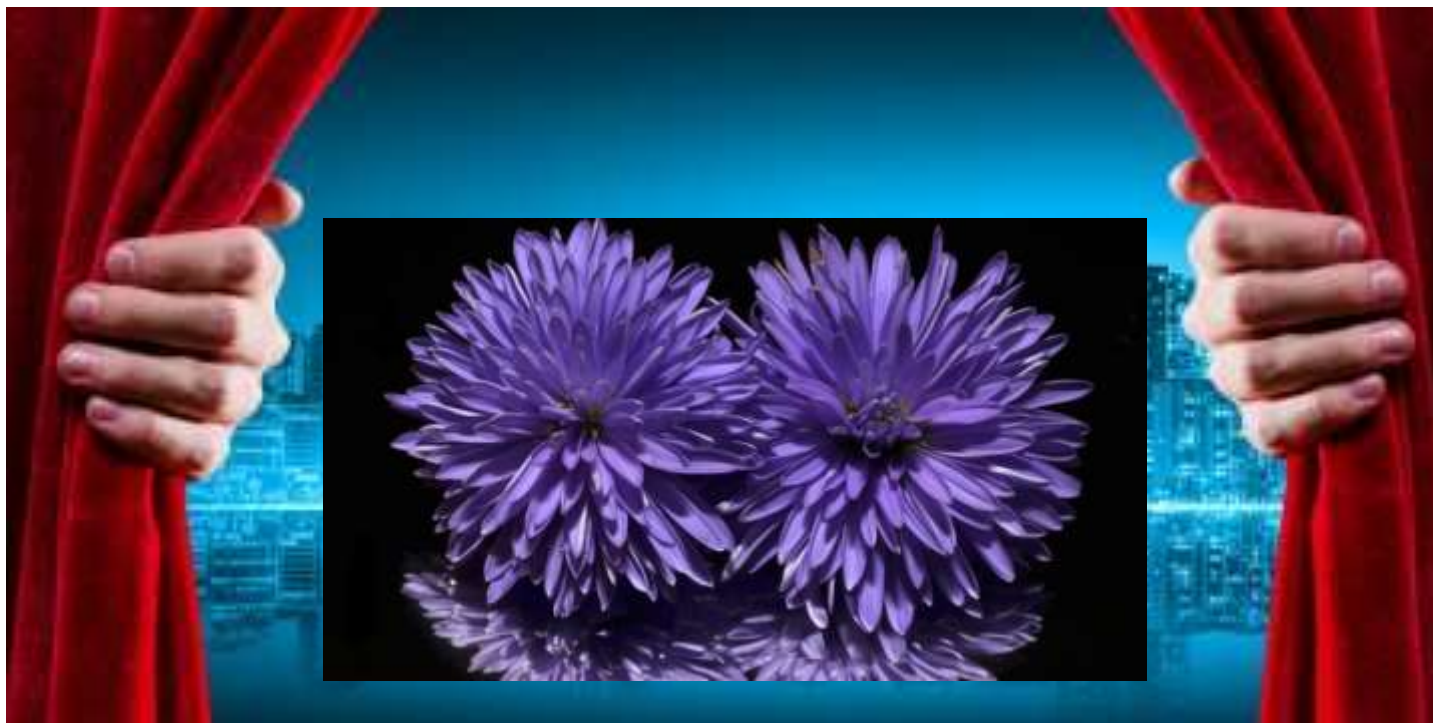


Новые возможности биологической терапии в лечении пациентов с ВЗК

Кизова Е. А., главный гастроэнтеролог г. Н. Новгород,
ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №13»



RU/VED/1118/0007

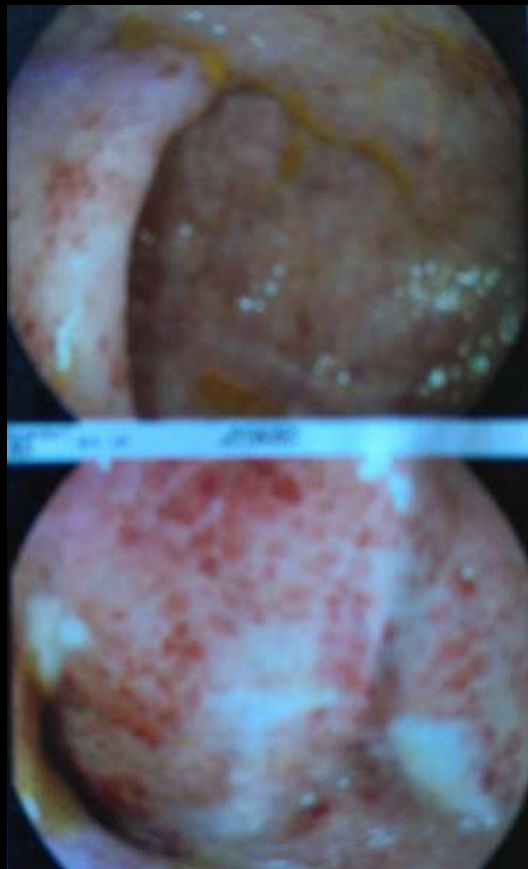
Только для специалистов здравоохранения
Материал подготовлен при поддержке компании
Такеда

Больная С., 32 лет.



- Госпитализация в ГЭО 21.06.2018.
- Жалобы: боли в животе, лихорадка до 39°C, кашицеобразный и жидкий стул 6-10 раз в сутки со значительной примесью крови, многочисленные тенезмы, потеря веса (вес – 40 кг, ИМТ-16,02 кг/м²), слабость.
- Ан. заболевания: Больна с мая 2018. Со 02.06.по11.06.18 находилась на лечении в инфекционной больнице по поводу сальмонеллеза, энтероколитического варианта, средней тяжести (в посеве кала – *Salm.enteritidis*), была выписана с выздоровлением (в контрольных анализах кала сальмонеллы не выделены). После выписки – учащение стула, тенезмов, нарастание астенического синдрома, лихорадки, увеличение примеси крови в кале, потеря веса.
- В объективном статусе: При осмотре состояние средней тяжести. Астенизирована. Кожные покровы бледные. ЧСС-104 в мин. АД-100/60 мм рт ст. Язык густо обложен белым налетом. Живот напряжен и болезнен во всех отделах. Печень не увеличена. Отеков нет.

ФКС 13.06.2018.: Осмотр – до средней трети сигмовидной кишки. Слизистая оболочка во всех осмотренных отделах толстой кишки гиперемированная, ровная, тускловатая, отечная. Сосудистый рисунок отсутствует. В нижней трети прямой кишки **множественные точечные эрозии** под белым фибрином.. На стенках белесоватая слизь. Сплошь множественные бурые петехии. Встречаются единичные белые гранулы (микроабсцессы). Контактная кровоточивость слизистой осмотренных отделов толстой кишки умеренно выражена. Заключение: Язвенный колит, умеренной (2 степени) активности.



В биоптатах фрагменты слизистой сигмовидной и прямой кишки. Поверхностный эпителий уплощен, истончен, с рыхлой базальной мембраной. Множественные острые эрозии с клеточным детритом на поверхности, нитями фибрина. Крипты укрупнены, расположены местами неравномерно, с повышенной митотической активностью выстилающего их эпителия. В собственной пластинке слизистой выраженная диффузная воспалительная инфильтрация, состоящая из лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов, большим количеством, нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов, с распространением на эпителий и просветы крипт с развитием криптитов, очаговые поверхностные кровоизлияния. Закл.: Морфологическая картина язвенного колита (проктосигмоидита) выраженной степени активности.

Обследование

Анализ крови	22.06.18
Нв (г/л)	105
Лейк. (10*9/л)	8,4
Нейтр. (%)	82,7
СОЭ (мм/ч)	38
СРБ(мг/дл)	328,8
Общ.белок (г/л)	
альб.(г/л)	23,8
Креатинин (мкмоль/л)	43,7
Сыв.железо (мкмоль/л)	6,0
Ферритин (мг/мл)	
Кальций (ммоль/л)	1,91
Кадий (ммоль/д)	4,2
АлАТ (Ед/л)	34,0
Сахар (ммоль/л)	4,8

Анализ мочи от 22.06.2018: кетоновые тела+++, белок – 30 мг/дл, р. – сл.кисл., уд.вес – 1025, лейкоц. – 1-2 в п/з, эр. – нет.

Альфа-амилаза мочи 26.06.2018: 380 Ед/л

Ан.крови 22.06.2018.:

- Антитела класса М к цитомегаловирусу – 0,47
- Антитела класса G к цитомегаловирусу > 250 U/ml
- Антитела класса М к вирусу простого герпеса 1,2 типа – отр.
- Антитела класса G к к вирусу простого герпеса 1,2 типа – положит.
- Кровь на стерильность: микрофлоры не выделено.

- Копроскопия 22.06.2018: лейкоц. – большое кол-во, эр. – значит.кол-во.
- Исследование кала на токсины Cl. Difficile 25.06.: токсин А – отр., токсин В – положит.

