

Теоретические аспекты назначения устекинумаба в качестве первой линии терапии болезни Крона

М.В. Шапина, <https://orcid.org/0000-0003-1172-6221>, shapina.mv@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салая Адила, д. 2

Резюме

Лечение болезни Крона является сложным процессом, в котором необходимо учитывать не только текущее состояние пациента и риски прогрессирования заболевания, но и последовательность назначения терапии. На сегодняшний день только биологические препараты могут изменить течение заболевания, но их число ограничено, и назначать их следует с учетом выбора оптимальной последовательности у каждого пациента, так как на эффективность любого биологического препарата влияет предшествующее лечение. К сожалению, универсальных рекомендаций по последовательности выбора биологических препаратов нет, и актуальным является вопрос выбора препарата первой линии. Устекинумаб (торговое наименование – Стелара®) является биологическим препаратом, направленным на интерлейкин-12 и 23, который показал себя эффективным и безопасным в лечении как пациентов после ингибиторов фактора некроза опухоли альфа, так и бинаивных пациентов. Его эффективность также показана в лечении стриктур и перианальных проявлений БК. Также устекинумаб является эффективным в отношении суставных внекишечных проявлений, таких как артралгии и псориатический артрит. Высокая частота ответа на устекинумаб была также обнаружена у пациентов с дерматологическими проявлениями (псориаз, гангренозная пиодермия и узловатая эритема). Кроме того, хороший профиль безопасности позволяет применять его у пожилых пациентов. Особый интерес представляет прямое сравнение биологических препаратов. В настоящий момент проведено только одно рандомизированное исследование прямого сравнения устекинумаба с адалимумабом у пациентов с болезнью Крона, где показаны сопоставимые по эффективности результаты. Также есть данные *post hoc* анализа рандомизированных исследований, где его эффективность сопоставима с инфликсимабом. Таким образом, данный препарат может назначаться для лечения болезни Крона, в том числе в первой линии терапии.

Ключевые слова: устекинумаб, бинаивные пациенты, анти-интерлейкин, интерлейкин-12, интерлейкин-23, биологическая терапия, первая линия терапии

Для цитирования: Шапина М.В. Теоретические аспекты назначения устекинумаба в качестве первой линии терапии болезни Крона. *Медицинский совет*. 2023;17(8):175–180. <https://doi.org/10.21518/ms2023-138>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Theoretical aspects of prescribing ustekinumab as first-line therapy for Crohn's disease

Marina V. Shapina, <https://orcid.org/0000-0003-1172-6221>, shapina.mv@yandex.ru

Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia

Abstract

The treatment of Crohn's disease is a complex process in which it is necessary to take into account not only the current condition of the patient and the risks of disease progression, but also the sequence of therapy. To date, only biological drugs can change the course of the disease, but their number is limited and they should be prescribed taking into account the choice of the optimal sequence for each patient, since the effectiveness of any biological drug is affected by previous treatment. Unfortunately, there are no common recommendations on the sequence of choosing biological drugs, and the issue of choosing a first-line drug is relevant. Ustekinumab is a biologic agent targeting interleukin-12 and 23 that has been shown to be effective and safe in the treatment of both patients after TNF-alpha inhibitors and bionave patients. It has also been shown to be effective in the treatment of strictures and perianal manifestations of Crohn's disease. Ustekinumab is also effective against articular extraintestinal manifestations such as arthralgia and psoriatic arthritis. A high response rate to ustekinumab was also found in patients with dermatological manifestations – psoriasis, pyoderma gangrenosum, and erythema nodosum. In addition, a good safety profile allows its use in elderly patients. Of particular interest is the direct comparison of biologics. To date, there is only one randomized head-to-head trial of ustekinumab and adalimumab showing comparable efficacy results. And there is also data from a *post hoc* analysis of randomized trials, where its effectiveness is comparable to infliximab. Thus, ustekinumab can be prescribed for the treatment of Crohn's disease, including in the first line of therapy.

Keywords: ustekinumab, bionave patients, anti-interleukin, interleukin-12, interleukin-23, biological therapy, first-line therapy

For citation: Shapina M.V. Theoretical aspects of prescribing ustekinumab as first-line therapy for Crohn's disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(8):175–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-138>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК) является хроническим воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), которое может поражать весь желудочно-кишечный тракт – от ротовой полости до анального канала [1]. БК является прогрессирующим заболеванием и может привести к развитию абсцессов, свищей и стриктур, которые, в свою очередь, являются причиной хирургических вмешательств и ухудшают качество жизни пациентов [2].

