

А.О. ГОЛОВЕНКО<sup>1</sup>, О.В. ГОЛОВЕНКО<sup>2</sup><sup>1</sup> ООО «Глобал Медикал Систем», Москва<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Минздрава России, Москва

# ВЕДОЛИЗУМАБ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА: КОМУ И КАК?

Статья посвящена применению ведолизумаба – селективного ингибитора  $\alpha 4\beta 7$ -интегринов – в лечении воспалительных заболеваний кишечника (язвенного колита и болезни Крона). Приведены результаты клинических испытаний препарата и опыт применения ведолизумаба в реальной клинической практике. Предоставлены последние доступные сведения о профиле безопасности лекарственного средства. Рассмотрены практические аспекты терапии, такие как определение показаний к лечению, тактика при потере ответа, необходимость комбинации ведолизумаба с иммуносупрессорами, применение препарата у особых категорий пациентов.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, терапия, ведолизумаб, иммуносупрессанты.

A.O. GOLOVENKO<sup>1</sup>, O.V. GOLOVENKO<sup>2</sup><sup>1</sup> Global Medical System LLC, Moscow<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuing Medical Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

## VEDOLIZUMAB IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES: WHOM AND HOW?

The article is devoted to the use of vedolizumab, an  $\alpha 4\beta 7$  integrin antagonist, in the treatment of inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis and Crohn's disease). It presents the results of clinical trials of the drug and the experience of using vedolizumab in actual clinical practice. The latest available information about the drug's safety profile is provided. The authors considered the practical aspects of therapy, such as determining the indications for treatment, tactics in loss of response, the need for a combination of vedolizumab with immunosuppressors, and the use of the drug in specific categories of patients.

**Keywords:** inflammatory bowel disease, therapy, vedolizumab, immunosuppressants.

## ВВЕДЕНИЕ

Арсенал препаратов для лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) значительно расширился в последние годы. На протяжении почти десяти лет единственной альтернативой неселективному воздействию на иммунную систему при помощи кортикостероидов и иммуносупрессоров оставались анти-ФНО-препараты. Однако долгосрочное их применение оказалось ограничено проблемой «потери ответа» на лечение [1], оппортунистическими инфекциями [2], такими как туберкулез, парадоксальными иммунными реакциями [3] (псориазоподобными поражением кожи, увеитом и др.), а также демиелинизирующими заболеваниями [4].

Принципиально новым классом препаратов для лечения среднетяжелой и тяжелой формы язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) стали антиинтегриновые препараты, включая зарегистрированный в России ведолизумаб. Данный препарат рекомендован для терапии ВЗК такими авторитетными профессиональными сообществами, как Европейское общество язвенного колита и болезни Крона (ЕССО), Американская коллегия гастроэнтерологов (АСГ) и Российская гастроэнтерологическая ассоциация [5–8]. Настоящая статья призвана представить актуальные данные об эффективности и безопасности препарата, а также осветить практические аспекты применения ведолизумаба у пациентов с ЯК и БК.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ВЕДОЛИЗУМАБА

Ведолизумаб является полностью гуманизированным моноклональным антителом класса IgG-1, селективно подавляющим взаимодействие между  $\alpha 4\beta 7$ -интегринами, расположенными на мембране лимфоцитов, и адрессинами слизистой оболочки 1 типа (MAdCAM-1). Возможность взаимодействия эндотелия кишечных сосудов с интегринными, состоящими из  $\alpha 4$  и  $\beta 7$ , является одним из ключевых факторов, определяющих кишечный рекрутинг лимфоцитов, поскольку молекула MAdCAM-1 встречается практически исключительно в сосудах кишечника. Селективное ингибирование  $\alpha 4\beta 7$  позволяет избежать системного воздействия препарата.

Проблема неселективного действия антиинтегриновой терапии появилась при использовании натализумаба – другого биологического препарата для лечения ВЗК, способного блокировать также и  $\beta 1$ -субъединицу интегринов. Присутствие в центральной нервной системе лигандов  $\beta 1$ -субъединицы обуславливает редкое фатальное заболевание, ассоциированное с применением натализумаба, – прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию [9], связанную с реактивацией JC-вируса [10]. Зарегистрированные случаи этой патологии привели к временному отзыву разрешения на применение натализумаба в США.

