

## ЦЕРТОЛИЗУМАБА ПЕГОЛ — НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ КРОНА

Лазебник Л. Б., Князев О. В.

ГУЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Эффективность стандартной противовоспалительной терапии у значительной части больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) остается низкой. Это связано с тем, что этиология язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) до сих пор остается неизвестной, а патогенез ВЗК обусловлен сложными взаимодействиями генетических, экологических, микробных и иммунных факторов. Неспецифические ВЗК характеризуются прогрессирующим рецидивирующим течением, невысокой эффективностью хирургического лечения, развитием тяжелых, угрожающих жизни осложнений, необходимостью пожизненной терапии глюкокортикостероидами, иммуносупрессорами и другими препаратами системного действия. В последнее десятилетие появились генно-инженерные биологические препараты, которые уже широко используются для лечения ВЗК, а также находящихся в фазе клинических испытаний.

В настоящее время в FDA зарегистрировано 5 биологических препаратов для лечения ВЗК: инфликсимаб, адалимумаб, тоцилизумаб, натализумаб, цертолизумаба пегол. В августе 1998 г первый препарат из группы блокаторов фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), инфликсимаб (ИНФЛ), был зарегистрирован для лечения БК. Препарат позволил больным отказаться от стероидов, достигнуть ремиссии заболевания в более короткие сроки и увеличить ее продолжительность. Высокоэффективным ИНФЛ оказался для лечения свищевой формы БК. Позднее препарат стал применяться для лечения другого воспалительного заболевания кишечника — язвенного колита, а также анкилозирующего спондилита, псориаза. В настоящий момент во всем мире насчитывается более полутора миллионов больных, получающих препарат в специализированных центрах антицитокиновой терапии. Однако препарат не позволяет добиться ремиссии у всех больных ВЗК вследствие его первичной неэффективности. Исследователи показывают, что до одной трети больных не отвечают на анти-ФНО- $\alpha$  терапию ИНФЛ [10; 21; 26]. Также у трети больных [11], регулярно получающих поддерживающие инфузии

ИНФЛ, в последующем развивается его вторичная неэффективность, вынуждающая уменьшать интервалы между инфузиями и увеличивать дозу вводимого во время инфузии препарата. Это в итоге заставляет отказаться от лечения ИНФЛ после года лечения у 30–40% больных БК [6; 8; 11; 21]. При увеличении интервала между введениями по медицинским (инфекционные заболевания и др.) или иным причинам (субъективного или технического характера) следующее введение уже может быть опасным из-за проявлений реакций гиперчувствительности на ИНФЛ. Таким образом, суммируя все причины, можно говорить, что до 30% больных требуется альтернативный антицитокиновый препарат.

Проблема риска развития инфекционных осложнений на фоне терапии антицитокиновыми препаратами, резистентности к биологическим препаратам сохраняет свою актуальность, и решение ее подчас представляет сложную задачу для гастроэнтеролога. Первичная резистентность может быть истинной — связанной с тем, что цитокин, против которого направлено воздействие, не является ключевым в воспалительном каскаде. Другой причиной может быть иной ключевой механизм развития болезни, например инфекционный (цитомегаловирус).

Вторичная резистентность, в свою очередь, бывает лекарственно обусловленной, связанной с формированием нейтрализующих антител, что ведет к снижению активной концентрации препарата и его эффективности. Данное обстоятельство требует поиска новых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые будут иметь меньшее количество побочных эффектов и нежелательных последствий.

Таким образом, актуальным является поиск и внедрение в клиническую практику новых ингибиторов ФНО- $\alpha$ , обладающих высокой и продолжительной эффективностью, хорошо переносимых и безопасных для пациентов, с удобной и простой схемой применения.