Появление биологических препаратов произвело революцию в лечении таких пациентов, поскольку они могут влиять на течение заболевания, останавливая его прогрессирование [2]. За последние два десятилетия произошло значительное расширение арсенала методов лечения БК [3–8], начиная с нескольких блокаторов фактора некроза опухоли (ФНО), ингибитора адгезии лейкоцитов ведолизумаба, и заканчивая устекинумабом, мишенью которого являются интерлейкин-12 и 23 [8–11]. Так, было показано, что применение биологических препаратов снижает частоту госпитализаций, операций и использования кортикостероидов [12, 13]. Врачи, выбирающие оптимальную стратегию лечения, должны учитывать как безопасность, так и эффективность доступных лекарственных препаратов. Однако прямое сравнение этих вариантов лечения на настоящий момент недоступно и еще больше осложняется необходимостью определять последовательность терапии, которая необходима до 40% пациентов, начинающих лечение биологическими препаратами [14]. Кроме того, предшествующее лечение может влиять и на частоту ответа. В настоящее время нет данных клинических испытаний, которые могли бы помочь клиницистам в выборе последовательности лечения пациентов с БК средней и тяжелой степени, а также нет конкретных рекомендаций по этому вопросу.

Цель этого обзора – рассмотреть возможности применения устекинумаба в качестве препарата первой линии терапии.

СРАВНЕНИЕ УСТЕКИНУМАБА В ЛЕЧЕНИИ БИОНАИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ И ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ДРУГИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Данные об эффективности

Устекинумаб является эффективным в лечении пациентов с БК средней и тяжелой степени, что было показано в двух рандомизированных плацебо-контролируемых индукционных исследованиях III фазы (UNITI-1 и UNITI-2) и в одном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании поддерживающей терапии III фазы (IM-UNITI) [15]. В UNITI-1 были включены пациенты, которые ранее получали анти-ФНО- α и имели неэффективность данной терапии, а в UNITI-2 – бионаивные пациенты (ранее не получавшие анти-ФНО- α) или не являющиеся первичными или вторичными неответчиками на анти-ФНО- α . Всего в индукционные исследования были включены 1369 пациентов, из которых 1281 пациент продолжил поддерживающую терапию. Значительно более высокая

доля пациентов, получавших устекинумаб внутривенно (в/в) в дозе 130 мг или 6 мг/кг, достигла первичной конечной точки в индукционных исследованиях по сравнению с группой плацебо (34,3 и 33,7% против 21,5% в UNITI-1, $p = 0,002$ и $p = 0,003$ соответственно; 51,7 и 55,5% против 28,7% в UNITI-2, $p < 0,001$ для обоих сравнений). Из этих данных видно, что бионаивные пациенты лучше отвечали на терапию по сравнению с теми, кому ранее проводилась биологическая терапия другими препаратами. Среди пациентов, получавших устекинумаб в/в в дозе 6 мг/кг, чаще отмечались более высокие показатели клинического ответа и клинической ремиссии в конце индукционного периода, а также более высокие концентрации препарата в сыворотке (6,4 мкг/мл против 2,1 мкг/мл в UNITI-1 и 6,3 мкг/мл против 2,0 мкг/мл в UNITI-2) по сравнению с теми, кто получал 130 мг устекинумаба в/в.

По данным исследования SUCCESS, пациенты, не подвергавшиеся биологическому лечению, достигли значительно более высоких показателей клинической и эндоскопической ремиссии – 63 и 55% соответственно [16]. При многопараметрическом анализе предшествующее применение анти-ФНО (относительный риск (ОР) 0,72; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 0,49–0,99) и ведолизумаба (ОР 0,65; 95% ДИ 0,48–0,88) было независимо связано с меньшей вероятностью достижения эндоскопической ремиссии. Пациентам с потерей ответа (77/102, 75%) была оптимизирована доза, и у 44/77 (57%) был достигнут клинический ответ. Дополнительно у 152/681 (22,3%) пациентов была оптимизирована доза из-за первичного отсутствия или неполного ответа на устекинумаб, из которых 40,1% (61/152) ответили на оптимизированную терапию.

