасности, полученные в 6 исследованиях на 2830 пролеченных пациентах, на которых приходится 4811 пациенто-лет экспозиции ведолизумаба [43]. В общей популяции частота возникновения всех инфекций, откорректированная по экспозиции, была ниже среди лиц, получавших ведолизумаб (63,5/100 пациенто-лет; 95% ДИ 59,6–67,3), чем в группе плацебо (82,9/100 пациенто-лет; 95% ДИ 68,3–97,5). Большинство инфекций были легкими или средней степени тяжести и отвечали на стандартную терапию на фоне продолжения применения ведолизумаба. Откорректированная по экспозиции частота серьезных инфекций была одинаковой в группах ведолизумаба и плацебо [44]. Частота желудочно-кишечных нежелательных явлений в общей популяции, откорректированная по экспозиции, была почти в 2 раза выше при применении плацебо (114,5/100 пациенто-лет; 95% ДИ 95,8–133,1), чем ведолизумаба (59,8/100 пациенто-лет; 95% ДИ 56,2–63,4). Свищи у пациентов с БК возникали реже при использовании ведолизумаба (4,6/100 пациенто-лет; 95% ДИ 3,8–5,5), чем плацебо (10,0/100 пациенто-лет; 95% ДИ 4,5–15,5) [44].

О серьезных инфекциях, включая клостридиальные, сепсис, туберкулез и листериодный менингит, сообщалось с частотой $\leq 0,6\%$. Из 4 случаев туберкулеза в 3 диагностирован легочный туберкулез (один пациент с ЯК и 2 с БК), эти пациенты, включенные в исследование после скрининга на туберкулез, получали при этом иммуносупрессивную терапию. Все случаи расценены как первичная инфекция без внелегочных проявлений. Кроме того, был диагностирован латентный туберкулез у одного пациента с БК, который ранее получал иммуносупрессоры. Все больные активным туберкулезом зарегистрированы в гиперэндемичных регионах [44].

Относительная ограниченность распределения MAdCAM-1 снижает влияние ведолизумаба на миграцию лейкоцитов в других тканях. Этот факт имеет принципиальное значение в связи с тем, что ранее апробированный препарат натализумаб — анти $\alpha 4$ -интегрин — вызывал прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию. $\alpha 4$ является субъединицей не только $\alpha 4\beta 7$ -интегрина, но и $\alpha 4\beta 1$ -интегрина. Молекула клеточной адгезии сосудов 1 (VCAM-1) — лиганд $\alpha 4\beta 1$ -интегрина — экспрессируется во многих тканях и играет ключевую роль в миграции лейкоцитов в *центральную нервную систему* (ЦНС). Ведолизумаб не блокирует взаимодействие $\alpha 4\beta 7$ -интегрина с VCAM-1 и, по данным исследований, не влияет на иммунный контроль и воспаление в ЦНС. Более широкий спектр действия натализумаба способствовал его исследованию для лечения как БК, так и *рассеянного склероза* (РС). При этом с 2005 по 2014 г. на фоне приема натализумаба было зарегистрировано 430 случаев ПМЛ [44].

ПМЛ на фоне лечения натализумабом возникает в результате потери контроля ЦНС над реактивацией вируса Джона Каннингема путем $\alpha 4\beta 1$ -опосредованной блокады лимфоцитарной инфильтрации [45, 46]. Так как ведолизумаб обладает селективностью к $\alpha 4\beta 7$ -гетеродимеру интегрина, он обеспечивает избирательную блокаду миграции лейкоцитов в кишечник по сравнению с натализумабом, что существенно, вплоть до отсутствия, снижает риск развития ПМЛ на фоне лечения ведолизумабом. В процессе исследований и при последующем наблюдении за 3000 пациентов, из которых примерно $\frac{1}{3}$ получали ведолизумаб более 2 лет, не выявлено ни одного случая ПМЛ на фоне терапии ведолизумабом [44, 47], тогда как при применении натализумаба у больных РС частота ее возникновения составляла 1 случай на 500 пациентов [48].

Доступные на настоящий момент данные по безопасности не предполагают повышенного риска малигнизации на фоне терапии ведолизумабом, однако число наблюдений и их длительность недостаточны. Частота возникновения составляла 0,66 на 1000 пациенто-лет, что не превышает таковую в популяции пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами ВЗК [44]. Как и для других биологических препаратов требуется дальнейшее длительное наблюдение за большим числом больных.

Антитела к ведолизумабу были обнаружены в ходе исследований GEMINI-1 и GEMINI-2 у 56 из 1434 пациентов (4%), постоянно получавших его в течение до 52 недель [32, 33, 44].

В исследованиях III фазы инфузионные реакции на ведолизумаб и плацебо возникли соответственно у 28 (5%) и 1 (<1%) больных ЯК и у 33 (4%) и 8 (5%) пациентов с БК [32, 33, 44]. Большинство инфузионных реакций были

легкими или умеренными по интенсивности и, как правило, купировались самостоятельно или в результате минимального вмешательства после инфузии.