Одним из таких препаратов является цертолизумаба пегол (ЦЗП) — новый ингибитор ФНО- $\alpha$ , который по структуре кардинально отличается

от других ингибиторов ФНО- $\alpha$ . Цертолизумаба пегол (ЦЗП) представляет собой Fab' — фрагмент молекулы IgG антител к ФНО- $\alpha$ , соединенной с полиэтиленгликолем (ПЭГ) с молекулярной массой 40 кДа (2 цепи по 20 кДа). Fab' — фрагмент продуцируется *E. coli*. Молекула ПЭГ обеспечивает улучшение фармакологических параметров препарата, а именно — увеличение продолжительности нахождения в крови (примерно 2 недели), снижение иммуногенности и чувствительности к протеолизу [27]. Для сохранения иммунологических свойств Fab' — фрагмента он был модифицирован путем включения в шарнирную область свободных остатков цистеина, к которым и прикрепляется ПЭГ. Поэтому антигенсвязывающий участок Fab' остается интактным и сохраняет свою аффинность к ФНО- $\alpha$  [4]. Цертолизумаба пегол как препарат для лечения БК впервые был зарегистрирован в 2007 году в Швейцарии [5]. В 2008 году цертолизумаба пегол разрешен FDA в США и в Швейцарии у взрослых больных активной болезнью Крона средней тяжести или тяжелого течения при неэффективности терапии базисными противовоспалительными препаратами. В России регистрация препарата для применения по аналогичным показаниям осуществлена в 2010 году. Несколько рандомизированных контролируемых испытаний продемонстрировали его высокую эффективность у больных с РА и болезнью Крона [15; 18; 23; 24].

В нашем обзоре мы проанализировали мировой опыт применения этого препарата у больных ВЗК для понимания возможностей препарата в оптимизации терапии ГИБП у больных БК.

Особенностями ЦЗП является то, что присоединение молекул полиэтиленгликоля улучшает фармакокинетические свойства препарата, пролонгируя его период полувыведения до 12–15 дней и сокращая, таким образом, кратность приема до 1 раза в месяц, важным достоинством препарата является отсутствие иммуногенности (отсутствие риска аутоиммунной атаки), что значительно снижает риск развития вторичной неэффективности препарата.

Первые результаты исследований эффективности и безопасности ЦЗП у больных БК были опубликованы в 2004 году. С целью оценки безопасности и эффективности девяносту двум больным БК (индекс Беста составил 220–450 баллов) однократно внутривенно вводился ЦЗП или плацебо в течение 12 недель. Больные БК были рандомизированы следующим образом: 2 больным вводился ЦЗП в дозе 1,25 мг/кг массы тела, 26–5 мг/кг, 17–10 мг/кг, 23–20 мг/кг и 24 больным БК получали плацебо. Индекс Беста оценивался на 0, 2, 4, 8 и 12-й неделях исследования. Конечной точкой был процент пациентов, достигших клинического ответа, т.е. снижение индекса активности БК более чем на 100 баллов от исходного значения индекса Беста

или ремиссия БК — индекс Беста менее 150 баллов, в течение 4 недель от момента начала лечения больных. Процент больных, достигших клинического ответа, был следующий: 56,0% (5 мг/кг), 60,0% (10 мг/кг), 58,8% (20 мг/кг) и 47,8% для плацебо. Ремиссия через 2 недели была достигнута у 47,1% больных, которые получали ЦЗП в дозе 10 мг/кг, по сравнению с 16,0% получавших плацебо ( $p = 0,041$ ). По результатам проведенного исследования было сделано заключение, что однократное внутривенное введение ЦЗП хорошо переносится у больных с умеренной и тяжелой формами болезни Крона. В исследовании продемонстрированы клинические преимущества в достижении ремиссии болезни Крона у больных, получавших лечение ЦЗП, по сравнению с плацебо [29].