Данные о безопасности

В UNITI-1 доля нежелательных явлений (НЯ) была одинаковой для устекинумаба в дозе 130 мг, устекинумаба в дозе 6 мг/кг и плацебо (64,6, 65,9 и 64,9% соответственно). Точно так же не было обнаружено существенной разницы в частоте серьезных НЯ (4,9, 7,2 и 6,1% соответственно). В исследовании UNITI-2 пациенты, получавшие устекинумаб, и пациенты из группы плацебо имели сопоставимые показатели НЯ (50,0, 55,6 и 54,3%) и серьезных НЯ (4,7, 2,9 и 5,8% соответственно). Как видно из этих данных, частота НЯ была ниже у бионаивных пациентов по сравнению с теми, кому ранее проводилась терапия другими биологическими препаратами. При этом частота серьезных НЯ не отличалась. В конце поддерживающего исследования частота НЯ и серьезных НЯ была одинаковой среди пациентов, получавших устекинумаб каждые 8 и 12 нед. и плацебо (81,7, 80,3 и 83,5%; 9,9, 12,1 и 15,0% для НЯ и серьезных НЯ соответственно). Наиболее частыми НЯ были артралгия, головная боль, назофарингит и обострение БК.

В исследовании SUCCESS серьезные инфекции возникали у 3,4% пациентов, в то время как другие неинфекционные НЯ (лимфома ($n = 1$), артралгия ($n = 6$), сыпь ($n = 6$), головная боль ($n = 3$), гепатит ($n = 3$)), выпадение волос ($n = 3$), невропатия ($n = 1$) и васкулит ($n = 1$)) наблюдались у 2,4% пациентов [16].

Конкретные ситуации

Пожилые люди

В ретроспективное когортное исследование, проведенное R. Garg et al., вошли 117 пациентов с БК, получавших устекинумаб, которые были классифицированы на пожилых (65 лет и старше) и непожилых (младше 65 лет) [17]. В данном исследовании не было обнаружено существенной разницы в скорости достижения бесстероидной ремиссии и заживления слизистой оболочки между пожилыми и непожилыми (30,0% против 54,1%, $p = 0,22$ и 25,9% против 29,5%, $p = 0,74$ соответственно). Более того, инфузионные реакции (2,6% против 6,4%, $p = 0,77$), инфекции (5,2% против 7,7%, $p = 0,7$) и послеоперационные осложнения (0,0% против 6,7%, $p = 0,99$) встречались в аналогичной пропорции между изучаемыми группами. В другом проспективном многоцентровом когортном исследовании изучалось влияние возраста пациентов и сопутствующих заболеваний на показатели безопасности и эффективности у 207 пациентов, получавших устекинумаб [18]. Исходный возраст (60 лет и старше или младше 60 лет) не был связан с эффективностью (отношение шансов (ОШ) 0,977, 95% ДИ 0,955–1,000, $p = 0,054$) и безопасностью (ОШ 0,987, 95% ДИ 0,956–1,018, $p = 0,397$), тогда как сопутствующая патология, оцененная с использованием индекса коморбидности Чарлсона (CCI), была независимым предиктором госпитализации (ОШ 1,621, 95% ДИ 1,034–2,541, $p = 0,035$).

Перианальные поражения при болезни Крона

Эффективность устекинумаба для лечения перианальной БК оценивалась в исследовании II фазы CERTIFY и в индукционных исследованиях UNITI [19, 20]. До 15,5% пациентов, включенных в эти исследования, имели активные перианальные проявления на момент включения (на основании физикального обследования). Ответ на лечение (уменьшение дренирующихся свищей на 50% и более) и полное закрытие свищей оценивались через 8 нед. терапии устекинумабом. Общая частота ответа на устекинумаб была численно выше у пациентов, получавших устекинумаб, по сравнению с группой плацебо (26,0% против 16,9%, $p = 0,14$). Аналогично закрытие свищей на 8-й неделе наблюдалось у большей части пациентов, получавших устекинумаб, чем у пациентов, получавших плацебо (24,7% против 14,1%, $p = 0,07$). В исследовании IM-UNITI LTE у 61/567 пациентов, получавших устекинумаб, исходно были активные перианальные проявления [21]. Через 5 лет наблюдения у большинства пациентов, по которым имелись данные (24/31, 77,4%), наблюдался ответ, определяемый как снижение количества дренирующихся свищей на 50% и более. В соответствии с результатами исследования SEAVUE у 53,8% пациентов, получавших устекинумаб, произошло полное закрытие фистул, а в исследовании STARDUST – у 47,4% [22]. Французское многоцентровое ретроспективное когортное исследование проводилось для оценки эффективности устекинумаба при перианальной БК [23]. Первичной конечной точкой этого исследования был клинический успех через 6 мес., определяемый как разрешение перианальных проявлений без необходимости специфического медикаментозного или хирургического лечения. Среди 148 пациентов с активной перианальной БК

первичная конечная точка была достигнута в 57 случаях (38,5%) после лечения устекинумабом в стандартной дозе. Наконец, в систематическом обзоре и метаанализе M. Attauabi et al. сообщается об эффективности устекинумаба при перианальной БК на основании 9 обсервационных когортных исследований [24]. Совокупный ответ и частота ремиссии после 8 нед. лечения составили 41,0 и 17,1% соответственно. Интересно, что частота ответа была выше после 54 нед. лечения, в то время как частота ремиссии оставалась стабильной (55,9 и 16,7% соответственно).