Заключение

Результаты исследований показывают, что селективная блокада миграции Т-лимфоцитов при помощи ведолизумаба является эффективным лечением среднетяжелого и тяжелого язвенного колита и болезни Крона. Пациенты с ЯК, получавшие препарат, чаще достигали ремиссии по сравнению с плацебо [32]. Эти данные значимы как статистически, так и клинически. Эндоскопическая ремиссия, положительная эндоскопическая динамика, улучшение качества жизни также с большей частотой наблюдались в группе ведолизумаба по сравнению с плацебо [32].

Стоит отметить, что у многих пациентов, включенных в исследование, заболевание характеризовалось рефрактерностью к другим методам лечения [32]. Особое значение имеет преимущество назначения ведолизумаба в отношении ремиссии без применения ГКС. К настоящему времени ведолизумаб включен в ряд зарубежных рекомендаций по лечению язвенного колита, включая разработанный European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) алгоритм терапии, согласно которому ведолизумаб может использоваться в качестве первого биологического препарата, эффективен он также у пациентов, у которых отсутствовала положительная реакция на прием ингибиторов ФНО- α [49].

Многие пациенты со среднетяжелой и тяжелой формами БК не отвечают на базовую терапию или при достижении ответа со временем ее результативность снижается или полностью утрачивается [50–52]. В исследованиях при БК ведолизумаб показал эффективность в индукции и поддержании ремиссии воспалительного процесса [33]. Кроме того, отмечено его положительное действие как у лиц, не получавших ингибиторы ФНО- α , так и у пациентов с неэффективностью биологической терапии.

В исследованиях показан благоприятный профиль безопасности препарата как при ЯК, так и при БК [44]. Схема лечения при этом одинакова [22]. Препарат применяется в виде внутривенной инфузии — 300 мг в течение 30 минут, затем в той же дозе через 2 недели и спустя 6 недель после первого введения и далее каждые 8 недель. Тем, у кого наблюдается клинический ответ, можно уменьшить дозу и/или отменить кортикостероиды в соответствии со стандартами лечения.

Если поддерживающая терапия была прервана и возникает необходимость возобновить лечение, следует использовать режим дозирования с интервалом в 4 недели [22]. В клинических исследо-

ваниях при повторном курсе терапии ведолизумабом восстановление эффективности препарата достигалось без выраженного увеличения частоты побочных явлений или инфузионных реакций.

Согласно инструкции по применению [22], в случае отсутствия терапевтического эффекта к 14-й неделе у больных ЯК следует рассмотреть вопрос о целесообразности дальнейшего лечения. У пациентов с БК при отсутствии у них клинического ответа на терапию лечебный эффект может быть достигнут с помощью введения препарата Энтививо® (300 мг) на 10-й неделе. Лицам, 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. В слу-

чаях, когда при ЯК и БК наблюдается снижение клинического ответа на лечение, терапевтический эффект может быть получен путем введения 300 мг препарата Энтививо® каждую 4-ю неделю [22].

С учетом имеющихся данных об эффективности и благоприятном профиле переносимости ведолизумаб может стать препаратом первой линии из средств биологической терапии у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами язвенного колита и болезни Крона, с неадекватным ответом или неэффективностью одного или нескольких препаратов стандартной терапии, а также у лиц с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких ингибиторов ФНО- α [22, 50, 53].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. *Podolsky D.K.* Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417-29.
2. *Gisbert J.P., Gomollon F., Mate J., et al.* Role of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2002;47:471-88.
3. *Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M.* Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis: a randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625-9.
4. *Stein R.B., Hanauer S.B.* Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. *Drug Saf* 2000;23:429-48.
5. *Jani N., Regueiro M.D.* Medical therapy for ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:147-66.
6. *Akobeng A.K., Gardener E.* Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1: CD003715.
7. *Baumgart D.C., Sandborn W.J.* Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369:1641-57.
8. *Yang Y.-X., Lichtenstein G.R.* Corticosteroids in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:803-23.
9. *Irving P.M., Garry R.B., Sparrow M.P., et al.* Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:313-29.
10. *Steinhart A.H., Ewe K., Griffiths A.M., et al.* Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4: CD000301.
11. *Sandborn W.J., Lofberg R., Feagan B.G., et al.* Budesonide for maintenance of remission in patients with Crohn's disease in medically induced remission: a predetermined pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1780-7.
12. *Choi P.M., Targan S.R.* Immunomodulator therapy in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1994; 39:1885-92.
13. *Kwon J.H., Farrell R.J.* The risk of lymphoma in the treatment of inflammatory bowel disease with immunosuppressive agents. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:169-78.
14. *Kandiel A., Fraser A.G., Korelitz B.I., et al.* Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121-5.
15. *Gionchetti P., Rizzello F., Habal F., et al.* Standard treatment of ulcerative colitis. *Dig Dis* 2003;21:157-67.
16. *Connell W.R., Kamm M.A., Ritchie J.K., et al.* Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut* 1993;34:1081-5.
17. *Hanauer S.B., Feagan B.G., Lichtenstein G.R., et al.* Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
18. *Hanauer S.B., Sandborn W.J., Rutgeerts P., et al.* Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-333.
19. *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.
20. *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;129:807-18.
21. *Von Andrian U.H., Engelhardt B.* $\alpha 4$ Integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *N Engl J Med* 2003;348:68-72.
22. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Энтививо®.
23. *Hogg N., Patzak I., Willenbrock F.* The insider's guide to leukocyte integrin signalling and function. *Nat Rev Immunol* 2011;11(6):416-26.
24. *Briskin M., Winsor-Hines D., Shyjan A., et al.* Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol* 1997; 151: 97-110.
25. *Souza H.S., Elia C.C., Spencer J., et al.* Expression of lymphocyte-endothelial receptor-ligand pairs, alpha4beta7/MAdCAM-1 and OX40/OX40 ligand in the colon and jejunum of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1999;45(6):856-63.
26. *Briskin M., et al.* Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol* 1997; 151:97-110.
27. *Raine T.* Vedolizumab for inflammatory bowel disease: Changing the game, or more of the same? *United Eur Gastroenterol J* 2014;2(5):333-44.

