

Долгосрочная эффективность и выживаемость терапии устекинумабом у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

М.В. Шапина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1172-6221>, shapina.mv@yandex.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салаяма Адила, д. 2

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Статья посвящена обзору данных по долгосрочной эффективности и выживаемости биологической терапии для лечения воспалительных заболеваний кишечника, таких как язвенный колит и болезнь Крона. В статье подчеркивается, что в настоящее время цели терапии воспалительных заболеваний кишечника изменились и теперь акцент ставится не только на индукцию и поддержание ремиссии, но и на долгосрочные перспективы. Выбор терапии становится все более сложным вопросом, поскольку должен учитывать не только клиническую эффективность, но и эндоскопическую ремиссию, которая является предиктором долгосрочной эффективности терапии. Особое внимание в обзоре уделяется устекинумабу – антителам к интерлейкину-12 и -23. Этот препарат продемонстрировал высокую долгосрочную эффективность и безопасность при лечении язвенного колита и болезни Крона. Исследования показывают, что устекинумаб эффективно поддерживает клиническую ремиссию у пациентов, обеспечивая стабильные результаты и низкий уровень серьезных нежелательных явлений. Долгосрочные данные также подтверждают его преимущества по сравнению с другими биологическими агентами, такими как инфликсимаб и адалимумаб, в отношении выживаемости терапии. В статье приводятся данные клинических исследований устекинумаба на протяжении до 5 лет, которые демонстрируют хорошую выживаемость терапии, а также различные исследования реальной клинической практики, подтверждающие длительное поддержание эффективности устекинумаба у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, дается оценка и проводится анализ данных о долгосрочной эффективности и выживаемости терапии, а также подчеркивается значимость индивидуального подхода при выборе терапии с учетом предшествующего опыта лечения и активности воспаления.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, генно-инженерные биологические препараты, анти-интерлейкин-12/23, эндоскопическая ремиссия

Для цитирования: Шапина МВ. Долгосрочная эффективность и выживаемость терапии устекинумабом у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Медицинский совет*. 2024;18(15):166–172. <https://doi.org/10.21518/ms2024-399>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Long-term efficacy and survival of ustekinumab therapy in patients with inflammatory bowel disease

Marina V. Shapina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1172-6221>, shapina.mv@yandex.ru

¹ Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The article reviews data on the long-term effectiveness and survival of biological therapies for treating inflammatory bowel diseases, such as ulcerative colitis and Crohn's disease. It highlights the shift in treatment goals, emphasizing not only induction and maintenance of remission but also long-term outcomes. The choice of therapy is becoming increasingly complex, as it must consider both clinical efficacy and endoscopic remission, which, serves as a predictor of long-term treatment effectiveness. Special attention is given to ustekinumab – antibodies targeting interleukins 12 and 23. This drug has shown high long-term effectiveness and safety in treating ulcerative colitis and Crohn's disease. Studies indicate that ustekinumab effectively maintains clinical remission in patients, providing stable results and a low rate of serious adverse events. Long-term data also highlight its advantages over other biological agents, such as infliximab and adalimumab, in terms of therapy sustainability. The article includes data from clinical trials of ustekinumab extending up to 5 years, demonstrating good treatment sustainability, as well as various real-world practice studies confirming the prolonged effectiveness of ustekinumab in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. The article evaluates and analyzes these data on long-term effectiveness and drug survival and also emphasizes the importance of an individualized approach in selecting therapy, taking into account prior treatment experience and inflammation activity.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, biologic therapies, anti-interleukin-12/23, endoscopic remission

For citation: Shapina MV. Long-term efficacy and survival of ustekinumab therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(15):166–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-399>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), являются аутоиммунными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, характеризующимися хроническим воспалением, которые могут привести к развитию осложнений и инвалидизации пациентов. На сегодняшний день данные заболевания не имеют способа излечения (за исключением колэктомии при ЯК), в связи с чем требуют непрерывного медикаментозного лечения. Для терапии данных заболеваний применяется целый ряд биологических препаратов разных классов: антитела к фактору некроза опухоли альфа (ФНО- α), интегринам и интерлейкинам [1–3]. Чем позже появляется препарат на рынке, тем, как правило, сложнее оценка его эффективности в связи с возрастающими требованиями к ее оценке, а также наличием заведомо более тяжелых рефрактерных групп пациентов, которые ранее имели неэффективность предшествующей биологической терапии [4].