Соскоб с языка на грибы : обнаружены мицелий и споры грибка.

- Тяжелая атака язвенного колита требует внутривенной терапии ГКС в дозе, эквивалентной преднизолону 75 мг в/в в течение 7 дней. Возможно также в/в введение гидрокортизона (сукцината или гемисукцината) в дозе 300 мг в сутки.
- Дополнительно можно назначить местную терапию клизмами с месалазином 2-4 г в сутки или суспензией гидрокортизона-ацетата с лидокаином 125-250 мг x 1 раз в сутки в виде клизм или ректального капельного введения;
- Инфузионная терапия: регидратация, коррекция белково-электролитных нарушений (гипокалиемия и гипомagneмиемия повышают риск токсической дилатации ободочной кишки);
- Коррекция анемии: гемотрансфузии (эритромаcса) при анемии ниже 80 г/л, далее – терапия препаратами железа парентерально (железа(III)гидрооксид сахарозный комплекс, железа(III)гидроксид декстрана, железо карбоксимальтозат)
- Подключение дополнительного энтерального(зондового) питания у истощенных пациентов. Полностью парентеральное питание и/или временное ограничение приема пищи внутри нецелесообразно

Лечение

- Преднизолон 90 мг /сут. в/в кап.
- Ванкомицин 0,25 х 4 раза в день
- Метронидазол 100,0 х 2 раза в день в/в кап.
- Железа карбоксимальтозат 1000 мг в/в кап.
- Солевые растворы, альбумин в/в кап.
- Флюконазол 100 мг/сут.

Ан. крови	22.06	27.06	02.07.
Нв (г/л)	105	90	91
Лейк. (10*9/л)	8,4	14,4	8,6
Нейтр. (%)	82,7		74,0
СОЭ (мм/ч)	38	52	33
СРБ(мг/дл)	328,8	206,84	219,13
Общ.белок (г/л)		56,3	
альб.(г/л)	23,8	28,4	25,9
Креатинин (мкмоль/л)	43,7	45,0	40,3
Сыв.железо (мкмоль/л)	6,0	1,4	6,1
Кальций (ммоль/л)	1,91		
Калий (ммоль/д)	4,2	2,4	3,9

RRS 02.07.: В прямой кишке на слизистой сосудистый рисунок нечеткий, имеются очаги гиперемии. В нижней трети сигмы сосудистый рисунок стерт, на ней имеются множественные глубокие круглые и округлые язвы диаметром от 3 до 12 мм. На стенках местами кровь. Закл.: Признаки болезни Крона язвенной формы с поражением нижней трети сигмы.



Из личного архива автора

- Патолого-анатомическое исследование биопсийного материала 05.07.18.: Биоптаты получены на уровне собственной и мышечной пластинки слизистой оболочки из области эрозивно-язвенных дефектов. Покровный эпителий сохранен в виде прерывистых участков, уплощен, истончен, с рыхлой базальной мембраной, инфильтрирован сегментоядерными лейкоцитами. Собственная пластинка слизистой оболочки фиброзирована, диффузно инфильтрирована полиморфно-ядерными лейкоцитами с примесью клеток лимфоплазмочитарного ряда. Крипты интраэпителиально содержат лимфоциты с зоной лизиса и полиморфноядерные лейкоциты. В просвете крипт – скопления нейтрофильных гранулоцитов (криптабсцессы). **Воспалительная инфильтрация выраженная. Распространяется на всю толщу биоптата.** Закл.: Эрозивно-язвенный сигмоидит.
- ФГДС 02.07.18.: Застойная дуоденопатия.
- УЗИ ОБП 03.07.18.: Деформация желчного пузыря. Нефроптоз I степени с обеих сторон.

Диагноз

- Болезнь Крона толстой кишки, просветная форма, острое течение, тяжелая атака.
- Инфекция *Cl. Difficile*.
- Анемия средней степени тяжести.
- Орофарингеальный кандидоз.
- Вторичная аменорея.



4.1.8 Тяжёлая атака БК (любая локализация).

При первой атаке лечение следует начинать с системных ГКС (УДД1а, УУР А) в комбинации с иммуносупрессорами (АЗА (2-2,5 мг/кг), 6-МП (1,5 мг/кг, а при непереносимости тиопуринов – метотрексат 25 мг/нед. п/к или в/м) или без них (УДД 1а, УУР А). Внутривенно вводят ГКС (преднизолон 75 мг/сут. или метилпреднизолон 60 мг/сут.) в течение 7-10 дней с последующим переходом на пероральный прием ГКС.

При отсутствии эффекта от ГКС, развитии стероидорезистентности, стероидозависимости или при неэффективности иммуносупрессоров (рецидив через 3-6 месяцев после отмены системных ГКС на фоне тиопуринов) **показаны биологические препараты разных групп (анти-ФНО: инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол или анти-интегриновые антитела: ведолизумаб).**

Антибактериальная терапия (УДД 5, УУР D):

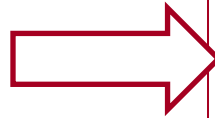
- о 1 линия - метронидазол 1,5 г/сутки + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) в/в 10-14 дней;
- о 2 линия - цефалоспорины в/в 7-10 дней;
- о 3 линия - рифаксимин в дозе 800-1200 мг в течение 14 дней.

Данные, полученные при проведении систематических обзоров и мета-анализов диктуют необходимость дальнейших исследований для оценки целесообразности применения антибиотиков в лечении БК .

- Инфузионная терапия: регидратация, коррекция белково-электролитных нарушений.
- Коррекция анемии: гемотрансфузии (эритромаасса) при анемии ниже 80 г/л, далее – терапия препаратами железа парентерально (железа(III) гидроксид сахарозный комплекс, железа(III) гидроксид декстрана, железо карбоксимальтозат).
- Энтеральное питание (зондовое) у истощённых пациентов.

Лечение

- Инфликсимаб 200 мг в/в кап. (0-я, 2-я, 6-я недели, далее каждые 8 нед.)
- Азатиоприн 100 мг/сут.
- Ванкомицин 0,25 x 4 раза в день
- Железа карбоксимальтозат 1000 мг в/в кап.
- Зам. плазма в/в кап.
- Солевые растворы в/в кап.
- Флюконазол 100 мг/сут.
- Питательная смесь для энтерального применения



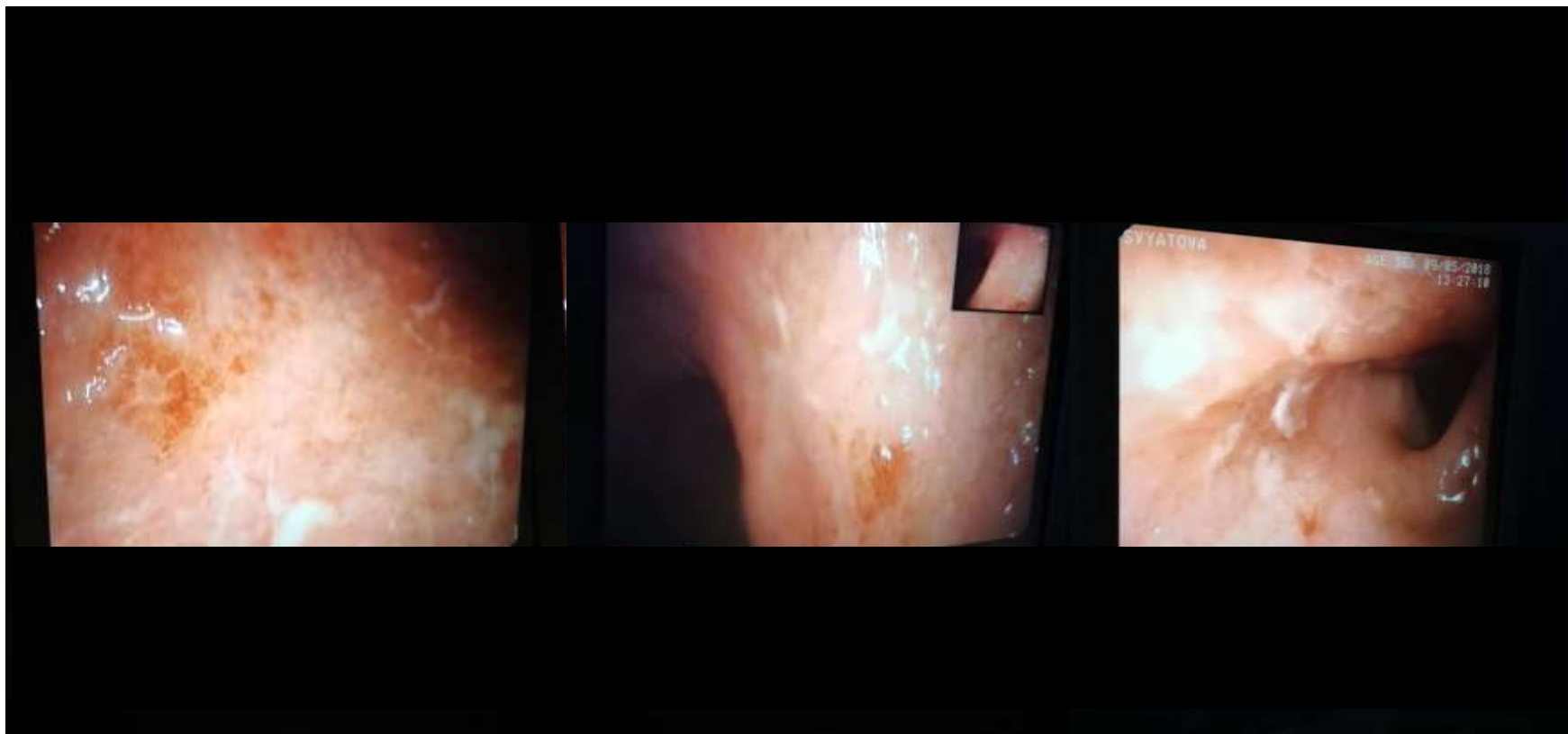
- Уменьшилась слабость
- Улучшился аппетит
- Не лихорадит
- Ликвидировались боли в животе
- Стул 2-3 раза в день, кашицеобразный, без примеси крови

