



# Новые возможности биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника

Число пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) во всем мире превышает 5 млн. Актуальность проблемы ВЗК обусловлена ростом заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста – 20–40 лет, неизвестной этиологией, отсутствием специфического лечения, развитием угрожающих жизни осложнений и необходимостью проведения длительной терапии.

Значительным шагом в расширении терапевтических возможностей стало появление в России первого биологического препарата с селективным воздействием на кишечник – ведолизумаба. Актуальные вопросы и современные методы лекарственной терапии язвенного колита и болезни Крона стали главной темой симпозиума, организованного при поддержке компании «Такеда» в рамках 22 Российской гастроэнтерологической недели (Москва, 3 октября 2016 г.). На симпозиуме прозвучали доклады ведущих российских экспертов – д.м.н., профессора Олега Самуиловича ШИФРИНА (Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова), к.м.н. Ирины Владимировны ГУБОНИНОЙ (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова), д.м.н., профессора, главного гастроэнтеролога Московской области Елены Александровны БЕЛОУСОВОЙ (МОНИКИ).

В терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) применяются производные 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры. Однако почти в трети случаев наблюдается стероидорезистентное или стероидозависимое течение ВЗК<sup>1</sup>, развивается резистентность не только к гормонам, но и к имму-

носупрессивным препаратам. Применение биологических препаратов (ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) альфа) позволяет значительно увеличить долю пациентов, достигающих стабильной ремиссии. При этом остается ряд нерешенных проблем. Прежде всего речь идет об эффективности биологической терапии. Примерно у 20–40% пациентов

исходно не удается добиться снижения активности заболевания на фоне применения ингибиторов ФНО-альфа, а также ежегодно наблюдается утрата эффективности терапии<sup>2–5</sup>. Через два года лечения первым ингибитором ФНО-альфа более чем у 60% пациентов с язвенным колитом (ЯК) и 50% пациентов с болезнью Крона (БК) эффективность био-

<sup>1</sup> Belousova E., Khalif I. Social, demographic and clinical features of inflammatory bowel disease in Russia // Gastroenterology. 2012. Vol. 142. № 5. S-794.

<sup>2</sup> Ford A.C., Sandborn W.J., Khan K.J. et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 106. № 4. P. 644–659.

<sup>3</sup> Amiot A., Peyrin-Biroulet L. Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases // Ther. Adv. Gastroenterol. 2015. Vol. 8. № 2. P. 66–82.

<sup>4</sup> Peyrin-Biroulet L., Desreumaux P., Sandborn W.J., Colombel J.F. Crohn's disease: beyond antagonists of tumour necrosis factor // Lancet. 2008. Vol. 372. № 9632. P. 67–81.

<sup>5</sup> Billioud V., Sandborn W.J., Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review // Am. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 106. № 4. P. 674–684.



## 22 объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя

логической терапии снижается. Ограниченная эффективность второго и третьего ингибитора ФНО-альфа и переключение в рамках одного класса препаратов могут приводить к длительной иммуносупрессии без существенных преимуществ<sup>6</sup>. Еще одна проблема связана с безопасностью терапии пациентов с ВЗК. Системный иммуносупрессивный эффект ингибиторов ФНО-альфа ассоциирован с повышением риска развития серьезных и оппортунистических инфекций<sup>7-13</sup>. Не исключена реактивация гепатита В, туберкулеза, аутоиммунных реакций, иммуногенности, демиелинизирующих нарушений, гепатотоксичности<sup>14</sup>. Таким образом, ВЗК является значимой медицинской проблемой, последствия которой сопряжены с существенными социально-экономическими затратами. В 2016 г. на отечественном фармацевтическом рынке был зарегистрирован первый биологический препарат для лечения ЯК и БК, селективно блокирующий воспаление в кишечнике, – Энтивио® (ведолизумаб). До этого момента выбор биологической терапии был ограничен в рамках одной группы препаратов – ингибиторов ФНО-альфа. Ведолизумаб является представителем нового класса – блокатор альфа-

4-бета-7-интегрина, расширяющий терапевтические возможности при ВЗК и позволяющий существенно улучшить контроль над заболеванием и повысить качество жизни пациентов с ВЗК, в том числе в случае неэффективности другой биологической терапии. Ведолизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG1, которые связываются с альфа-4-бета-7-интегрином – белком клеточной мембраны, ответственным за миграцию лимфоцитов в слизистую оболочку кишечника. Таким образом, ведолизумаб препятствует миграции лимфоцитов и уменьшает воспалительный процесс в кишечнике при ЯК и БК<sup>15</sup>. Адгезия лимфоцитов к эндотелию сосудов кишечника – ключевой этап в миграции клеток воспаления из сосудистого русла в стенку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поддержании хронического воспаления при ВЗК. Альфа-4-бета-7-интегрин является молекулой адгезии и экспрессирован на поверхности Т-клеток, мигрирующих в ЖКТ при ВЗК. MAdCAM-1 (молекула клеточной адгезии слизистой оболочки адресин-1) экспрессируется главным образом на клетках эндотелия сосудов в кишечнике.