В 2005 году были опубликованы результаты исследования II фазы исследования безопасности и эффективности препарата у 292 больных болезнью Крона, умеренной и высокой степени активности, среди которых было 179 женщин (61,3%) и 113 мужчин (38,7%), средний возраст составил 40,1 года (19–71). Исследование состояло из открытой фазы с повышением дозы и последующей двойной-слепой фазы. Больные получали подкожно ЦЗП 100 мг/кг ( $n = 74$ ), 200 мг ( $n = 72$ ), 400 мг/кг ( $n = 72$ ) или плацебо ( $n = 73$ ) [22]. Цертолизумаба пегол во всех дозах, применяемых для терапии болезни Крона, продемонстрировал значительные клинические преимущества по сравнению с плацебо на 2-й неделе (плацебо — 15,1%; ЦЗП 100 мг — 29,7% ( $p = 0,033$ ), ЦЗП 200 мг — 30,6% ( $p = 0,026$ ) и ЦЗП 400 мг — 33,3% ( $p = 0,010$ )). Наибольший клинический ответ отмечался на 10-й неделе в группах больных БК, где доза препарата составила 400 мг, (ЦЗП 400 мг — 52,8%, плацебо — 30,1%,  $p = 0,006$ ), однако не имел существенного различия на 12-й неделе (ЦЗП 400 мг — 44,4%; плацебо — 35,6%,  $p = 0,278$ ). В исследовании продемонстрирована четкая связь между эффективностью и ЦЗП и базовым уровнем С-реактивного белка. Наибольший клинический ответ отмечался у больных с уровнем С-реактивного белка 10 мг/л или более ( $n = 119$ ). На 12-й неделе клинический ответ был следующий: ЦЗП 400 мг — 53,1%; плацебо — 17,9% ( $p = 0,005$ ). Данные исследования позволили сделать заключение, что ЦЗП в дозе 400 мг при подкожном введении наиболее эффективен в терапии болезни Крона и хорошо переносится больными.

В 2007 году в журнале *The New England Journal of Medicine* опубликованы две статьи, посвященные лечению болезни Крона среднетяжелого и тяжелого течения. W. J. Sandborn и соавт. сообщили о двойном слепом плацебо-контролируемом

исследовании PRECiSE 1 (регистрационный номер ClinicalTrials.gov NCT00152490) с участием 662 взрослых больных — 373 женщины (56,3%) и 289 мужчин (43,7%), средний возраст составил  $38 \pm 12$  лет (18–77). Больные были разделены в соответствии с исходным уровнем С-реактивного белка ( $\leq 10$  мг/кг ( $n = 360$ ) и  $\geq 10$  мг/кг ( $n = 302$ )). Больные получали 400 мг ЦЗП подкожно в начале исследования, через 2, 4 недели и далее каждые 4 недели или плацебо. Также была выделена группа больных, получавших ранее ИНФЛ ( $n = 185$ ). Среди больных с уровнем СРБ не менее 10 мг/л 37% ответили на терапию на 6-й неделе по сравнению с 26% в группе плацебо ( $p = 0,04$ ). На 6-й и 26-й неделях результат составил 22 и 12% соответственно ( $p = 0,05$ ). В общей группе больных (вне зависимости от уровня СРБ) процент ответивших на 6-й неделе был 35% в группе больных, получивших ЦЗП, и 27% в группе плацебо ( $p = 0,02$ ); на 6-й и 26-й неделе ответ был 23 и 16% соответственно ( $p = 0,02$ ). Темпы ремиссии в этих двух группах достоверно не различались ( $p = 0,17$ ). В работе также было отмечено, что скорость достижения ремиссии после терапии ЦЗП или плацебо в подгруппе больных, которые ранее получали инфликсимаб, была ниже, чем в подгруппе больных БК, которые никогда не получали анти-ФНО. Однако, как было отмечено, прямое сравнение результатов эффективности терапии между ЦЗП, инфликсимабом и адалимумабом в данном исследовании проводить не следует, так как для этого необходимо по-иному организованное рандомизированное двойное слепое, контролируемое исследование, сравнивающее ЦЗП с другими антагонистами ФНО- $\alpha$ . В заключение был сделан вывод, что на фоне лечения у больных с умеренной и тяжелой степенью активности болезни Крона введение насыщающей дозы и поддерживающая терапия ЦЗП вызывали улучшение по сравнению с плацебо, однако не отмечалось значительного улучшения у больных, находящихся в состоянии ремиссии [20].

