

Роль біологічної терапії у лікуванні хворих із запальними захворюваннями шлунково-кишкового тракту

21–22 листопада в конференц-холі «ДЕПО» (м. Київ) відбулася Національна науково-практична конференція з міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечника». Захід пройшов за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Української гастроентерологічної асоціації, Асоціації дієтологів України, Асоціації колопроктологів України, Асоціації педіатрів-гастроентерологів і нутриціологів України, Європейської організації з вивчення хвороби Крона і коліту. Ключовою темою форуму став мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування гастроентерологічних захворювань. Про біологічну терапію у лікуванні пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника та позакишковими ураженнями розповів завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук, професор Ігор Ярославович Господарський.

— Імунобіологічні препарати (медичні імунобіологічні препарати, МІБП) — це лікарські засоби, призначені для проведення специфічної профілактики (імунопрофілактики), діагностики та лікування, діючі речовини яких мають біологічне походження або є штучно синтезованими за допомогою біотехнологій аналогами природних речовин. Серед МІБП, що нині використовуються в різних галузях медицини, загальновідомими є моноклональні антитіла, імуноглобуліни, вакцини, анатоксини, цитокіни, інтерлейкіни, інтерферони- α , - β і - γ .

У 1984 р. за відкриття гібридомної технології отримання моноклональних антитіл (абсолютно ідентичних молекул імуноглобуліну G) будь-якої спрямованості, що можуть бути використані як з діагностичною, так із лікувальною метою, Нільс Єрне, Георг Келер та Сезар Мільштейн одержали Нобелівську премію з медицини та фізіології. Сьогодні препарати для біологічної терапії також виробляються за допомогою технологій рекомбінантної ДНК (рДНК-технологія), іморталізації В-лімфоцитів або інших технологій (наприклад, технології відображення, генетичної модифікації тварин).

Моноклональні антитіла широко використовують для діагностики вагітності, гепатитів, грипу, герпес-вірусів, стрептококової та хламідійної інфекції, пухлинних антигенів, визначення показників імунограми, групи крові тощо. З терапевтичною метою імунобіологічні лікарські засоби призначають при псоріазі, лейкозі та лімфомі, майже при всіх ревматологічних захворюваннях, аутоімунній патології в гастроентерології, розсіяному склерозі, бронхіальній астмі, остеопорозі, нестабільній рефрактерній стенокардії, хворобі Альцгеймера, вірусних захворюваннях (протівірусні моноклональні препарати), амілоїдозі, з метою запобігання відторгненню трансплантата, при коронарнопластиці, ангіопластиці та в інших галузях медицини.

Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) у 2007 р. затвердив для клінічного застосування 23 моноклональні антитіла, на сьогодні синтезовано та схвалено сотні брендів і генериків (біосимілярів). Водночас виникла проблема, пов'язана з тим, що багато отриманих у різних лабораторіях МІБП, які розпізнають одні й ті самі молекули, мали різні найменування. Вирішенню цієї проблеми сприяло створення класифікації моноклональних антитіл за походженням, модифікацією будови (імунотоксини, кон'югати з радіоізотопами, антитіла з подвійною специфічністю), поверхневими рецепторами, на які спрямована дія (CD-маркери, рецептори інтерлейкінів — IL, фактор некрозу пухлини, молекула клітинної адгезії), галуззі медицини, де вони застосовуються (онкологія, трансплантологія, терапія аутоімунних захворювань, лабораторна діагностика). За походженням розрізняють мишачі моноклональні антитіла (на 100% представлені фрагментами імуноглобулінів мишей), химерні (комбінація варіабельних регіонів генів мишачих антитіл, відповідальних за зв'язування антигену, з константними регіонами генів людських імуноглобулінів у співвідношенні 30 до 70%), гуманізовані (містять лише 5–10% мишачого протеїну), людські (повністю людські антитіла). Для полегшення розпізнавання препаратів моноклональних антитіл зазначено, що всі вони мають закінчення «-маб»: мишачі — «-омаб», химерні — «-ксимаб», гуманізовані — «-зумаб», повністю людські — «-умаб».

Сьогодні для лікування запальних захворювань кишечника (ЗЗК) залежно від тяжкості перебігу хвороби використовують step-up стратегію, яка передбачає при неефективності стартової терапії послідовне додавання сильніших фармакологічних препаратів для досягнення індукції та підтримання ремісії. Так, пацієнтам з легким перебігом неспецифічного виразкового коліту (НВК) як терапію

першої лінії призначають похідні 5-аміносаліцилової кислоти, при середньому та тяжкому перебігу додають кортикостероїди, імуносупресанти. Тільки після вичерпання можливостей стероїдної терапії та імуномодуляторів рекомендують біологічну терапію (моноклональні антитіла до фактора некрозу пухлини, блокатори інтегринів, зокрема ведолізумаб), за необхідності — хірургічне втручання (Kornbluth et al., 2010).