На сегодняшний день, когда биологическая терапия уже достаточно давно применяется для лечения ВЗК, мы начали получать краткосрочные и среднесрочные результаты, соответствующие данным основных клинических исследований. Цели врача-гастроэнтеролога или колопроктолога, занимающихся лечением этих заболеваний, изменились. Традиционно эффективность терапии оценивалась в основном по клиническим симптомам. В настоящее время активность заболевания также может оцениваться по объективным показателям, таким как эндоскопические данные и биомаркеры [5–7]. Цели терапии включают не только индукцию и поддержание ремиссии, предотвращение и лечение осложнений, но и достижение заживления слизистой оболочки. Заживление слизистой оболочки подразумевает отсутствие местного воспаления и восстановление ее нормальной структуры. Хотя до сих пор нет единых критериев для определения заживления слизистой, обычно его характеризует отсутствие язв при эндоскопическом исследовании [8]. Появляется много данных, которые показывают, что заживление слизистой оболочки может быть связано со снижением частоты клинических рецидивов, госпитализаций, операций и инвалидности, а также с хорошим долгосрочным прогнозом [9, 10]. Таким образом, теперь наше внимание сосредоточено не только на прогнозируемом краткосрочном ответе, но и на долгосрочной эффективности препарата [11–13].

Стратегия STRIDE (Strategies for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease – Стратегии лечения ВЗК) представляет собой руководство по лечению ВЗК. Она была разработана и принята в 2015 г. Европейским объединением гастроэнтерологов (UEG) и обновлена в 2020 г. Обе стратегии – STRIDE I и STRIDE II – ориентированы на достижение и поддержание клинической и эндоскопической ремиссии, при этом STRIDE II расширяет цели, включая гистологическую ремиссию и аспекты долгосрочного лечения. Если в STRIDE I входили только индукция клинической, эндоскопической, бесстероидной ремиссии и предотвращение осложнений заболевания, то в STRIDE II уже

появилось понятие устойчивой ремиссии (клинической, эндоскопической и бесстероидной), а также достижение гистологической ремиссии. Таким образом, правильно подобранная терапия сегодня должна достигать долгосрочных целей. Что именно считать подходящим вариантом лечения и на основании чего принимается решение о выборе тактики, будет во многом зависеть от требований и ожиданий как пациента, так и врача [14]. Это решение основывается не только на оценке клинической картины, но и на предшествующем опыте лечения, вероятности достижения удовлетворительного ответа с хорошей безопасностью и переносимостью [4, 15–18].

Начнем с определения понятия, упомянутого в названии этой статьи. Несмотря на то что значение термина «выживаемость терапии» воспринимается как очевидное большинством врачей, имеющих опыт применения биологических препаратов, в литературе нет общепринятого определения. Выживаемость терапии можно определить как период, в течение которого пациент продолжает лечение препаратом [19], при этом часто стоит иметь в виду, что данный препарат продолжает оставаться адекватным лечением для конкретного пациента [20]. Это будет определяться тем, продолжает ли пациент терапию или прекращает ее, как правило, из-за недостаточной эффективности или проблем с безопасностью [4]. Это понятие важно для оценки долгосрочной эффективности и безопасности терапии. Основная цель анализа выживаемости терапии – выявить, насколько долго препарат может быть использован до необходимости перехода на альтернативное лечение. На текущий момент данные показывают, что, по крайней мере, на начальном этапе лечения биологические препараты имеют благоприятный профиль безопасности [16, 21–23]. Если мы предположим, что отмена биологической терапии в большинстве случаев не вызвана проблемами безопасности, то эффективность лечения или клинический ответ становятся ключевыми факторами для анализа. Биологические препараты, доступные для лечения ВЗК, одобрены для постоянного и в принципе беспрерывного использования [24–27]. Таким образом, одним из ключевых моментов становится выживаемость терапии.

Выживаемость биологической терапии – это важный аспект оценки эффективности различных доступных препаратов. Необходимо помнить, что для большинства пациентов с умеренной или тяжелой формой заболевания адекватный контроль состояния требует длительного непрерывного лечения с применением соответствующей терапевтической стратегии [1, 2]. Поэтому общая оценка клинической эффективности препарата с высокими шансами на успешный ответ будет заметно снижена, если значительное число пациентов будет вынуждено прекратить лечение через 1–2 года из-за проблем с безопасностью или потери первоначального ответа [4]. Важно учитывать негативное влияние такой отмены на качество жизни как пациента, снова сталкивающегося с проблемой, которую он считал решенной, так и врача, которому снова предстоит решить проблему получения удовлетворительного ответа [14]. Также следует учитывать финансовые последствия прекращения биологической терапии, поскольку

неудача одного биологического агента часто приводит к переключению на другой, что включает индукционный режим, который значительно дороже поддерживающего.