Обследование

Ан.крови	22.06	27.06	02.07.	06.07	16.07.	24.07.	21.08.	29.08	16.10.
Нв (г/л)	105	90	91	81	81	81		104	120
Лейк. (10*9/л)	8,4	14,4	8,6	8,0	6,6	5,3		7,0	9,4
Нейтр. (%)	82,7		74,0	79,1	67,8	42,7			68,5
СОЭ (мм/ч)	38	52	33	55	58	58	34	20	17
СРБ(мг/дл)	328,8	206,84	219,13	111,7	58,2	53,44	10,98	6,09	4,8
Общ.белок (г/л)		56,3		47,3	52,9				65,8
альб.(г/л)	23,8	28,4	25,9	27,5	32,9				43,0
Креатинин (мкмоль/л)	43,7	45,0	40,3	37,3	41,3				46,8
Сыв.железо (мкмоль/л)	6,0	1,4	6,1	8,0	2,2	15,4		11,4	4,9
Ферритин (мг/мл)					443,8				
Кальций (ммоль/л)	1,91								2,19
Кадий (ммоль/д)	4,2	2,4	3,9		4,1				
АлАТ (Ед/л)				45,3	16,8	10,7		46,8	51,9

Ан. Мочи 19.07.: кетон.тела – отр., белок – отр., р. – щелоч., уд.вес – 1010, лейкоц. – нет, эр. – нет.

Данные ФКС (3-я инфузия инфликсимаба)



- ФКС 27.08.: Колоноскоп проведен в купол слепой кишки и введен в подвздошную кишку на 10 см. Просвет ее не изменен, складки нормальные. Слизистая оболочка розовая ворсинчатая. Баугиниева заслонка губовидной формы, устье ее сомкнуто. Просвет толстой кишки, особенно в левой половине, неравномерно сужен, на всем протяжении (за исключением прямой кишки, имеются рубцы, множественные псевдополипы, множественные язвы, больше в верхней трети сигмы, нисходящей и поперечной кишке), как щелевидные, так и неправильной формы, глубокие. В прямой кишке единичные афты.. Закл.: Болезнь Крона, тотальная, толстой кишки, в стадии афт – в прямой кишке и в стадии язв – в остальных отделах толстой кишки.

Есть проблемы!

- У пациентки – алопеция (в анамнезе)
- Рецидивирующий себорейный дерматит
- Рецидивирующий кандидоз (ротовой полости и вагинальный)
- Рецидивирующая клостридиальная инфекция.



Повышение риска развития инфекций при терапии ВЗК ингибиторами ФНОα

Системный иммуносупрессивный эффект ингибиторов ФНОα ассоциирован с повышением риска развития серьезных и оппортунистических инфекций ¹⁻⁷

- **Серьезные инфекции:** отношение рисков составляет 1.4; 95% (ДИ: 1.1–1.8) по данным TREAT регистра (> 6000 пациентов с болезнью Крона) ^{1,2}
- **Оппортунистические инфекции:** отношение шансов составляет 4.4 (95% ДИ: 1.2–17.1), повышается до 14.5 (95% CI: 4.9– 43) при комбинации с тиопуринами или кортикостероидами ³
- **Туберкулез:** риск реактивации в 5-30 раз выше, чем в общей популяции по данным популяционных исследований, проведенных до внедрения алгоритма скрининга перед началом биологической терапии ⁴⁻⁵
- **Туберкулез:** отношение рисков составляет 2.7 (95% ДИ: 1.0–7.3) по данным ретроспективного когортного исследования 22 000 пациентов с БК⁶.

1. Lichtenstein GR et al. Am J Gastroenterol. 2012; 107(9):1409–1422; 2. Lichtenstein GR et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4(5):621–630; 3. Toruner M et al. Gastroenterology. 2008; 134(4):929–936.; 4. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Arthritis Rheum 2009;60(7):1884–94; 5. Stallmach A. et al. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2010; 24:167–182; 6. Marehbian J et al. Am J Gastroenterol. 2009; 104(10):2524–2533; 7. McLean LP, Cross RK. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2014; 8(3): 223–240.



