

Л. Н. Черри, Н. С. Юнкер, Э. Р. Ламберт, Д. Вон, Д. К. Ловэ
Университет Содружества Виргинии, Ричмонд, США

Ведолизумаб: антагонист интегрин $\alpha 4\beta 7$ в лечении язвенного колита и болезни Крона*

Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) являются хроническими, рецидивирующими воспалительными заболеваниями кишечника, ассоциирующимися со значительной заболеваемостью. Традиционные методы лечения этих заболеваний включают применение кортикостероидов, аминосалицилатов, иммуносупрессантов и моноклональных антител. В последние годы антагонисты фактора некроза опухоли α (ФНО- α), применяемые в качестве монотерапии или в комбинации с другими видами терапии, стали основой лечения для индуцирования и поддержания ремиссии при ЯК и БК умеренной и тяжелой степени. К сожалению, у некоторых пациентов с ЯК и БК умеренной или тяжелой степени невозможно достичь ремиссии или поддерживать ее с помощью терапии антагонистами ФНО- α . Ведолизумаб, гуманизированное моноклональное антитело, является первым одобренным антагонистом интегриновых рецепторов, который селективно проявляет антагонизм к желудочно-кишечным интегриновым рецепторам $\alpha 4\beta 7$. Он одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) в качестве средства для лечения пациентов с активными ЯК или БК умеренной и тяжелой степени, у которых отмечается неадекватный ответ на терапию, потеря ответа на терапию или непереносимость терапии антагонистом ФНО- α или иммуносупрессантом, или неадекватный ответ на терапию кортикостероидами, непереносимость кортикостероидов или кортикостероидная зависимость. Применение ведолизумаба в соответствии с утвержденной схемой приема у пациентов с БК и ЯК умеренной и тяжелой степени приводит к уровням клинического ответа до 31,4 и 47,1% на 6-й неделе и уровням клинической ремиссии до 39,0 и 41,8% на 52-й неделе. Серьезные побочные явления, о развитии которых сообщалось у пациентов, применявших ведолизумаб, включают серьезные инфекции, злокачественные заболевания и анафилаксию. Поскольку ведолизумаб оказывает селективное действие в отношении желудочно-кишечного тракта, на сегодняшний день не отмечено признаков развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии при его применении, тем не менее продолжают проводиться послерегистрационные исследования с целью мониторинга развития этого неблагоприятного эффекта. Является оправданной дальнейшая оценка применения ведолизумаба на более раннем этапе течения упомянутых заболеваний, а также его использования в комбинации с другими видами терапии.

Ключевые слова: болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, ведолизумаб.

Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) являются хроническими, рецидивирующими воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [23, 24]. Различия между ЯК и БК включают степень поражения стенки кишечника (поражение слизистой оболочки по сравнению с трансмуральным поражением), характер воспаления (постоянное по сравнению с периодическим), локализацию воспаления (преимущественно в прямой и толстой кишке по сравнению со всем желудочно-кишечным трактом), а также отсутствие или наличие свищей. Часто развивающиеся симптомы

этих заболеваний включают диарею, чувствительность или боль в области живота, кровотечение из прямой кишки, а также возможное снижение массы тела [5, 6, 23, 24]. В США частота возникновения новых случаев и распространенность ЯК и БК увеличиваются и, как сообщается, составляют 7,9 и 8,8 случая на 100 тыс. человеко-лет и 263 и 241 на 100 тыс. взрослых, которым был установлен диагноз ЯК и БК соответственно [22, 25].

Точные причины развития ЯК и БК неизвестны. Имеющиеся доказательные данные свидетельствуют о том, что факторы окружающей среды, генетическая предрасположенность, а также изменения желудочно-кишечной микрофлоры могут вызывать чрезмерно агрессивный иммунный ответ, что приводит к повышению уровня

* Переведено и адаптировано из: Lauren N. Cherry, Nancy S. Yunker, Erika R. Lambert, Dale Marie Vaughan, Denise K. Lowe Vedolizumab: an $\alpha 4\beta 7$ integrin antagonist for ulcerative colitis and Crohn's disease // Therapeutic Advances in Chronic Disease. — 2015. — N 6 (5). — P. 224–233. DOI: 10.1177/2040622315586970.

провоспалительных медиаторов (например, интерферона γ , некоторых интерлейкинов и фактора некроза опухоли α (ФНО- α)) [1]. Эти медиаторы рекрутируют дополнительные лейкоциты, что приводит к устойчивой воспалительной реакции и разрушению тканей [1, 40]. Как ЯК, так и БК может быть легкой, умеренной или тяжелой степени и характеризоваться наличием обострений и ремиссий у большинства пациентов [23, 24]. Цели лечения пациентов с ЯК и БК: улучшение симптоматики, индуцирование и поддержание ремиссии, минимизация токсических эффектов препарата [7, 23, 24].

Стандартные методы лечения ЯК и БК направлены на разные клеточные медиаторы и включают кортикостероиды, аминосалицилаты, иммуносупрессанты и моноклональные антитела (табл. 1) [20, 23, 26, 28, 29, 35, 36, 38]. В последние годы антагонисты ФНО- α , применяемые в качестве монотерапии или в комбинации с другими видами терапии, стали основой лечения для индуцирования и поддержания ремиссии при ЯК и БК умеренной и тяжелой степени. К сожалению, более чем у 60 % пациентов с ЯК и БК, оценку которых проводили в клинических исследованиях, не удалось достичь или поддерживать ремиссию через 52 нед после начала терапии антагонистами ФНО- α [4, 19, 30]. Кроме того, документально подтверждено, что пациенты, не ответившие на терапию одним антагонистом ФНО- α , имеют заметно сниженный уровень ответа на терапию вторым антагонистом ФНО- α [32, 33]. По этим причинам необходимы новые препараты для лечения пациентов с ЯК и БК умеренной и тяжелой степени в тех случаях, когда при применении традиционных методов лечения отсутствует ответ на терапию, заболевание является рефрактерным или в случае непереносимости пациентами традиционных методов лечения.