В отличие от натализумаба, ведолизумаб обладает селективным действием исключительно на миграцию лимфоцитов из сосудов кишечника в слизистую оболочку.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ В КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ

Ведолизумаб был одобрен Европейским агентством лекарственных препаратов (EMA) и Управлением по контролю продуктов и лекарственных средств (FDA USA) для лечения ВЗК по результатам исследований III фазы – GEMINI [11–13]. В рамках исследования GEMINI-1 терапия назначалась пациентам со среднетяжелым ЯК, у которых кортикостероиды, иммуносупрессоры или анти-ФНО-препараты оказались неэффективны или вызвали неприемлемые побочные эффекты. Исследование включило группу 374 пациентов, рандомизированных для получения двух инфузий препарата или плацебо, а также «насыщающую» когорту больных (521 человек), получавшую немаскированный ведолизумаб. Насыщающая когорта была необходима для получения адекватного объема выборки на этапе поддерживающего лечения. Первичная конечная точка исследования была достигнута: в группе ведолизумаба значительно больше пациентов испытали клиническое улучшение к 6-й неделе, чем в группе плацебо (47,1% против 25,5%). Эффективность препарата подтверждалась и дальнейшим наблюдением: клиническая ремиссия к 52-й неделе гораздо чаще отмечалась среди получавших ведолизумаб каждые 4 или каждые 8 недель (44,8 и 41,8% против 15,9 в группе плацебо).

Схожее по дизайну исследование GEMINI-2, включившее 1 115 участников, которые также распределялись между подгруппами двойного слепого и открытого лечения. Ведолизумаб значительно превосходил плацебо по частоте клинической ремиссии к неделе 6 у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БК (14,5% против 6,8%). Следует отметить, что кроме клинической активности обязательным критерием включения являлось и объективное подтверждение воспаления на основании уровня С-реактивного белка, фекального кальпротектина или результатов эндоскопии. Пациенты, ответившие на индукционный курс лечения, были рандомизированы для инфузий каждые 4 или 8 недель. Как и в случае лечения ЯК, пациенты с БК значительно чаще достигали ремиссии к неделе 52 при использовании препарата (36,4 и 39,0%), чем при применении плацебо (21,6%).

Аналогичные результаты были получены в ходе рандомизированного исследования GEMINI-3, оценивавшего эффективность ведолизумаба исключительно у пациентов с неэффективностью анти-ФНО-препаратов. Следует заметить, что исходно выбранная основная конечная точка исследования – клиническая ремиссия к неделе 6 – достигнута не была (частота ремиссии при использовании ведолизумаба значимо не отличалась от таковой в группе плацебо: 15,5% против 12,1%). Однако при анализе ремиссии на неделе 10 различия между группами становились ощутимыми (26,6% против 12,1%), что позволяет предположить накопление эффекта на терапию в подгруппе пациентов с неэффективностью анти-ФНО-препаратов, представляющих собой в целом сложную для лечения категорию больных ВЗК. Так или иначе, метаанализ данных из рандомизированных

исследований ведолизумаба II и III фазы при активной БК продемонстрировал значительное превосходство препарата над плацебо [14].

Значительная доля участников регистрационных исследований ведолизумаба продолжили получать терапию в рамках открытого исследования долгосрочной безопасности препарата, которое также включало оценку долгосрочной эффективности. Предварительный анализ этого испытания (GEMINI-LTS) был опубликован в конце 2017 г. [15, 16] и включил 532 пациента с ЯК и 1297 – с БК. Результаты позволяют судить о долгосрочной эффективности ведолизумаба: 88 и 96% пациентов с ЯК, ответивших на первые две инфузии инфликсимаба в исследовании GEMINI-1, оставались в ремиссии к неделе 104 и 152 соответственно. Соответствующий показатель для пациентов с БК, которым удалось индуцировать ремиссию в GEMINI 2, составил 83 и 89% к 104-й и 152-й неделям. Ретроспективный анализ эндоскопической активности пациентов в GEMINI-LTS на протяжении 3,2 лет [17] свидетельствует о 50%-ной частоте эндоскопической ремиссии при ЯК и 29%-ной при БК на фоне терапии ведолизумабом. Гистологической ремиссии при ЯК и БК удалось добиться, соответственно, у 32,4 и 20,8% пациентов.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