SÃO JOÃO

Centro de Epidemiologia Hospitalar

НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ФНО- α

Португалия

Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal



КОЖНЫЕ ИНФЕКЦИИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ФНО- α

**Частота кожных инфекций - 13.5%,
99/732**

Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal



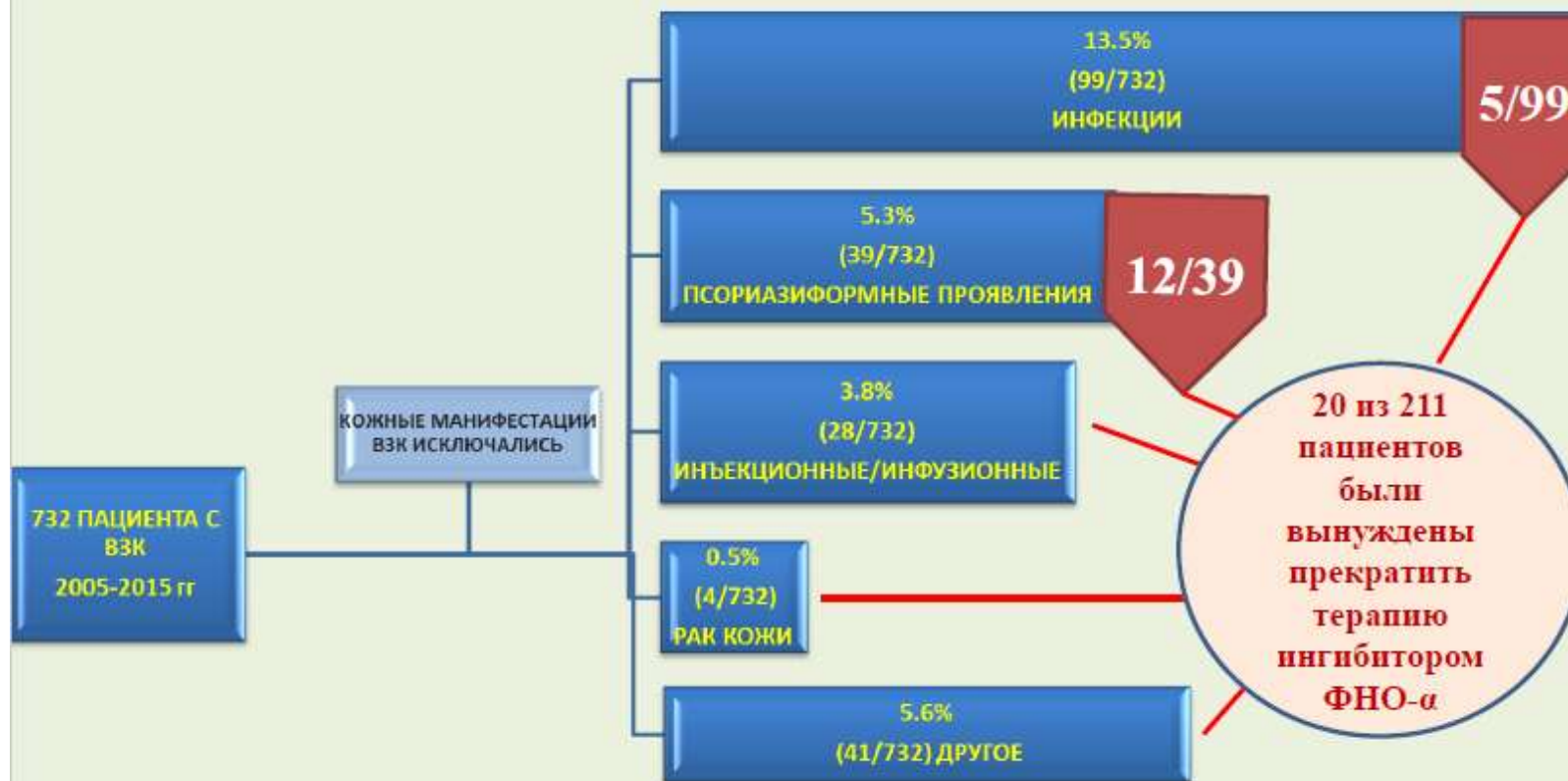


SÃO JOÃO

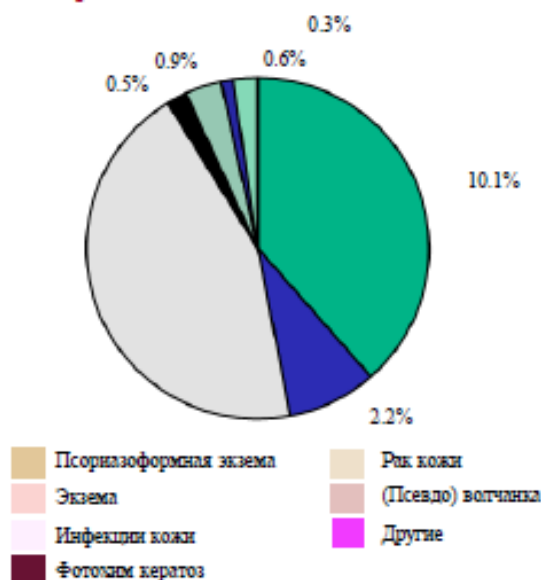
Centro de Epidemiologia Hospitalar

Прекращение терапии ингибиторами ФНО- α

Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal



Кумулятивная частота заболеваемости, факторов риска и исходов дерматологических осложнений терапии артиФНО-а при ВЗК: 14-летний опыт наблюдения



Из 583 пациентов с ВЗК дерматологические осложнения возникли у 20,5% пациентов

Наиболее часто наблюдались медикаментозно индуцированный псориаз (10,1%; 59/583) и кожные инфекции (11,6%, 68/583), с кумулятивной частотой 28,9% и 17,6% соответственно на 10 лет.

При переходе на другой иФНО-а, рецидивы псориазоподобных высыпаний возникли у 57% пациентов.

Язвенный колит был связан с более низким риском развития кожных инфекций, чем болезнь Крона (коэффициент опасности (ч) = 0,25; 95% доверительный интервал (ДИ)=0,09-0,68; P=0,007).

Факторы риска дерматологических осложнений

- Более высокие дозы иФНО-а связаны с более высоким риском кожных инфекций
- Более молодой возраст на момент инициации терапии иФНО-а

ВЫВОДЫ:

❖ Дерматологические осложнения встречаются у одного из пяти пациентов, получавших иФНО-а

❖ Ассоциация кожных инфекций с более высокими дозировками иФНО-а предлагает дозо-зависимое влияние.

❖ Прекращение терапии иФНО-а из-за дерматологических осложнений, необходимо у одного из пяти пациентов с псориазоподобными высыпаниями

Неудовлетворённые потребности в терапии ВЗК ингибиторами ФНО α : вопросы эффективности

- ❑ Около 30% пациентов с ВЗК **не отвечают** на индукционную терапию ингибитором ФНО α ^{1,2,3}
- ❑ Клинический **ответ на первый ингибитор ФНО α снижается** с течением времени ¹
 - ✓ ~ 20% теряют ответ в течение 12 месяцев ¹
 - ✓ > 60% пациентов с ЯК и > 50% пациентов с болезнью Крона имеют минимум 1 показатель недостаточной эффективности через 2 года терапии ^{4,5}
- ❑ **Ограниченная эффективность второго и третьего ингибитора ФНО α** и переключение в рамках одного класса препаратов может приводить к длительной иммуносупрессии без существенных преимуществ⁶:
 - ✓ Меньшая вероятность клинического ответа на второй ингибитор ФНО α
 - ✓ Уменьшение возможности лечебного маневра в будущем.
 - ✓ Около 50% пациентов прекращают лечение третьи ингибитором ФНО α в течение 13 месяцев

Сокращения: ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, ФНО – фактор некроза опухоли

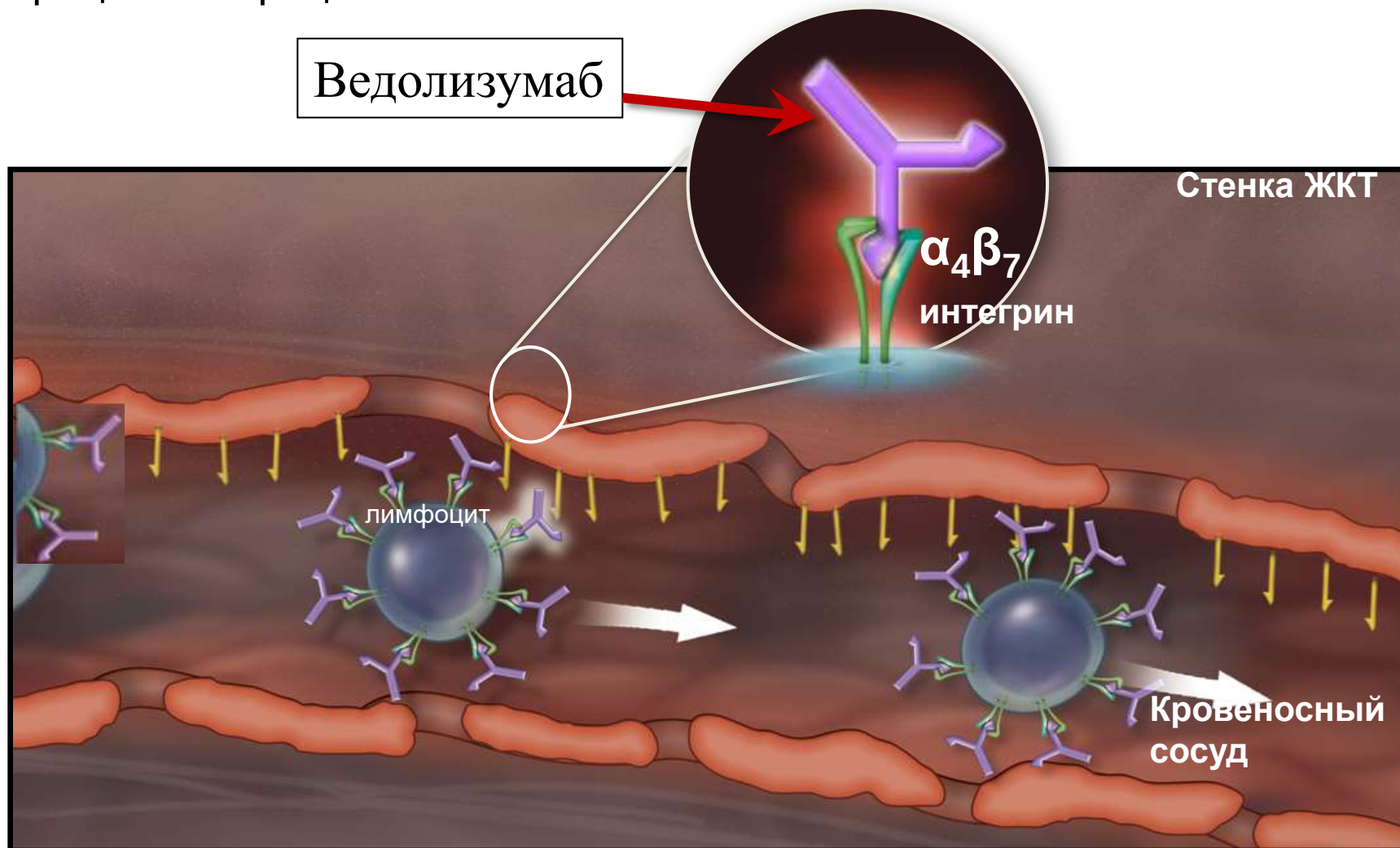
1. Hanauer et al. *Lancet*. 2002;359:1541-9; 2. Hanauer et al. *Gastroenterology*. 2006;130:323-33; 3. Colombel et al. *Gastroenterology*. 2007;132:52-65; 4. Lindsay JO et al. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(suppl):A427, abstr P0963; 5. Armuzzi A et al. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(suppl):A246, abstr P0346; 6. de Silva PS, et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(5):459–466

Новый этап в биологической терапии ВЗК: таргетное воздействие на ЖКТ

- Ведолизумаб - первый биологический препарат для лечения язвенного колита и болезни Крона, селективно блокирующий воспаление в кишечнике
- Представитель нового класса биологических препаратов – блокатор $\alpha_4\beta_7$ -интегрина, расширяющий терапевтические возможности при ВЗК
- Ведолизумаб является полностью гуманизированным моноклональным антителом класса IgG-1, селективно подавляющим взаимодействие между $\alpha_4\beta_7$ -интегринами, расположенными на мембране лимфоцитов, и адресинами слизистой оболочки 1 типа (MAdCAM-1).