В этом же номере S. Schreiber и соавт. [25] сообщили о следующей фазе исследования PRECiSE 2 (регистрационный номер ClinicalTrials.gov NCT00152425). Из 668 больных БК 428, ответивших на индукционную терапию на 6-й неделе (снижение оценки по шкале Crohn's Disease Activity Index (CDAI) на 100 баллов), были рандомизированы для получения поддерживающей терапии 400 мг ЦЗП подкожно каждые 4 недели ( $n = 215$ ) или плацебо ( $n = 210$ ) (3 выбыли из исследования). Результаты оценивали через 26 недель от начала исследования.

На 6-й неделе на индукционную терапию ответили 64% больных БК (428 из 668). На 26-й неделе 62% больных БК, которые получали ЦЗП и имели уровень С-реактивного белка не менее 10 мг/л, ответили на терапию (против 34% тех, кто получал плацебо,  $p < 0,001$ ). Среди больных,

которые ответили на терапию на 6-й неделе, ремиссия (CDAI  $\leq 150$ ) на 26-й неделе была достигнута у 48%, в группе плацебо — 29% ( $p < 0,001$ ). 14% больных, включенных в исследование, имели свищевую форму БК. Эти больные были включены в исследование исходя из уровня активности заболевания. Для оценки эффективности ЦЗП при свищевой форме БК необходимы дополнительные исследования. Результаты работы также продемонстрировали, что ЦЗП был эффективен у больных, которые ранее получали инфликсимаб. Эффективность поддерживающей терапии ЦЗП также наблюдалась у больных БК и без сопутствующей терапии иммунодепрессантами.

Таким образом, результаты PRECiSE 2 показали, что больные с умеренной и тяжелой степенью активности болезни Крона, получившие ответ на введение насыщающей дозы ЦЗП и продолжающие получать ЦЗП в качестве поддерживающей терапии, с большей вероятностью достигнут ремиссии на 26-й неделе, чем пациенты, переключившиеся на плацебо.

Еще один немаловажный аспект лечения пациентов с болезнью Крона — влияние терапии на качество жизни.

Было проведено исследование по определению физического, психологического, социального благополучия больных БК и оценка эффективности применения ЦЗП как фактора, влияющего на качество жизни (КЖ) больных БК. В исследование были включены больные БК ( $n = 292$ ), которые получали подкожно ЦЗП 100, 200 или 400 мг или плацебо на 0, 4 и 8-й неделе. В начале исследования и на 2, 4, 6, 8, 10 и 12-й неделях больным БК проводилось анкетирование с применением опросника для оценки КЖ IBDQ ( $n = 290$ ). У больных, получающих ЦЗП 400 мг на 0, 4 и 8-й неделях, общий балл показателей IBDQ был значительно выше, чем у больных, получающих плацебо или меньшие дозы (100 и 200 мг) ЦЗП ( $p \leq 0,05$ ). Также показатели IBDQ значительно выше были у больных, получающих ЦЗП 400 мг на 4, 8, 10, и 12-й неделях ( $p \leq 0,05$ ), приблизившись к статистической значимости уже на 2-й неделе ( $p = 0,054$ ), по сравнению с плацебо. Данный анализ показал, что ЦЗП 400 мг улучшает КЖ у больных со среднетяжелой и тяжелой формами болезни Крона [14].

Результаты двухлетнего исследования препарата ЦЗП, являющегося одним из новых ингибиторов ФНО- $\alpha$  длительного действия, показывают, что он может эффективно дополнять терапию РА метотрексатом, способствуя улучшению подвижности суставов, качества жизни и уменьшению выраженности болевого синдрома. Результаты исследования препарата (RAPID1 и RAPID2) были опубликованы в журнале *Arthritis & Rheumatism*. Согласно приведенным данным, ответ на лечение по шкале ACR20 в группах

пациентов, резистентных к терапии метотрексатом, получавших 200 и 400 мг цертолизумаба, был 58,8 и 60,8% соответственно; в группе плацебо — 13,6%. При этом оценивались риски возникновения на фоне терапии ЦЗП серьезных побочных эффектов, которые возникали у 21,1% больных. Тяжелые инфекционные осложнения — у 7%. Отмечено возникновение двух случаев туберкулеза без наложения оппортунистических инфекций и шести случаев злокачественных новообразований [7; 12; 13; 16].