Рецептор интегрин и ведолизумаб

Интегриновые рецепторы стали мишенями для более новых видов терапии у пациентов с ВЗК. Интегрины состоят из двух субъединиц, α и β , и находятся на определенных В- и Т-лимфоцитах. Идентифицированы как минимум 24 уникальных интегрин с разными комбинациями α - и β -субъединиц. К интегринам, связанным с миграцией клеток в ткани желудочно-кишечного тракта, относятся $\alpha 2\beta 2$, $\alpha 4\beta 1$ и $\alpha 4\beta 7$ (хотя этот перечень не является исчерпывающим). При блокировании данных рецепторов происходит ингибирование миграции лимфоцитов в слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта во время воспалительного процесса [18, 21]. Дей-

ствие натализумаба, первого антагониста интегриновых рецепторов, одобренного представителями Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA), направлено как на интегрин $\alpha 4\beta 1$, так и на интегрин $\alpha 4\beta 7$. Препарат получил первоначальное одобрение в США в качестве средства для лечения рассеянного склероза, а впоследствии показания к его применению были расширены за счет БК умеренной и тяжелой степени. Хотя натализумаб и считается эффективным средством лечения БК, его использование было ограничено в этой популяции пациентов, поскольку он может вызывать реактивацию вируса Джона Каннингема и, возможно, приводить к развитию прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) — серьезной инфекции центральной нервной системы, которая часто приводит к летальному исходу [2, 3].

Ведолизумаб (Энтивью; Takeda Pharmaceuticals, Дирфилд, Иллинойс, США), также известный под названием MLN0002, представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое проявляет антагонизм селективно к интегриновым рецепторам $\alpha 4\beta 7$ в желудочно-кишечном тракте. Он был одобрен FDA в мае 2014 г. и показан для лечения пациентов с активными ЯК и БК умеренной и тяжелой степени, у которых отмечается неадекватный ответ на терапию, потеря ответа на терапию или непереносимость терапии антагонистом ФНО- α или иммуносупрессантом, или неадекватный ответ на терапию кортикостероидами, их непереносимость или кортикостероидная зависимость [37]. Благодаря селективному действию ведолизумаба на рецепторы и лучшему профилю безопасности по сравнению с натализумабом препарат рассматривают в качестве нового подхода к лечению пациентов с ЯК и БК. Целью этой публикации является обзор фармакологических свойств, фармакокинетики, эффективности, побочных явлений, лекарственных взаимодействий, режима дозирования и способа применения, стоимости и места ведолизумаба в терапии.

Фармакологические характеристики

Интегрин $\alpha 4\beta 7$ представляет собой гликопротеин клеточной поверхности, который экспрессируется на циркулирующих В- и Т-лимфоцитах. Он специфически связывается с адгезивными молекулами адресина слизистой оболочки-1 в желудочно-кишечном тракте. Блокирование $\alpha 4\beta 7$ ведолизумабом приводит к уменьшению поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и воспаления [9, 14].

Фармакокінетика

Сообщалось о подобных фармакокинетических параметрах ведолизумаба у пациентов с ЯК и БК. В исследовании по определению оптимальной дозы ведолизумаба применяли у 36 пациентов с ЯК в качестве внутривенной инфузии длительностью 30–60 мин в дозах 2, 6 или 10 мг/кг массы тела на 0, 2 и 4-й (фаза индукционной терапии) и 12-й неделе (фаза поддерживающей терапии). При применении препарата в каждой из упомянутых доз максимальная концентрация в сыворотке крови и площадь под фармакокинетической кривой были оценены как дозозависимые. Концентрации препарата в сыворотке крови снижались линейно в диапазоне от 1 до 10 мкг/мл, с нелинейным снижением впоследствии. При применении препарата во всех дозах средний период полувыведения составлял 15–22 дня [27]. Эти фармакокинетические показатели были подтверждены в ходе исследований III фазы, когда пациентам с ЯК и БК вводили ведолизумаб в дозе 300 мг в виде 30-минутной внутривенной инфузии на 0; 2 и 6-й неделе, а в

последующем — через каждые 4 или 8 нед. Сывороточные концентрации препарата непосредственно перед введением его очередной дозы (минимальные остаточные концентрации) снижались линейно с 6-й до 46-й недели с 26,3 до 11,2 мкг/мл (ЯК) и с 27,4 до 13 мкг/мл (БК), а период полувыведения из сыворотки крови составлял почти 25 дней. Дальнейший анализ этих данных выявил линейный клиренс на уровне 0,157 л/сут и объем распределения примерно 5 л [13, 32, 37].

Клиническая эффективность

Одобрение FDA ведолизумаба для лечения ЯК и БК основывалось на результатах, полученных в ходе трех проспективных рандомизированных многоцентровых клинических исследований III фазы (GEMINI 1, GEMINI 2 и GEMINI 3). Исследования GEMINI 1 и 2 были комплексными исследованиями с аналогичным дизайном и методологией и состояли из исследований по оценке как индукционной терапии, так и поддерживающей терапии у пациентов с ЯК и БК соответственно, в то время как GEMINI 3 было исследованием только индукционной терапии у пациентов с БК [13, 32, 34]. В каждом из этих исследований у пациентов было заболевание умеренной или тяжелой степени (табл. 2, 3) и у них оказалась неэффективной терапия глюкокортикостероидами и иммуносупрессантами (GEMINI 1, 2) или ингибиторами ФНО- α (GEMINI 1, 2, 3). Данные о каждом из этих исследований приведены ниже [13, 32, 34].

Язвенный колит

В ходе исследования GEMINI 1 оценивали эффективность и безопасность ведолизумаба как индукционной и поддерживающей терапии при применении препарата у 895 взрослых пациентов с активным ЯК умеренной и тяжелой степени [13]. В исследовании индукционной терапии пациенты были разделены на две когорты. Пациенты когорты 1 были рандомизированно распределены в группы пациентов, которым вводили либо ведолизумаб в дозе 300 мг ($n = 225$), либо плацебо ($n = 149$) на 0-й и 2-й неделе, в то время как пациенты когорты 2 проходили лечение ведолизумабом в дозе 300 мг в открытом режиме ($n = 521$) в аналогичные сроки. Пациентам в когортах 1 и 2, у которых отмечен клинический ответ на 6-й неделе (то есть снижение показателя по шкале клиники Мейо на 3 балла или более и снижение на 30 % или более по сравнению с исходным балльным показателем наряду со снижением показателя по подшкале для

Таблица 1. Методы лечения язвенного колита и болезни Крона и предполагаемые мишени [20, 26, 28, 29, 35, 36, 38]

Лекарственные препараты	Предполагаемые клеточные медиаторы-мишени
Кортикостероиды	
Будесонид	
Гидрокортизон	ЦОГ-2, ИЛ-1 β , NF- κ B, ИЛ-1 β , PG
Метилпреднизолон	
Преднизон	
Аминосалицилаты	
Балсалазид	ЦОГ-2, ИЛ-8, PPAR- γ ,
Месаламин	PG, лейкотриены,
Олсалазин	NF- κ B, ФНО- α
Сульфасалазин	
Иммуносупрессанты	
6-Меркаптопурин	
Азатиоприн	Хемокины,
Циклоспорин	ИЛ-8
Метотрексат	
Ингибиторы ФНО- α	
Адалimumаб	
Цертолизумаб пегол	ФНО- α
Голimumаб	
Инфликсимаб	

Примечание. ЦОГ — циклооксигеназа; ИЛ — интерлейкин; NF — ядерный фактор; PG — простагландин; PPAR — рецептор, активируемый пролифератором пероксисом.