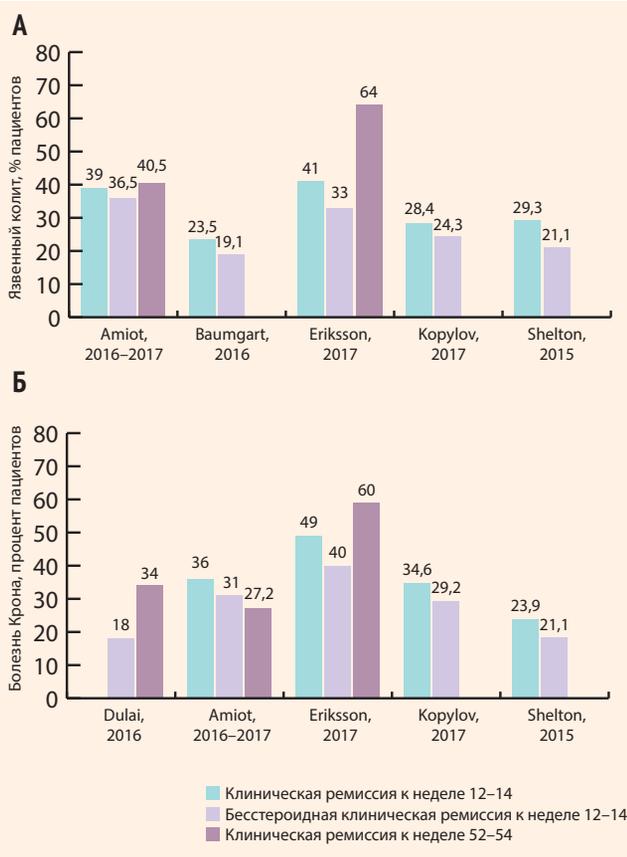
Хорошо известно, что выборка пациентов в контролируемых испытаниях не всегда отражает реальную популяцию больных, нуждающихся в лечении. Так, исторически в испытания биологических препаратов не включаются лица со стриктурирующими или пенетрирующими осложнениями БК, получающие высокие дозы кортикостероидов, имеющие множественные сопутствующие заболевания или получавшие в прошлом отдельные антицитотоксические препараты. В 2012 г. был проведен ретроспективный анализ лечения 206 пациентов с ВЗК в специализированной клинике США [18]. Исходя из критериев включения в контролируемые испытания, одобренные FDA USA, только 31,1% из наблюдавшихся пациентов могли быть включены в испытания биологических препаратов. При этом на практике 49,4% пациентов, которые не смогли бы участвовать в контролируемом исследовании, в действительности имели показания к биологической терапии и получили в итоге анти-ФНО-препараты и ведолизумаб. Частота ответа на лечение в этой когорте больных была значительно ( $p = 0,03$ ) ниже, чем среди участников рандомизированных испытаний: 60% против 89%. Эти данные диктуют необходимость критического подхода к результатам регистрационных исследований и заставляют обратиться к опыту использования ведолизумаба в реальной клинической практике.

На текущий момент опубликованы 11 работ, оценивавших ведолизумаб в повседневном лечении больных ВЗК. Наиболее масштабным следует считать исследование французской рабочей группы GETAID [19, 20], включившее 294 пациента со среднетяжелым и тяжелым ВЗК,

которых наблюдали не менее 54 недель. В краткосрочном периоде (неделя 6) клинической ремиссии удалось добиться у 32% больных ЯК и 31% пациентов с БК, а бесстероидная клиническая ремиссия после индукционного курса (неделя 14) развивалась у 36 и 31% пациентов соответственно. К исходу наблюдения (неделя 54) достигнуть бесстероидной ремиссии удалось у 40,5% при ЯК и у 27,2% при БК. Эндоскопическую ремиссию (заживление слизистой оболочки) удалось оценить не у всех пациентов, однако частота ее к концу первого года применения ведолизумаба составляла 54,8% при ЯК и 29,8% при БК. Значительной части пациентов (54%) потребовалась оптимизация дозы препарата (сокращение интервалов между инфузиями до 4 недель), позволившая вновь индуцировать ремиссию у 30% больных. Следует отметить, что в реальной практике применения ведолизумаба практически все пациенты ранее имели опыт применения биологических препаратов, и в 91% показанием к его назначению стала неэффективность двух анти-ФНО-препаратов.