Стриктуры

В *post hoc* анализе трех крупных программ клинических исследований БК описаны клинические и эндоскопические исходы у 150 пациентов с БК со стриктурами на фоне лечения инфликсимабом, устекинумабом или азатиоприном [25]. Стриктуры определялись в соответствии с простой эндоскопической шкалой для БК SES-CD (Simple endoscopic score for Crohn's disease). Через 1 год лечения больше половины пациентов с непроходимым стенозом (62,5%) достигли полного разрешения стриктуры или улучшения ее проходимости. Клиническая и эндоскопическая ремиссия была выявлена в конце исследования у 52,4 и 37,5% пациентов соответственно. Однако значительно более низкая скорость клинического улучшения была обнаружена у пациентов с непроходимыми стриктурами на исходном уровне по сравнению с пациентами с проходимыми стриктурами или без них (скорректированное ОШ 0,17, 95% ДИ 0,03–0,99, $p = 0,048$). В недавнем пилотном исследовании S. El Ouali et al. сообщаются данные о 15 пациентах со стриктурирующей БК, получавших устекинумаб [26]. Все пациенты продолжали устекинумаб после 6 мес. терапии, но 18,0% из них потребовалось повышение дозы и 40,0% – курс кортикостероидов.

Внекишечные проявления

В *post hoc* анализе исследований UNITI оценивалась эффективность устекинумаба для лечения внекишечных проявлений (ВКП) при БК [27]. Первичной конечной точкой было общее разрешение ВКП у пациентов, получавших устекинумаб и плацебо на 6-й неделе, а вторичной конечной точкой – полное разрешение ВКП в обеих группах на 52-й неделе. В общей сложности 504 пациента имели ВКП и были включены в анализ. У большинства пациентов было одно ВКП (36,0%), и наиболее частыми на исходном уровне были артрит или артралгия (50,1%), узловатая эритема (3,0%), ирит или увеит (2,4%) и гангренозная пиодермия (0,5%). На 6-й неделе у пациентов, получавших устекинумаб, значительного улучшения ВКП по сравнению с плацебо не наблюдалось (36,9% против 39,1%, $p = 0,564$). Точно так же не было статистически значимой разницы и на 52-й неделе (76,4% против 80,0%, $p = 0,542$). Кроме того, аналогичная доля новых ВКП была обнаружена на 52-й неделе в группах устекинумаба и плацебо (1,1% против 0,0%, $p > 0,05$). Следует отметить, что недавний систематический обзор, проведенный L. Guillo et al., включавший 9 исследований (8 ретроспективных и 1 проспективное), изучал эффективность устекинумаба для лечения ВКП при ВЗК [28]. Устекинумаб показал свою эффективность при лечении артралгии и псориатического

артрита. Высокая частота ответа на устекинумаб была также обнаружена у пациентов с дерматологическими проявлениями (псориаз, гангренозная пиодермия и узловатая эритема), но не было обнаружено эффективности у пациентов с аксиальным спондилоартритом. Более того, A. Tursi et al. сообщили о своем опыте лечения устекинумабом 24 пациентов с ВЗК и ВКП (17 ревматологических проявлений, 5 дерматологических проявлений, 1 увеит и 1 склерозирующий холангит) [29]. В среднем за 6 мес. почти все пациенты с БК, получавшие устекинумаб, достигли благоприятного исхода ВКП.

Сравнение устекинумаба с другими биологическими препаратами

SEAVUE было первым многоцентровым контролируемым рандомизированным исследованием, сравнивающим эффективность и безопасность устекинумаба и адалимумаба у 386 взрослых пациентов с БК средней и тяжелой степени, ранее не получавших биологических препаратов [30]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1 : 1 в группы устекинумаба (6 мг/кг в/в в фазе индукции, а затем 90 мг подкожно каждые 8 нед. для поддерживающей терапии) или адалимумаба (160 и 80 мг подкожно на 0-й и 2-й неделе, а затем 40 мг подкожно каждые 2 нед.). Первичной конечной точкой была клиническая ремиссия на 52-й неделе, определяемая как CDAI (Crohn's Disease Activity Index) <150. Не было выявлено различий между устекинумабом и адалимумабом в частоте клинической ремиссии на 52-й неделе (65% против 61%; 95% ДИ –5,5...13,5%, $p = 0,417$). Кроме того, устекинумаб и адалимумаб имели одинаковую долю клинической бесстероидной (60,7% против 57,4%, $p = 0,631$) и эндоскопической ремиссии (28,5% против 30,7%, $p = 0,485$) на 52-й неделе. Сообщалось о различиях в количестве НЯ (80,1% против 77,9%) или серьезных НЯ (13,1% против 16,4%). Однако у пациентов, получавших устекинумаб, число реакций в месте инъекции (1,0% против 10,3%) и инфекций (34,0% против 40,5%) было ниже. Кроме того, в группе пациентов, получавших адалимумаб, была выше частота НЯ, приведших к отмене препарата.

