

УДК 616.348-002-079-08

ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШКИ БІОЛОГІЧНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Чопей К.І., Тернушак Т.М., Передерій В.Г., Чопей І.В.

Ужгородський національний університет, факультет післядипломної освіти, кафедра терапії та сімейної медицини, м. Ужгород

РЕЗЮМЕ: у науковому огляді приведені дані про вплив біологічних препаратів на перебіг запальних захворювань кишки. Вказано на їх позитивну та негативну дію. В статті опубліковані результати клінічних досліджень по застосуванню нових біологічних агентів, цертолізумабу та наталізумабу.

Ключові слова: біологічні препарати, інфліксімаб, адалімумаб, цертолізумаб, наталізумаб, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона

Впровадження в практику лікарських засобів, спрямованих проти фактора некрозу пухлин (ФНП), відкрило новий шлях у лікуванні запальних захворювань кишки (ЗЗК). Хоча більшість із цих препаратів до сьогодні проходять клінічні випробування, інфліксімаб, адалімумаб та цертолізумаб є доступними. Одним із серйозних ускладнень при застосуванні біологічних препаратів анти-ФНП є активація опортуністичних інфекцій, особливо це стосується реактивації *Mycobacterium tuberculosis* [15]. Скринінг всіх пацієнтів з використанням наявних діагностичних тестів (туберкулінова шкірна проба, рентгенографія грудної клітини, або QuantiFERON тест для визначення інтерферона-γ) є важливим кроком перед початком лікування. Пацієнти з позитивною реакцією або в яких анамнестично чи фізикально передбачається можливість зараження туберкульозом, не повинні отримувати лікування препаратами анти-ФНП, доки незавершена спеціальна терапія. Анти-ФНП терапія не проводиться у випадках наявності відомого інфекційного процесу або підозри на інфекцію, новоутворення, демієлінізуючих захворювань, або при помірній та важкій серцевій недостатності. Існують повідомлення про розвиток вовчакоподібного синдрому та деяких рідкісних захворювань при застосуванні препаратів анти-ФНП [16].

Інфліксімаб

Інфліксімаб являє собою химерне моноклональне антитіло IgG1 миші / людини до ФНП-α. Він зв'язує вільні і мембранні ФНП і викликає апоптоз ФНП-продукуючих клітин [3]. Імунні процеси, ініційовані зв'язуванням комплементу і антитіло-опосередкованої клітинної цитотоксичності, можливо, також опосередковані взаємодією інфліксімабу та ФНП [4]. Інфліксімаб вводиться внутрішньовенно. Пацієнти із ЗЗК зазвичай отримують початкові навантажувальні дози препарату у вигляді трьох інфузій на 0, 2, і 6 тижні, а потім – підтримуючі дози інфузій кожні 8 тижнів (рис.1). Стандартна доза складає 5 мг / кг. Більш високі дози препарату до 10 мг / кг є ефективними у хворих з відсутністю ефекту від

стандартної дози. Більш низькі дози не показали ефективності.

Втрата ефективності і деякі побічні реакції були пов'язані з утворенням антитіл до інфліксімабу [6]. Їх відносять до "НАСAs" (людські протихимерні антитіла) або, вірніше, "АТІ" (антитіла до інфліксімабу), оскільки вони перехресно не реагують з іншими химерними антитілами або іншими анти-ФНП антитілами. Ймовірність утворення НАСAs нижча у пацієнтів, які отримують підтримуючі інфузії інфліксімабу [7] або після лікування гідрокортизоном [6], азатіоприном, 6-меркаптопурином чи метотрексатом [9]. (див. нижче). Тривалі перерви у лікуванні не рекомендуються [10] через ризик "сироваткової хвороби", яка розвивається у 25% пацієнтів і характеризується важкими артралгіями та втратою ефективності препарату поряд з дуже високими титрами "НАСAs" [12, 28].

Зазвичай, підтримуюча інфузійна терапія проводиться кожні 8 тижнів. Якщо виникає потреба, інфузії можна проводити і раніше, але терапія більше ніж 8 тижнів не рекомендується. Побічні реакції на інфліксімаб можна класифікувати як пов'язані з інфузією і ті, що не залежать від процесу інфузії. У ході клінічних випробувань інфузійно-пов'язані реакції реєструвалися в 20% всіх хворих. За всіма ознаками – у 10% пацієнтів, які отримували інфузії [12].

Найбільш частими побічними ефектами у всіх клінічних випробувань, які з однаковою частотою виникали у пацієнтів із інфліксімабом і тих, хто отримував плацебо, були інфекції верхніх дихальних шляхів, нудота, головний біль та інші шлунково-кишкові та респіраторні скарги [13].