В настоящее время эффективность ЦЗП у больных болезнью Крона оценена в многочисленных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях в 120 центрах 20 стран (Австралия, Австрия, Канада, Германия, Россия, Украина, Италия и др.). Предыдущие сообщения об эффективности и безопасности ЦЗП имели срок наблюдения не более 6 месяцев. В 2010 году в журнале *Clinical Gastroenterology and Hepatology* Gary R. Lichtenstein и соавторы сообщили о результатах 18-месячного наблюдения по оценке эффективности, безопасности и иммуногенности непрерывной терапии ЦЗП в поддержании ремиссии болезни Крона (PRECiSE 3). Данные исследования явились первыми, оценивающими поддерживающую терапию ЦЗП [9]. В исследование были включены больные, которые ответили на индукционную терапию ЦЗП на 6-й неделе. Для оценки безопасности и эффективности больные были случайным образом распределены по группам с регулярным приемом препарата или плацебо с 6-й по 26-ю неделю (400 мг каждые 4 недели). Больные, которые прошли исследование PRECiSE 2, были допущены к участию PRECiSE 3, текущие, перспективные, (открытое расширение исследования), в котором пациенты получили ЦЗП (400 мг) каждые 4 недели в течение 54 недель без увеличения дозы. Активность заболевания оценивалась по индексу Харви — Брэдшоу.

Результаты PRECiSE 3 показали, что на 26-й неделе индекс Харви — Брэдшоу был ниже в группе больных, которые непрерывно получали препарат, — 56,3% и у 37,6%, получавших ЦЗП эпизодически. На 26-й неделе доля больных, находящихся в клинической ремиссии, составила в первой группе 47,9% больных, во второй — 32,4%. При исследовании уровня АТ против ЦЗП результат считался положительным, если в ходе исследования их уровень в сыворотке крови был более 2,4 Ед/мл, даже если впоследствии АТ не определялись. Среди больных, получающих ЦЗП непрерывно, на 26-й неделе антитела против ЦЗП были зарегистрированы у 17 из 213 (8,0%) и у 37 из 209 больных (17,7%), получающих препарат эпизодически. Таким образом, исследования PRECiSE 2 и PRECiSE 3 показали, что ЦЗП способен вызывать и эффективно поддерживать клиническую ремиссию

у больных со среднетяжелой и тяжелой БК до 18 месяцев, даже получавших до этого анти-TNF-терапию. Подкожное введение 400 мг ЦЗП хорошо переносится и эффективно для долгосрочной поддерживающей терапии пациентов с умеренной и тяжелой степенью активности болезни Крона. Непрерывная поддерживающая терапия ЦЗП повышает вероятность достижения ответа и ремиссии по сравнению с прерывистой терапией. Отрицательного влияния на безопасность у больных в данном исследовании выявлено не было.

Также были опубликованы результаты PRECiSE 4, оценивающие эффективность ЦЗП у больных с рецидивирующей БК, представленные W. J. Sandborn и соавт. [28]. Авторами была предпринята попытка определить эффективность ЦЗП у больных с активным течением БК, которые ответили на индукционную терапию, а затем имели рецидив заболевания во время непрерывной или эпизодической поддерживающей терапии. В исследование PRECiSE 4 были включены больные, у которых рецидив заболевания произошел до 26-й недели. 428 больных, ответивших на индукционную терапию на 6-й неделе, были рандомизированы на следующие группы: больные, получающие ЦЗП 400 мг регулярно (0, 2 и 4-я недели) с последующим непрерывным поддерживающим лечением 400 мг каждые 4 недели; больные, которые получили повторно индукционный курс ЦЗП (0–2–4), т. е. 1 дополнительная доза или плацебо с 6-й по 26-ю неделю. В ходе исследования PRECiSE 2124 пациента имели рецидив болезни Крона и были включены PRECiSE 4. 49 больных получили терапию ЦЗП в дозе 400 мг/сут непрерывно, 75 — эпизодически и 84 больных получали плацебо. Активность заболевания оценивалась по индексу Харви — Брэдшоу. Через 1, 2, 3 и 4 года от начала исследования PRECiSE 4 ремиссия была достигнута у 45,2% (56/124), 44,4% (55/124), 42,7% (53/124) и 41,1% (51/124) соответственно. В группе плацебо — 50,0% (42/84), 48,8% (41/84), 45,2% (38/84) и 46,4% (39/84) соответственно. По результатам данного исследования Sandborn подчеркнул, что введение дополнительной дозы ЦЗП 400 мг подкожно больным БК с обострением заболевания на фоне непрерывной поддерживающей терапии, а также введение насыщающей дозы пациентам с обострением заболевания после перерыва в применении препарата является эффективной терапевтической тактикой для пациентов с болезнью Крона, у которых обострение заболевания произошло после успешной терапии ЦЗП.