Взаимодействие альфа-4-бета-7-интегрина с MAdCAM-1 играет ведущую роль в миграции Т-лимфоцитов, вызывающих хронический воспалительный процесс при ВЗК<sup>4,16</sup>. Препарат Энтивио® применяется у взрослых больных со среднетяжелым и тяжелым ЯК и БК с неадекватным ответом, неэффективностью лечения (снижением эффективности) либо непереносимостью одного или нескольких препаратов стандартной терапии, а также с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких ингибиторов ФНО-альфа. Энтивио® выпускается в форме лиофилизата для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий. В одном флаконе содержится 300 мг ведолизумаба. Схема лечения ведолизумабом (Энтивио®) одинакова для ЯК и БК. Препарат Энтивио® 300 мг вводится пациентам в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут, затем в той же дозе через две недели и через шесть недель после первого введения. Далее каждые восемь недель. У больных БК с отсутствием клинического ответа на лечение терапевтический эффект может быть достигнут при введении препарата в дозе 300 мг на десятой неделе.

гастроэнтерология

<sup>6</sup> De Silva P.S., Nguyen D.D., Sauk J. et al. Long-term outcome of a third anti-TNF monoclonal antibody after the failure of two prior anti-TNFs in inflammatory bowel disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2012. Vol. 36. № 5. P. 459–466.

<sup>7</sup> Lichtenstein G.R., Feagan B.G., Cohen R.D. et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry // Am. J. Gastroenterol. 2012. Vol. 107. № 9. P. 1409–1422.

<sup>8</sup> Lichtenstein G.R., Feagan B.G., Cohen R.D. et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2006. Vol. 4. № 5. P. 621–630.

<sup>9</sup> Toruner M., Loftus E.V.Jr., Harmsen W.S. et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease // Gastroenterology. 2008. Vol. 134. № 4. P. 929–936.

<sup>10</sup> Tubach F., Salmon D., Ravaud P. et al. 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 // Arthritis Rheum. 2009. Vol. 60. № 7. P. 1884–1894.

<sup>11</sup> Stallmach A., Hagel S., Bruns T. Adverse effects of biologics used for treating IBD // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2010. Vol. 24. № 2. P. 167–182.

<sup>12</sup> Marehbian J., Arrighi H.M., Hass S. et al. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease // Am. J. Gastroenterol. 2009. Vol. 104. № 10. P. 2524–2533.

<sup>13</sup> McLean L.P., Cross R.K. Adverse events in IBD: to stop or continue immune suppressant and biologic treatment // Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 8. № 3. P. 223–240.

<sup>14</sup> Hoentjen F., van Bodegraven A.A. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease // World J. Gastroenterol. 2009. Vol. 15. № 17. P. 2067–2073.

<sup>15</sup> 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. Vol. 330. № 3. P. 864–875.

<sup>16</sup> 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. Vol. 151. № 1. P. 97–110.



Пациентам, у которых отмечается клинический ответ на лечение, после 14-й недели продолжают вводить препарат с интервалом восемь недель. У пациентов с ЯК и БК, у которых отмечается снижение клинического ответа на лечение, терапевтический эффект может быть достигнут при введении препарата Энтививо® 300 мг каждую четвертую неделю. Пациентам, у которых наблюдается клинический ответ, можно уменьшить дозу и/или отменить глюкокортикостероиды в соответствии со стандартами лечения.

К преимуществам схемы лечения ведолизумабом относятся отсутствие необходимости корректировать дозу препарата исходя из веса, единообразие лечения ЯК и БК, а также возможность повышения частоты введения препарата при снижении клинического ответа на лечение.