Інфекції, які потребують лікування антибіотиками, реєструвалися в 32% пацієнтів до кінця 52 тижня (дослідження хвороби Крона ACCENT I). Важкі інфекції простежувалися в 4% пацієнтів [16]. У дослідженні по НВК АСТ I важкі інфекції спостерігалися в 4,1% пацієнтів, які отримували плацебо, 2,5% пацієнтів, які отримували інфліксімаб в дозі 5 мг / кг, і у 6,6% пацієнтів, які отримували інфліксімаб в дозі 10 мг/кг. За результатами регресійного аналізу бази

даних TREAT важкі інфекції були пов'язані з використанням преднізолону та наркотичних речовин, а не з використанням інфліксимабу [30]. Показники смертності також були вищими

при використанні преднізолону, а не інфліксимабу. Частота новоутворень у пацієнтів, які отримували інфліксимаб, аналогічна загальній популяції [16].

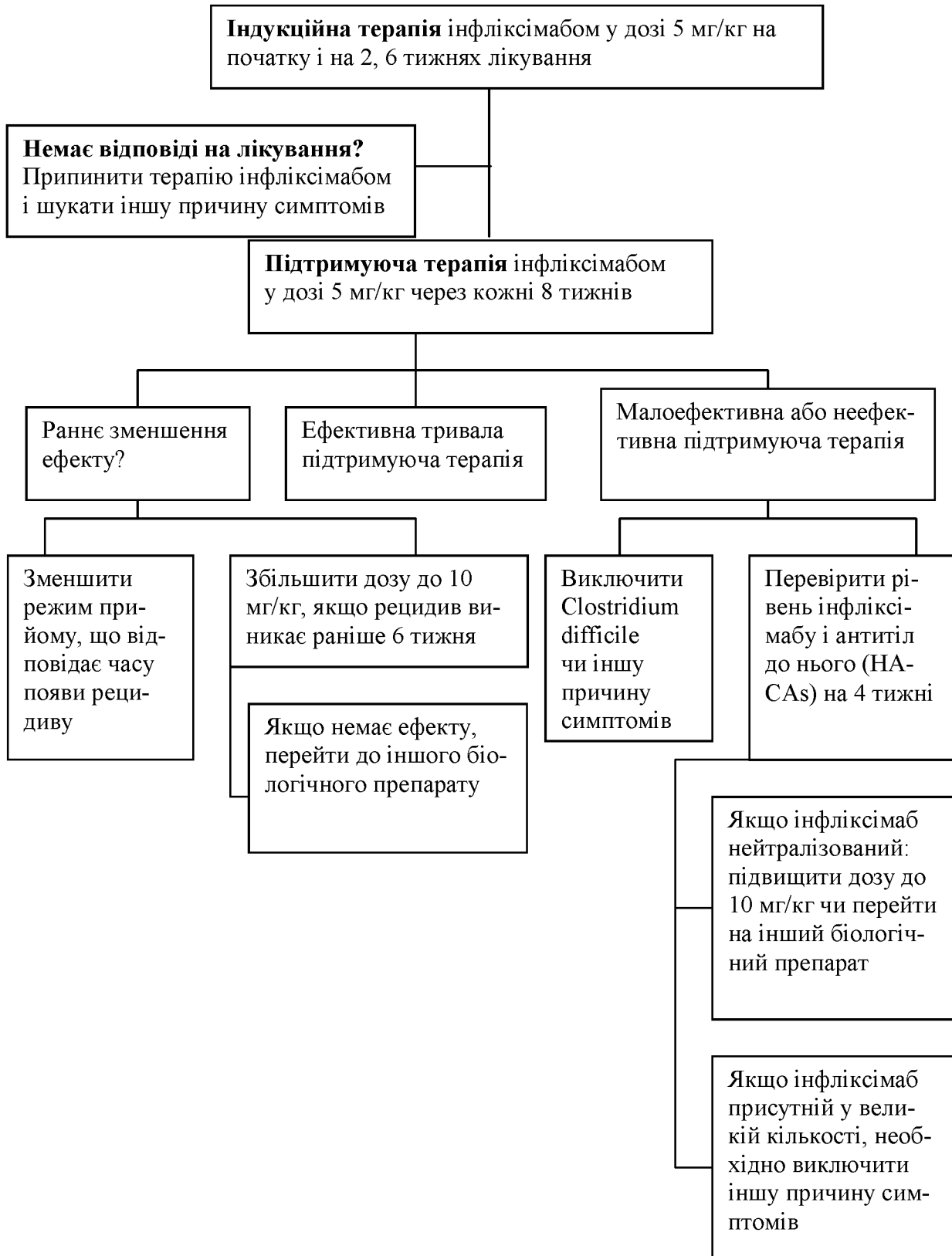


Рис. 1. Методика лікування хворих із НВК та хворобою Крона.