Таблиця 2. **Обобщенные данные исследований ведолизумаба III фазы у пациентов с активным язвенным колитом**

Источник	Дизайн	Пациенты	Терапия	Конечные точки для оценки ответа на терапию	
				Первичная	Вторичная
GEMINI 1 [13]	Рандомизированное, в параллельных группах, двойное слепое, плацебо-контролируемое	Язвенный колит умеренной и тяжелой степени ¹ (n = 895)	Индукционная терапия		
			Внутривенная инфузия в 1-е и 15-е сутки K1T1: VDZ 300 мг (n = 225); K1T2: плацебо (n = 149); K2: VDZ 300 мг в открытом режиме (n = 521)	Клинический ответ на лечение ² на 6-й неделе 47,1 % K1T1 по сравнению с 25,5 % K1T2 (p < 0,001); 44,3 % K2	Клиническая ремиссия ³ на 6-й неделе 16,9 % K1T1 по сравнению с 5,4 % K1T2 (p = 0,001); 19,2 % K2 Заживление слизистых оболочек ⁴ на 6-й неделе 40,9 % K1T1 по сравнению с 24,8 % K1T2 (p = 0,001); 36,7 % K2
			Поддерживающая терапия		
			T1: VDZ каждые 8 нед (n = 122) T2: VDZ каждые 4 нед (n = 125) Плацебо (n = 126)	Клиническая ремиссия ³ на 52-й неделе 41,8 % T1 и 44,8 % T2 по сравнению с 15,9 % плацебо (p < 0,001 и p < 0,001 соответственно)	Заживление слизистой оболочки ⁴ на 52-й неделе 51,6 % T1 и 56 % T2 по сравнению с 19,8 % плацебо (p < 0,001 и p < 0,001 соответственно) Ремиссия без применения глюкокортикостероидов ⁵ 31,4 % T1 и 45,2 % T2 по сравнению с 13,9 % плацебо (p = 0,01 и p < 0,001 соответственно)

Примечание. ¹ Активное заболевание умеренной и тяжелой степени: показатель по шкале клиники Мейо (MCS) на исходном уровне, составляющий по крайней мере 6 баллов, и показатель по подшкале для оценки эндоскопических данных, составляющий по крайней мере 2 балла.

² Клинический ответ: снижение по крайней мере на 3 балла по шкале MCS и снижение по крайней мере на 30 % показателя по шкале MCS по сравнению с исходным уровнем, со снижением по крайней мере на 1 балл по подшкале для оценки ректального кровотечения или 0 баллов или 1 балл в отношении абсолютного ректального кровотечения.

³ Клиническая ремиссия: показатель по шкале MCS до 2 баллов с показателем по подшкале, не превышающим 1 балл.

⁴ Показатель заживления слизистой оболочки 0 баллов или 1 балл по эндоскопической подшкале.

⁵ Ремиссия без применения глюкокортикостероидов, оцениваемая у пациентов, применяющих кортикостероиды перорально на исходном уровне.

K1T1 — схема терапии 1 в когорте 1; K1T2 — схема терапии 2 в когорте 1;

K2 — когорта 2; T1 — схема терапии 1; T2 — схема терапии 2; VDZ — ведолизумаб.

оценки ректального кровотечения на 1 балл или более или балльным показателем 0 или 1 в отношении абсолютного ректального кровотечения) было разрешено принять участие в исследовании поддерживающей терапии. В этом исследовании пациенты были рандомизированы в одну из трех групп лечения: группу пациентов, которым ведолизумаб вводили внутривенно в дозе 300 мг каждые 8 нед, группу пациентов, которым ведолизумаб вводили внутривенно в дозе 300 мг каждые 4 нед или группу пациентов, которым вводили плацебо. Первичными конечными точками эффективности исследований индукционной и поддерживающей терапии были клинический ответ на 6-й неделе и клиническая ремиссия на 52-й неделе соответственно. Другие оцениваемые показатели включали стойкий клинический ответ и ремиссию (оба показателя оценивали на

6-й и 52-й неделе), заживление слизистой оболочки и ремиссию без применения кортикостероидов (оба показателя оценивали на 52-й неделе). При представлении результатов все различия в конечных точках были скорректированы с учетом сопутствующего применения или отсутствия применения кортикостероидов и сопутствующего применения или предыдущего применения иммуносупрессантов или антагонистов ФНО-α. В исследовании индукционной терапии клинический ответ был достигнут на 6-й неделе у 47,1 % пациентов, у которых применяли ведолизумаб, по сравнению с 25,5 % пациентов, у которых использовали плацебо (скорректированное различие 21,7 %, 95 % доверительный интервал (ДИ) 11,6–31,7, p < 0,001, количество пациентов, которые должны получить лечение для получения одного благоприятного исхода (NNT) — 4,6].

Таблиця 3. Резюме данных исследований ведолизумаба III фазы у пациентов с активной болезнью Крона