В настоящее время ведолизумаб (Энтививо®) включен в рекомендации по лечению ВЗК, в том числе в рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации по лечению ВЗК, алгоритм терапии пациентов с язвенным колитом Американской гастроэнтерологической ассоциации, рекомендации NICE по лечению ЯК и БК (National Institute for Health and Clinical Excellence – Национальный институт качества медицинской помощи, Великобритания), руководство ECCO (European Crohn's Colitis Organisation) – Европейский консенсус по лечению болезни Крона и руководство по терапии язвенного колита<sup>17–19</sup>.

Результаты многочисленных клинических исследований с участием

свыше 3000 пациентов продемонстрировали эффективность ведолизумаба при среднетяжелом и тяжелом ЯК и БК у взрослых пациентов с недостаточным ответом, потерей ответа либо непереносимостью стандартной терапии или ингибиторов ФНО-альфа в достижении и поддержании клинического ответа, ремиссии, заживления слизистой оболочки, достижения ремиссии без глюкокортикостероидов<sup>20–22</sup>.

Самой масштабной стала программа рандомизированных многоцентровых плацебоконтролируемых исследований ведолизумаба – GEMINI, включавшая исследование GEMINI I по оценке эффективности и переносимости терапии ведолизумабом у пациентов с ЯК, GEMINI II и GEMINI III – у пациентов с БК, GEMINI LTS по оценке длительной поддерживающей терапии ведолизумабом у пациентов с ЯК и БК<sup>20–22</sup>. Следует подчеркнуть, что исследование GEMINI проводилось в популяции пациентов с неэффективностью как стандартной терапии, так и ингибиторов ФНО-альфа (в том числе среди пациентов с отсутствием первичного ответа). Таким образом, в клинических исследованиях ведолизумаба изучалась популяция пациентов с более рефрактерным течением ВЗК по сравнению с пациентами из исследований эффективности различных ингибиторов ФНО-альфа.

Данные исследования GEMINI I продемонстрировали эффективность и благоприятный профиль безопасности ведолизумаба при терапии среднетяжелого и тяжелого

ЯК. Важно, что до начала участия в исследовании у 41% пациентов из общей популяции ранее отмечалась неэффективность ингибиторов ФНО-альфа, причем почти у половины из них первично отсутствовал ответ (недостаточный ответ) на лечение ингибиторами ФНО-альфа. На шестой неделе в группе пациентов, получавших ведолизумаб (когорта 1, n=225), у 47% был получен клинический ответ ( $p < 0,001$  по сравнению с плацебо), у 41% зафиксировано заживление слизистой оболочки ( $p = 0,001$  по сравнению с плацебо), у 17% отмечалась клиническая ремиссия ( $p = 0,001$  по сравнению с плацебо). На 52-й неделе в группе пациентов, получавших поддерживающую терапию препаратом ведолизумаб каждые восемь недель, у 42% наблюдалась клиническая ремиссия ( $p < 0,001$  по сравнению с плацебо), у 52% – заживление слизистой оболочки ( $p < 0,001$  по сравнению с плацебо). Каждому третьему больному со стероидозависимостью удалось достичь бесстероидной клинической ремиссии ЯК на фоне терапии ведолизумабом. При анализе подгрупп показано, что среди пациентов, не получавших ранее ингибиторы ФНО-альфа, клинической ремиссии к 52-й неделе достигли 46% больных при терапии ведолизумабом (в сравнении с 19% пациентов в группе плацебо)<sup>23</sup>. Среди пациентов с предшествующей неудачей терапии ингибиторами ФНО-альфа клинической ремиссии к 52-й неделе достигли 37% пациентов при терапии ведолизумабом (в сравнении с 5% в группе плацебо)<sup>20</sup>.

<sup>17</sup> Dassopoulos T., Cohen R.D., Scherl E.J. et al. Ulcerative colitis care pathway // *Gastroenterology*. 2015. Vol. 149. № 1. P. 238–245.

<sup>18</sup> Bressler B., Marshall J.K., Bernstein C.N. et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus // *Gastroenterology*. 2015. Vol. 148. № 5. P. 1035–1058.

<sup>19</sup> 3<sup>rd</sup> European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management // *J. Crohn's Colitis*. 2017. Vol. 11. № 1. P. 3–25.

<sup>20</sup> Feagan B.G., Rutgeerts P., Sands B.E. et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 8. P. 699–710.