Вопрос эффективности ЦЗП у больных, которые перестали получать ИНФЛ по причине

непереносимости или развития вторичной неэффективности к нему, был представлен Sandborn и соавт. [17]. В 26-недельное исследование было включено 539 больных с тяжелой или средне-тяжелой БК и вторичной неэффективностью инфликсимаба. Больные получали ЦЗП по схеме: 400 мг на нулевой (исходной) неделе, через 2 и 4 недели. Затем с 6-й недели больные были рандомизированы на группы — ЦЗП в дозе 400 мг получали каждые 2 или каждые 4 недели. Первичной конечной точкой был ответ на 6-й неделе. Вторичными конечными точками являлись ремиссия через 6 недель и сохранение ремиссии на 26-й неделе.

На 6-й неделе 334 из 539 больных (62,0%) ответили на терапию ЦЗП и у 212 из 539 (39,3%) была достигнута ремиссия. В общей сложности 329 больных были рандомизированы и получили поддерживающую терапию.

На 26-й неделе клинический ответ сохранялся у 39,9% больных (67 из 168), которые получали ЦЗП в дозе 400 мг каждые 4 недели, и у 36,6% (59 из 161), получавших препарат каждые 2-недели ( $p = 0,55$ ). Ремиссия на 26-й неделе достигнута у 29,2 и 30,4% больных БК соответственно ( $p = 0,81$ ). Серьезные инфекционные осложнения отмечены у 9 из 539 (1,7%) и 12 из 373 (3,2%) больных во время индукционной терапии ЦЗП. Имелся один случай злокачественности (карцинома кожи), который произошел у больного, получающего терапию ЦЗП каждые 4 недели.

Таким образом, ответ на индукционную терапию ЦЗП был достигнут у 62% больных с умеренной и высокой активностью болезни Крона при вторичной неэффективности инфликсимаба. Для обеспечения клинического ответа и достижения ремиссии режим дозирования ЦЗП 400 мг каждые 4 недели показал такую же эффективность, как и каждые 2 недели.

Однако следует помнить, что антицитокиновая терапия может сопровождаться побочными эффектами, о чем мы упоминали ранее. Наиболее серьезными являются инфекционные осложнения, как нетяжелые — инфекции носоглотки, мочевых путей, так и более серьезные, в том числе пневмония, гнойный артрит, *herpes zoster*, сепсис. С особой остороженностью следует относиться к возможности активизации туберкулезной инфекции, а также системных микозов. Следовательно, вопрос безопасности ЦЗП представляется, несомненно, важным и требующим тщательного анализа.

Проведенные исследования демонстрируют, что в целом лечение ЦЗП хорошо переносится, а частота прерывания лечения из-за побочных эффектов (ПЭ) была низкой и существенно не отличалась от таковой в группе плацебо.

Проведенный анализ побочных эффектов и нежелательных явлений у ревматологических больных, получающих ЦЗП, впервые в России

опубликован в 2011 году в журнале «Научно-практическая ревматология». Наиболее частыми инфекционными осложнениями были инфекции мочевых путей и верхних дыхательных путей [1–3].