Post hoc анализ рандомизированных клинических испытаний, проведенный N. Narula et al., сравнил эффективность и быстроту действия инфликсимаба и устекинумаба у 420 пациентов с БК, ранее не получавших биологических препаратов [31]. Исходами заболевания были показатели клинического ответа, клинической ремиссии и снижения фекального кальпротектина после 6 нед. терапии. Интересно, что не было обнаружено существенных различий в частоте клинического ответа (58,4% против 54,9%), клинической ремиссии (44,9% против 37,9%) или уровне фекального кальпротектина (42,3% против 34,7%) между группами инфликсимаба и устекинумаба. Сравнительные данные между устекинумабом и ведолизумабом в качестве терапии второй линии после неэффективности анти-ФНО при БК получены из голландского регистра ICC [32]. Клиническая бесстероидная и биохимическая ремиссия (определяемая как С-реактивный белок ≤ 5 мг/л и фекальный кальпротектин ≤ 250 мкг/г) была оценена

у 128 пациентов, получавших ведолизумаб, и 85 пациентов, получавших устекинумаб, после не менее чем 1 года терапии. Анализ данных, скорректированный с учетом искажающих факторов, показал, что у пациентов, получавших устекинумаб, была более высокая частота бесстероидной клинической (ОШ 2,58, 95% ДИ 1,36–4,90, $p = 0,004$) и биохимической ремиссии (ОШ 2,34, 95% ДИ 1,10–4,96, $p = 0,027$) по сравнению с пациентами, получавшими ведолизумаб. С другой стороны, не было обнаружено существенной разницы между двумя препаратами в частоте возникновения инфекций (ОШ 1,26, 95% ДИ 0,63–2,54, $p = 0,517$), НЯ (ОШ 1,33, 95% ДИ 0,62–2,81, $p = 0,464$) или госпитализаций (ОШ 0,67, 95% ДИ 0,32–1,39, $p = 0,282$).

В ретроспективном австралийском популяционном исследовании оценивалась персистенция биологических агентов при ВЗК [33]. Было включено около 3000 пациентов, получавших анти-ФНО- α , устекинумаб или ведолизумаб, которые наблюдались в течение 8219 человеко-лет. Устекинумаб показал более высокую частоту персистенции при БК через 12 мес. по сравнению с ведолизумабом, инфликсимабом и адалимумабом (80,0% против 73,5, 68,1 и 64,2% соответственно, $p = 0,01$).

Место устекинумаба в лечении болезни Крона

Поскольку клинических исследований, которые определили бы оптимальную последовательность биологических препаратов, нет, чтобы восполнить этот пробел, F.I. Scott et al. было использовано моделирование цепи Маркова для определения оптимального алгоритма лечения среднетяжелой и тяжелой БК, уделяя основное внимание позиционированию устекинумаба [34]. Была построена имитационная модель для исследования нескольких биологических алгоритмов. Базовым случаем был 35-летний мужчина, ранее не получавший биологической терапии, со среднетяжелой/тяжелой БК, требующей лечения кортикостероидами. По характеристикам это пациент, аналогичный тем, которые вошли в исследование SONIC в отношении тяжести заболевания [6]. Временная отсечка составляла 1 год с продолжительностью цикла 3 мес. Алгоритмы лечения были смоделированы на основе стандартной парадигмы лечения в эпоху после SONIC. В этом алгоритме люди первоначально получали комбинированную терапию инфликсимабом и азатиоприном. Лица, не ответившие на лечение, или пациенты с рецидивом переходят на второй анти-ФНО, например, адалимумаб в сочетании с тиопурином. При неэффективности или потере реакции на адалимумаб и азатиоприн пациенты переходят на монотерапию ведолизумабом, а затем при необходимости – на хирургическое вмешательство.

Введение устекинумаба перед каждым переходом препарата дало 4 алгоритма:

- алгоритм 1 (A1): устекинумаб перед другими биологическими препаратами;
- алгоритм 2 (A2): устекинумаб перед вторым анти-ФНО;
- алгоритм 3 (A3): устекинумаб перед ведолизумабом;
- алгоритм 4 (A4): устекинумаб перед операцией.

