

# Ведолизумаб: за рамками возможностей стандартной терапии воспалительных заболеваний кишечника

Растущее внимание ученых и клиницистов к проблеме поиска новых, более эффективных терапевтических решений для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) обусловлено прежде всего прослеживающейся в последние десятилетия четкой тенденцией к повышению частоты развития данной патологии во всем мире (N.A. Molodecky et al., 2012; E.L. Benchimol, 2009). В последние годы максимальная ежегодная заболеваемость ВЗК в Европе на 100 тыс. человеко-лет составляла 24,3 случая развития язвенного колита (ЯК) и 12,7 случая развития болезни Крона (БК). В Северной Америке эти показатели составляли 19,2 и 20,2 на 100 тыс. человеко-лет, в Азии и на Ближнем Востоке – 6,3 и 5,0 соответственно. Наивысшая распространенность ЯК составляла 505 на 100 тыс. человек в Европе и 249 на 100 тыс. человек в Северной Америке. Ежегодная распространенность БК достигает 322 на 100 тыс. человек в Европе и 319 на 100 тыс. человек в Северной Америке (A.E. M'Kota, 2013; Y. Ye et al., 2015).

7 апреля нынешнего года в рамках XIX Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины «Современные научные и практические достижения в гастроэнтерологии с позиций доказательной медицины» состоялся спутниковый симпозиум, посвященный новым возможностям повышения эффективности лечения пациентов с ВЗК. В частности, в фокусе внимания зарубежных и отечественных ученых, принявших участие в его работе, оказался инновационный биологический препарат ведолизумаб (Энтививо®), который недавно был зарегистрирован и в Украине. Ведолизумаб представляет собой моноклональные антитела, способные селективно связываться с трансмембранным рецептором – интегрином  $\alpha 4\beta 7$ . Благодаря реализации этого механизма действия ведолизумаб оказывает селективное, целенаправленное влияние на этиопатогенез ВЗК, в основе которого, согласно современным представлениям, лежит неконтролируемый иммуноопосредованный воспалительный ответ на фоне генетической предрасположенности.



Работу спутникового симпозиума открыла научный руководитель XIX Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Гастроэнтерология», заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталия Вячеславовна Харченко. В своем выступлении она подробно осветила актуальность проблемы ВЗК в Украине и мире, а также представила новый подход к контролю воспаления при данной патологии.

— Сегодня проблема ВЗК крайне актуальна во всем мире. Неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК) представляют собой хронические инвалидизирующие заболевания с тенденцией к существенному повышению как первичной заболеваемости, так и распространенности. Эта тенденция характерна как для развитых, так и для развивающихся стран мира, и Украина — не исключение. По данным ГУ «Центр медицинской статистики Министерства здравоохранения Украины» за 2015 г., в нашей стране первичная заболеваемость НЯК составляет 21,1 на 100 тыс. населения, БК — 2,5 на 100 тыс. населения. ВЗК значительно снижают качество жизни пациентов, характеризуются высоким риском развития осложнений (в частности, колоректального рака) и высокой частотой госпитализаций и оперативных вмешательств.

Подходы к первоначальному лечению пациентов с НЯК и БК существенно отличаются. При НЯК первой линией терапии является применение 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), затем при ее недостаточной эффективности назначают кортикостероиды и препараты биологической терапии. При ведении пациентов с БК приоритетным является назначение кортикостероидов и иммуносупрессантов. В настоящее время основной целью терапии ВЗК является заживление слизистой оболочки кишечника. Достижение такой глубокой эндоскопической ремиссии ассоциируется с меньшей частотой госпитализаций и хирургических вмешательств, а также с улучшением качества жизни пациентов. В клинических исследованиях целью терапии является глубокая ремиссия, определяемая как отсутствие симптомов, повышенного уровня маркеров воспалительной активности и повреждений слизистой оболочки, выявляемых при эндоскопии. К сожалению, стандартная терапия кортикостероидами и иммуномодуляторами не всегда позволяет снизить частоту осложнений и изменить течение ВЗК. Несмотря на высокую клиническую эффективность кортикостероидов, у части пациентов с ВЗК (примерно у 16%) отсутствует ответ на данную терапию, а у 20-30% отмечается лишь частичный ответ. Согласно современным рекомендациям Европейского общества по изучению болезни Крона и неспецифического язвенного колита (ЕССО, 2012), сохранение активности

процесса, несмотря на назначение полной дозы преднизолона (0,75 мг/кг в сутки) в течение 4 недель, рассматривается как рефрактерное течение ВЗК. Дополнительная модификация лечения требуется и пациентам с кортикостероидозависимой формой ВЗК.