В общей сложности имеющиеся исследования ведолизумаба в реальной практике включили 1918 пациентов (1170 с БК и 697 с ЯК). Показатели эффективности в этих исследованиях [21–30] не отличаются значительным образом от таковых в исследовании GETAID. Результаты

**Рисунок.** Эффективность ведолизумаба в реальной клинической практике по данным пяти исследований с наибольшими выборками пациентов (А – Язвенный колит, Б – Болезнь Крона)



применения ведолизумаба для индукции и поддержания ремиссии, в том числе эндоскопической, в пяти наиболее крупных исследованиях отражены на рисунке.

## БЕЗОПАСНОСТЬ ВЕДОЛИЗУМАБА

Ведолизумаб, в сравнении с большинством других препаратов для среднетяжелой и тяжелой формы ВЗК, обладает исключительно благоприятным профилем безопасности. Данные о нежелательных явлениях, отмечавшихся у более чем 2800 пациентов, получавших ведолизумаб в рамках рандомизированных испытаний, в 2017 г. были объединены и анализированы [31]. Терапия ведолизумабом не связана с повышением риска серьезных или оппортунистических инфекций, в связи с чем лишь менее 1% пациентов вынуждены были отказаться от лечения в связи с инфекционными заболеваниями. Наиболее частым побочным эффектом стали инфекции верхних дыхательных путей. Риск более серьезных инфекций повышала сопутствующая терапия кортикостероидами (ОР = 1,88) при БК или анти-ФНО-препаратами при ЯК (ОР = 1,99), кроме того, риск увеличивался у более молодых пациентов (ОР = 0,97). Следует отметить, что риск инфекций может быть сокращен в еще большей степени своевременной вакцинацией против вируса гриппа, пневмококка и других инфекционных агентов, как предписано Европейским консенсусом по оппортунистическим инфекциям при ВЗК [32].

На настоящий момент ни у одного из пациентов, получавших ведолизумаб, не отмечалось развитие прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. В сравнении с натализумабом, терапия которым была связана с развитием более 500 случаев [33] этого смертельного заболевания, ведолизумаб, вероятно, обладает исключительно селективным действием на кишечник. Частота злокачественных заболеваний среди получавших ведолизумаб пациентов не превышает таковую в популяции других больных ВЗК. Хороший профиль безопасности ведолизумаба подтверждается и систематическим обзором данных из реальной клинической практики [34].

## КОМУ ПОКАЗАНА ТЕРАПИЯ?

Российские клинические рекомендации предписывают использовать ведолизумаб в первую очередь в качестве средства преодоления гормональной зависимости при БК и ЯК. Гормонозависимыми считаются пациенты, у которых при уменьшении дозы кортикостероидов или в течение 3 месяцев после их отмены возникает рецидив заболевания. Целью назначения ведолизумаба в таком случае является попытка избежать повторного применения системных стероидов, поскольку риск побочного гормонального действия зависит от накопленной дозы принимаемых стероидов [8, 35–36].

Кроме того, ведолизумаб может использоваться для индукции ремиссии среднетяжелых и тяжелых ВЗК и без подтвержденной гормональной зависимости. Потребность в индукции ремиссии ведолизумабом может возникнуть у

лиц с неэффективностью лечения или снижением эффективности терапии, а также при наличии непереносимости иммуносупрессоров. Ретроспективный анализ рандомизированных исследований [37] и применения ведолизумаба в реальной клинической практике [38] свидетельствует, что эффективность ведолизумаба не снижается с увеличением возраста больного.

С ограничениями в использовании ведолизумаба приходится сталкиваться при тяжелой атаке язвенного колита, характеризующейся молниеносным нарастанием риска жизнеопасных осложнений, таких как токсическая дилатация и перфорация толстой кишки. Действующие рекомендации [39] предписывают использовать в качестве терапии «спасения» исключительно анти-ФНО-препарат инфликсимаб, а также внутривенный иммуносупрессор циклоспорин.