Кортикостероїди ефективно знижують продукцію прозапальних цитокінів, перешкоджають залученню імунних клітин у запалення, але мають несприятливий профіль безпеки. Тривале застосування гормонів системної дії асоціюється з великою кількістю побічних реакцій (інфекційні захворювання, метаболічні порушення, артеріальна гіпертензія, депресія, остеопороз), а при хворобі Крона (ХК) достовірно збільшується ймовірність хірургічних ускладнень (H. Sales-Campos et al., 2015; K. Saag et al., 2014; C. Prantero, 2013). Опубліковані результати лікування пацієнтів із ЗЗК, у яких протягом 12 міс постійно використовували кортикостероїди. Стійку ремісію відзначали у 32% пацієнтів із ХК та 49% з НВК, стероїдзалежна форма розвинулась відповідно у 28 та 22% хворих, потреба у хірургічному втручанні виникла у 38 та 28% випадків (W.A. Faubion et al., 2001). Нині системні кортикостероїди рекомендують використовувати короткими курсами для швидкого досягнення ремісії захворювання, а для її підтримки підбирати інші групи лікарських засобів.

Впровадження біологічної терапії при ЗЗК розпочалося в 1998 р. зі схвалення інфліксимабу (химерного моноклонального антитіла з високою активністю щодо блокування фактора некрозу пухлини) для лікування рефрактерної ХК. Відтоді для досягнення та підтримки ремісії у пацієнтів з НВК та ХК синтезовані нові моноклональні антитіла інгібіторів фактора некрозу пухлини (адалімумаб, голімумаб) та розроблені сучасні класи МІБП, які вже дозволені FDA або перебувають на етапі клінічних досліджень. Новими напрямками терапії при ЗЗК є інгібітори інтегринів і молекул адгезії MAdCAM-1 (впроваджені у практику ведолізумаб), інгібітори IL-12/23 (устекінумаб), інгібітори янус-кінази (тофацитиніб), модулятори рецепторів S1P (на етапі клінічних досліджень), інгібітори фосфатидилестерази-4 PDE4 (досліджуються).

Вагомими недоліками використання інгібіторів фактора некрозу пухлини є часта втрата відповіді на лікування внаслідок вироблення організмом антиантитіл, тобто власних антитіл проти моноклональних препаратів. Первинна відсутність відповіді на ці препарати в клінічних дослідженнях зафіксована у 30% хворих, 20% пацієнтів втрачали відповідь на лікування протягом 1-го року, ще 13% — щороку надалі, що зумовлювало необхідність їх переведення на інші препарати (H. Yanai et al., 2011). Своєчасна ідентифікація осіб з можливою відсутністю клінічної відповіді на інгібітори фактора некрозу пухлини допомагає визначити необхідність супутньої імуносупресії, вибору оптимальної дози, моніторингу за дією лікарського засобу.

На сьогодні існують методи прогнозування ефективності цих препаратів. За відсутності терапевтичного ефекту від інгібіторів фактора некрозу пухлини можна призначити біологічні агенти іншого класу. У таких випадках при ревматоїдному артриті добре «працюють» інші моноклональні антитіла: до IL-1 — анакінра, до IL-6 — тоцилізумаб, до IL-17 — іксекізумаб, секукінумаб, антилімфоцитарні моноклональні антитіла до Т-клітин (CTLA4) — абацепт та В-клітин (anti-CD20Ab) — ритуксимаб; при ХК, НВК альтернативним варіантом є високоефективні антиінтегринові моноклональні антитіла — ведолізумаб.

Враховуючи великий вибір МІБП для лікування пацієнтів із ЗЗК, постало питання: яким препаратам надавати перевагу? Традиційно вважали, що стартувати завжди



І.Я. Господарський

потрібно з інгібіторів фактора некрозу пухлини і тільки за їх неефективності переходити на інші препарати.

Тепер є диференційований підхід з урахуванням того, що аутоімунні захворювання завжди характеризуються певною системністю ураження. Для вибору ефективного моноклонального антитіла необхідно з'ясувати наявність і вираженість позакишкових проявів (спондиліту, вираженого суглобового синдрому) з активністю процесу в кишечнику (визначення рівня кальпротектину), що потребує тісної співпраці гастроентеролога, ревматолога та клінічного імунолога.

При високій активності позакишкових проявів і низькій активності запалення в травному тракті перевагу надають таким лікарським засобам: інгібіторам фактора некрозу пухлини (інфліксимаб, адалімумаб, голімумаб), інгібіторам янус-кінази (тофацитиніб), метотрексату/сульфасалазину, а також призначають короткі індукційні курси системних кортикостероїдів.


При домінуванні симптомів ураження кишечника при НВК необхідно починати з уведення месалазину, інгібіторів янус-кінази (тофацитиніб), топічних кортикостероїдів (будесонід) або антиінтегринових моноклональних антитіл (ведолізумаб — Ентивіо®). Метааналіз даних показав вищу частоту клінічної ремісії та загоєння слизової оболонки при лікуванні пацієнтів з НВК ведолізумабом порівняно з інгібіторами фактора некрозу пухлини (D. Faleck et al., 2018). Нещодавно опубліковані результати першого прямого порівняння використання МІБП у пацієнтів з виразковим колітом (S. Schreiber et al., 2019) також доводять більшу ефективність ведолізумабу порівняно з адалімумабом.