Оценка исследований, касающихся достигнутых результатов и выживаемости терапии со временем для конкретного препарата, должна учитывать следующие аспекты:

- а) тип исследования (клиническое исследование или когортное);
- б) параметры, используемые для определения адекватного ответа;
- в) параметры, определяющие потерю ответа, что требует более глубокого анализа;
- г) доля пациентов, прекративших лечение из-за проблем безопасности;
- д) ограничения протокола, такие как включение только наивных пациентов или разрешение комбинированной терапии;
- е) причины прекращения лечения пациентом, не связанные с эффективностью или безопасностью.

Важно иметь в виду неоднородность в дизайне и целях исследований. Клинические и расширенные открытые исследования обычно показывают результаты только на основании данных пациентов, соответствующих определенным объективным критериям ответа, тогда как в сериях случаев используются более разнообразные показатели исхода [4]. Возможны различные варианты оценки эффективности терапии. Под клиническим ответом подразумевают снижение выраженности симптомов заболевания. Клиническая ремиссия определяется отсутствием клинических проявлений заболевания, эндоскопическая – видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании, а гистологическая – микроскопических признаков воспаления [1, 2]. Данные о выживаемости терапии могут зависеть от желаемого или ожидаемого уровня ответа, т. е. от предварительно определенного ожидания или цели. В случае ВЗК показатель выживаемости терапии будет выше, если оценка основывается на ответе на терапию, чем если рассматривать ремиссию, включая эндоскопическую.

Принимая во внимания все эти различия, мы сосредоточимся только на одном биологическом препарате для лечения ВЗК – устекинумабе, который представляет собой антитела к интерлейкину-12 и -23. Он уже показал свою эффективность и безопасность как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике [28–31].

Целью статьи является обзор имеющихся данных по долгосрочной эффективности и выживаемости терапии устекинумабом у пациентов с ЯК и БК.

ДОЛГОСРОЧНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ТЕРАПИИ УСТЕКИНУМАБОМ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Данные клинических исследований

Результаты трехлетнего исследования UNIFI продемонстрировали эффективность и безопасность подкожного введения устекинумаба в дозировке 90 мг в качестве

поддерживающей терапии для пациентов с ЯК [32]. В ходе долгосрочного расширенного исследования UNIFI LTE были проанализированы данные пациентов, рандомизированных для получения устекинумаба каждые 12 или 8 нед. на начальном этапе поддерживающей терапии (N = 348), а также тех, кто был рандомизирован для продолжения терапии устекинумабом в LTE (N = 284).

Основным показателем эффективности являлась клиническая ремиссия, определяемая по частоте стула по Мейо (частота стула = 0/1, отсутствие ректального кровотечения). Результаты исследования показали, что на 152-й неделе 54,1% пациентов, получавших устекинумаб каждые 12 нед., и 56,3% пациентов, получавших его каждые 8 нед., достигли клинической ремиссии. В общей сложности 20% пациентов прекратили прием устекинумаба, причем среди пациентов, ранее не получавших биологическую терапию, этот показатель составил 10%, а среди тех, кто ранее получал биологическую терапию, – 30%. Среди пациентов, достигших клинической ремиссии на 3-м году терапии, 94,6% – в группе получавших устекинумаб каждые 12 нед. и 98,0% – в группе получавших устекинумаб каждые 8 нед., также не принимали кортикостероиды. Показатели ремиссии без кортикостероидов на 152-й неделе составили 51,2 и 55,1% для данных групп соответственно. При этом пациенты, ранее не получавшие биологическую терапию, демонстрировали более высокие показатели ремиссии по сравнению с пациентами, у которых ранее была неэффективность биологических препаратов. Биохимические показатели также указывали на стабильный ответ на терапию: в течение 3 лет наблюдалось устойчивое снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) и фекального кальпротектина. С 96-й по 156-ю неделю исследования не было зарегистрировано ни одного случая смерти, серьезных сердечно-сосудистых заболеваний или туберкулеза.

Эффективность и безопасность длительного применения устекинумаба для поддерживающей терапии у пациентов с ЯК также были подтверждены данными четырехлетнего исследования UNIFI [33], где пациенты, показавшие положительный ответ на индукционную терапию устекинумабом и завершившие 44-недельный курс поддерживающего лечения, продолжили долгосрочную терапию. Эти пациенты продолжили получать поддерживающую терапию в виде подкожных инъекций устекинумаба (90 мг каждые 8 или 12 нед. либо плацебо). Начиная с 56-й недели пациенты, участвовавшие в рандомизированных группах, могли изменить дозировку на 90 мг каждые 8 нед. В ходе исследования проводилась оценка симптомов и нежелательных явлений, а также эндоскопическая оценка на 200-й неделе.