Механизм действия ведолизумаба

Ведолизумаб связывается с $\alpha_4\beta_7$ интегрином, тем самым препятствует миграции лимфоцитов в ЖКТ



Ведолизумаб: схема лечения одинакова для язвенного колита и болезни Крона

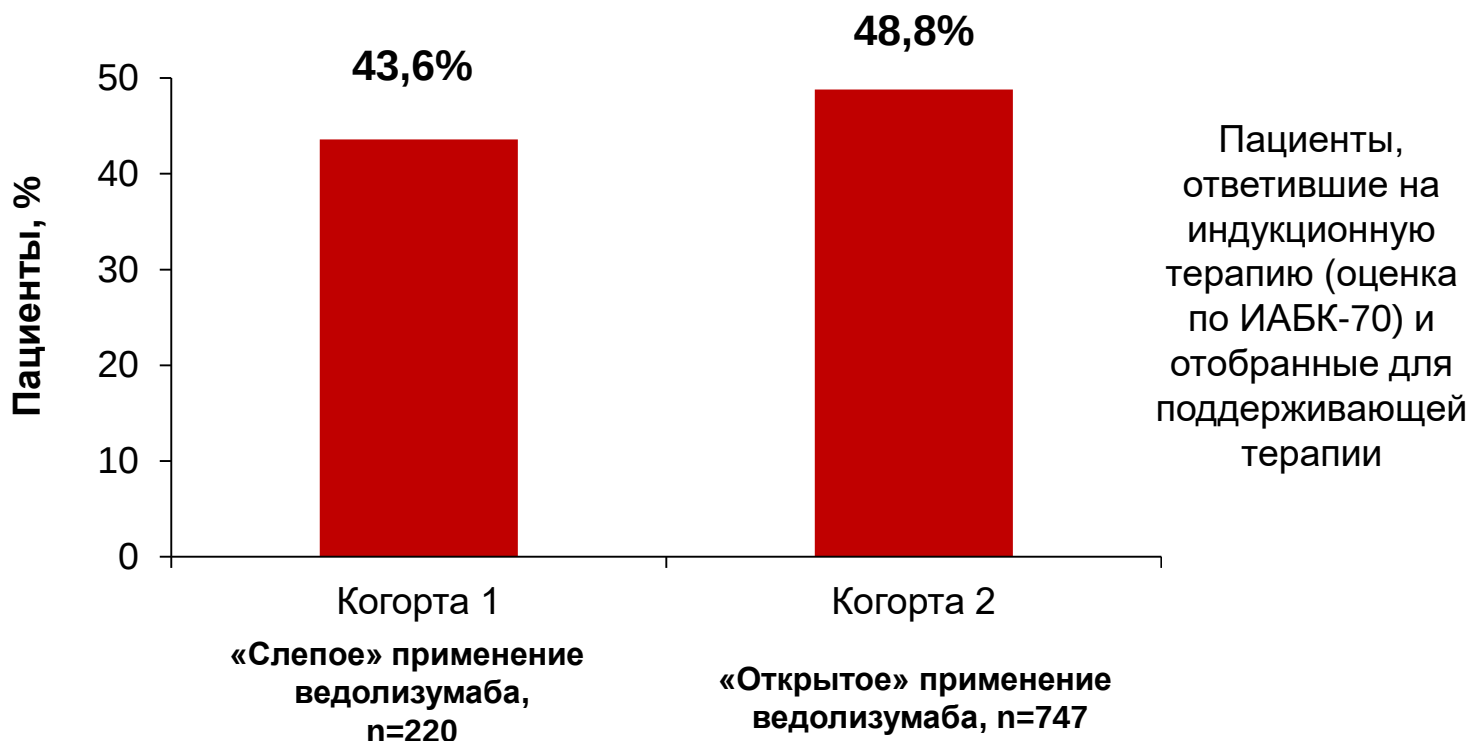


- Ведолизумаб 300 мг вводится в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут, затем в той же дозе через 2 недели и через 6 недель после первого введения, и далее каждые 8 недель.
- У пациентов с БК с отсутствием клинического ответа на терапию, терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения препарата в дозе 300 мг на 10-й неделе.

- Пациентам, у которых отмечается клинический ответ на лечение, после 14-й недели продолжают вводить препарат с интервалом в 8 недель.
- У пациентов со снижением клинического ответа на лечение, терапевтический эффект может быть достигнут с помощью введения препарата ведолизумаб 300 мг каждую 4-ую неделю.

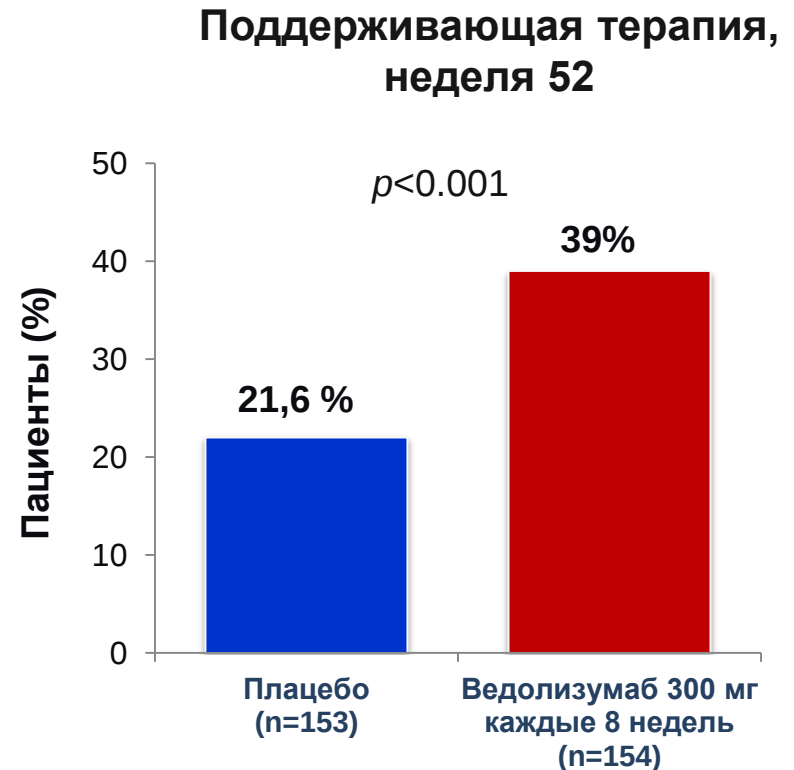
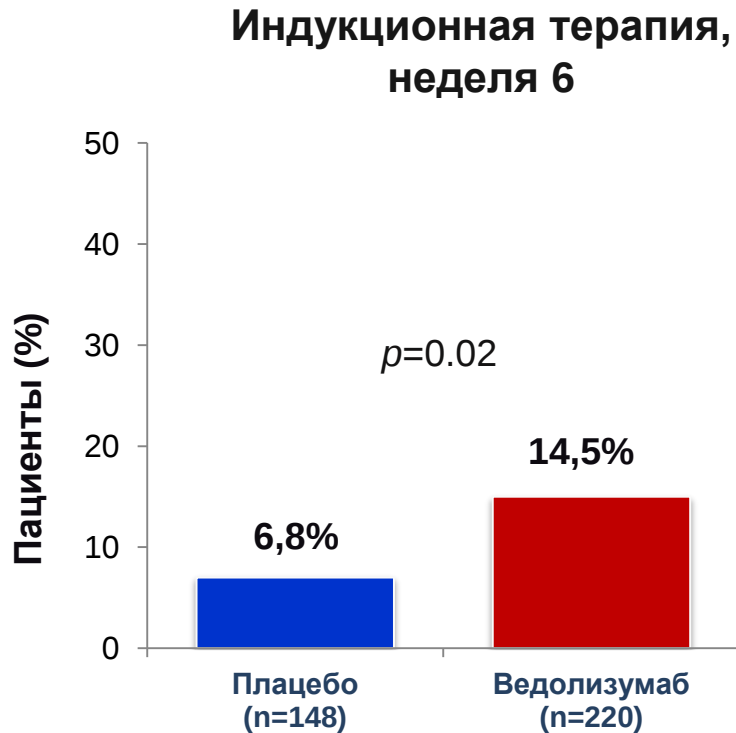
Индукция клинического ответа при терапии ведолизумабом болезни Крона

Ответ по ИАБК-70 на 6 неделе
после 2 инфузий ведолизумаба



59,5% пациентов в объединенной группе ведолизумаба были с терапевтической неудачей предыдущей терапии ингибитором ФНО α