28. Sandborn W.J., Colombel J.F., Enns R., et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353:1912-25.
29. Targan S., Feagan B.G., Fedorak R.N., et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE trial. *Gastroenterology* 2007;132:1672-83.
30. Soler D., Chapman T., Yang L.L., et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;330(3):864-75.
31. Feagan B.G., Rutgeerts P., Sands B.E., et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369(8):699-710.
32. Sandborn W.J., Feagan B.G., Rutgeerts P., et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369(8):711-21.
33. Amiot A., Grimaud J.C., Peyrin-Biroulet L., et al. Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; doi:10.1016/j.cgh.2016.02.016.
34. Amiot A., Peyrin-Biroulet L., Stefanescu C., et al. The French real-life experience of vedolizumab: efficacy and safety in ulcerative colitis: a prospective observational multicenter cohort study. *Ueg J* 2015;3 (Suppl. 1): A18, OP054.
35. Chaparro M., et al. Effectiveness and safety of vedolizumab for the induction of remission in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10(Suppl. 1):416-7. Abstract P624.
36. Höög C., et al. Efficacy of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease and failure of anti-TNF-antibodies. *J Crohns Colitis* 2016;10 (Suppl. 1): S310. Abstract P419.
37. Baumgart D.C., Atreya R., Bachmann O., et al. Vedolizumab for inflammatory bowel disease in clinical practice – experience for a prospective German registry. *Ueg J* 2015;3 (Suppl.1): A18, OP053.
38. Shelton E., Allegretti J.R., Stevens B., et al. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients: a multicenter cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(12):2879-85.
39. Dulai P.S., et al. The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: results from the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol* advance online publication 14 June 2016; doi: 10.1038/ajg.2016.236.
40. Vivio E.E., Kaunur N., Gilbertsen J.J., et al. Vedolizumab effectiveness and safety over the first year of use in an IBD clinical practice. *J Crohns Colitis* 2016;10(4):402-9.
41. Reynolds M., et al. Hospitalisations and characteristics of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease treated with vedolizumab in real-world clinical practice: results from a multicentre study. *J Crohns Colitis* 2016;10 (Suppl. 1): S214. Abstract P239.
42. Raluy M., et al. A real-world study of outcomes in biologic-naïve patients with Crohn's disease and ulcerative colitis initiating vedolizumab. *J Crohns Colitis* 2016;10 (Suppl. 1): S238. Abstract P288.
43. Colombel J.-F., Sands B.E., Rutgeerts P., et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* doi:10.1136/gutjnl-2015-311079 (Epub Feb 18 2016).
44. Delbue S., Elia F., Carloni C., et al. JC virus urinary excretion and seroprevalence in natalizumab-treated multiple sclerosis patients. *J Neurovirol* 2014.
45. Stüve O., Marra C.M., Bar-Or A., et al. Altered CD4+/CD8+ T-cell ratios in cerebrospinal fluid of natalizumab-treated patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006;63(10):1383-7.
46. Del Pilar Martin M., Cravens P.D., Winger R., et al. Decrease in the numbers of dendritic cells and CD4+ T cells in cerebral perivascular spaces due to natalizumab. *Arch Neurol* 2008;65(12):1596-603.
47. Milch C., Wyant T., Xu J., et al. Vedolizumab, a monoclonal antibody to the gut homing $\alpha 4\beta 7$ integrin, does not affect cerebrospinal fluid T-lymphocyte immunophenotype. *J Neuroimmunol*. 2013;264(1-2):123-6.
48. Bloomgren G., et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Engl J Med*. 2012;17;366(20):1870-80.
49. Электронное руководство ECCO по терапии ЯК. <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithms>. Дата последнего обращения 28.06.2016. [Electronic guide on the treatment of UC. <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithms>].
50. Schreiber S., Khalilq-Kareemi M., Lawrance I.C., et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-50. [Erratum, *N Engl J Med* 2007;357:1357].
51. Hanauer S.B., Feagan B.G., Lichtenstein G.R., et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
52. Pearson D.C., May G.R., Fick G.H., Sutherland L.R. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:132-42.
53. Armuzzi A., et al. Expert consensus paper on the use of vedolizumab for the management of patients with moderate-to-severe inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2016;48:360-70.