Источник	Дизайн	Пациенты	Терапия	Конечные точки для оценки ответа на терапию	
				Первичная	Вторичная
Индукционная терапия					
GEMINI 2 [32]	Рандомизированное, в параллельных группах, двойное слепое, плацебо-контролируемое	Болезнь Крона умеренной или тяжелой степени ¹ (n = 1115)	Внутривенные инфузии на 0-й, 2-й неделе K1T1: VDZ 300 мг (n = 220) K1T2: плацебо (n = 148) K2: VDZ 300 мг в открытом режиме (n = 747)	Клиническая ремиссия ² на 6-й неделе 14,5 % K1T1 по сравнению с 6,8 % K1T2, p = 0,02; 17,7 % K2 Ответ согласно CDAI-100 ³ на 6-й неделе 31,4 % K1T1 по сравнению с 25,7 % K1T2, p = 0,23; 34,4 % K2	
			Поддерживающая терапия		
			T1: VDZ каждые 8 нед (n = 154) T2: VDZ каждые 4 нед (n = 154) Плацебо (n = 153)	Клиническая ремиссия ² на 52-й неделе 39 % T1 и 36,4 % T2 по сравнению с 21,6 % плацебо 17,4, p < 0,001 и 14,8, p = 0,004 соответственно	Ответ согласно CDAI-100 ³ на 52-й неделе 43,5 % T1 и 45,5 % T2 по сравнению с 30,1 % плацебо 13,4, p = 0,01 и 15,4, p = 0,005 соответственно Ремиссия без применения глюкокортикостероидов ⁴ 31,7 % T1 и 28,8 % T2 по сравнению с 15,9 % плацебо 15,8, p = 0,02 и 12,9, p = 0,04 соответственно
Пациенты, у которых оказалась неэффективной терапия антагонистом ФНО-α					
GEMINI 3 [34]	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	Болезнь Крона умеренной или тяжелой степени ¹ (n = 416)	Внутривенная инфузия на 0-й, 2-й, 6-й неделе VDZ 300 мг (n = 209) Плацебо (n = 207)	Клиническая ремиссия ² на 6-й неделе 15,2 % VDZ по сравнению с 12,1 % плацебо 3,0 (95 % ДИ -4,5... 10,5), p = 0,433	Ответ CDAI-100 ³ на 6-й неделе 39,2 % VDZ по сравнению с 22,3 % плацебо 16,9 (95 % ДИ 6,7–27,1), p = 0,001 Клиническая ремиссия ² на 10-й неделе 26,6 % VDZ по сравнению с 12,1 % плацебо 14,4 (95 % ДИ 5,7–23,1), p = 0,001
			Все пациенты		Клиническая ремиссия ² на 6-й неделе 19,1 % VDZ по сравнению с 12,1 % плацебо 6,9 (95 % ДИ 0,1–13,8), p = 0,048 Клиническая ремиссия ² на 10-й неделе 28,7 % VDZ по сравнению с 13,0 % плацебо 15,5 (95 % ДИ 7,8–23,3), p < 0,0001

Примечание. ¹ Активное заболевание умеренной или тяжелой степени: индекс активности БК (CDAI) 220–450 баллов.

² Клиническая ремиссия: CDAI до 150 баллов.

³ Ответ в соответствии с CDAI-100: снижение показателя CDAI по крайней мере на 100 баллов.

⁴ Ремиссия без применения глюкокортикостероидов: клиническая ремиссия без применения кортикостероидов на 52-й неделе. K1T1 — схема терапии 1 в когорте 1; K1T2 — схема терапии 2 в когорте 1; K2 — когорта 2; ДИ — доверительный интервал; T1 — схема терапии 1; T2 — схема терапии 2; VDZ — ведолизумаб.

Другие статистически значимые отличия, выявленные между группами когорты 1 на 6-й неделе, включали уровень клинической ремиссии (ведолизумаб (16,9 %) по сравнению с плацебо (5,4 %); $p = 0,001$) и уровень заживления слизистой оболочки (ведолизумаб (40,9 %) по сравнению с плацебо (24,8 %); $p = 0,001$). У пациентов, которые получали ведолизумаб в открытом режиме (когорта 2), уровни клинического ответа, ремиссии и заживления слизистой оболочки составляли 44,3, 19,2 и 36,7 % соответственно. Среди пациентов, которые перешли к участию в исследовании поддерживающей терапии, у тех, кто получал ведолизумаб, отмечен лучший показатель клинической ремиссии по сравнению с таковым у пациентов, получавших плацебо, на 52-й неделе (группа пациентов, получавших препарат каждые 8 нед: 41,8 % по сравнению с 15,9 %, скоррегированное различие — 26,1 %; 95 % ДИ — 14,9–37,2, $p < 0,001$, NNT = 3,8; в группе пациентов, получавших препарат каждые 4 нед: 44,8 % по сравнению с 15,9 %, скоррегированное различие 29,1 %; 95 % ДИ — 17,9–40,4, $p < 0,001$, NNT = 3,4). Кроме того, у пациентов, получавших ведолизумаб, каждые 8 нед и каждые 4 нед, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, отмечена большая вероятность достижения стойкого клинического ответа (56,6 и 52,0 % по сравнению с 23,8 %, $p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно), стойкой клинической ремиссии (20,5 и 24,0 % по сравнению с 8,7 %, $p = 0,008$ и $p = 0,001$ соответственно), заживления слизистой оболочки (51,6 и 56,0 % по сравнению с 19,8 %, $p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно) и ремиссии без применения кортикостероидов (31,4 и 45,2 % по сравнению с 13,9 %, $p = 0,01$ и $p < 0,001$) на 52-й неделе. Данное исследование имеет некоторые ограничения. К сожалению, исследование индукционной терапии длилось всего 6 нед. Если бы оно не ограничивалось 6-недельным периодом времени, более длительное исследование индукционной терапии позволило бы определить оптимальное время до индукции. Не был определен режим минимально эффективной дозы, поскольку, хотя и не проводили прямое сравнение обоих режимов, они имели сходную эффективность. В связи с использованием плацебо вместо активного препарата сравнения точное место ведолизумаба в алгоритме лечения активного ЯК умеренной и тяжелой степени неизвестно.

Болезнь Крона

В исследовании GEMINI 2 оценивали эффективность и безопасность ведолизумаба в качестве индукционной и поддерживающей терапии

у 1115 взрослых пациентов с активной БК умеренной и тяжелой степени [32]. Подобно распределению пациентов в исследовании GEMINI 1, пациенты, участвовавшие в исследовании индукционной терапии, были распределены на 2 когорты. Пациенты когорты 1 были рандомизированы в группы пациентов, у которых применяли либо ведолизумаб внутривенно в дозе 300 мг ($n = 220$), либо плацебо ($n = 148$) на 0-й и 2-й неделе, в то время как пациенты когорты 2 получали ведолизумаб в дозе 300 мг ($n = 747$) в открытом режиме также на 0-й и 2-й неделе. Все пациенты когорт 1 и 2 перешли к участию в фазе поддерживающей терапии и за ними проводили последующее наблюдение до 52-й недели. Они были разделены на две группы в зависимости от клинического ответа (снижение на ≥ 70 баллов Индекса активности БК (CDAI) на 6-й неделе). Пациенты, которые считались «лицами, у которых был достигнут клинический ответ», были рандомизированы в равных долях либо в группу пациентов, получавших терапию ведолизумабом в дозе 300 мг каждые 8 нед, либо в группу пациентов, получавших терапию ведолизумабом в дозе 300 мг каждые 4 нед, либо в группу пациентов, получавших плацебо, в то время как пациенты, которые считались «лицами, у которых не был достигнут клинический ответ», получали терапию ведолизумабом в дозе 300 мг каждые 4 нед. Первичными конечными точками эффективности в этих исследованиях были клиническая ремиссия (CDAI ≤ 150 баллов) и ответ CDAI-100 (снижение на ≥ 100 баллов показателя CDAI) на 6-й неделе (индукционная терапия) и клиническая ремиссия на 52-й неделе (поддерживающая терапия). Вторичными конечными точками, оценку которых проводили на 6-й неделе в исследовании индукционной терапии, были изменение среднего уровня С-реактивного белка по сравнению с исходным уровнем и на 52-й неделе в исследовании поддерживающей терапии, ответ CDAI-100, ремиссия без применения глюкокортикостероидов (отсутствие применения кортикостероидов на 52-й неделе при наличии клинической ремиссии) и стойкая клиническая ремиссия (клиническая ремиссия во время 80 % или более визитов в рамках исследования, включая последний визит). В когорте 1 исследования индукционной терапии у большего количества пациентов, получавших ведолизумаб, была достигнута клиническая ремиссия на 6-й неделе по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (14,5 % против 6,8 %, $p = 0,02$). Однако не было выявлено статистически значимых отличий в ответе CDAI-100 (ведолизумаб