Среди 348 пациентов, изначально рандомизированных для получения подкожных инъекций устекинумаба на этапе поддерживающей терапии (объединенные группы с интервалом введения 8 и 12 нед.), на 200-й неделе 55,2% находились в состоянии клинической ремиссии. Более высокая доля пациентов, не получавших ранее биологическую терапию (67,2% (117/174)), достигла клинической ремиссии по сравнению с пациентами, имеющими

в анамнезе предшествующую биологическую терапию (41,6% (67/161)). Среди пациентов, находившихся в ремиссии на 200-й неделе, 96,4% не нуждались в применении кортикостероидов. Эти данные полностью согласуются с данными трехлетнего наблюдения. Кроме того, эндоскопическая оценка, проведенная на 200-й неделе, показала улучшение у 81,6% (71/87) пациентов в группе получавших устекинумаб каждые 12 нед. и у 79,8% (67/84) – каждые 8 нед. В период с 156-й недели до последнего визита по вопросам безопасности (до 220-й недели) среди пациентов, получавших устекинумаб, не было зарегистрировано ни одного случая смерти, серьезных сердечно-сосудистых заболеваний или туберкулеза. Исследование UNIFI показало многообещающие результаты применения устекинумаба при лечении ЯК, которые должны быть подтверждены в клинической практике.

Данные реальной клинической практики

Наиболее масштабным исследованием по количеству включенных в него пациентов стало ретроспективное исследование, проведенное В. Bressler et al. [34]. В него был включен 1291 пациент с ЯК, 25% пациентов были бионаивными, среди остальных 51,5% получали инфликсимаб. Оценивался только факт прекращения терапии без анализа его причин и степени ответа на лечения. Из 1291 пациента с ЯК лечение устекинумабом через 1 год продолжали 76,5%, а через 1,5 года – 69,5%. При стратификации в зависимости от предшествующего анамнеза терапии биологическими препаратами доля пациентов, продолжавших лечение, была численно выше среди бионаивных пациентов.

В отличие от ретроспективного, проспективные исследования, как правило, включали оценку эффективности проводимой терапии и анализ причин отмены препарата. Так, в проспективный регистр ENEIDA были включены 95 пациентов, получивших как минимум одну внутривенную дозу устекинумаба для лечения активного ЯК [35]. До начала терапии большинство пациентов имели тотальное поражение (58%, $n = 55$) или левосторонний ЯК (39%, $n = 37$). Медиана частичного индекса Мейо составила 6 (4–8), а согласно эндоскопическому параметру индекса Мейо воспаление оценивалось как минимальное у 4% пациентов ($n = 3$), умеренное – у 30% пациентов ($n = 20$) и выраженное – у 66% пациентов ($n = 45$). Клиническая активность заболевания и эффективность препарата оценивались с использованием частичного индекса Мейо. Согласно многофакторному анализу, единственным показателем, достоверно связанным с более низкой вероятностью достижения ремиссии, был повышенный уровень СРБ в сыворотке крови. Ремиссия была достигнута у 39% пациентов на 24-й неделе и у 33% пациентов на 52-й неделе терапии.

В течение медианного периода наблюдения, составившего 31 нед., 36% пациентов прекратили лечение устекинумабом. Вероятность продолжения терапии составила 63% на 56-й неделе и 59% на 72-й неделе, причем основная причина прекращения терапии была связана с первичной неэффективностью препарата. Более высокая активность воспаления на исходном уровне была ассоциирована с более низкой вероятностью достижения

ремиссии. При этом ни один из анализируемых параметров не оказался достоверно связанным с риском прекращения терапии. Профиль безопасности устекинумаба соответствовал известным данным о препарате.