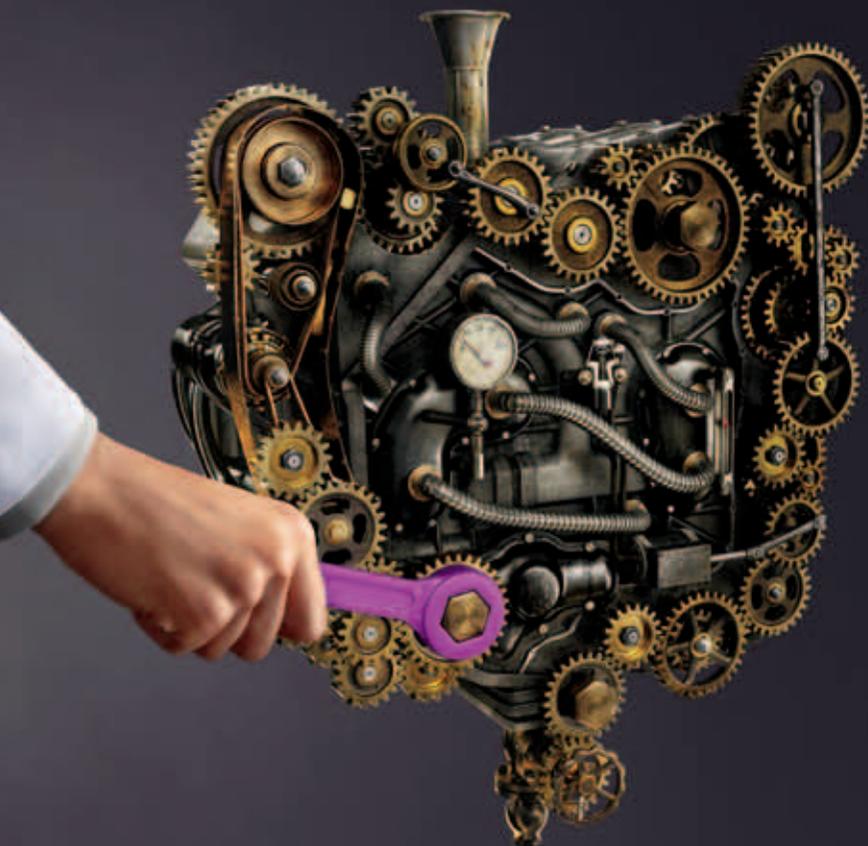
<sup>21</sup> Sandborn W.J., Feagan B.G., Rutgeerts P. et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 8. P. 711–721.

<sup>22</sup> Sands B.E., Feagan B.G., Rutgeerts P. et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed // *Gastroenterology*. 2014. Vol. 147. № 3. P. 618–627.

<sup>23</sup> Feagan B.G., Rutgeerts P., Sands B.E. et al. Vedolizumab maintenance therapy for ulcerative colitis: results of GEMINI I, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase 3 trial // *Am. J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 107. Suppl. 1. A1522.

# ТОЧНО В ЦЕЛЬ

## Первый и единственный селективный препарат для таргетной терапии ВЗК<sup>1,2</sup>



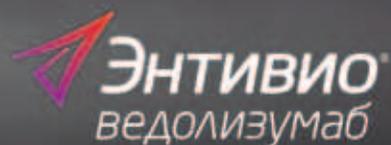
- Энтивио® обеспечивает длительную ремиссию у каждого второго пациента с язвенным колитом или болезнью Крона, не получавшего ранее ингибиторы ФНО- $\alpha$ <sup>3-6</sup>
- Энтивио® обеспечивает длительную ремиссию у каждого третьего пациента с язвенным колитом или болезнью Крона и предшествовавшей неэффективностью терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$ <sup>1,3-6</sup>
- Энтивио® – инновационный биологический препарат для лечения ВЗК, селективно блокирующий воспаление в кишечнике<sup>2,7</sup>