## КАК ПРИМЕНЯТЬ ВЕДОЛИЗУМАБ?

### Схема введения

Ведолизумаб вводится в стандартной дозе 300 мг, вне зависимости от массы тела пациента. Дальнейшие внутривенные введения осуществляются через 2, 6 и 14 недель после первой инфузии. При успешной индукции ремиссии поддерживающие введения ведолизумаба необходимы каждые 8 недель, хотя у части пациентов возможно сокращение этого интервала до 4 недель для повышения эффективности терапии. Инфузионные реакции в ходе исследований отмечались менее чем у 5% пациентов и привели к прерыванию инфузии или введению неполной дозы препарата у менее чем 1% больных ВЗК. Иммуногенность препарата, исходя из низкой частоты формирования антител к ведолизумабу (около 4% в GEMINI-1/2) [11, 12], не представляет существенной угрозы для долгосрочного применения препарата.

### Когда следует ожидать эффекта от ведолизумаба?

В ходе исследования GEMINI-3 [15, 16] ведолизумаб применялся для лечения БК при неэффективности анти-ФНО-препаратов. К 6-й неделе различия между группой получавших ведолизумаб и плацебо были незначительными: клиническая ремиссия развилась у 15,2 и 12,1% пациентов соответственно. Однако к 10-й неделе доля участников с ремиссией на фоне терапии ведолизумабом стала значительно превосходить группу пациентов, получавших плацебо (26,6% против 12,1%). Недавно опубликованный ретроспективный анализ исследований GEMINI продемонстрировал улучшение симптомов уже после первой инфузии ведолизумаба (на 2-й неделе), с последующим нарастанием эффекта, особенно выраженное у биоинавтивных пациентов. [40].

### Можно ли использовать ведолизумаб как биологический препарат первой линии?

Эффективность ведолизумаба, значимо превышающая плацебо, у пациентов с ВЗК подтверждена в регистрационных исследованиях, проводившихся в смешанной популяции пациентов. Недавно опубликованы

результаты ретроспективного анализа эффективности ведолизумаба в популяции биоинавтивных пациентов и пациентов после терапии анти-ФНО-препаратов по данным исследований GEMINI. Выявлен более выраженный терапевтический эффект ведолизумаба у пациентов, ранее не получавших терапию анти-ФНО, чем у пациентов после неудачи анти-ФНО [41, 42]. Кроме того, недавно проведенное косвенное статическое сравнение ведолизумаба и анти-ФНО-препаратов в лечении ЯК выявило, что вероятность клинической и эндоскопической ремиссии к концу первого года лечения была выше при использовании ведолизумаба [43]. Действующие европейские рекомендации, за исключением случаев тяжелой атаки ЯК, не отдают предпочтение ни одному из биологических препаратов, используемых для преодоления гормональной зависимости или лечения среднетяжелого ЯК и БК. Тем не менее благоприятный профиль безопасности ведолизумаба, обусловленной кишечной селективностью действия, позволяет рассматривать препарат в качестве биологической терапии первой линии.

***Российские клинические рекомендации предписывают использовать ведолизумаб в первую очередь в качестве средства преодоления гормональной зависимости при БК и ЯК. Гормонозависимыми считаются пациенты, у которых при уменьшении дозы кортикостероидов или в течение 3 месяцев после их отмены возникает рецидив заболевания***

### Комбинировать ли ведолизумаб с иммуносупрессорами?

В исследованиях GEMINI-1 и GEMINI-2 сопутствующий прием иммуносупрессоров не способствовал повышению эффективности ведолизумаба. Хотя в отличие от анти-ФНО-препаратов [44] рандомизированные исследования, сравнивавшие бы монотерапию ведолизумабом с комбинированным лечением, пока не проводились, вывод об отсутствии обязательной необходимости подключения иммуносупрессоров можно сделать исходя из нескольких опубликованных исследований применения препарата в реальной клинической практике [45]. Вероятным объяснением служит низкая в сравнении с анти-ФНО-препаратами иммуногенность ведолизумаба.