В небольшое наблюдательное исследование, проведенное Y. Komeda et al., были включены 30 пациентов с ЯК, которые начали получать устекинумаб с апреля 2020 по апрель 2022 г. [36]. В рамках исследования изучались демографические данные, тип заболевания и его активность (по шкале Мейо и частичной шкале Мейо), применение биологических препаратов в анамнезе, сопутствующее применение преднизолона, а также клинический ответ на устекинумаб через 8 нед., частота индукции ремиссии, ее поддержание на 44-й и 152-й неделях, продолжение терапии и частота ремиссии без стероидов на 44-й неделе. Основными результатами исследования были краткосрочная и долгосрочная эффективность устекинумаба. На момент включения в исследование медианные значения индекса Мейо и частичного индекса Мейо составили 7,4 и 5,4 соответственно. Эндоскопическая подшкала Мейо у 2 пациентов (7%) была равна 1, у 24 пациентов (80%) – 2 и у 4 пациентов (13%) – 3. Медианный уровень сывороточного СРБ составил 1,0 мг/дл. Среди пациентов было 5 чел. без предыдущей истории биологической терапии, в то время как у 8 пациентов в анамнезе был один биологический препарат, а у 17 пациентов – 2 или более; 8 пациентов были гормонорезистентными, а 22 – гормонозависимыми.

Частота клинического ответа на устекинумаб через 8 нед. составила 73%, а частота индукции клинической ремиссии – 70%. Частота поддержания ремиссии на 44-й и 152-й неделе составила 67 и 63% соответственно. Выживаемость устекинумаба на протяжении среднего периода наблюдения в 86 нед. составила 67%. Среди пациентов с предшествующей неэффективностью биологической терапии частота клинического ответа в группе, получавшей один биологический препарат (включая наивных пациентов), составила 84,6%, что выше по сравнению с частотой 58,0% в группе, получавшей 2 биологических препарата и более ($p = 0,06$). Частота ремиссии без стероидов на 44-й и 152-й неделе составила 63% в обоих случаях. В многомерном анализе логистической регрессии только частичный индекс Мейо остался значимым предиктором ($p = 0,018$) для прекращения терапии устекинумабом.

ДОЛГОСРОЧНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ТЕРАПИИ УСТЕКИНУМАБОМ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА

Данные клинических исследований

Ключевым исследованием данного вопроса является IM-UNITI [37], которое вместе с долгосрочным продолжением до 5 лет (LTE) было направлено на оценку долгосрочной эффективности, безопасности и иммуногенности поддерживающей терапии устекинумабом у пациентов с БК. В участие в LTE и продолжение получаемого лечения могли быть включены пациенты, которые завершили

оценку безопасности и эффективности на 44-й неделе. Оценка эффективности проводилась каждые 12 нед. до раскрытия данных, а также во время визитов на инъекции после этого до 252-й недели. Концентрации устекинумаба в сыворотке и наличие антител к препарату оценивались до 252-й и 272-й недели соответственно.

Среди всех пациентов, рандомизированных в группу устекинумаба на начальном этапе поддерживающей терапии и завершивших лечение, 54,9% получавших препарат каждые 8 нед. и 45,2% – каждые 12 нед. достигли клинической ремиссии на 252-й неделе. В целом показатели нежелательных явлений на 100 пациенто-лет, начиная с 0-й недели поддерживающей терапии до последнего визита, были аналогичны в группах плацебо. Концентрации устекинумаба в сыворотке сохранялись на стабильном уровне на протяжении всего периода наблюдения. Антитела к препарату были обнаружены у 5,8% пациентов, получавших устекинумаб во время индукционной и поддерживающей терапии в долгосрочном периоде.

Данные реальной клинической практики

Данные рандомизированных клинических исследований подтверждаются данными исследований реальной клинической практики. В венгерском исследовании L.J. Barkai et al. была проведена оценка клинической эффективности, выживаемости терапии и безопасности устекинумаба в проспективной общенациональной многоцентровой когорте пациентов с БК на протяжении 3 лет [38]. Пациенты, получавшие лечение устекинумабом, были зарегистрированы в 9 венгерских центрах по лечению ВЗК в период с января 2019 по май 2020 г. В рамках исследования были собраны данные о характеристиках пациентов и заболевания, истории лечения, клинической активности заболевания (индекс Харви – Брэшоу (HBI)), биомаркерах и эндоскопической активности (простая эндоскопическая оценка БК (SES-CD)) на протяжении 3 лет. В исследование были включены 148 пациентов, из которых 48,9% имели осложненное течение БК и 97,2% ранее получали анти-ФНО-терапию.

Показатели ремиссии до начала индукционной терапии составили 12,2% по HBI и 5,1% по простой эндоскопической оценке БК. На конец первого года клиническая ремиссия (по HBI) была достигнута у 52,2% пациентов, второго – у 55,6%, третьего – у 50,9%. Эндоскопическая ремиссия была достигнута у 14,3% пациентов на конец первого года, у 27,5% – второго и у 35,3% – третьего. Выживаемость препарата составила 76,9% в течение наблюдения, при этом серьезные нежелательные явления не были зарегистрированы. Таким образом, в долгосрочной перспективе устекинумаб продемонстрировал свою эффективность и безопасность для пациентов с БК, особенно у тех, кто имел тяжелое течение заболевания и высокий уровень предшествующей неэффективности анти-ФНО-терапии.