Значительным шагом вперед, позволившим улучшить результаты лечения пациентов с ВЗК, стало появление биологической терапии — первыми такими средствами были ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО). Однако, к сожалению, даже на фоне применения столь современных препаратов примерно у половины пациентов не удается добиться индукции и поддержания ремиссии через 52 недели терапии. Потеря ответа на терапию ингибиторами ФНО может быть связана с выработкой антител к биологическим препаратам. Это требует повышения их дозы или комбинации с иммуносупрессантами, однако данный подход сопряжен с повышением риска развития нежелательных реакций.

Революционным достижением, открывающим перспективы более качественного оказания медицинской помощи пациентам с ВЗК, стали разработка и появление на мировом фармацевтическом рынке ведолизумаба (Энтививо®). Он представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, которые селективно блокируют взаимодействие интегриновых рецепторов  $\alpha 4\beta 7$  лимфоцитов с MadCAM-1 рецепторами эндотелиоцитов сосудов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Селективное действие ведолизумаба исключительно на интегриновые рецепторы  $\alpha 4\beta 7$  в ЖКТ может рассматриваться в качестве его важного клинического преимущества, определяющего высокий профиль безопасности препарата. В 2014 г. Энтививо® был одобрен к применению Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (EMA), сегодня он разрешен к применению в 54 странах мира. В Украине Энтививо® зарегистрирован 19 августа 2016 г. Показанием к его применению является активное среднетяжелое либо тяжелое течение НЯК или БК у взрослых пациентов с неадекватным ответом, потерей эффективности или непереносимостью стандартной терапии либо антагонистов ФНО. Препарат вводится путем внутривенной инфузии (фаза индукционной терапии) по 300 мг в течение 30-60 мин на 0, 2, 6-й неделях, а в последующем (фаза поддерживающей терапии) — каждые 8 недель.

Доказательная база применения препарата Энтививо® при НЯК включает 4 клинических исследования с участием в целом 606 пациентов, при БК — 3 клинических исследования с участием в целом 1716 пациентов. Их результаты свидетельствуют о том, что ведолизумаб эффективен в индукции клинической и эндоскопической ремиссии, а также в поддержании ремиссии как при НЯК, так и при БК. Профиль безопасности препарата Энтививо® оценивался в течение 5 лет в ходе 6 клинических исследований (4811 пациенто-лет). Была отмечена низкая иммуногенность препарата, а также показано, что профиль безопасности ведолизумаба в целом сопоставим с таковым плацебо. На фоне его применения у пациентов с НЯК и БК с течением времени

не отмечалось существенного повышения частоты серьезных инфекций, это свидетельствует о том, что ведолизумаб является кишечно-селективным интегриновым антагонистом без известной системной иммуносупрессивной активности.



Член комитета по разработке руководств Всемирной организации гастроэнтерологов и группы Кокрановского сотрудничества, посвященной ВЗК, доцент кафедры внутренней медицины Университета короля Абдель-Азиза Махмуд Мосли (Саудовская Аравия) представил вниманию участников форума доклад, посвященный таргетной терапии ВЗК как наиболее современному и инновационному методу лечения данной патологии.

— Как известно, ВЗК представляют собой хронические рецидивирующие аутоиммунные воспалительные заболевания, которые развиваются в результате нарушения взаимодействия между иммунной системой и кишечной микробиотой на фоне генетической предрасположенности и неблагоприятного влияния на организм факторов внешней среды. После подтверждения диагноза ВЗК пациента следует обязательно проинформировать о природе заболевания и о важности приверженности к назначенному режиму лечения.

План лечения пациентов с ВЗК включает индукцию ремиссии, ее поддержание и коррекцию терапевтических неудач. Ключевыми целями лечения в настоящее время считается достижение клинического ответа и ремиссии, снижение дозы стероидов (бесстероидная ремиссия), а в идеале — достижение глубокой клинико-эндоскопической и гистологической ремиссии. Другие цели включают профилактику осложнений и оперативных вмешательств (колэктомии, резекции кишечника), предупреждение развития колоректального рака и, что особенно важно для пациентов, сохранение качества жизни.

Одним из барьеров, препятствующих эффективному ведению пациентов с ВЗК в развивающихся странах мира, является недоступность высокотехнологических видов лечения и высокая стоимость современных лекарственных препаратов. Кроме того, существует объективная проблема неэффективности терапии у ряда больных: некоторые пациенты изначально рефрактерны к стандартному лечению, а у части больных ответ на терапию со временем утрачивается. Отдельной и очень важной клинической проблемой является комплаенс у пациентов с ВЗК, который зачастую существенно ухудшается ввиду непереносимости препаратов либо развития нежелательных реакций (в первую очередь, обусловленных угнетением иммунного ответа).