(31,4%) по сравнению с плацебо (25,7%); $p = 0,23$) или изменение среднего уровня С-реактивного белка по сравнению с исходным уровнем на 6-й неделе. В когорте 2 у 17,7% (132/747) пациентов была достигнута клиническая ремиссия и у 34,4% (257/747) — ответ CDAI-100 на 6-й неделе. В исследовании поддерживающей терапии у большего процента пациентов, получавших ведолизумаб, была достигнута клиническая ремиссия на 52-й неделе (в группе приема каждые 8 нед (39,0%), в группе приема каждые 4 нед (36,4%) по сравнению с группой приема плацебо (21,6%), $p < 0,001$ и $p = 0,004$ соответственно). При сравнении результатов у пациентов, получавших терапию ведолизумабом или плацебо, выявлено статистически значимое отличие между группами в отношении ответа CDAI-100 (в группе пациентов, получавших препарат каждые 8 нед (43,5%), в группе пациентов, получавших препарат каждые 4 нед (45,5%), в группе пациентов, получавших плацебо (30,1%); $p = 0,01$ и $p = 0,005$ соответственно) и ремиссии без применения глюкокортикостероидов (каждые 8 нед (31,7%), каждые 4 нед (28,8%), плацебо (15,9%), $p = 0,02$ и $p = 0,04$ соответственно). Не отмечено каких-либо отличий между группами по показателю стойкой клинической ремиссии. Это исследование имело ограничения по популяции пациентов. Большинство включенных в исследование пациентов имели чрезвычайно рефрактерное и осложненное течение заболевания, при этом почти у половины пациентов в анамнезе были оперативные вмешательства или заболевание с образованием свищей, у 15% — активные свищи с наличием отделяемого на момент включения в исследование. Эта популяция пациентов не включалась в предыдущие исследования с использованием ингибиторов ФНО- α , и, возможно, это привело к искажению результатов оценки уровней ответа, о которых сообщалось при применении ведолизумаба.

С целью изучения субпопуляций пациентов, которые могут получить пользу в результате терапии ведолизумабом при активной БК, было проведено исследование GEMINI 3 для определения эффективности индукционной терапии ведолизумабом конкретно у пациентов с активной БК умеренной или тяжелой степени, не ответивших ранее на терапию антагонистами ФНО- α [34]. Пациенты были рандомизированы в группы пациентов, получавших лечение либо ведолизумабом в дозе 300 мг при внутривенном введении ($n = 209$), либо плацебо ($n = 207$) на 0; 2 и 6-й неделе. Рандомизация была стратифицированной, исходя из статуса получения терапии

антагонистом ФНО- α в анамнезе, сопутствующего применения кортикостероидов и иммуносупрессантов. У большинства пациентов (76%, 315/416) не удалось достичь ответа на ранее проведенную терапию антагонистами ФНО- α , и их рассматривали как популяцию пациентов для проведения анализа первичной эффективности. Первичной конечной точкой эффективности была клиническая ремиссия (CDAI ≤ 150 баллов) на 6-й неделе у пациентов, не ответивших на ранее проводившуюся терапию антагонистами ФНО- α . Вторичные конечные точки эффективности для популяции пациентов, не ответивших на терапию ФНО- α , включали ответ CDAI-100 (снижение показателя CDAI на ≥ 100 баллов по сравнению с исходным уровнем) на 6-й неделе и клиническую ремиссию на 10-й неделе, для общей популяции пациентов — клиническую ремиссию на 6-й и 10-й неделе. Не отмечено каких-либо статистически значимых отличий между группами лечения по доли пациентов, достигших клинической ремиссии на 6-й неделе (ведолизумаб (15,2%) по сравнению с плацебо (12,1%); $p = 0,433$). Поскольку первичная конечная точка эффективности не была статистически значимой, анализ вторичных конечных точек эффективности проводили только с целью описания характеристик. В популяции пациентов, у которых оказалась неэффективной терапия антагонистом ФНО- α , у пациентов, получавших лечение ведолизумабом, отмечен более высокий показатель ответа CDAI-100 по сравнению с таковым в группе пациентов, получавших плацебо, на 6-й неделе (39,2% по сравнению с 22,3%, $p = 0,001$), и у большего количества пациентов, получавших терапию ведолизумабом, была достигнута клиническая ремиссия на 10-й неделе по сравнению с показателем в группе пациентов, получавших плацебо (26,6 по сравнению с 12,1%; $p = 0,001$). В общей популяции пациентов у большего процента пациентов, получавших терапию ведолизумабом, была достигнута клиническая ремиссия на 6-й неделе (ведолизумаб (19,1%) по сравнению с плацебо (12,1%); $p = 0,048$) и на 10-й неделе (ведолизумаб (28,7%) по сравнению с плацебо (13,0%); $p < 0,0001$). Несмотря на статистически незначимые результаты в отношении первичной конечной точки эффективности, авторы утверждают, что сводные первичные и вторичные результаты свидетельствуют о том, что полные эффекты ведолизумаба в отношении клинической ремиссии не могут быть реализованы до 6-й недели лечения, в частности у пациентов, не ответивших на ранее проводимую терапию антагонистами ФНО- α .

Продолжаются другие клинические исследования, в которых оценивают применение ведолизумаба у взрослых пациентов с активными ЯК или БК умеренной и тяжелой степени. Целью двух из этих исследований является оценка клинического ответа и клинической ремиссии в течение более длительных периодов времени, чем в ранее опубликованных исследованиях (индукционной терапии на 10-й неделе и поддерживающей терапии на 60-й неделе). В одном исследовании (GEMINI LTS) изучается долговременная безопасность (оценку проводят в течение периода длительностью до 7 лет), в другом исследовании оценивают применение ведолизумаба в виде подкожных инъекций (идентификационные коды исследований на веб-сайте ClinicalTrials.gov: NCT00790933, NCT02038920, NCT02039505, NCT0216342).