**Торговое наименование:** Энтивио®, Рег. уд. №ЛП-003697. **Действующее вещество:** ведолизумаб – 300,0 мг. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий. **Показания к применению:** Язвенный колит. Пациенты со среднетяжелым или тяжелым активным язвенным колитом с неадекватным ответом, неэффективностью лечения или непереносимостью одного или нескольких препаратов стандартной терапии; с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа. **Болезнь Крона.** Пациенты со среднетяжелой или тяжелой активной болезнью Крона с неадекватным ответом, неэффективностью лечения или непереносимостью одного или нескольких препаратов стандартной терапии; с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа. **Способ применения и дозы:** схема лечения одинакова для язвенного колита и болезни Крона. Препарат Энтивио® 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. В случае отсутствия терапевтического эффекта к 14-ой неделе у пациентов с язвенным колитом следует рассмотреть вопрос о целесообразности дальнейшего лечения. У пациентов с болезнью Крона с отсутствием клинического ответа на терапию, терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения препарата Энтивио® 300 мг на 10-ой неделе. Пациентам, у которых отменяется клинический ответ на лечение, после 14-ой недели продолжают вводить препарат с интервалом в 8 недель. При отсутствии признаков клинического ответа к 14-ой неделе у пациентов с болезнью Крона курс лечения следует прекратить. У пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, у которых наблюдается снижение клинического ответа на лечение, терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения препарата Энтивио® 300 мг каждую 4-ую неделю. Следует тщательно оценить целесообразность продолжения лечения у пациентов без признаков улучшения после коррекции дозы. Пациентам, у которых наблюдается клинический ответ, можно уменьшить дозу и/или отменить кортикостероиды в соответствии со стандартами лечения. Если поддерживающая терапия прервана и возникает необходимость возобновить лечение, следует использовать режим дозирования с интервалом каждые 4 недели. Полная информация по способу применения и дозам представлена в инструкции по медицинскому применению. **Противопоказания:** детский возраст до 18 лет; гиперчувствительность к ведолизумабу или другим компонентам препарата; активная форма тяжелых инфекционных заболеваний, таких как туберкулез, сепсис, цитомегаловирусная инфекция, листериоз, и оппортунистические инфекции, такие как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. **Побочное действие.** Наиболее частые нежелательные реакции ( $\geq 1/10$ ): назофарингит, головная боль, артралгия. **Частые нежелательные реакции ( $\geq 1/10$ ):** бронхит, гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, синусит, фарингит, парестезия, гипертензия, боль в области ротоглотки, заложенность носа, кашель, анальный абсцесс, анальная трещина, тошнота, диспепсия, запор, вздутие живота, метеоризм, геморрой, сыпь, зуд, экзема, эритема, ночная потливость, акне, мышечные спазмы, боль в спине, мышечная слабость, утомляемость, боль в конечностях, пирексия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **Особые указания.** Перед началом лечения препаратом Энтивио® рекомендуется проведение вакцинации всех пациентов в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации. Препарат следует применять под строгим наблюдением квалифицированного медицинского персонала, способного осуществлять контроль реакции гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию. Пациенты должны находиться под строгим наблюдением во время инфузии и после ее завершения в течение двух часов для первых двух инфузий, и примерно одного часа для последующих инфузий. Перечень всех особых указаний представлен в инструкции по медицинскому применению. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Entyvio® Summary of Product Characteristics, Takeda Pharma A/S, 2014. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Энтивио®, Рег. уд. № ЛП-003697. 3. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013;369(8):699-710. 4. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013;369(8): 711-21. 5. Клиническая ремиссия на 52 неделе в группе ведолизумаб 300 мг каждые 8 недель в исследовании поддерживающей терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$ . Feagan et al. Am J Gastroenterol. 2012; 107:S609-S610. 6. Клиническая ремиссия на 52 неделе в группе ведолизумаб 300 мг каждые 8 недель в исследовании поддерживающей терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$ . Hanaauer et al. Am J Gastroenterol. 2012; 107:S620-S621. 7. Soler D, et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha-4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. J Pharmacol Exp Ther. 2009;330(3):864-875. ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, ФНО – фактор некроза опухоли. Дата выпуска рекламы: октябрь 2016 г.



ООО «Такеда Фармасьютикалс»  
ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия  
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625;  
www.takeda.com.ru





Результаты исследования GEMINI II продемонстрировали эффективность и благоприятный профиль безопасности ведолизумаба при среднетяжелой и тяжелой БК<sup>21</sup>. До начала участия в исследовании в общей популяции пациентов у 58% ранее отмечалась неэффективность ингибиторов ФНО-альфа, причем у половины из них первично отсутствовал ответ (недостаточный ответ) на ингибиторы ФНО-альфа. К 52-й неделе в группе пациентов, получавших поддерживающую терапию препаратом ведолизумаб каждые восемь недель, у 39% наблюдалась клиническая ремиссия ( $p < 0,001$  по сравнению с плацебо), у 32% пациентов со стероидозависимостью – бестероидная ремиссия ( $p = 0,02$  по сравнению с плацебо). При анализе подгрупп показано, что среди пациентов с БК, не получавших ранее ингибиторы ФНО-альфа, клинической ремиссии к 52-й неделе достигли 52% больных при терапии ведолизумабом (в сравнении с 27% пациентов в группе плацебо)<sup>21, 24</sup>. Среди пациентов с предшествующей неудачей терапии ингибиторами ФНО-альфа клинической ремиссии к 52-й неделе достигли 28% пациентов при терапии ведолизумабом (в сравнении с 13% в группе плацебо)<sup>21, 24</sup>. Особое значение для практикующих гастроэнтерологов представляют результаты применения ведолизумаба в реальной клинической практике. Так, D.C. Baumgart и соавт. оценивали эффективность ведолизумаба в индукционной терапии при ВЗК в клинической практике Германии<sup>25</sup>. В исследовании были включены 212 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ЯК и БК, причем только 5,2% пациентов с БК и 24,3% с ЯК

не получали ранее ингибиторы ФНО-альфа.