Общепринятыми принципами лечения пациентов с ВЗК являются контроль воспаления и целенаправленное воздействие на иммунный ответ, который патологически изменяется при данных заболеваниях. На протяжении десятилетий научные исследования ведутся в направлении поиска максимально селективных лекарственных средств, применение которых позволило бы ингибировать воспалительный процесс только в кишечнике и свести к минимуму риск развития оппортунистических инфекций у данной категории больных. Появление около 15 лет назад в арсенале врачей средств биологической терапии без преувеличения стало революцией в лечении пациентов с ВЗК, однако по мере накопления опыта их применения стало ясно, что у части больных отмечается потеря клинического ответа, образование антител к препаратам, а также развитие ряда серьезных нежелательных реакций. Поэтому разработка инновационных биологических препаратов для лечения ВЗК, оказывающих целенаправленное действие на различные молекулярные мишени и обладающих улучшенным профилем безопасности, продолжается и в настоящее время. Одним из значимых успехов на этом пути стало создание биологического препарата под названием MLN0002, модифицированная версия которого сегодня известна нам как ведолизумаб (Энтививо®).

Продолжение на стр. 18.

## Ведолизумаб: за рамками возможностей стандартной терапии воспалительных заболеваний кишечника

Продолжение. Начало на стр. 17.

Ведолизумаб обеспечивает селективную блокаду интегринных рецепторов  $\alpha 4\beta 7$  и предотвращает миграцию лимфоцитов, возвращающихся в подслизистый слой кишечной стенки (D. Soler et al., 2009). В клинических исследованиях (Colombel et al., 2016) установлено, что ведолизумаб характеризуется хорошей переносимостью при длительном применении и низкой частотой появления антител к препарату (10%).

Проведенное исследование III фазы GEMINI по изучению клинической эффективности ведолизумаба при НЯК подразумевало индукцию ремиссии в течение 6 недель и затем – поддерживающую терапию с 6-й по 52-ю неделю исследования. Снижение дозы кортикостероидов у пациентов, у которых был достигнут ответ на терапию, начиналось через 6 недель, у остальных – после достижения клинического ответа. После скрининга участники исследования были разделены на 2 когорты: слепой индукции (n=374; из них плацебо получали 129 участников, ведолизумаб – 225) и открытой индукции (n=521, все получали ведолизумаб). В фазе индукции в данном исследовании в качестве первичной конечной точки рассматривался клинический ответ на 6-й неделе, вторичной – клиническая ремиссия на 6-й неделе, а также заживление слизистой оболочки на 6-й неделе. В фазе поддержания ремиссии первичной конечной точкой являлась клиническая ремиссия на 52-й неделе, вторичной – длительность клинического ответа, длительность клинической ремиссии, заживление слизистой оболочки на 52-й неделе, бесстероидная ремиссия на 52-й неделе. Клинической ремиссией считалось наличие индекса Мейо  $\leq 2$  баллов и отсутствие величины  $>1$  балла по любой из шкал.

В исследовании GEMINI I при оценке результатов индукции ремиссии (6-я неделя) показано, что на фоне применения ведолизумаба клинического ответа удалось достигнуть у достоверно большего количества пациентов, чем при применении плацебо (47,1% в сравнении с 25,5%,  $p < 0,001$ ). Это же касалось клинической ремиссии (16,9% в сравнении с 5,4%,  $p = 0,001$ ) и заживления слизистой оболочки (40,9% в сравнении с 24,8%,  $p = 0,001$ ). В ходе исследования GEMINI I через 6 недель применения ведолизумаба у пациентов, уже получавших предшествующую терапию ингибиторами ФНО (n=168), удалось достичь более высоких показателей клинического ответа (38,9% в сравнении с 24,7%) и клинической ремиссии (8,4% в сравнении с 4,1%), чем при применении плацебо. У пациентов, которые ранее не получали ингибиторы ФНО, показатели частоты достижения клинического ответа и клинической ремиссии на фоне применения ведолизумаба оказались еще выше (53,1 и 23,1% соответственно) (P. Rutgeerts et al., 2012).