Побочные эффекты

Ведолизумаб в целом хорошо переносится пациентами, при этом профиль побочных явлений и переносимость препарата пациентами являются относительно сходными в разных исследованиях. Побочные эффекты, о которых сообщалось у 10 % или более пациентов, получавших ведолизумаб в этих исследованиях, включают инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, боль в животе, тошноту, обострения БК, артралгию, гипертермию и головную боль [13, 32, 34]. В исследовании GEMINI 1 частота развития серьезных побочных явлений не отличалась от таковой в группе пациентов, получавших плацебо (12,4 % по сравнению с 13,5 % соответственно), однако в исследовании GEMINI 2 зарегистрирована более высокая частота развития серьезных инфекций и злокачественных заболеваний у пациентов, получавших лечение ведолизумабом, по сравнению с таковой у пациентов, получавших плацебо (серьезные инфекции: 5,5 % по сравнению с 3,0 % соответственно; злокачественные заболевания: 0,5 % по сравнению с 0,3 % соответственно) [13, 32, 37]. При применении ведолизумаба зарегистрированы случаи развития инфузионных реакций (до 4 % пациентов). Наиболее часто возникавшие симптомы инфузионных реакций: тошнота, головная боль, зуд, головокружение, повышенная утомляемость, гипертермия, крапивница и рвота. При применении ведолизумаба в редких случаях (у одного пациента в клинических исследованиях) сообщалось о развитии анафилаксии [37].

Прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Более 3000 пациентов получали ведолизумаб в клинических исследованиях в течение перио-

да, медиана которого составляла 313 дней, без каких-либо случаев развития ПМЛ (идентификационный код исследования на веб-сайте ClinicalTrials.gov: NCT00790933) [13, 32, 34]. До получения одобрения FDA представители независимой экспертной комиссии FDA провели оценку риска и мер по минимизации риска в отношении связи ПМЛ с применением ведолизумаба. Не выявлено случаев развития ПМЛ [15]. Таким образом, ведолизумаб был одобрен FDA без стратегии оценки и минимизации риска. Тем не менее для обеспечения безопасности пациентов производитель ведолизумаба должен провести проспективное обсервационное когортное исследование по сравнению ведолизумаба с другими видами терапии ВЗК с первичной конечной точкой развития серьезных инфекций и вторичными конечными точками, включающими ПМЛ. Ожидается, что исследование будет завершено в 2021 г. [17]. Кроме того, продолжается открытое исследование III фазы с целью определения долгосрочной безопасности ведолизумаба у пациентов с ЯК и БК (GEMINI LTS) с оценками безопасности, включая ПМЛ, которое должно завершиться в 2016 году (идентификационный код исследования на веб-сайте ClinicalTrials.gov: NCT00790933).

Иммуногенность

Состав ведолизумаба (MLN002) на раннем этапе получали, используя линии клеток миеломы мышей, и его применение вызывало образование человеческого иммуноглобулина к гуманизованному антителу (НАНА) у 44 % пациентов [13, 27]. Для снижения иммуногенности был разработан новый состав ведолизумаба, получаемый в результате использования системы на основе клеток яичника китайского хомячка [27]. Этот состав был оценен в исследованиях GEMINI 1, 2 и 3. У 1,0–4,1 % пациентов отмечен положительный результат в отношении антител к ведолизумабу в любой момент времени, у 0,4–1,0 % пациентов — постоянно положительные результаты в течение исследований [13, 32, 34].

Лекарственные взаимодействия

Следует избегать одновременного применения ведолизумаба с антагонистами ФНО- α и натализумабом из-за повышенного риска развития инфекций и ПМЛ соответственно. Кроме того, у пациентов, получающих ведолизумаб, живые вакцины следует применять только в том случае, если польза от их применения явно превышает риск [37].

Дозирование и способ применения

Перед началом терапии ведолизумабом у пациентов следует рассмотреть необходимость проведения скринингового исследования на наличие туберкулеза, взять образцы для оценки показателей печеночной функции. У них должны быть выполнены все стандартные прививки в соответствии с возрастом. Если необходимо провести вакцинацию во время применения ведолизумаба, то можно использовать инактивированные вакцины при наличии показаний (хотя могут отмечаться или не отмечаться более низкие показатели сероконверсии). Живые вакцины следует применять только после оценки соотношения риска и пользы. На сегодняшний день отсутствуют сообщения о случаях вторичной передачи инфекции при применении живых вакцин у пациентов, получающих ведолизумаб [39].

В первоначальных исследованиях по определению оптимальной дозы ведолизумаба дозу препарата назначали в зависимости от массы тела, при этом дозы составляли от 0,15 до 10 мг/кг массы тела в качестве однократных доз или при введении с разными интервалами между применением препарата (например, на 0-й и 4-й неделе или на 0; 2; 4 и 12-й неделе) [13, 27]. В исследованиях III фазы режим дозирования ведолизумаба был стандартизован в форме внутривенной инфузии 300 мг, выполняемой на 0-й и 2-й неделях в качестве индукционной терапии, а впоследствии каждые 4 или 8 нед в качестве поддерживающей терапии. Эта стандартизованная доза соответствовала средней дозе 4,1 мг/кг массы тела (ЯК) и 4,3 мг/кг массы тела (БК) и обуславливала достижение индукции ремиссии преимущественно к 6-й неделе и сходные клинические исходы, когда дозы препарата, применяемого в качестве поддерживающей терапии, вводили каждые 4 или 8 нед [13, 32]. Эти результаты послужили поводом для утверждения FDA-схемы применения препарата в дозе 300 мг в виде 30-минутной внутривенной инфузии на 0; 2 и 6-й неделе, а впоследствии — каждые 8 нед, как при ЯК, так и при БК [37]. В инструкции по применению препарата рекомендуется прекратить лечение ведолизумабом, если у пациентов не отмечается признаков ответа на терапию к 14-й неделе [37].

В связи с риском развития реакций гиперчувствительности, включая анафилаксию, ведолизумаб должны вводить медицинские работники, имеющие соответствующее оснащение для принятия соответствующих мер при развитии таких реакций. Кроме того, у пациентов должен прово-

диться мониторинг на наличие возможных инфузионных реакций в течение периода выполнения инфузии продолжительностью 30 мин [37]. При наличии у пациентов в анамнезе инфузионной реакции, не представляющей угрозу для жизни, следует рассмотреть необходимость применения ацетаминофена, антигистаминных препаратов или кортикостероидов до начала выполнения инфузии [37]. Если во время введения ведолизумаба возникнет серьезная реакция гиперчувствительности, то применение препарата необходимо немедленно прекратить и назначить пациенту препараты для устранения такой реакции (например, адреналин, антигистаминные препараты, кортикостероиды).