Інфліксімаб при неспецифічному виразковому коліті

Хоча невелике клінічне випробування по застосуванню інфліксімабу при важкому НВК було позитивним [10], подальші дослідні дані давали неоднозначні результати [14-21], тому інфліксімаб широко не використовувався при виразковому коліті, доки основні клінічні випробування не були проведені повторно. У АСТ-1 і АСТ-2 (дослідження активного НВК 1 і 2) випробуваннях кожний з 364 рандомізованих пацієнтів одержував внутрішньовенні вливання плацебо або інфліксімабу (у дозі 5 або 10 мг / кг) на початку лікування, 2 і 6 тижнях, а потім кожні 8 тижнів [26]. Дослідження АСТ-1 тривало в загальному 52 тижні, клінічна відповідь на 8-му тижні мала місце у 37% пацієнтів з групи плацебо, у 69% – з групи 5 мг/кг інфліксімабу і у 61% – з групи 10 мг/кг інфліксімабу, у той час як на 54 тижні клінічна відповідь була у 20%, 55% і 45% пацієнтів відповідно (рис. 2). Дослідження АСТ-2 тривало протягом 30 тижнів, на 8-му тижні клінічна відповідь спостерігалася у 29% пацієнтів з групи плацебо, у 64% – з групи 5 мг/кг інфліксімабу і 69% пацієн-

тів – з групи 10 мг/кг інфліксімабу, а на 30 тижні у 26%, 47%, 60% пацієнтів відповідно (рис. 2). Пацієнти, які отримували лікування інфліксімабом, мали кращі показники заживлення слизової оболонки, значно зменшувалася середня доза кортикостероїдів і співставлялися показники безпечності на відміну від пацієнтів, які отримували плацебо. Врешті-решт, ці дослідження привели до рекомендації інфліксімабу для індукції та підтримання ремісії у пацієнтів із помірною і вираженою активністю виразкового коліту, які не піддаються іншим методам лікування. Не зовсім зрозуміла роль інфліксімабу у пацієнтів з важким НВК, рефрактерним до терапії кортикостероїдами. У рандомізованому сліпому плацебо-контрольованому дослідженні лікування інфліксімабом у дозі 5 мг / кг показало себе, як ефективна терапія порятунку з меншою частотою колектомії протягом трьох місяців (29% проти 67% у групі плацебо) [27]. Ефективність інфліксімабу, як успішного довготривалого варіанту лікування у пацієнтів з важким НВК, рефрактерним до внутрішньовенної терапії кортикостероїдами, ще не визначена.

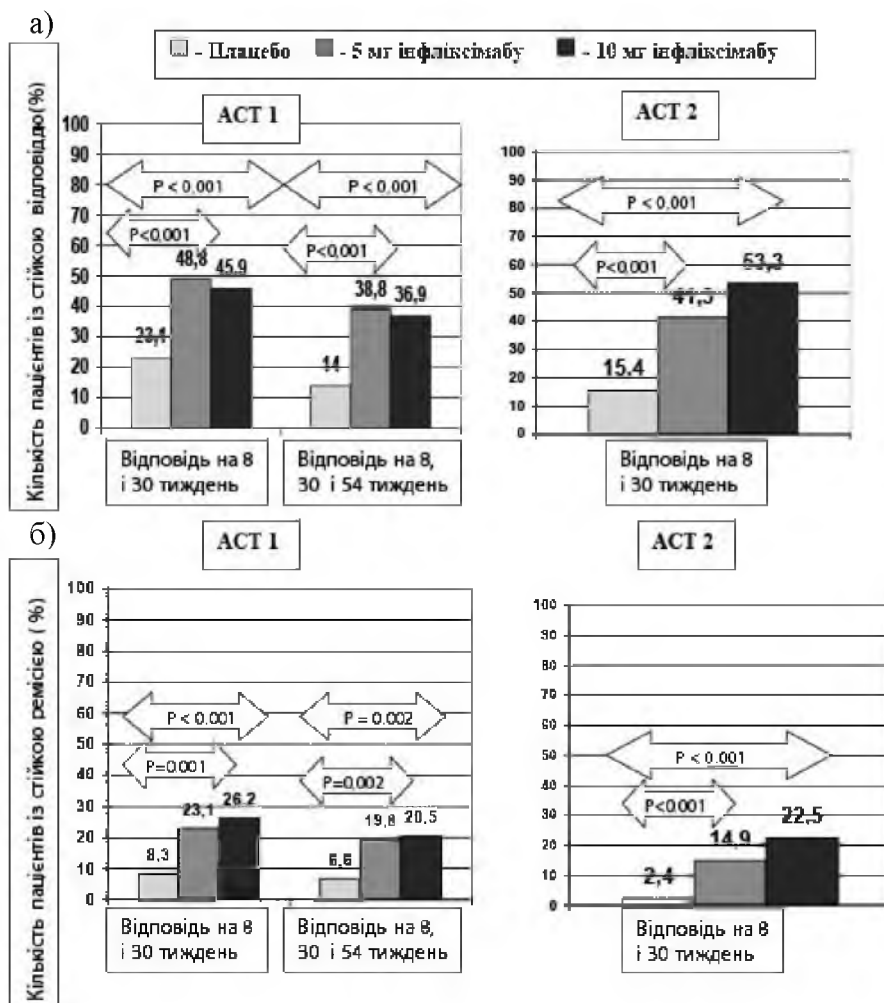


Рис. 2. Процентне співвідношення пацієнтів із помірним та важким НВК (а), які досягли стійкої клінічної відповіді чи (б) стійкої ремісії [26].