В исследовании GEMINI I ведолизумаб продемонстрировал впечатляющие результаты в поддержании ремиссии у пациентов с НЯК на 52-й неделе. При применении ведолизумаба 1 раз в 8 недель клиническая ремиссия была достигнута у 44,8% пациентов, 1 раз в 8 недель – у 41,8% пациентов, в то время как при применении плацебо – только в 15,9% пациентов. Ведолизумаб достоверно превосходил плацебо и по таким вторичным конечным точкам, как длительный клинический ответ, заживление слизистой оболочки и длительная клиническая ремиссия. Показатели достижения клинической ремиссии и длительного клинического ответа также были достоверно выше, чем при применении плацебо, в подгруппе пациентов, ранее получавших терапию ингибиторами ФНО (B.G. Feagan et al., 2013).

В целом применение ведолизумаба у пациентов с НЯК в поддерживающей фазе исследования GEMINI I позволило достичь следующих результатов на 52-й неделе:

- бесстероидная ремиссия – у 32% пациентов;
- клиническая ремиссия – у 42% пациентов;
- заживление слизистой оболочки – у 52% пациентов.

Интегрированные данные по безопасности ведолизумаба свидетельствуют, что у 33% пациентов, принимавших данное лекарственное средство, возникал хотя бы один эпизод инфекции, по сравнению с 23% в группе плацебо (инфекции верхних дыхательных путей – 19% в сравнении с 13%, пневмония – 3% в сравнении с 2%; наиболее частым побочным эффектом была головная

боль – 26% в сравнении с 21%). Отсутствовали случаи кишечной инфекции, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии или серьезных оппортунистических инфекций. В общей популяции при оценке безопасности скорректированная по длительности частота развития нежелательных побочных явлений и серьезных побочных реакций была ниже для ведолизумаба по сравнению с таковой для плацебо (J.F. Colombel et al., 2016).

Помимо высокой клинической эффективности, к главным преимуществам ведолизумаба можно отнести низкую частоту внутривенного инфузионного введения (всего 1 раз в 8 недель), низкий риск формирования антител к препарату и возникновения реакций, связанных с инфузией, а также низкий риск развития оппортунистических инфекций. Благодаря селективному механизму действия и высокому профилю безопасности ведолизумаб сегодня по праву может рассматриваться в качестве современного терапевтического инструмента в лечении пациентов с ВЗК, применение которого расширяет возможности ведения таких пациентов.



**Доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев) Андрей Эдуардович Дороев** рассмотрел в своем выступлении критерии неэффективности стандартной терапии ВЗК и значение ведолизумаба в клинической практике.

– Актуальность проблемы ВЗК в современной гастроэнтерологии сложно переоценить: в последние годы мы наблюдаем не только увеличение количества случаев ВЗК, но и возрастание частоты тяжелых форм данной патологии (A. Ponder et al., 2013). Пациенты с ВЗК нуждаются в длительной дорогостоящей терапии и регулярном врачебном наблюдении с целью своевременного выявления осложнений, в том числе рака кишечника. В соответствии с действующими с 2016 г. национальными протоколами и клиническими руководствами по лечению ВЗК, применение современной иммунобиологической терапии показано пациентам уже со среднетяжелыми формами НЯК и БК. Критериями, определяющими выбор терапии при БК, являются клиническая форма заболевания, распространенность, локализация и эндоскопическая активность воспалительного процесса в кишечнике, выраженность воспаления в прямой кишке, наличие перианальных изменений, а также внекишечных поражений. При выборе схемы терапии у пациентов с НЯК врач обращает особое внимание на распространенность и локализацию эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки, клиническую форму и степень тяжести, наличие внекишечных проявлений, а также оценивает клиническую, эндоскопическую и гистологическую активность заболевания. При БК термины «тяжесть заболевания» и «клиническая активность заболевания» эквивалентны друг другу, и в рутинной клинической практике для их оценки используется индекс Беста (CDAI). Клиническая ремиссия констатируется при значениях CDAI  $< 150$ . Значения выше 450 свидетельствуют о высокой активности (тяжелом течении) БК. При НЯК термины «тяжесть заболевания» и «клиническая активность заболевания» не эквивалентны, что подчеркивается в международных клинических руководствах. Клиническая активность НЯК оценивается по различным критериям и индексам (индекс Мейо, индекс Трулава и Витса, индекс Рахмилевича и др.), включающим определение таких показателей, как частота дефекации, наличие крови в кале и анемии, внекишечных проявлений и осложнений, температура тела, частота пульса, скорость оседания эритроцитов и др.