Выводы

Ведолизумаб представляет собой антагонист интегрин $\alpha_4\beta_7$, одобренный для применения у пациентов с язвенным колитом или болезнью Крона умеренной и тяжелой степени у лиц, не ответивших на терапию антагонистами ФНО- α , у которых отмечается рецидив заболевания на фоне терапии антагонистами ФНО- α или непереносимость терапии антагонистами ФНО- α , или у пациентов, у которых отмечается неадекватный ответ на терапию кортикостероидами или их непереносимость или кортикостероидная зависимость. При применении ведолизумаба в соответствии с одобренной схемой назначения у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона умеренной и тяжелой степени уровень клинического ответа составляет 31,4 и 47,1 % на 6-й неделе, клинической ремиссии — 39 и 41,8 % на 52-й неделе. В отличие от других антагонистов интегрин, одобренных FDA, ведолизумаб оказывает селективное действие в отношении желудочно-кишечного тракта. Не было получено доказательств того, что он вызывает развитие прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии. В настоящее время продолжается проведение послерегистрационных исследований для обеспечения безопасности пациентов в связи с возможным развитием этого серьезного побочного явления. Другие серьезные побочные явления, о развитии которых сообщалось в исследованиях по оценке ведолизумаба, включают серьезные инфекции, злокачественные опухоли и анафилаксию. Является оправданной дальнейшая оценка применения ведолизумаба на более раннем этапе течения упомянутых заболеваний, а также его использования в комбинации с другими видами терапии.

Статья предоставлена ООО «Такэда Украина»

Список літератури

1. Abraham C., Cho J. Inflammatory bowel disease // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 2066—2078.
2. Biogen Idec Inc. Natalizumab (Tysabri) Prescribing Information. — Cambridge, MA, Biogen Idec Inc., 2013.
3. Center for Drug Evaluation and Research (2011) FDA Drug Safety Communication: Safety Update on Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) Associated With Tysabri (Natalizumab). Available at <http://www.fda.gov/Drugs/Drug-Safety/ucm252045.htm> (accessed 10 August 2014).
4. Colombel J., Sandborn W., Rutgeerts P. et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial // *Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 132. — P. 52—65.
5. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases // *Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 140. — P. 1785—1794.
6. Danese S., Fiorino G., Peyrin-Biroulet L. et al. Biologic agents for moderately to severely active ulcerative colitis // *Ann. Intern. Med.* — 2014. — Vol. 160. — P. 704—711.
7. D'Haens G., Sartor R., Sliverberg M. et al. Future directions in inflammatory bowel disease management // *J. Crohn's and Colitis.* — 2014. — N 8. — P. 726—734.
8. Entyvio Connect (2015) Entyvio Connect. Available at <https://www.entyviohcp.com/connect/> (accessed 2 January 2015).
9. Erle D., Briskin M., Butcher E. et al. Expression and function of the MAdCAM-1 receptor, integrin alpha 4 beta 7, on human leukocytes // *J. Immunol.* — 1994. — Vol. 153. — P. 517—528.
10. Feagan B., Greenberg G., Wild G. et al. Treatment of UC with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 2499—2507.
11. Feagan B., Greenberg G., Wild G. et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — N 6. — P. 1370—1377.
12. Feagan B., McDonald J., Greenberg G. An ascending dose trial of humanized alpha4beta7 antibody in ulcerative colitis (UC) // *Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 118. — A847.
13. Feagan B., Rutgeerts P., Sands B. et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for UC (GEMINI I) // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 369. — P. 699—710.
14. Fedyk E., Wyant T., Yang L. et al. Exclusive antagonism of the alpha4beta7 integrin by vedolizumab confirms the gut-selectivity of this pathway in primates // *Inflam. Bowel Dis.* — 2012. — N 18. — P. 2107—2019.
15. FDA (2013) Vedolizumab: Takeda Pharmaceuticals USA, Inc. Joint GIDAC and DSARM.
16. Meeting US Food and Drug Administration. Available at <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/GastrointestinalDrugsAdvisoryCommittee/UCM378753.pdf> (accessed 2 January 2015).
17. Gingery D. Takeda avoids REMS for entyvio, but must continue PML monitoring // *The Pink Sheets Daily.* — 2014. — May 21. — Article N 14140521007.
18. Gosh S., Panaccione R. Anti-adhesion molecule therapy for inflammatory bowel disease // *Ther. Adv. Gastroenterol.* — 2010. — N 3. — P. 239—258.
19. Hanauer S., Geagan B., Lichtenstein G. et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomised trial // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359. — P. 1541—1549.
20. Horn H., Prelik G., Stange E., Ditschuneit H. Modulation of arachidonic acid metabolism by olsalazine and other aminosalicylates in leukocytes // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1991. — Vol. 26. — P. 867—879.
21. Jovani M., Danese S. Vedolizumab for the treatment of IBD: a selective therapeutic approach targeting pathogenic alpha4beta7 cells // *Curr. Drug Targets.* — 2013. — N 14. — P. 1433—1443.
22. Kappelman M., Moore K., Allen J., Cook S. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population // *Dig. Dis. Sci.* — 2013. — Vol. 58. — P. 519—525.
23. Kornbluth A., Dachar D. and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 501—523.
24. Lichtenstein G., Hanauer S., Sandborn W. and The Practice Parameters Committee for the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 168. — P. 1—19.
25. Long M., Hutfless S., Kappelman M. et al. Challenges in designing a national surveillance program for inflammatory bowel disease in the United States // *Inflam. Bowel Dis.* — 2014. — Vol. 20. — P. 398—415.
26. Marinkovic G., Hamers A., de Vries C., de Waard, V. 6-Mercaptopurine reduces macrophage activation and gut epithelium proliferation through inhibition of GTPase RAC1 // *Inflam. Bowel Dis.* — 2014. — Vol. 20. — P. 1487—1495.
27. Parikh A., Leach T., Wyant T. et al. Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized controlled phase 2 dose-ranging study // *Inflam. Bowel Dis.* — 2012. — Vol. 18. — P. 1470—1479.
28. Poldosky D. Inflammatory bowel disease // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 417—429.
29. Rousseaux C., Lefebvre B., Dubuquoy L. et al. Intestinal anti-inflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma // *J. Exp. Med.* — 2005. — Vol. 201. — P. 1205—1215.
30. Rutgeerts P., Sandborn W., Feagan B. et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 2462—2476.
31. Sandborn, W. Clinical perspectives in Crohn's disease. Moving forward with anti-TNF-alpha therapy: current needs and future treatments // *Rev. Gastroenterol. Dis.* — 2007. — 7 (suppl. 2). — P. S23—S35.
32. Sandborn W., Feagan B., Rutgeerts P. et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for CD (GEMINI II) // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 369. — P. 711—721.
33. Sandborn W., Rutgeerts P., Enns R. et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 146. — P. 829—838.
34. Sands B., Feagan B., Rutgeerts P. et al. Effects of SAGE journals Vedolizumab induction therapy for patients with CD in whom tumor necrosis factor antagonist treatment had failed // *Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 147. — P. 618—627. Visit sage journals online <http://tj.sagepub.com>.
35. Sharon P., Ligumsky M., Rachmilewitz D., Zor U. Role of prostaglandins in ulcerative colitis. Enhanced production during active disease and inhibition by sulfasalazine // *Gastroenterol.* — 1978. — Vol. 75. — P. 638—640.
36. Stolfi C., Fina D., Caruso R. et al. Cyclooxygenase-2-dependent and -independent inhibition of proliferation of colon cancer cells by 5-aminosalicylic acid // *Biochem Pharmacol.* — 2008. — Vol. 75. — P. 668—676.
37. Takeda Pharmaceuticals America Inc. (2014) Vedolizumab (Entyvio) Prescribing Information. Deerfield, IL; Takeda Pharmaceuticals America Inc.
38. Terdiman J., Gruss C. and The American Gastroenterology Association Institute Clinical Practice and Quality Management Committee American Gastroenterological Association institute guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-alpha biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease // *Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 145. — P. 1459—1461.
39. The Redbook (On Line) (2014) Entyvio. Available at: <http://micromedex.com/products/product-suites/clinical-knowledge/redbook> (accessed 14 November 2014).
40. Zhang, Y. and Li, Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20. — P. 91—99.