Інфліксімаб при хворобі Крона

Проведено кілька рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, в яких встановлена роль інфліксімабу, як ефективної терапії в лікуванні помірного та важкого перебігу хвороби Крона. Перше велике дослідження тривало протягом 12 тижнів, в якому пацієнти отримували одну дозу інфліксімабу 5, 10 чи 20 мг / кг або плацебо. Клінічна відповідь на 4 тижні спостерігалася у 81%, 50%, 64% і 17% пацієнтів відповідно. В цілому за 12-тижневий період клінічної відповіді на інфліксімаб зареєстровано у 41% і 12% пацієнтів з групи плацебо [1]. Повторне лікування респондентів із чотирма інфузіями 10 мг/кг інфліксімабом із 8-тижневими інтервалами підтримувало рівень клінічної відповіді та ремісії, у той час як у пацієнтів, рандомізованих до групи плацебо, спостерігалися рецидиви [9].

У дослідженні ACCENT-1 брало участь 573 пацієнтів із помірним та важким перебігом хвороби Крона, яким вводилася одна інфузія інфліксімабу у дозі 5 мг / кг. Респонденти на 2 тижні були рандомізовані для отримання подальшого вливання плацебо або інфліксімабу у дозі 5 мг / кг на 2 і 6 тижнях, а потім кожні 8 тижнів або інфліксімабу у дозі 5 мг / кг на 2 і 6 тижнях, а потім інфліксімабу в дозі 10 мг / кг кожні 8 тижнів [12]. На 2 тижні 58 % пацієнтів відповіли на лікування. На 30 тижні показники ремісії склали 21% (плацебо), 39% (5 мг / кг), і 50% (5 мг/кг, а потім 10 мг / кг) (рис.3). Спостерігалися також переваги в медіані часу втрати відповіді на лікування і зменшення доз кортикостероїдів. Пацієнтам, які втратили відповідь на лікування, було дозволено одноразово збільшити дозу подальшого вливання на 5 мг / кг.