Оценка переносимости и безопасности была получена при проведении анализа побочных эффектов у больных БК, получающих ЦЗП. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами во время индукции были головная боль, тошнота и артралгия. Боль в месте инъекции имела у 1 больного (0,4%) в группе ЦЗП и у 1 больного (0,5%) в группе плацебо. Местные реакции отмечались у 11 больных (4,9%) в группе больных, получающих ЦЗП, и у 1 больного (0,5%) в группе плацебо. Процент больных, имеющих трансфузионные осложнения, был низким (1,9% в фазе индукции и 0% и 0,5% при проведении поддерживающей терапии каждые 4 и 2 недели).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение ингибиторами ФНО-альфа стало значительным прогрессом в лечении ВЗК. Применение антагонистов ФНО- $\alpha$  в лечении больных ВЗК продемонстрировало уменьшение продолжительности рецидива заболевания, активности и тяжести течения, доказало эффективность в поддержании клинико-эндоскопической ремиссии ВЗК в течение длительного времени. Однако появление этой группы препаратов не привело к достижению полной клинико-эндоскопической ремиссии ЯК и БК. Несмотря на то что лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$  стало значительным прогрессом в лечении ВЗК, вторичная резистентность к наиболее изученному и широко применяемому анти-ФНО- $\alpha$  агенту инфликсимабу или формирование непереносимости к этому препарату, заставляющие отказываться от терапии после определенного периода поддерживающего лечения, являются важной клинической проблемой в гастроэнтерологии. Таким образом, актуальным является поиск новых препаратов этого ряда, у которых риск развития указанных выше негативных явлений минимален.

В целом цертолизумаба пегол с его отличительными свойствами открывает новые возможности в лечении пациентов с болезнью Крона. Многочисленные исследования подтверждают его низкую иммуногенность по сравнению с аналогичными ГИБП. ЦЗП перспективен в качестве альтернативы инфликсимабу и может быть использован как препарат первой линии биологической терапии болезни Крона. Таким образом, ЦЗП является новым, эффективным ингибитором ФНО- $\alpha$ , применение которого может способствовать оптимизации терапии БК, однако его длительная эффективность и переносимость, а также преимущества перед другими ингибиторами ФНО- $\alpha$  требуют дальнейшего изучения [19].