В Україні зареєстрований оригінальний селективний кишковий імуносупресивний біологічний препарат для внутрішньовенного застосування з діючою речовиною ведолізумаб під торговою маркою Ентивіо® (Entyvio) від біофармацевтичної компанії Takeda Pharmaceutical Company Limited. Лікарський засіб є гуманізованим моноклональним антитілом, яке специфічно зв'язується з трансмембранним рецептором інтегринів- $\alpha 4\beta 7$, що експресується переважно на лімфоцитах пам'яті класу Т-хелперів. Зв'язуючись з інтегрином- $\alpha 4\beta 7$ лейкоцитів, ведолізумаб блокує його активацію та адгезію до ліганда слизової оболонки кишечника MAdCAM-1, що перешкоджає міграції Т-лімфоцитів у тканини шлунково-кишкового тракту (L. Peyrin-Biroulet et al., 2008). Тому Ентивіо® ще називають інгібітором міграції лімфоцитів. Це призводить до зменшення кількості імунних клітин, необхідних для розвитку запалення, характерного для НВК та ХК. Селективність дії Ентивіо® (лише в кишечнику) дозволяє досягти сприятливого профілю безпеки, меншої частоти побічних ефектів, пов'язаних з імуносупресією.

Згідно з даними систематичних оглядів і метааналізів популяційних досліджень, використання біологічної терапії у пацієнтів із ЗЗК дозволило достовірно знизити частоту оперативних втручань (A.D. Frolkis et al., 2013). Є переконливі дані, що застосування моноклональних антитіл на ранніх стадіях хвороби може бути високоефективним і сприяти настанню клінічної ремісії в певній кількості пацієнтів.

Підготувала **Вікторія Бандалетова**

UA/EYV/1219/0038



Життя
змінлося,
забдяки
ЕНТИВІО®



Неспецифічний виразковий коліт та хвороба Крона:

Перший препарат для біологічної
терапії, що селективно блокує
запалення в кишечнику^{1,2}

Торговельна назва: Ентивіо®. Діюча речовина: ведолізумаб — 300 мг. Лікарська форма: Порошок для концентрату для розчину для інфузій. Фармакотерапевтична група. Селективні імуносупресанти. Код АТХ L04A A33. Показання. Лікування активного перебігу неспецифічного виразкового коліту помірної та тяжкої форми у дорослих пацієнтів при відсутності адекватної відповіді, втраті відповіді або непереносимості стандартної терапії або антагоністів фактору некрозу пухлини альфа (ФНП- α). Лікування активного перебігу хвороби Крона помірної та тяжкої форми у дорослих пацієнтів при відсутності адекватної відповіді, втраті відповіді або непереносимості стандартної терапії або антагоністів фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- α). Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Активний перебіг тяжких інфекцій, таких як туберкульоз, сепсис, цитомегаловірус, лістеріоз та опортуністичні інфекції, зокрема прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ) (див. розділ «Особливості застосування»). Побічні реакції. Найбільш часті небажані реакції ($\geq 1/10$): назофарингіт, головний біль, артралгія. Часті небажані реакції ($\geq 1/100$, $< 1/10$): бронхіт, гастроентерит, інфекції верхніх дихальних шляхів, грип, синусит, фарингіт, парестезія, гіпертензія,

орофарингеальний біль, закладеність носа, кашель, аноректальний абсцес, анальна тріщина, нудота, диспепсія, запор, здуття живота, метеоризм, геморої, висип, свербіж, екзема, еритема, нічна пітливість, акне, спазми м'язів, біль у спині, м'язова слабкість, втома, біль у кінцівках, гіпертермія. Особливості застосування. Ведолізумаб слід застосовувати у медичних установах, забезпечених обладнанням для надання невідкладної медичної допомоги у разі виникнення гострих реакцій гіперчутливості, включаючи анафілаксію. Фармакологічні властивості. Ведолізумаб є кишечно-селективним імуносупресивним біологічним препаратом. Ведолізумаб представляє собою гуманізовані моноклональні антитіла, які специфічно зв'язуються з інтегрином $\alpha 4\beta 7$, що експресується переважно на лімфоцитах класу Т-хелперів, які мають афінитет до тканин кишечника. Зв'язуючись з $\alpha 4\beta 7$ цих лімфоцитів, ведолізумаб інгібує їх адгезію до адгезивних молекул адресину слизової оболонки кишечника 1 (MAdCAM-1). Категорія відпуску. За рецептом. Р. П. №UA/15405/01/01. Виробник. Такеда Австрія ГмбХ, Австрія/Takeda Austria GmbH, Austria. Делфарм Новара С.р.л., Італія/Delpharm Novara S.r.l., Italy. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтич-

них працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09.

1. Feagan B. Safety and Positioning of Vedolizumab in Patients With Inflammatory Bowel Disease // Gastroenterology & Hepatology – 2018. – Vol 14(4). – P. 244 - 246. 2. Shahidi N. et al. The role of vedolizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease and ulcerative colitis // Therapeutic advances in gastroenterology – 2016 – Vol. 9(3). – P. 330-338..

ТОВ «Такеда Україна»:

03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11,
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929,
www.takeda.ua