Вероятности перехода к клинической ремиссии, ответу, серьезными НЯ и серьезным инфекциям были получены

из рандомизированных контролируемых исследований. При отсутствии данных рандомизированных контролируемых исследований использовались наблюдательные исследования, метаанализы и систематические обзоры.

Клинические исходы рассчитывались в годах жизни с поправкой на качество (QALY – quality-adjusted life year). Чтобы рассчитать QALY, полезность определенного состояния здоровья (от 1 для идеального здоровья до 0 для смерти) умножается на количество лет, прожитых в этом состоянии. В этой модели предпочтительной стратегией оказалось использование устекинумаба в качестве биологической терапии первой линии (A1), дающей наибольшее количество QALY по сравнению с алгоритмами, включающими этот препарат позже в парадигме лечения. Когортный анализ с временным горизонтом в 1 год показал, что примерно на 10% больше людей будут в клинической ремиссии или ответе в конце года при использовании устекинумаба первой линии (A1) по сравнению с алгоритмами, использующими более позднее применение устекинумаба, а также дал меньше серьезных или инфекционных НЯ и на 2% меньше операций в конце 1 года по сравнению с другими алгоритмами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Накопленные данные показали эффективность и безопасность устекинумаба для лечения БК как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в реальных условиях. Устекинумаб в настоящее время одобрен для применения у пациентов с БК средней и тяжелой степени в качестве терапии первой или второй линии [1, 35]. Однако общий утвержденный алгоритм для его использования еще не доступен, и ведение пациентов становится все более персонализированным и адаптированным [36]. Прямые сравнительные исследования среди биологических препаратов ограничены, что затрудняет принятие терапевтического решения. Единственное доступное прямое исследование SEAVUE среди молекул, одобренных для БК, продемонстрировало сопоставимую эффективность устекинумаба и адалимумаба у бионаивных пациентов с БК [30].

Устекинумаб – это препарат с быстрым механизмом действия, низкой иммуногенностью и хорошим профилем безопасности, поэтому его можно применять в случае клинической активности заболевания, ожидая быстрый ответ, а также в группах высокого риска, таких как пожилые люди с множественными сопутствующими заболеваниями [31]. Недавний систематический обзор и сетевой метаанализ, в том числе 15 рандомизированных контролируемых исследований фазы II и III, показал, что устекинумаб занимает

самое высокое место в отношении индукции клинической ремиссии по сравнению с ведолизумабом (SUCRA (Surface Under the Cumulative Ranking curve) 0,58 против SUCRA 0,45) [37]. Устекинумаб и ведолизумаб имеют одинаково хорошие профили безопасности, но устекинумаб характеризуется более быстрым механизмом действия и, судя по косвенным исследованиям, более эффективен, чем ведолизумаб. Хотя текущие данные не исключают использования ведолизумаба в качестве первой или второй линии, предполагается, что следует предпочесть устекинумаб и использовать его перед ведолизумабом у пациентов с БК.

Стоит подчеркнуть, что терапевтические решения все больше индивидуализируются, основываясь на различных факторах, таких как ВКП, возраст пациента, сопутствующие заболевания и онкологический анамнез. Устекинумаб также доказал свою эффективность у пациентов с ВКП. Он уже используется дерматологами и ревматологами для лечения псориаза и псориатического артрита, таким образом представляя достойную альтернативу традиционным анти-ФНО-препаратам, в отличие от ведолизумаба, который показал плохие результаты у таких пациентов [38]. Что касается лечения перианальных проявлений заболевания, основная медикаментозная терапия состоит из анти-ФНО, но в нескольких исследованиях сообщается об эффективности устекинумаба, что указывает на необходимость дальнейших исследований для подтверждения использования препарата при этом состоянии [39]. Аналогичным образом необходимы дальнейшие исследования для определения роли устекинумаба в лечении пациентов со стриктурами. К сожалению, на настоящий момент нет исследований, определяющих оптимальную последовательность применения биологических препаратов у тех или иных пациентов с БК, однако построенная математическая модель на основании анализа рандомизированных и когортных исследований показала, что устекинумаб показал себя наиболее оптимально в качестве препарата первой линии терапии [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рандомизированные клинические испытания и исследования в реальных условиях подтверждают безопасность и эффективность устекинумаба для лечения БК средней и тяжелой степени. Устекинумаб может использоваться в качестве терапии первой или второй линии и является надежным вариантом для определенных групп населения, таких как пожилые люди и пациенты с ВКП. 