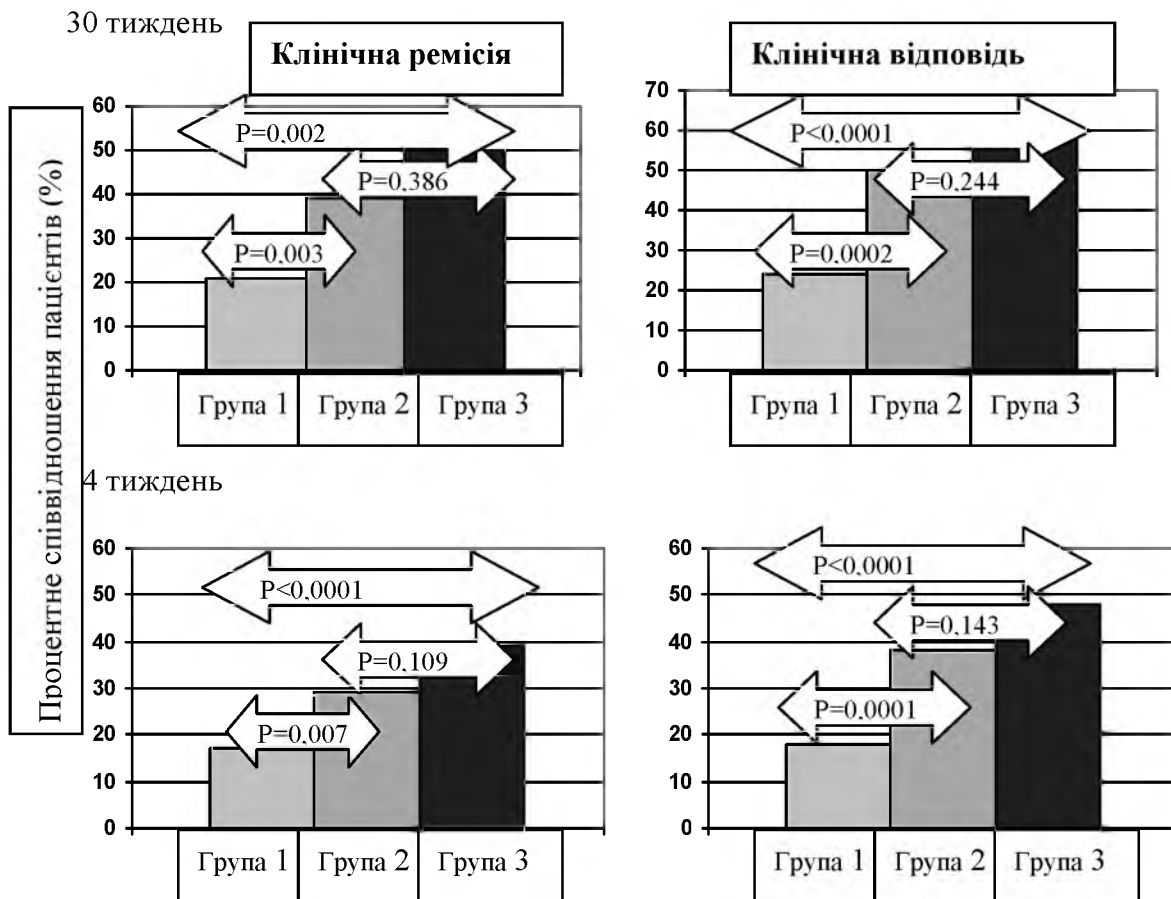


Рис. 3. Рівень клінічної відповіді та частота ремісії у пацієнтів із помірним та важким перебігом хвороби Крона [12]

Проведені окремі клінічні випробування інфліксімабу для пацієнтів із норичевою формою хвороби Крона. У першому дослідженні 94 пацієнтів з червеною або перианальною норичею, що дренується, було рандомізовано до трьох груп інфузій плацебо, інфліксімабу у дозі 5 мг / кг або інфліксімабу у дозі 10 мг / кг на початку лікування і на 2 і 6 тижнях [20]. Успішне зменшення числа норич, що дренуються, на 50% і більше спостерігалася у 26%, 68% і 56% пацієнтів відповідно. Повне закриття всіх норич відмічалася в 13%, 55 і 38% пацієнтів відповідно. Середній час закриття норич складав 3 місяці. В подальшому дослідженні ACCENT-II 306 дорослим пацієнтам із хворобою Крона і червеною або перианальною норичею, що дренується, було проведено інфузію інфліксімабу

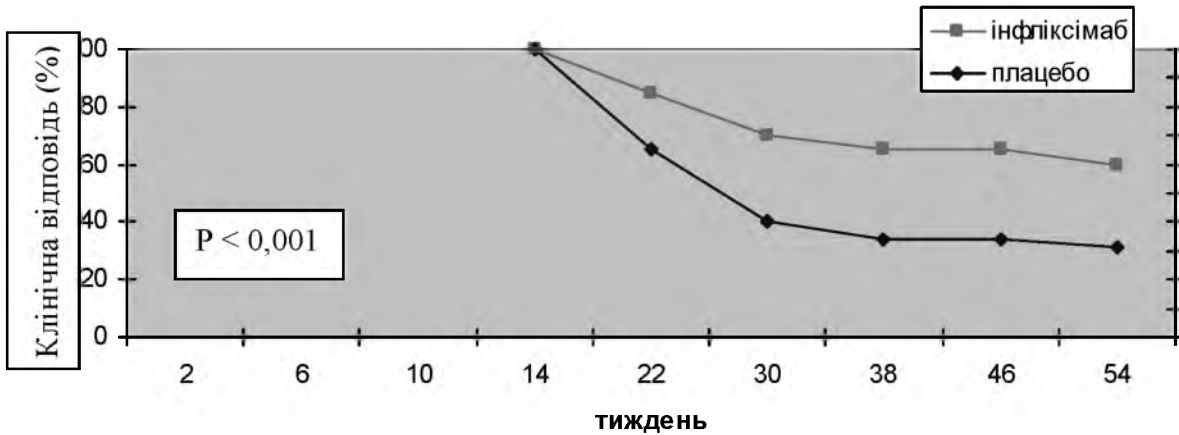
що дренуються, на 50% і більше спостерігалася у 26%, 68% і 56% пацієнтів відповідно. Повне закриття всіх норич відмічалася в 13%, 55 і 38% пацієнтів відповідно. Середній час закриття норич складав 3 місяці. В подальшому дослідженні ACCENT-II 306 дорослим пацієнтам із хворобою Крона і червеною або перианальною норичею, що дренується, було проведено інфузію інфліксімабу

у дозі 5 мг / кг на початку і на 2 і 6 тижнях лікування [23] (рис. 4).

Пацієнтів, які клінічно відповідали на лікування, рандомізували для отримання або інфліксимабу у дозі 5 мг / кг або плацебо кожні 8

тижнів. Час втрати відповіді на інфліксимаб наставав пізніше (більше 40 тижнів), ніж на плацебо (14 тижнів). На 54 тижні закриття норичь спостерігалось у 36% і 19% пацієнтів відповідно.