### Возможна ли оптимизация дозы ведолизумаба?

Посвященный этому вопросу систематический обзор 2018 г. [46] подтверждает характерный для всех биологических препаратов риск «потери ответа» на терапию ведолизумабом. Вероятность его составляет 47,9 человек на 100 пациентов-лет (95% ДИ: 26,3–87,0%) при БК и 39,8 на 100 пациентов-лет (95% ДИ: 35,0–45,3%) при ЯК. Оптимизация дозы, а именно сокращение интервалов между введениями поддерживающей дозы препарата с 8 до 4 недель, позволяет вновь добиться ремиссии заболевания у 53,8% пациентов (95% ДИ: 21,8–82,9%). Тем не менее следует отметить, что 88 и 96% пациентов с ЯК, ответивших на первые две инфузии инфликсимаба в

исследовании GEMINI-1 и продолживших поддерживающую терапию каждые 4 или 8 недель, оставались в ремиссии к неделе 104 и 152 соответственно. Соответствующий показатель для пациентов с БК, которым удалось индуцировать ремиссию в GEMINI 2, составил 83 и 89% к 104-й и 152-й неделям [15, 16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление новых препаратов для лечения осложненных форм ВЗК заставляет специалистов стратифицировать пациентов для индивидуального определения наиболее безопасного и эффективного вида лечения. Будущие исследования, в первую очередь прямые срав-

нительные испытания ведолизумаба и других биологических препаратов, позволят составить алгоритм выбора того или иного терапевтического средства.

Исходя из опубликованных к настоящему моменту исследований, ведолизумаб не уступает в эффективности классическим биологическим препаратам для лечения ВЗК. В то же время кишечно-селективное действие ведолизумаба и связанный с ним благоприятный профиль безопасности препарата позволяют рассматривать препарат в качестве биологической терапии первой линии у пациентов с ВЗК.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Allez M, Karmiris K, Louis E, Van Assche G, Ben-Horin S, Klein A et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis*, 2010, 4(4): 355-66.
- Pereira R, Faria R, Lago P, Torres T. Infection and Malignancy Risk in Patients Treated with TNF Inhibitors for Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Curr Drug Saf*, 2017, 12(3): 162-170.
- Pérez-De-Lis M, Retamozo S, Flores-Chávez A, Kostov B, Perez-Alvarez R, Brito-Zerón P et al. Autoimmune diseases induced by biological agents. A review of 12,731 cases (BIOGEAS Registry). *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(11): 1255-1271.
- Katsanos AH, Katsanos KH. Inflammatory bowel disease and demyelination: more than just a coincidence? *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10(3): 363-73.
- Harbord M, Eliakim K, Bettenworth B, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(7): 769-784.
- Gomollón F, Dignass A, Anness V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay J et al. Third European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(7): 3-25.
- Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(4): 481-517.
- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология*, 2017, 2(60): 7-29/ Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, Belousova EA, Shifrin OS, Abdulganieva DI, et al. The Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologiya*, 2017, 2 (60): 7-29.
- Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med*, 2005, 353: 375-381.
- Chen Y, Bord E, Tompkins T, Miller J, Tan CS, Kinkel RP et al. Asymptomatic reactivation of JC virus in patients treated with natalizumab. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1067-1074.
- Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 2013, 369: 699-710.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2013, 369: 711-721.
- Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*, 2014, 147: 618-627.
- Wang MC, Zhang LY, Han W, Shao Y, Chen M, Ni R et al. PRISMA—efficacy and safety of vedolizumab for inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(28): e326.
- Loftus EV, Colombel JF, Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Sands BE et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*, 2017, 1, 11(4): 400-411.
- Vermeire S, Loftus EV, Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*, 2017, 1, 11(4): 412-424.
- Noman M, Ferrante M, Bisschops R, De Hertogh G, Van den Broeck K, Rans K et al. Vedolizumab Induces Long-term Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*, 2017, 1, 11(9): 1085-1089.
- Ha C, Ullman TA, Siegel CA, Kornbluth A. Patients enrolled in randomized controlled trials do not represent the inflammatory bowel disease patient population. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(9): 1002-1007.
- Amiot A, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X et al. Observatory on Efficacy and of Vedolizumab in Patients With Inflammatory Bowel Disease Study Group; Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(11): 1593-1601.
- Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X et al. OBSERV-IBD study group and the GETAID. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46(3): 310-321.
- Eriksson C, Marsal J, Bergemalm D, Vigren L, Björk J, Eberhardson M et al. Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand J Gastroenterol*, 2017, 52(6-7): 722-729.
- Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A, Stallmach A, Schreiber S. Vedolizumab Germany Consortium. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice—a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(10): 1090-1102.
- Dulai PS, Singh S, Jiang X, Peerani F, Narula N, Chaudrey K et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(8): 1147-55.
- Kopylov U, Ron Y, Avni-Biron I, Koslowsky B, Waterman M, Daher S et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab for Induction of Remission in Inflammatory Bowel Disease—the Israeli Real-World Experience. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(3): 404-408.
- Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, Lucci M, Khalili H, Nguyen DD. Efficacy of Vedolizumab as Induction Therapy in Refractory IBD Patients: A Multicenter Cohort. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(12): 2879-85.
- Macaluso FS, Orlando R, Fries W, Scolaro M, Magnano A, Pluchino D et al. The real-world effectiveness of vedolizumab on intestinal and articular outcomes in inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(7): 675-681.
- Allegretti JR, Barnes EL, Stevens B, Storm M, Ananthakrishnan A, Yajnik V et al. Predictors of Clinical Response and Remission at 1 Year Among a Multicenter Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Vedolizumab. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(6): 1590-1596.
- Stallmach A, Langbein C, Atreya R, Bruns T, Dignass A, Ende K et al. Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease — a prospective multicenter observational study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(11-12): 1199-1212.
- Vivio EE, Kanuri N, Gilbertsen JJ, Monroe K, Dey N, Chen CH et al. Vedolizumab Effectiveness and Safety Over the First Year of Use in an IBD Clinical Practice. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(4): 402-409.
- Samaan MA, Pavlidis P, Johnston E, Warner B, Digby-Bell J, Koumoutsos I et al. Vedolizumab:

early experience and medium-term outcomes from two UK tertiary IBD centres. *Frontline Gastroenterol*, 2017, 8(3): 196-202.

31. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*, 2017, 66(5): 839-851.
32. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(6): 443-68.
33. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, Richman S, Pace A, Lee S et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*, 2014, 76(6): 802-12.
34. Bye WA, Jairath V, Travis SPL. Systematic review: the safety of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46(1): 3-15.
35. Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol*, 2001, 33(4): 289-94.
36. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и соавт. Клиническая рекомендация Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита.

*Колопроктология*, 2017, 1(59): 6-30./ Ivashkin VT, Shelygin YuA, Abdulganieva DI, et al. The Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia clinical guidelines for diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologiya*, 2017, 1(59): 6-30.

37. Yajnik V, Khan N, Dubinsky M, Axler J, James A, Abhyankar B et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age. *Adv Ther*, 2017, 34: 542-59.
38. Navaneethan U, Edminister T, Zhu X, Kommaraju K, Glover S. Vedolizumab Is Safe and Effective in Elderly Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23: E17.
39. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohn's Colitis*, 2017, 11(7): 769-784.
40. Feagan B, Lasch K, Lissos T, Cao C, Wojtowicz A et al. Rapid response to vedolizumab therapy in biologic-naïve patients with inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol*, 2018; doi: org/10.1016/j.cgh.2018.05.026 .
41. Feagan B, Rubin D, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S et al. Efficacy of vedolizumab induction and maintenance therapy in

patients with ulcerative colitis, regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonists. *J Clin Gastroenterol*, 2017;15: 229-239.

42. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naive to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy. *Inflam Bowel Dis*, 2017; 23: 97-106
43. Faleck D, Shashi P, Meserve J, Rahal M, Kadire S, Tran G, et al. Comparative effectiveness of vedolizumab and TNF-antagonist therapy in ulcerative colitis: a multicentre consortium propensity score-matched analysis. *J Crohn's Colitis*, 2018, 12: S019.
44. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2010, 15;362(15): 1383-95.
45. Gouynou C, Peyrin-Biroulet L. Letter: addition of methotrexate neither restores clinical response nor improves the pharmacokinetic profile of vedolizumab-treated patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46: 1019-1020.
46. Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S, Gonzalez-Lorenzo M et al. Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Intensification to Restore Response in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis: a Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, Jun 20.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Головенко Алексей Олегович** – к.м.н., гастроэнтеролог ООО «Глобал Медикал Систем», Москва

**Головенко Олег Владимирович** – д.м.н., профессор кафедры ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва

**www.remedium-journal.ru**

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

105082,  
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425  
факс: 8 495 780 3426  
remedium@remedium.ru