Поступила / Received 28.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.04.2023

Принята в печать / Accepted 14.04.2023

Список литературы / References

1. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). *Колoproктология*. 2020;19(2):8–38. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38>.
Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganieva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A. and et al. Crohn's disease. clinical recommendations (preliminary version). *Koloproktologia*. 2020;19(2):8–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38>.
2. Roda G., Chien Ng S., Kotze P.G., Argollo M., Panaccione R., Spinelli A. et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):22. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0156-2>.
3. Hanauer S.B., Feagan B.G., Lichtenstein G.R., Mayer L.F., Schreiber S., Colombel J.F. et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541–1549. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08512-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08512-4).
4. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Fedorak R.N., Lukas M., MacIntosh D. et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab)

- in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130(2):323–333. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.030>.
5. Colombel J.F., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Enns R., Hanauer S.B., Panaccione R. et al. et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132(1):52–65. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.11.041>.
6. Colombel J.F., Sandborn W.J., Reinisch W., Mantzaris G.J., Kornbluth A., Rachmilewitz D. et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383–1395. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904492>.
7. Sandborn W.J., Feagan B.G., Rutgeerts P., Hanauer S., Colombel J.F., Sands B.E. et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711–721. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215739>.
8. Sandborn W.J., Gasink C., Gao L.L., Blank M.A., Johans J., Guzzo C. et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1519–1528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203572>.
9. Papp K.A., Griffiths C.E., Gordon K., Lebwohl M., Szapary P.O., Wasfi Y. et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):844–854. <https://doi.org/10.1111/bjd.12214>.
10. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Feagan B.G., Gasink C., Jacobstein D., Zou B. et al. IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):23–32. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz110>.
11. Sands B.E., Sandborn W.J., Panaccione R., O'Brien C.D., Zhang H., Johans J. et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201–1214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900750>.
12. Rubenstein J.H., Chong R.Y., Cohen R.D. Infliximab decreases resource use among patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2002;35(2):151–156. <https://doi.org/10.1097/00004836-200208000-00007>.
13. Schnitzler F., Fidler H., Ferrante M., Noman M., Aijls I., Van Assche G. et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*. 2009;58(4):492–500. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.155812>.
14. Qiu Y., Chen B.L., Mao R., Zhang S.H., He Y., Zeng Z.R. et al. Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of anti-TNFα dose intensification in Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2017;52(5):535–554. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1324-3>.
15. Feagan B.G., Sandborn W.J., Gasink C., Jacobstein D., Lang Y., Friedman J.R. et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946–1960. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602773>.
16. Johnson A.M., Barsky M., Ahmed W., Zullo S., Galati J., Jairath V. et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Crohn's Disease: Results From the SUCCESS Consortium. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(2):317–328. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002047>.
17. Garg R., Aggarwal M., Butler R., Achkar J.P., Lashner B., Philpott J. et al. Real-World Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Elderly Crohn's Disease Patients. *Dis Dig Sci*. 2022;67(7):3138–3147. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07117-9>.
18. Asscher V.E.R., Biemans V.B.C., Pierik M.J., Dijkstra G., Löwenberg M., van der Marel S. et al. Comorbidity, not patient age, is associated with impaired safety outcomes in vedolizumab- and ustekinumab-treated patients with inflammatory bowel disease—a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(8):1366–1376. <https://doi.org/10.1111/apt.16073>.
19. Sands B.E., Gasink C., Jacobstein D., Gao L.L., Johans J., Colombel J.F. et al. Fistula healing in pivotal studies of ustekinumab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2017;152(5):S185. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(17\)30930-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(17)30930-7).
20. Singh S., Proctor D., Scott F.I., Falck-Ytter Y., Feuerstein J.D. AGA Technical Review on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(7):2512–2556.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.04.023>.
21. Sandborn W.J., Rebeck R., Wang Y., Zou B., Adedokun O.J., Gasink C. et al. Five-Year Efficacy and Safety of Ustekinumab Treatment in Crohn's Disease: The IM-UNITI Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):578–590.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.02.025>.
22. Peyrin-Biroulet L., Panaccione R., Gasink C., Hoops T., Izanec J.L., Ma T. et al. P495 Perianal fistula closure in patients receiving ustekinumab: Results from the SEAVUE and STARDUST trials. In: Egan L.J. (ed). *Abstracts of the 17th Congress of ECCO Virtual, February 16–19, 2022. Vienna; 2022*, p. i460. Available at: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstracts/item/p495-perianal-fistula-closure-in-patients-receiving-ustekinumab-results-from-the-seavue-and-stardust-trials.html>.