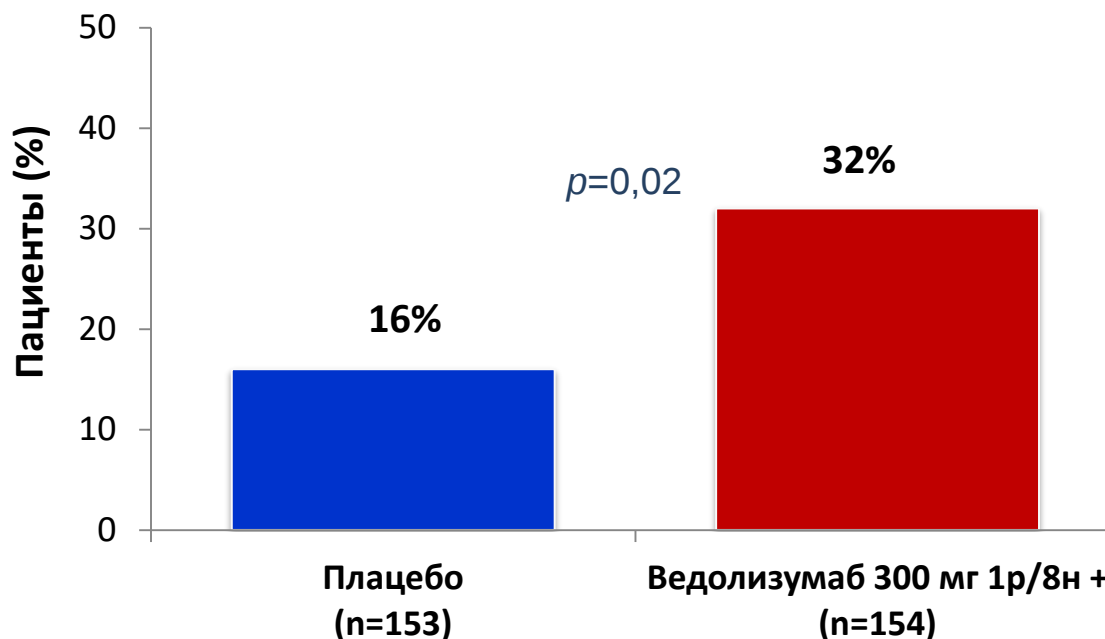
Достижение и поддержание длительной клинической ремиссии в терапии болезни Крона ведолизумабом



Первичные конечные точки в исследовании поддерживающей терапии. Под клинической ремиссией понимали оценку по ИАБК ≤ 150 баллов.

Достижение бесстероидной ремиссии в 2 раза чаще при терапии БК ведолизумабом по сравнению с плацебо

Ремиссия без стероидов*:
у каждого третьего пациента к 52 неделе
при лечении ведолизумабом

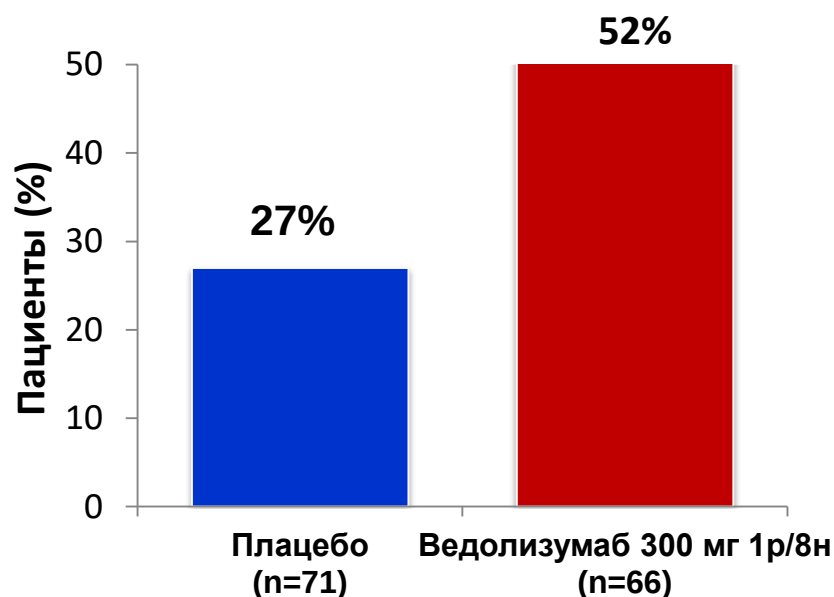


*Бесстероидная ремиссия на 52 недели: ремиссия без применения кортикостероидов на 52-й неделе у пациентов, получавших кортикостероиды на момент включения в исследование поддерживающей терапии. Вторичная конечная точка в исследовании поддерживающей терапии

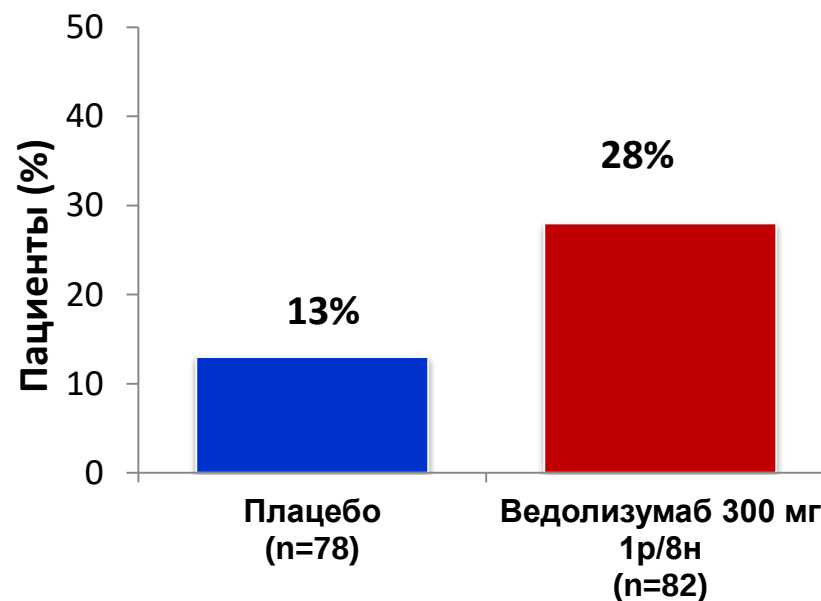
Поддержание клинической ремиссии при БК¹

Сохранение значительно более высоких показателей клинической ремиссии на неделе 52 при терапии ведолизумабом в сравнении с плацебо при БК

Подгруппа, не получавшая ранее ингибиторы ФНО α ¹



Подгруппа с неудачей терапии ингибиторами ФНО α ¹



¹Клиническая ремиссия- балле по ИАБК ≤ 150 баллов. Поисковая конечная точка 95% ДИ (8,9–40,6) и 95% ДИ (3,0–27,5) для двух подгрупп, соответственно

Результаты исследования ведолизумаба у пациентов со среднетяжелой и тяжелой активной БК

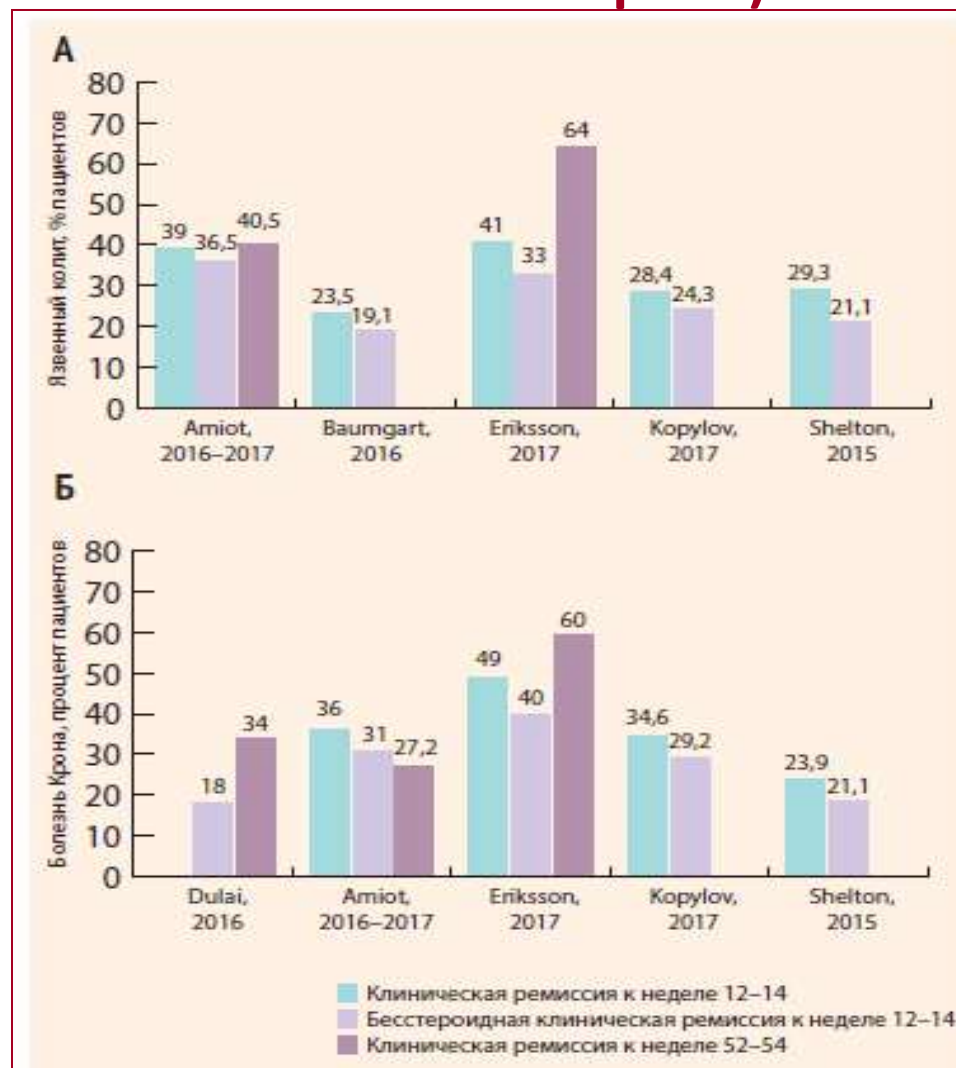
- **Индукционная терапия** ведолизумабом:

Примерно у половины пациентов достигается клинический ответ (ИАБК-70) к неделе 6

- **Поддерживающая терапия** ведолизумабом, на неделе 52:

- ✓ У каждого второго пациента, не получавшего ранее ингибиторы ФНО α , была клиническая ремиссия
- ✓ У каждого третьего пациента, с неудачей предшествовавшей терапии ингибиторами ФНО α , была клиническая ремиссия
- ✓ У каждого третьего пациента была достигнута бесстероидная ремиссия

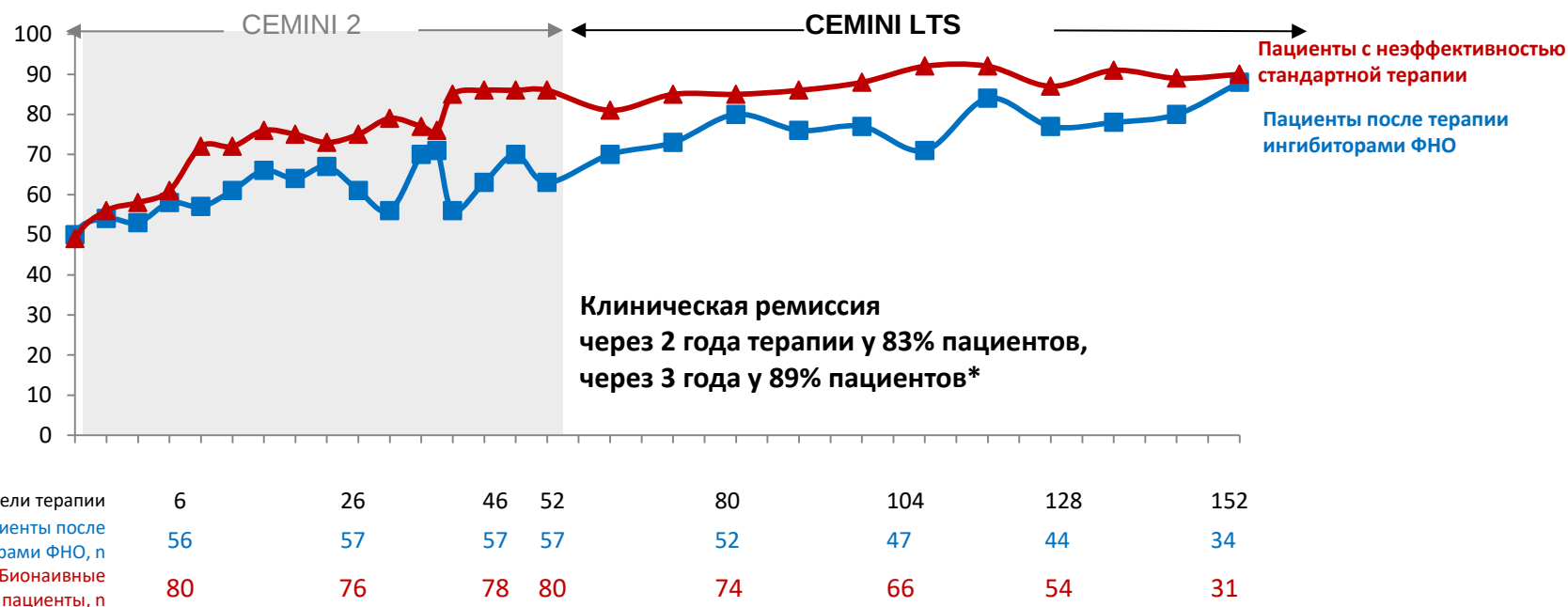
Эффективность ведолизумаба в реальной клинической практике по данным пяти исследований с наибольшими выборками пациентов (А – Язвенный колит, Б – Болезнь Крона)



Поддержание клинической ремиссии на протяжении 3 лет терапии ведолизумабом у пациентов с болезнью Крона

Пациенты с клинической ремиссией (%)

Исследование LTS
(Открытое продолжение исследования GEMINI 2)



Популяция пациентов с наблюдаемыми случаями ответа и ремиссии

*Среди пациентов с клиническим ответом на терапию ведолизумабом на 6 нед. в исследовании GEMINI II и продолживших терапию ведолизумаб 300 мг каждые 4 нед. в исследовании GEMINI LTS.

Анализ частоты инфекций и серьезных инфекций: благоприятный профиль безопасности ведолизумаба

Случаи инфекций и серьёзных инфекций	ведолизумаб	плацебо
Инфекции/пациенто-лет ¹	0,85	0,70

- Назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, синуситы, инфекции мочевыводящих путей
- Большинство пациентов продолжали приём ведолизумаба после прекращения инфекции

Серьёзные инфекции/пациенто-лет ¹	0,07	0,06
--	------	------

- Статистически значимого увеличения числа серьёзных инфекций с течением времени выявлено не было²

Ведолизумаб – биологический препарат с селективным действием на кишечник, что обеспечивает благоприятный профиль безопасности¹

Данные исследований
GEMINI 1 и 2

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Энтивиио® РУ №ЛП-003697

2. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut. 2016. doi:10.1136/gutjnl-2015-311079

Профиль безопасности ведолизумаба

Частота	Нежелательные реакции
Очень часто ($\geq 1/10$)	Назофарингит
Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Бронхит, гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, синусит, фарингит
Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Инфекции дыхательных путей, вульвовагинальный кандидоз, кандидоз слизистой ротовой полости

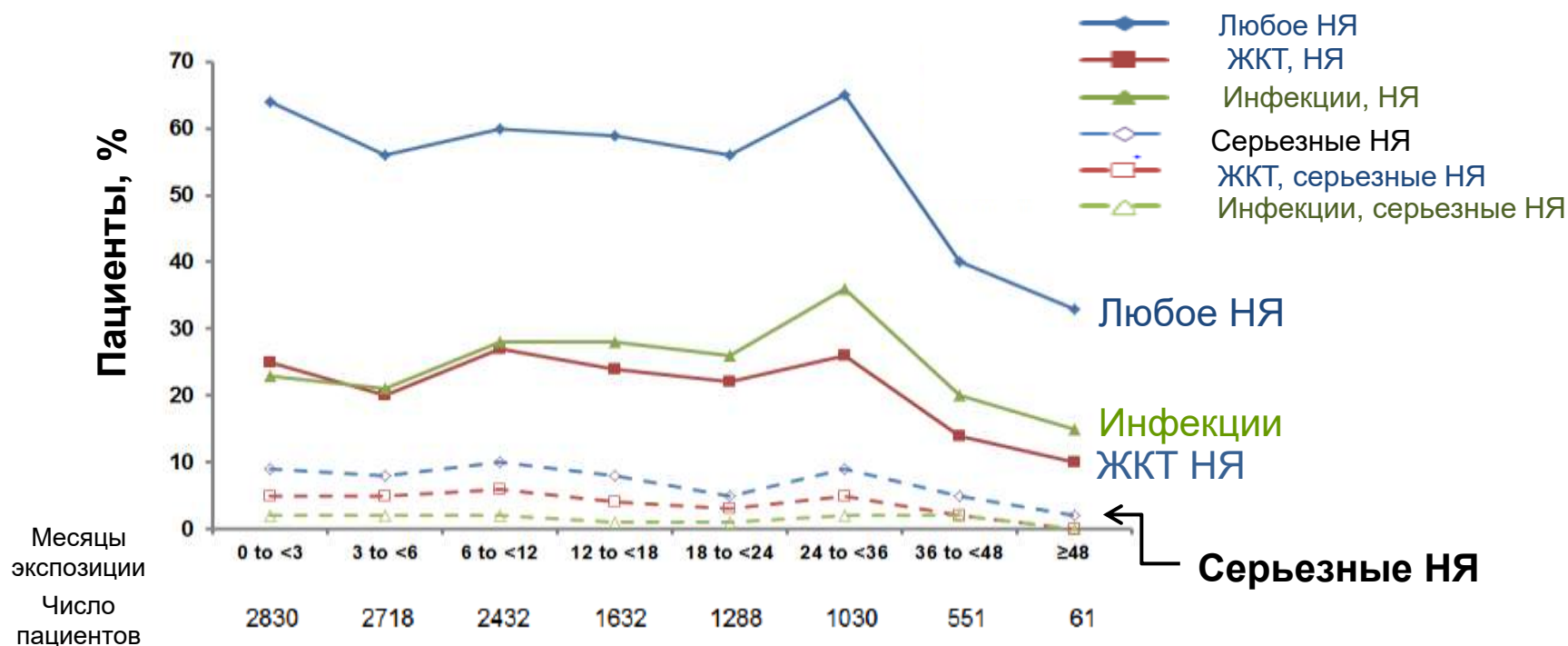
Серьезные инфекции, представляющие интерес.