а)



б)

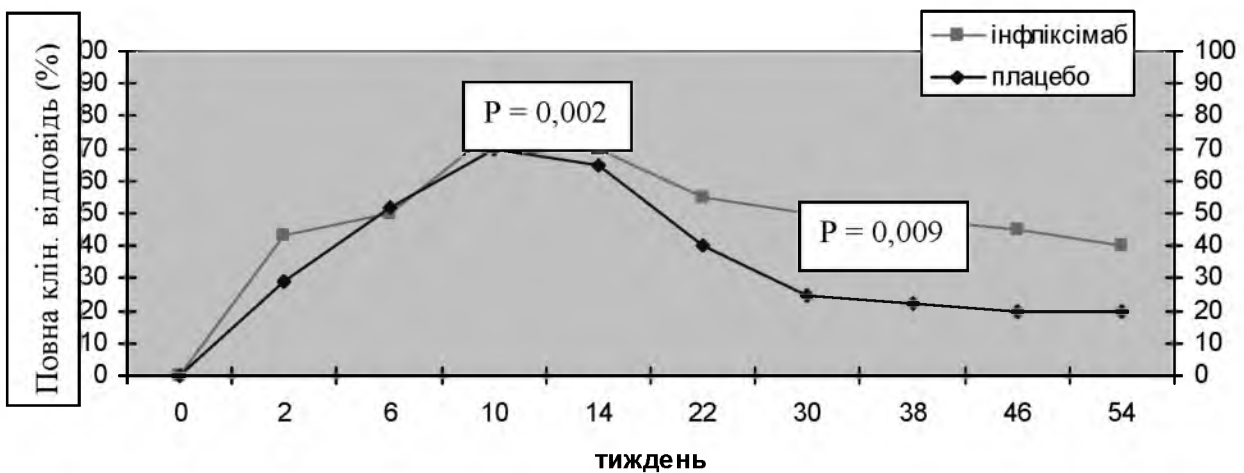


Рис. 4. Час втрати відповіді у пацієнтів з норичевою формою хвороби Крона (а). Процентне співвідношення пацієнтів із повною відповіддю на лікування (б) [23]

Адалімумаб

Адалімумаб є моноклональним людським IgG1 антитілом до ФНП-а. Він зв'язує вільні й мембранні ФНП і викликає апоптоз ФНП-продукуючих клітин [4]. Адалімумаб вводиться підшкірно за допомогою шприца або самоін'єкційної ручки. Шприц містить 40 мг адалімумабу, який вводиться у вигляді разової дози. Окрім інфузійних ускладнень адалімумаб має багато небажаних ефектів, як й інфліксимаб. У клінічних випробуваннях препарату реакції в місці ін'єкції реєструвалися у 20% пацієнтів (14% у групі плацебо). Іншими спільними побічними реакціями в ході

клінічних випробувань (з однаковою частотою виникали у пацієнтів, які отримували адалімумаб і тих, хто отримував плацебо) були інфекції верхніх дихальних шляхів, біль у місці ін'єкції, головний біль і синусити [11]. Клінічно значимі рівні антитіл до препарату ще не повністю визначені. На сьогоднішній день немає опублікованих клінічних досліджень по застосуванню адалімумабу у пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом. Один клінічний звіт показав короткотривалу ефективність у 4 з 10 пацієнтів, які втратили відповідь або стали нечутливими до інфліксимабу [24].

Адалімумаб при хворобі Крона

Проведено кілька клінічних досліджень по застосуванню адалімумаба при хворобі Крона. Оскільки лікування пацієнтів адалімумабом при інших захворюваннях не розпочинається з початкових високих доз, адалімумаб повинен спочатку прийматися з навантажувальної дози 160 мг (чотири ін'єкції), а потім 80 мг (дві ін'єкції) через 2 тижні, а потім 40 мг кожного тижня, починаючи із 4 неділі. Пацієнти, які втрачають відповідь на лікування, переходять на щотижнєве дозування препарату. Режим індукційної терапії адалімумабом у дозі 160 мг на початку, а потім 80 мг на 2 тижні був встановлений у ході двох клінічних випробувань. У дослідженні CLASSIC I, 299 пацієнтів з помірною і вираженою активністю хвороби Крона були рандомізовані для отримання двох ін'єкцій (тиждень 0, 2) плацебо або адалімумабу 40 мг/20 мг, адалімумабу 80 мг/40 мг, і адалімумабу 160 мг / 80 мг [24]. Частота 4-тижневої ремісії була статистично вищою лише при лікуванні високими дозами адалімумабу (36%), ніж у групі плацебо (12%). Така ж навантажувальна доза 160 мг/80 мг застосовувалася у ході дослідження GAIN з 4-тижневою ремісією у 21% пацієнтів у порівнянні з 7% з групи плацебо [25]. Режим підтримуючої терапії адалімумабом у дозі 40 мг кожного 1-2 тижнів був встановлений у ході ще двох клінічних випробувань. У дослідженні CLASSIC II, 55 пацієнтів (20% від пацієнтів, яким проводилася індукційна терапія), що досягли ремісії після отримання двох ін'єкцій 40 мг адалімумабу на початку і на 2 тижні лікування, на 4 тижні були рандомізовані для отримання ін'єкцій підтримуючої терапії 40 мг адалімумабу кожного другого тижня, адалімумабу у дозі 40 мг щотижня або плацебо протягом решти року [11]. Підтримання ремісії спостерігалось у 68%, 83% і 39% пацієнтів відповідно. У дослідженні CHARM, 778 пацієнтів, які досягли клінічної відповіді після отримання адалімумабу у дозі 80 мг на початку і 40 мг на 2 тижні були рандомізовані до трьох груп, як і в дослідженні CLASSIC II [25]. Підтримання ремісії протягом 1 року спостерігалось у 36%, 41% і 12% пацієнтів відповідно. У дослідженні GAIN (визначення ефективності адалімумабу у пацієнтів, резистентних до інфліксимабу), 325 таких пацієнтів з помірною та вираженою активністю хвороби Крона були рандомізовані для отримання двох ін'єкцій плацебо або адалімумабу у дозі 160 мг на початку і 80 мг на 2 тижні. 4-тижневу ремісію спостерігали у 7 і 21% пацієнтів з групи плацебо та адалімумабу відповідно. Частота ремісії була схожою у пацієнтів, які втратили відповідь на інфліксимаб (8% проти 20%) і у пацієнтів із попередньою толерантністю до інфліксимабу (5% проти 22%).