23. Chapuis-Biron C., Kirchgessner J., Pariente B., Bouhnik Y., Amiot A., Viennot S. et al. Ustekinumab for Perianal Crohn's Disease: The BioLAP Multicenter Study From the GETAID. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(11):1812–1820. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000810>.
24. Attauabi M., Burisch J., Seidelin J.B. Efficacy of ustekinumab for active perianal fistulizing Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of the current literature. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(1):53–58. <https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1854848>.
25. Narula N., Wong E.C.L., Dulai P.S., Marshall J.K., Colombel J.F., Reinisch W. Outcomes of Passable and Non-passable Strictures in Clinical Trials of Crohn's Disease: A Post-hoc Analysis. *J Crohns Colitis*. 2021;15(10):1649–1657. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab045>.
26. El Ouali S., Ottichilo R.K., Atkinson N., Lu C., Bruining D.H., Qazi T. et al. Su487 Vedolizumab and ustekinumab for the treatment of symptomatic small bowel stricturing Crohn's disease – results from an observational cohort study. *Gastroenterology*. 2021;160(6):S-713. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(21\)02409-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(21)02409-4).
27. Narula N., Aruljothy A., Wong E.C.L., Homenauth R., Alshahrani A.A., Marshall J.K., Reinisch W. The impact of ustekinumab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease: A post hoc analysis of the UNITI studies. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(5):581–589. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12094>.
28. Guillo L., D'Amico F., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Ustekinumab for Extra-intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Literature Review. *J Crohns Colitis*. 2021;15(7):1236–1243. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa260>.
29. Tursi A., Mocci G., Maconi G. Effect of Ustekinumab on Extraintestinal Diseases in Refractory Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(8):1399–1400. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab028>.
30. Irving P.M., Sands B.E., Hoops T., Izanec J.L., Gao L.L., Gasink C. et al. OP02 Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in Moderate-to-Severe Crohn's Disease: The SEAVUE study. In: *Abstracts of the 16th Congress of ECCO Virtual, July 2–3 & 8–10, 2021. Vienna; 2021*, pp. S001–S002. Available at: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstracts/item/op02-ustekinumab-versus-adalimumab-for-induction-and-maintenance-therapy-in-moderate-to-severe-crohn-s-disease-the-seavue-study.html>.
31. Narula N., Wong E.C.L., Dulai P.S., Sengupta N.K., Marshall J.K., Colombel J.F., Reinisch W. Comparative Efficacy and Rapidity of Action for Infliximab vs Ustekinumab in Biologic Naïve Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(7):1579–1587.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.04.006>.
32. Biemans V.B.C., van der Woude C.J., Dijkstra G., van der Meulen-de Jong A.E., Löwenberg M., de Boer N.K. et al. Ustekinumab is associated with superior effectiveness outcomes compared to vedolizumab in Crohn's disease patients with prior failure to anti-TNF treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(1):123–134. <https://doi.org/10.1111/apt.15745>.
33. Ko Y., Paramsothy S., Yau Y., Leong R.W. Superior treatment persistence with ustekinumab in Crohn's disease and vedolizumab in ulcerative colitis compared with anti-TNF biological agents: real-world registry data from the Persistence Australian National IBD Cohort (PANIC) study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(3):292–301. <https://doi.org/10.1111/apt.16436>.
34. Scott F.I., Hans A.K., Gerich M.E., Fennimore B., Mamtani R., Vajravelu R.K., Lewis J.D. Identification of the Most Effective Position for Ustekinumab in Treatment Algorithms for Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(10):2082–2092.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.08.021>.
35. Torres J., Bonovas S., Doherty G., Kucharzik T., Gisbert J.P., Raine T. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4–22. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>.
36. D'Amico F., Fiorino G., Furfaro F., Allocca M., Roda G., Loy L. et al. Patient's profiling for therapeutic management of inflammatory bowel disease: a tailored approach. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(9):765–773. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1772057>.
37. Singh S., Murad M.H., Fumery M., Sedano R., Jairath V., Panaccione R. et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(12):1002–1014. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00312-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00312-5).
38. Chateau T., Bonovas S., Le Berre C., Mathieu N., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Vedolizumab Treatment in Extra-Intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 2019;13(12):1569–1577. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz095>.
39. Panés J., Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(11):652–664. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.104>.

Информация об авторе:

Шапина Марина Владимировна, к.м.н., руководитель отдела функциональных и воспалительных заболеваний кишечника, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салыма Адилы, д. 2; shapina.mv@yandex.ru

Information about the author:

Marina V. Shapina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Functional and Inflammatory Bowel Diseases, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; shapina.mv@yandex.ru