Данные реальной клинической практики также были приведены в ряде ретроспективных исследований. Так, масштабное исследование, проведенное B. Bressler et al., охватило 8724 пациента с БК и 276 пациентов со

свищевой формой БК [34]. В общей сложности 36% пациентов с БК и 21% пациентов со свищевой формой БК ранее не получали биологическую терапию. Среди тех, кто уже проходил биологическую терапию, наиболее часто назначались инфликсимаб (40,6% для БК и 65,9% для свищевой БК) и адалимумаб (37,6% для БК и 39,9% для свищевой БК). Доля пациентов, продолжавших лечение устекинумабом через год после начала терапии, составила 82,9% в когорте с БК и 84,1% – со свищевой БК. В когорте с БК доля пациентов, продолжавших терапию через 2, 3 и 4 года, составила 71,4; 64,1% и 59,7% соответственно. В когорте со свищевой формой БК эти показатели составили 70,9; 64,9% и 63,1% соответственно.

Выживаемость терапии также оценивалась в подгруппе пациентов, начавших лечение устекинумабом с индукционной дозы 260, 390 или 520 мг с последующим назначением поддерживающей дозы 90 мг каждые 8 нед. без ее оптимизации в ходе лечения. В эту подгруппу вошли 4554 пациента с БК и 147 пациентов со свищевой формой БК. Через год доля пациентов, продолжавших терапию устекинумабом, составила 81,0% в когорте с БК и 83,4% в когорте со свищевой БК. Доля пациентов, продолжавших терапию, составила 65,8% через 4 года в когорте с БК и 75,6% через 2 года в когорте со свищевой БК. Стратификация на основании отсутствия предыдущей биологической терапии показала численно более высокую долю пациентов, продолжавших лечение, среди тех, кто ранее не получал биологические препараты.

В ретроспективном исследовании из Австралии сравнивалась выживаемость терапии различными биологическими препаратами при ВЗК [39]. Исследование включало 2918 пациентов с неосложненной БК. Среди пациентов с нестриктурирующей непенетрирующей БК были проанализированы 1107 пациентов, получавших адалимумаб, 915 – инфликсимаб, 161 – ведолизумаб и 250 – устекинумаб. Пациенты на терапии устекинумабом с большей вероятностью продолжали лечение по сравнению с пациентами на анти-ФНО-препаратах (относительный риск 1,79; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 1,32–2,38, $p < 0,01$). Статистической значимости между выживаемостью терапии другими биологическими препаратами не было ($P > 0,05$), 12-месячная выживаемость терапии устекинумабом составила 80,0%, за ним следуют ведолизумаб – 73,5%, инфликсимаб – 68,1% и адалимумаб – 64,2% ($P = 0,01$). Выживаемость терапии устекинумабом при нестриктурирующей непенетрирующей БК оставалась самой высокой в качестве терапии первой, второй и третьей линии.

В немецком исследовании A. Kubesch et al. был проведен ретроспективный анализ пациентов с БК, которые получали лечение устекинумабом в 3 больницах и 2 амбулаторных центрах [40]. Основные показатели краткосрочной и долгосрочной ремиссии и ответа на терапию оценивались с использованием клинических (HBI) и биохимических (уровень СРБ и фекальный кальпротектин) параметров активности заболевания. В исследование были включены данные 180 пациентов, из которых 106 имели последующее наблюдение длительностью не менее