Інші досліджувані біологічні препарати

"Біологічна революція", яка прийшла в різні розділи медицини, привела до постійного розширення переліку препаратів, що протидіють, відтворюють або іншим чином впливають на імунні процеси. Цей список постійно змінюється. Багато препаратів, які здаються перспективними, ніколи не виходять на ринок і швидко замінюються іншими. На сьогодні є два препарати, по яких завершена III фаза кількох великомасштабних клінічних випробувань у пацієнтів із ЗЗК, які будуть коротко згадані в цій статті.

Цертолізумаб

Цертолізумаб пегол є пігельованим гуманізованим Fab-фрагментом, який зв'язується з ФНП- α [19]. Ранні дослідження по застосуванню цертолізумабу давали багатообіцяючі результати при хворобі Крона [22]. В останньому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, яке нараховувало 662 дорослих пацієнтів із помірною та вираженою активністю хвороби Крона, пацієнтів було стратифіковано для отримання 400 мг цертолізумабу пеголу і плацебо підшкірно на початку лікування, на 2 і 4 тижнях, а потім кожний 4 тиждень [27]. Рівень клінічної відповіді на цертолізумаб був вищим, ніж на плацебо, тоді як частота ремісії однакова в обох групах. Подальші дослідження завершені і чекають публікації.

Наталізумаб

Наталізумаб – це гуманізоване антитіло, спрямоване проти інтегрину $\alpha 4$, важливого медіатора клітинного обміну в різних тканинах. Ранні дослідження свідчать про можливість ефективної терапії виразкового коліту [2]. Так само, як і кілька великих III фази досліджень при хворобі Крона, – з переконливими доказами ролі наталізумабу в індукції та підтриманні ремісії при хворобі Крона [8]. Наталізумаб також ефективний у пацієнтів, толерантних до інфліксимабу або які втратили відповідь на цей препарат. Очікується, що його перше застосування при хворобі Крона буде обмежуватися пацієнтами, які втратили відповідь на анти-ФНП терапію, а також при забороні проведення супутньої імуносупресивної терапії [13].

Висновки.

1. Інфліксимаб ефективний для індукції та підтримання ремісії у пацієнтів із помірною і вираженою активністю НВК та ХК, що не піддаються іншим методам лікування.

2. Ефективність інфліксимабу, як успішного довготривалого варіанту лікування у пацієнтів з важким НВК, рефрактерним до кортикостероїдів, до сих пір ще не визначена.

3. Інфліксимаб сприяє зменшенню числа норичь, що дренуються, та скороченню термінів їхнього закриття у пацієнтів із норичевою формою ХК.

4. Адалімумаб показав короткотривалу ефективність у пацієнтів, які втратили відповідь або стали нечутливими до інфліксимабу.

5. Цертолізумаб та Наталізумаб два біологічні

препарати, по яких завершена III фаза кількох великомасштабних клінічних випробувань у пацієнтів із ЗЗК, підлягають подальшому дослідженню та обговоренню.