Объединенные данные по безопасности ведолизумаба

- Ведолизумаб не связан с повышенным риском возникновения серьезных или оппортунистических инфекций при ВЗК

Нежелательные явления	Плацебо	Ведолизумаб
	n=504 Пациенты/ 100 пациенто-лет (95% ДИ)	n=2830 Пациенты/ 100 пациенто-лет (95% ДИ)
Клостридиальная инфекция	0,0 (0,0-1,4)	0,3 (0,2-0,5)
Кандидоз, трихофития и другие грибковые инфекции	0,0 (0,0-1,4)	0,1 (0,0-0,1)
Сепсис и сопряженные состояния	0,9 (0,0-2,2)	0,2 (0,1-0,4)
Туберкулез	0,0 (0,0-1,4)	0,1 (0,0-0,2)
Цитомегаловирусная инфекция	0,0 (0,0-1,4)	0,1 (0,0-1,4)

Долговременная безопасность ведолизумаба



- 2830 пролеченных пациентов, 4811 пациенто-лет экспозиции ведолизумаба
- Частота всех НЯ и серьезных НЯ с поправкой на экспозицию ниже для ведолизумаба, чем для плацебо
- Более длительное воздействие ведолизумаба не увеличивало частоту НЯ

Сокращения: НЯ-нежелательное явление, ЖКТ- желудочно-кишечный тракт.

Адаптировано из: Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al.. Gut. 2016 [Epub ahead of print]. Supplementary Figure S2.

Низкая иммуногенность ведолизумаба в исследованиях при ЯК и болезни Крона

- Антитела к ведолизумабу наблюдались у 4,1% с БК и 3,7% с ЯК*
- Устойчивый результат на антитела (≥ 2 образцов с последовательно положительным результатом на антитела до недели 52) наблюдался у 0,4% с БК и 1% с ЯК*
- Сопутствующее лечение иммунодепрессантами было связано со снижением иммуногенности

*Исследования GEMINI I и GEMINI II, на базе результатов 814 пациентов с БК и 620 пациентов с ЯК, получавших лечение ведолизумабом

1. Sandborn WJ et al. N Engl J Med 2013; 369:711-21. 2. Feagan BG et al. N Engl J Med 2013; 369: 699-710.

Ведолизумаб в терапии воспалительных заболеваний кишечника.

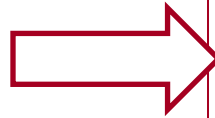
Включен в рекомендации:

- Рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации по лечению воспалительных заболеваний кишечника¹
- Алгоритм терапии пациентов с язвенным колитом американской гастроэнтерологической ассоциации²
- Канадские клинические рекомендации для лечения амбулаторных пациентов с активным язвенным колитом³
- Рекомендации NICE (National Institute for Health and Care Excellence guidance) для язвенного колита и болезни Крона⁴⁻⁵
- Руководство ЕССО для лечения язвенного колита⁶ и болезни Крона⁷
- Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России и по лечению язвенного колита и болезни Крона⁸⁻⁹

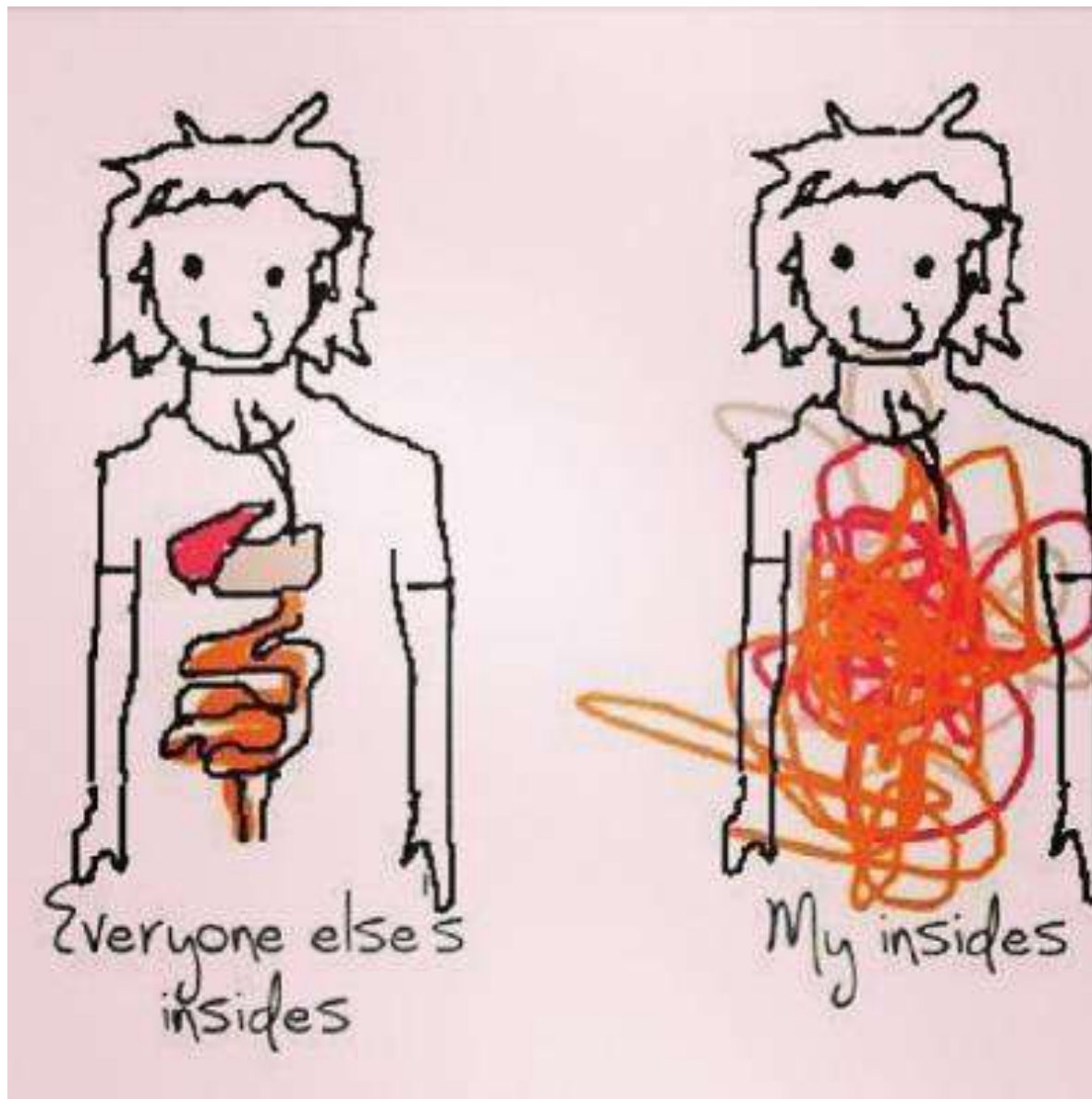
1. Рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации по лечению воспалительных заболеваний кишечника (World Gastroenterology Organisation global guidelines for Inflammatory Bowel Disease), 2015. . <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatory-bowel-disease-english-2015.pdf> Дата последнего доступа: 15.02.2016; 2. Dassopoulos, Themistocles et al. Gastroenterology. 2015;149(1):238 – 245; 3. Blessler B. Et al. Gastroenterology 2015;148:1035–1058; 4. NICE technology appraisal guidance TA342, 2015. <http://www.nice.org.uk/guidance/TA342>. Дата последнего доступа: 15.02.2016; 5. NICE technology appraisal guidance TA352, 2015 <https://www.nice.org.uk/guidance/TA352>. Дата последнего доступа: 15.02.2016; 6. Harbord M et al. Journal of Crohn's and Colitis, 2017, 769–784. 7. Gomollon F et al. Journal of Crohn's and Colitis, 2017, 3–25. 8. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита//Колопроктология, №1 (59) 2017, 6–30 с. 9. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона//Колопроктология, №2 (60) 2017, 7–30 с.

Лечение больной С., 32 лет

- **Инфликсимаб 200 мг в/в** капельно (0-я, 2-я, 6-я недели, далее каждые 8 недель)
- **Азатиоприн 100 мг/сут.**



- **Ведолизумаб 300 мг** в/в капельно (0-я, 2-я, 6-я недели, далее каждые 8 недель)



Спасибо за ваше внимание!