8 нед. Из общего числа пациентов 96,2% ранее проходили лечение анти-ФНО-препаратами, а 34,4% – как анти-ФНО-препаратами, так и анти-интегринами. Медиана продолжительности последующего наблюдения составила 49,1 нед. (95% ДИ 42,03–56,25). На 48-й неделе 48 пациентов (51,6%) продемонстрировали ответ на терапию, и 25 пациентов (26,9%) находились в ремиссии. Бесстероидный ответ на терапию был достигнут у 37,6%, бесстероидная ремиссия – у 20,4% пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Все приведенные в данном обзоре исследования демонстрируют высокую долю (не менее 50% через год от начала лечения) выживаемости терапии устекинумабом у пациентов как с БК, так и с ЯК, – с неосложненными формами и в рефрактерных группах. Анализ причин прекращения терапии позволяет сделать вывод, что большинство случаев отмены препарата связано с его первичной неэффективностью. Это объясняет тот факт, что после первого года лечения выживаемость терапии продолжает оставаться достаточно стабильной в течение последующего периода наблюдения, не сильно снижаясь как на второй год, так и в последующие периоды лечения [32, 33]. В отличие от анти-ФНО-препаратов, где выживаемость снижается и дальше [38], что объясняется прежде всего потерей ответа, во многом связанной с развитием иммуногенности, устекинумаб доказанно обладает низкой иммуногенностью [37] и не требует параллельного назначения иммуносупрессоров для поддержания ремиссии и профилактики потери ответа. Так, исследование Y. Komeda et al. продемонстрировало одинаковую долю пациентов с ЯК в бесстероидной ремиссии как через 44, так и через 152 нед. терапии [36]. Это подтверждает высокую выживаемость терапии у пациентов, достигших ремиссии в первый год лечения.

Интересные данные продемонстрированы на пациентах с БК в венгерском исследовании реальной клинической практики [38]. Они показали, что доля пациентов, достигших клинической ремиссии, остается достаточно стабильной в течение длительного времени у пациентов, достигших ее в первый год терапии, в то время как доля пациентов с эндоскопической ремиссией продолжает

возрастать с течением времени с учетом оптимизации терапии. Данное исследование демонстрирует не только высокий уровень выживаемости терапии устекинумабом, но и важность индивидуального подхода в выборе дозировки и режима введения для достижения оптимального эффекта от проводимой терапии без необходимости переключения на другие препараты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Теперь, когда после многолетнего опыта использования различных биологических агентов в лечении ВЗК у нас есть ясное представление о краткосрочных и долгосрочных перспективах ответа на терапию и профиле безопасности каждого препарата, одной из ключевых задач становится улучшение данных о выживаемости терапии. В частности, важно изучить выживаемость терапии, обусловленную ответом на препарат, что является действительно значимым критерием в клинической практике. Информация об увеличении выживаемости терапии может предоставить ценные данные о достижении адекватной терапевтической цели (которая во многом определяется жесткостью используемых критериев ответа), о наличии или отсутствии побочных эффектов, приводящих к прекращению лечения, а также о возможности долгосрочного контроля заболевания.

Продолжительная выживаемость для конкретной терапии связана не только с большей удовлетворенностью пациентов и врачей, но и с большей эффективностью лечения, поскольку позволяет избежать необходимости смены биологической терапии и сопутствующих затрат или минимизировать их. Анализ данных клинических исследований устекинумаба и данных из реальной клинической практики показывает, что пациенты, достигшие значимого ответа на лечение, способны поддерживать этот ответ в течение продолжительного времени. В то же время индивидуальный подход к терапии с корректировкой режима введения в зависимости от течения заболевания представляет еще одну стратегию, которая может способствовать улучшению выживаемости терапии.



Поступила / Received 21.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 09.09.2024
Принята в печать / Accepted 12.09.2024

Список литературы / References

- Шелыгин ЮА, Ивашкин ВТ, Ачкасов СИ, Решетов ИВ, Маев ИВ, Белоусова ЕА и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (К50), взрослые. *Колoproктология*. 2023;22(3):10–49. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49>.
- Shelygin YuA, Ivashkin VT, Achkasov SI, Reshetov IV, Maev IV, Belousova EA et al. Clinical Guidelines. Crohn's Disease (K50), Adults. *Koloproktologia*. 2023;22(3):10–49. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49>.
- Шелыгин ЮА, Ивашкин ВТ, Белоусова ЕА, Решетов ИВ, Маев ИВ, Ачкасов СИ и др. Язвенный колит (К51), взрослые. *Колoproктология*. 2023;22(1):10–44. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>.
- Shelygin YuA, Ivashkin VT, Belousova EA, Reshetov IV, Maev IV, Achkasov SI et al. Ulcerative Colitis (K51), Adults. *Koloproktologia*. 2023;22(1):10–44. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>.
- Wang R, Li Z, Liu S, Zhang D. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *BMI Open*. 2023;13(3):e065186. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-065186>.
- State M, Negreanu L. Defining the Failure of Medical Therapy for Inflammatory Bowel Disease in the Era of Advanced Therapies: A Systematic Review. *Biomedicine*. 2023;11(2):544. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11020544>.
- Nakase H, Hirano T, Wagatsuma K, Ichimiya T, Yamakawa T, Yokoyama Y et al. Artificial intelligence-assisted endoscopy changes the definition of mucosal healing in ulcerative colitis. *Dig Endosc*. 2021;33(6):903–911. <https://doi.org/10.1111/den.13825>.
- Diez-Martin E, Hernandez-Suarez L, Muñoz-Villafranca C, Martin-Souto L, Astigarraga E, Ramirez-Garcia A, Barreda-Gómez G. Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Analysis of Molecular Bases, Predictive Biomarkers, Diagnostic Methods, and Therapeutic Options. *Int J Mol Sci*. 2024;25(13):7062. <https://doi.org/10.3390/ijms25137062>.
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management