ЛІТЕРАТУРА

1. Baert F., Noman M., Vermeire S., et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease// *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol.348. — P.601.
2. Centocor.Com. Remicade (Infliximab)// Prescribing Information.— 200743.Gordon F.H., Hamilton M.I., Donoghue S., et al. A pilot study of treatment of active ulcerative colitis with natalizumab, a humanized monoclonal antibody to alpha-4 integrin// *Aliment Pharmacol Therap.* — 2008. — Vol.16. — P.699.
3. Chey W.Y., Hussain A., Ryan C., et al. Infliximab is an effective therapeutic agent for ulcerative colitis// *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol.95. — P.2530.
4. Colombel J.F., Sandborn W.J., Rutgeerts P., et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With CD: The CHARM Trial// *Gastroenterology.* — 2007. — Vol.13. — P.52.
5. Ehrenpreis E.D., Kane S.V., Cohen L.B. et al. Thalidomide therapy for patients with refractory CD: an open-label trial // *Gastroenterology.* — 1999. — Vol. 33. — P.76 211.
6. Farrell R.J., Alsahli M., Jeen Y.T., et al. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in CD: A randomized controlled trial// *Gastroenterology.* — 2003. — Vol.124. — P.917.
7. Feagan B.G., Sandborn W.J. et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of CDP571, a HMA to TNF-alpha, in patients with steroid-dependent CD// *A. P. Therap.* — 2005. — Vol.21. — P.373.
8. Gordon F.H., Hamilton M.I., Donoghue S., et al. A pilot study of treatment of active UC with natalizumab, a HM antibody to alpha-4 integrin// *Aliment Pharmacol Therap.* — 2002.— Vol.16. — P.699
9. 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
10. Hanauer S., Rutgeerts P., Targan S., et al. Delayed hypersensitivity to infliximab (Remicade) re-infusion after a 2-4 year interval without treatment// *Gastr.* 1999. — Vol.116. — P.731.
11. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Rutgeerts P., et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial// *Gastroenterology.* — 2006. — Vol.130. — P.323.
12. Hanauer S.B., Wagner C.L., Bala M., et al. Incidence and importance: antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in CD// *Clin. Gastroenterol Hepatol.* — 2004. — Vol. 2. — P.542.
13. Hyams J.S., Wilson D.C., Thomas A., et al. Natalizumab therapy for moderate to severe Crohn disease in adolescents// *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2007. — Vol.44. — P.185.
14. Jamerot G., Hertervig E., Friis-Liby I, et al. infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study// *Gastroenterology.*—2005. — Vol. 128. — P.1805.
15. Keane J., Gershon S., Wise R.P., et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent// *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol.345. — P.1098.
16. Lichtenstein G.R., Feagan B.G., Cohen R.D., et al. Serious infections and mortality in association with therapies for CD TREAT registry// *Clin Gastroenterol Hepatol.* — 2006. — Vol.4. — P.621.
17. MacDonald J.K., McDonald J.W. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease.// *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — Vol.6. — P.97.
18. Nakelchik M., Mangino J.E. Reactivation of histoplasmosis after treatment with infliximab// *Am. J. Med.* — 2002. — Vol.1. — P.12—78.
19. Nesbitt A., Fossati G., Bergin M., et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents// *IBD.* — 2007. — Vol.13.
20. Present D.H., Rutgeerts P., Targan S., et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease// *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol.340. — P.1398.
21. Probert C., Hearing S.D., Schreiber S, et al. Infliximab in steroid-resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial// *Gastroenterology.*—2002. — Vol.122. — P.99 (abstract).
22. 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.
23. Sandborn W.J., Hanauer S.B. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians// *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol.97. — P.2962.
24. Sandborn W.J., Rutgeerts P., Enns R., et al. Adalimumab induction therapy for CD previously treated with infliximab: a randomized trial// *Ann. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 146. — P.829.
25. Sandborn W.J., Hanauer S.B., Rutgeerts P., et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial// *Gut.* — 2007. — Vol.56. — P.1232.
26. Sands B.E., Tremaine W.J., Sandborn W.J. et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study// *IBD.* — 2001. — Vol.7. — P.83.
27. Schreiber S., Khaliq-Kareemi M., Lawrance I.C. et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease// *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol.357. — P.239.
28. Suitters A.J., Foulkes R., Opal S.M. et al. Differential effect of isotype on efficacy of anti-TNF alpha chimeric antibodies in experimental septic shock// *J. Exp. Med.* — 1994. — Vol.179. — P.849.

29. Targan S.R., Hanauer S.B., van Deventer S.J. et al. A short-term study of CM antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for CD. CD cA2 Study Group// N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol.337. — P.1029.
30. Warris A., Bjorneklett A., Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy//N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P.1099.

SUMMARY

ANTI-TNF TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: RESEARCH REVIEW

Chohey K.I., Ternushchak T.M., Perederiy V.G., Chohey I.V.

In the scientific review of all data are presented the impact of biological agents in patient with IBD. Positive and negative sides are described. In this article we showed results of clinical trials on the using of new biological agents, certolizumab and natalizumab.

Key words: anti-tumor necrosis factor agents, infliximab, adalimumab, certolizumab, natalizumab, ulcerative colitis, Crohn's disease