К сожалению, у пациентов с НЯК базисная терапия кортикостероидами далеко не всегда оказывается эффективной: примерно у 16% больных клинический ответ отсутствует через 1 мес терапии, 29% пациентов нуждаются в оперативном вмешательстве, а у 22% регистрируется стероидозависимое течение заболевания (W.A. Faubion et al., 2001). По сути, больше половины пациентов нуждаются в назначении дополнительной терапии, в частности – иммуномодуляторов. При этом назначение иммунобиологической терапии, согласно

рекомендациям ECCO (2012), является альтернативой колэктомии у пациентов с тяжелым стероидорезистентным НЯК. Что же касается БК, то терапия кортикостероидами позволяет достичь ремиссии только у трети пациентов, а остальные больные нуждаются в назначении дополнительного лечения.

Важными прогностическими маркерами неэффективности стандартного лечения ВЗК, согласно данным наших собственных исследований, является полиморфизм генов, кодирующих экспрессию Toll-подобных рецепторов, матриксных металлопротеиназ, воспалительных и провоспалительных цитокинов, рецепторов витамина D и др. Как свидетельствуют полученные нами данные, в украинской популяции больных ВЗК, резистентных к стандартной терапии, достоверно чаще обнаруживается три однонуклеотидных полиморфизма, способствующих активации воспаления: Asp299Gly гена TLR4, SNP Thr399Ile гена TLR4 и A-8202G гена матриксной металлопротеиназы-9.

Тактика действий врача при неэффективности стандартной терапии ВЗК включает проведение углубленной дифференциальной диагностики, направленной на выявление возможных инфекционных причин воспалительного процесса (как бактериальных, так и вирусных), протозойных и глистных инвазий, а также раннее выявление хирургических осложнений. Такие современные методы визуализации, как компьютерная и магнитно-резонансная томография, позволяют своевременно выявить БК тонкого кишечника, внутриабдоминальные абсцессы, дивертикулит, формирующиеся фистулы, перфорацию, мегаколон, а также не связанные с ВЗК причины болевого синдрома (например, мочекаменную болезнь) (P. Panizza, 2017). Как метод дифференциальной диагностики и оценки активности заболевания принципиально важна эндоскопия (колоноскопия, а при БК – и гастроскопия), которая обязательно должна сопровождаться забором биоптатов для гистопатологического исследования. Колоноскопия является методом выбора при БК. Однако в случае тяжелого НЯК проведения колоноскопии следует избегать в связи с риском перфорации кишечника при развитии токсического мегаколона.

Концепция глубокой ремиссии при ВЗК предполагает последовательное достижение сначала клинического ответа (уменьшение выраженности симптоматики и улучшение качества жизни пациентов), затем ремиссии (отсутствие симптоматики, нормализация лабораторных показателей, снижение частоты госпитализаций) и наконец – глубокой эндоскопической и гистологической ремиссии.

Целями лечения БК являются индукция ремиссии, поддержание ремиссии без применения кортикостероидов, профилактика осложнений, предупреждение операции и улучшение качества жизни пациентов. Поэтому современная стратегия лечения БК подразумевает его начало в максимально ранние сроки после установления диагноза, до развития осложнений (так называемое окно возможностей). Целями лечения НЯК являются индукция ремиссии, поддержание ремиссии, улучшение качества жизни пациентов, а также профилактика рака кишечника.

При недостаточной эффективности стандартных схем лечения ВЗК используются иммуномодуляторы и биологическая терапия (M. Khan et al., 2014).

В Украине зарегистрировано несколько средств биологической терапии ВЗК: ингибиторы ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб) и моноклональные антитела к интегрину:  $\alpha 4$  (натализумаб) и  $\alpha 4\beta 7$  (ведолизумаб). Существенным преимуществом ведолизумаба (Энтививо®) является возможность назначения этого препарата как при БК, так и при НЯК. Ведолизумаб применяется при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания, при недостаточной эффективности стандартной терапии, а также при неэффективности терапии ингибиторами ФНО.

Важнейшей характеристикой ведолизумаба является селективность его действия. Ведолизумаб специфично связывается с интегрином  $\alpha 4\beta 7$ , взаимодействие которого с молекулой клеточной адгезии типа «адрессин» (MAdCAM-1) имеет важное значение для развития воспаления при ВЗК. Блокирование взаимодействия  $\alpha 4\beta 7$  с MAdCAM-1 ингибирует миграцию лимфоцитов в ткань ЖКТ.

Таким образом, биологическая терапия является болезнью-модифицирующим методом лечения ВЗК, и пациенты с неадекватным ответом на стандартное лечение, безусловно, нуждаются в ее назначении.

Подготовила **Елена Терещенко**

При содействии ООО «Такеда Украина»  
UA/EYV/0517/0036