Л. Н. Черри, Н. С. Юнкер, Е. Р. Ламберт, Д. Вон, Д. К. Лове
Університет Співдружності Вірджинії, Річмонд, США

Ведолізумаб: антагоніст інтегрину $\alpha 4\beta 7$ у лікуванні виразкового коліту та хвороби Крона

Виразковий коліт (ВК) і хвороба Крона (ХК) є хронічними, рецидивуючими запальними захворюваннями кишечника, які асоціюються зі значною захворюваністю. Традиційні методи лікування цих захворювань включають застосування кортикостероїдів, аміносалицилатів, імуносупресантів і моноклональних антитіл. Останніми роками антагоністи фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), вживані як монотерапія або в комбінації з іншими видами терапії, стали основою лікування для індукції та підтримки ремісії при ВК і ХК помірного і тяжкого ступеня. На жаль, у деяких пацієнтів з ВК і ХК помірного або тяжкого ступеня неможливо досягти ремісії або підтримувати її за допомогою терапії антагоністами ФНП- α . Ведолізумаб, гуманізоване моноклональне антитіло, є першим схваленим антагоністом інтегринових рецепторів, який селективно виявляє антагонізм до шлунково-кишкових інтегринових рецепторів $\alpha 4\beta 7$. Він схвалений Управлінням з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (FDA) як засіб для лікування пацієнтів з активними ВК або ХК помірного і тяжкого ступеня, в яких неадекватна відповідь на терапію, втрата відповіді на терапію або непереносність терапії антагоністом ФНП- α або імуносупресантом, або неадекватна відповідь на терапію кортикостероїдами, непереносність кортикостероїдів або кортикостероїдна залежність. Застосування ведолізумабу відповідно до затвердженої схеми прийому у пацієнтів з ХК та ВК помірного і тяжкого ступеня сприяє досягненню рівня клінічної відповіді до 31,4 і 47,1% на 6-му тижні та рівня клінічної ремісії до 39,0 і 41,8% на 52-му тижні. Серйозні побічні явища, про розвиток яких повідомлялося у пацієнтів, котрі застосовували ведолізумаб, включають серйозні інфекції, злоякісні захворювання та анафілаксію. Оскільки ведолізумаб чинить селективну дію відносно шлунково-кишкового тракту, на сьогодні не відзначено ознак розвитку прогресивної мультифокальної лейкоенцефалопатії при його застосуванні, проте тривають післяреєстраційні дослідження з метою моніторингу розвитку цього несприятливого ефекту. Є виправданою подальша оцінка застосування ведолізумабу на більш ранньому етапі перебігу зазначених захворювань, а також його використання в комбінації з іншими видами терапії.

Ключові слова: хвороба Крона, запальне захворювання кишечника, виразковий коліт, ведолізумаб.

L. N. Cherry, N. S. Yunker, E. R. Lambert, D. Vaughan, D. K. Lowe
Virginia Commonwealth University, Richmond, USA

Vedolizumab: an $\alpha 4\beta 7$ integrin antagonist for ulcerative colitis and Crohn's disease

Abstract: Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are chronic, relapsing inflammatory bowel diseases associated with significant morbidity. Conventional therapies for these diseases include corticosteroids, amino-salicylates, immunomodulators, and monoclonal antibodies. Over the years tumor necrosis factor (TNF)- α antagonists alone or in combination with other therapies have emerged as the cornerstone of treatment for induction and maintenance of remission of moderate to severe UC and CD. Unfortunately, some patients with moderate to severe UC and CD are unable to attain or maintain remission with TNF- α antagonist treatment. Vedolizumab, a humanized monoclonal antibody, is the first integrin receptor antagonist approved that selectively antagonizes $\alpha 4\beta 7$ gastrointestinal integrin receptors. US Food and Drug Administration approval is for treatment of patients with moderate to severe active UC and CD who have inadequate response with, lost response to, or are intolerant to a TNF- α antagonist or an immunomodulator; or have inadequate response with, are intolerant to, or demonstrate dependence on corticosteroids. When administered according to approved dosing in patients with moderate to severe CD and UC, vedolizumab induces clinical response rates up to 31.4% and 47.1% at week 6, and clinical remission rates up to 39% and 41.8% at week 52, respectively. Serious adverse events reported with vedolizumab include serious infections, malignancies, and anaphylaxis. Since vedolizumab is gastrointestinal selective, to date, it has not shown evidence of causing progressive multifocal leukoencephalopathy; however, postmarketing studies monitoring for this adverse effect are ongoing. Further assessment of vedolizumab earlier in the course of these diseases and in combination with other therapies is warranted.

Key words: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, vedolizumab. □