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Алекберова З.С.* Цертолизумаб в терапии ревматоидного артрита/Обзор материалов Конгресса EULAR, 2007 // Научно-практ. ревматол. — 2007. — №4.
2. *Насонов Е.Л. и др.* Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден — значит вооружен // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2008. — Т. 8, №4.
3. *Насонов Е.Л., Амирджанова В.Н.* Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: фокус на цертолизумаба пегол // Научно-практ. ревматол. — 2011. — №1. — С. 40–49.
4. *Chapman A., Antoniw P., Spitali M. et al.* Therapeutic antibody fragments with prolonged in vivo half-life // Nat. Biotechnol. — 1999. — Vol. 17. — P. 780–783.
5. Cimzia [R] (certolizumab pegol). Prescribing information. — Smyrna, Ga: UCB, Inc., 2008.
6. *Colombel J.F., Kamm M.A., Schwart D. et al.* Sustainability of adalimumab in fistula healing and response: 2 year data from CHARM and 12-month open-label extension follow-up study // Am. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 102, Suppl. 2. — S497 — S498.
7. *Colombel J.F., Rutgeerts P., Sandborn W.J. et al.* Adalimumab safety in Crohn's disease patients: open-label maintenance following the GAIN and CHARM trials // Am. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 102, Suppl. 2. — S496 — S497.
8. *Feagan B.G., Panaccione R., Sandborn W.J. et al.* An evaluation of adalimumab on the risk of hospitalization in patients with Crohn's disease, data from charm // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 132. — P. T1312.
9. *Lichtenstein G.R.* Continuous Therapy With Certolizumab Pegol Maintains Remission of Patients With Crohn's Disease for up to 18 Months // Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2010. — Vol. 8. — P. 600–609.
10. *Hanauer S.B., D'Haens G.R., Colombel J.F. et al.* Sustained clinical remission in patients with moderate to severe Crohn's disease with adalimumab, regardless of anti-TNF history or concomitant immunosuppressant therapy // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — S457 (Abstract 1173).
11. *Hanauer S.B., Feagan B.G., Lichtenstein G.R. et al.* Maintenance infliximab for Crohn's disease: The Accent I randomised trial // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 1541–1549.
12. *Kristensen L.E., Jakobsen A.K., Bartels R.M. et al.* The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systemic quantitative review of randomized controlled trials // Scand. J. Rheumatol. — 2010 (on-line).
13. *Nam J.L., Wintrop K.L., van Vollenhoven R.F. et al.* Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA // Ann. Rheum. Dis. — 2010. — Vol. 69. — P. 976–986.
14. *Rutgeerts P. et al.* Certolizumab pegol, a monthly subcutaneously administered Fc-free anti-TNF $\alpha$ , improves health-related quality of life in patients with moderate to severe Crohn's disease // Int. J. Colorectal Dis. DOI 10.1007/s00384-007-0395-7.
15. *Rutgeerts P., Schreiber S., Feagan B. et al.* Certolizumab pegol, a monthly subcutaneously administered Fc-free anti-TNF $\alpha$ , improves health-related quality of life in patients with moderate to severe Crohn's disease // Int. J. Colorectal Dis. — 2008. — Vol. 23, №3. — P. 289–296.
16. *Salliot C., Finckh A., Katchamart W. et al.* Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumor necrosis factor agents: a meta-analysis // Ann. Rheum. Dis. — 2010 (on-line).
17. *Sandborn et al.* Certolizumab Pegol in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease and Secondary Failure to Infliximab // Clin. Gastroenterol. and Hepatol. — 2010. — Vol. 8. — P. 688–695.
18. *Sandborn W.J., Feagan B.G., Stoinov S. et al.* Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357, №3. — P. 228–238.
19. *Sandborn W.J.* Certolizumab Pegol for Active Crohn's Disease: A Placebo-Controlled, Randomized Trial // Clin. Gastroenterol. and Hepatol. — 2011. — Vol. 9. — P. 670–678.
20. *Sandborn W.J., Feagan B.G., Stoinov S. et al.* Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357. — P. 228–238.
21. *Sandborn W.J.* Clinical perspectives in Crohn's disease. Moving forward with anti-TNF- $\alpha$  therapy: current needs and future treatments // Rev. Gastroenterol. Disord. — 2007. — Vol. 7, Suppl. 2. — S23 — S35.
22. *Schreiber S., Rutgeerts P., Fedorak R.N. et al.* A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 129. — P. 807–818.
23. *Seiderer J., Brand S., Dambacher J. et al.* Adalimumab in patients with Crohn's disease — safety and efficacy in an open-label single centre study // Aliment. Pharmacol. and Ther. — 2007. — Vol. 25. — P. 787–796.
24. *Smolen J., Landewe R.B., Mease P. et al.* Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study — a randomised controlled trial // Ann. Rheum. Dis. — 2009. — Vol. 68. — P. 797–804.
25. *Schreiber S. et al.* Maintenance Therapy with Certolizumab Pegol for Crohn's Disease // New Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357. — P. 239–250.
26. *Targan S.R., Hanauer S.B., van Deventer S.J. et al.* A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 337. — P. 1029–1035.
27. *Taylor P.C.* Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases // Curr. Opin. Pharmacol. — 2010. — Vol. 10. — P. 308–315.
28. *Sandborn W.J. et al.* Reinduction With Certolizumab Pegol in Patients With Relapsed Crohn's Disease: Results From the PRECiSE 4 Study // Clin. Gastroenterol. and Hepatol. — 2010. — Vol. 8. — P. 696–702.
29. *Winter T.A. et al.* Intravenous CDP870, a PEGylated Fab. fragment of a humanized antitumor necrosis factor antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: an exploratory study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 20. — P. 1337–1346.