К 14-й неделе клинической ремиссии достигли 23,7% пациентов с БК и 21,5% с ЯК, клинического ответа – 60,8 и 57,4% соответственно.

Авторы исследования определили несколько предикторов достижения клинической ремиссии к 14-й неделе терапии ведолизумабом:

- 1) при болезни Крона:
  - ✓ отсутствие внекишечных проявлений заболевания ( $p = 0,019$ );
  - ✓ отсутствие предыдущей терапии ингибитором ФНО-альфа ( $p = 0,011$ );
  - ✓ отсутствие госпитализаций за последние 12 месяцев ( $p = 0,015$ );
  - ✓ низкий индекс активности – HBI score ( $p = 0,02$ );
- 2) при язвенном колите:
  - ✓ активное курение в настоящем или прошлом ( $p = 0,044/0,028$ );
  - ✓ отсутствие предыдущей терапии ингибитором ФНО-альфа ( $p = 0,028$ ).

Огромный интерес представляет профиль безопасности ведолизумаба при ЯК и БК. Нежелательными реакциями, отмеченными более чем у 10% пациентов с ВЗК, получавших ведолизумаб, были назофарингит, артралгия, головная боль<sup>26</sup>. Был проведен анализ безопасности терапии 2830 пролеченных ведолизумабом пациентов (4811 пациенто-лет экспозиции ведолизумаба)<sup>27</sup>. Частота всех нежелательных и серьезных нежелательных явлений с поправкой на экспозицию на фоне терапии ведолизумабом была ниже, чем при применении плацебо. Более длительное воздействие ведолизумаба не увеличивало частоту нежелательных явлений. Отмечалась низкая частота инфузионных реакций (4% случаев) и иммуногенности (4%)<sup>26</sup>.



Таким образом, наличие системного иммуносупрессивного действия и недостаточная эффективность стандартной терапии и ингибиторов ФНО-альфа свидетельствуют об объективной потребности в эффективном и хорошо переносимом биологическом препарате для лечения ЯК и БК. Такую возможность предоставляет ведолизумаб – первый биологический препарат с селективным воздействием на ЖКТ.

Как показали результаты рандомизированных исследований и реальной клинической практики, применение ведолизумаба (Энтивио®) позволяет достичь индукции клинического ответа и длительной ремиссии, а также снижает и элиминирует потребность в глюкокортикостероидах у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК и БК.

Ведолизумаб (Энтивио®) может применяться в качестве эффективной и хорошо переносимой биологической терапии при неэффективности или непереносимости стандартной терапии и терапии ингибиторами ФНО-альфа.

Ведолизумаб (Энтивио®) селективно блокирует воспаление в кишечнике и обеспечивает при ВЗК:

- ✓ длительную ремиссию у каждого второго пациента, не получавшего ранее ингибиторы ФНО-альфа;
- ✓ длительную ремиссию у каждого третьего пациента с неэффективностью предшествовавшей терапии ингибиторами ФНО-альфа;
- ✓ благоприятный профиль безопасности, отсутствие системной иммуносупрессии и низкую иммуногенность, что способствует длительному применению препарата в поддерживающей терапии. ●

<sup>24</sup> Hanauer S., Colombel J.-F., Feagan B. et al. Vedolizumab maintenance therapy for Crohn's disease: results of GEMINI II, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter phase 3 trial // Am. J. Gastroenterol. 2012. Vol. 107. Suppl. 1. A1542.

<sup>25</sup> Baumgart D.C., Bokemeyer B., Drabik A. et al. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice – a nationwide consecutive German cohort study // Aliment. Pharmacol. Ther. 2016. Vol. 43. № 10. P. 1090–1102.

<sup>26</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Энтивио® РУ № ЛП-003697.

<sup>27</sup> Colombel J.F., Sands B.E., Rutgeerts P. et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease // Gut. 2016 [Epub ahead of print].