- of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(53):s1–s106. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>.
8. Neurath MF. New targets for mucosal healing and therapy in inflammatory bowel diseases. *Mucosal Immunol*. 2014;7(1):6–19. <https://doi.org/10.1038/mi.2013.73>.
9. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(9):1295–1301. <https://doi.org/10.1002/ibd.20927>.
10. Huang S, Li L, Ben-Horin S, Mao R, Lin S, Qiu Y et al. Mucosal Healing Is Associated With the Reduced Disabling Disease in Crohn's Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(3):e00015. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000015>.
11. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570–1583. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031>.
12. Le Berre C, Ricciuto A, Peyrin-Biroulet L, Turner D. Evolving Short- and Long-Term Goals of Management of Inflammatory Bowel Diseases: Getting It Right, Making It Last. *Gastroenterology*. 2022;162(5):1424–1438. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.09.076>.
13. Dignass A, Rath S, Kleindienst T, Stallmach A. Review article: Translating STRIDE-II into clinical reality – Opportunities and challenges. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;58(5):492–502. <https://doi.org/10.1111/apt.17622>.
14. Schoefs E, Vermeire S, Ferrante M, Sabino J, Lambrechts T, Avedano L et al. What are the Unmet Needs and Most Relevant Treatment Outcomes According to Patients with Inflammatory Bowel Disease? A Qualitative Patient Preference Study. *J Crohns Colitis*. 2023;17(3):379–388. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac145>.
15. Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2179–2191.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.008>.
16. Cai Z, Wang S, Li J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:765474. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.765474>.
17. Elhag DA, Kumar M, Saadaoui M, Akobeng AK, Al-Mudahka F, Elawad M, Al Khodor S. Inflammatory Bowel Disease Treatments and Predictive Biomarkers of Therapeutic Response. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):6966. <https://doi.org/10.3390/ijms23136966>.
18. Hyun HK, Zhang HS, Yu J, Kang EA, Park J, Park SJ et al. Comparative effectiveness of second-line biological therapies for ulcerative colitis and Crohn's disease in patients with prior failure of anti-tumour necrosis factor treatment. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):143. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02225-w>.
19. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11(1):44–47. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x>.
20. Bressler B, Jones J, In TSH, Lan T, Iconaru C, Marshall JK. Real-World Persistence of Ustekinumab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Adv Ther*. 2023;40(10):4421–4439. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02611-0>.
21. Moćko P, Kawalec P, Pilc A. Safety Profile of Biologic Drugs in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig*. 2017;37(1):25–37. <https://doi.org/10.1007/s40261-016-0459-y>.
22. Solitano V, Facciorusso A, Jess T, Ma C, Hassan C, Repici A et al. Comparative Risk of Serious Infections With Biologic Agents and Oral Small Molecules in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(4):907–921.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.07.032>.
23. Awan H, Fatima U, Eaw R, Knox N, Alrubaiy L. The Efficacy of Currently Licensed Biologics for Treatment of Ulcerative Colitis: A Literature Review. *Cureus*. 2023;15(4):e37609. <https://doi.org/10.7759/cureus.37609>.
24. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1450–1461. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.006>.
25. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384–413. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000152>.
26. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, 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>.
27. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annesse V et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2–17. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>.
28. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns 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>.
29. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR 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>.
30. Honap S, Meade S, Ibraheem H, Irving PM, Jones MP, Samaan MA. Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2022;67(3):1018–1035. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-06932-4>.
31. Almradi A, Hanzel J, Sedano R, Parker CE, Feagan BG, Ma C, Jairath V. Clinical Trials of IL-12/IL-23 Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease. *BioDrugs*. 2020;34(6):713–721. <https://doi.org/10.1007/s40259-020-00451-w>.
32. Abreu MT, Rowbotham DS, Danese S, Sandborn WJ, Miao Y, Zhang H et al. Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension. *J Crohns Colitis*. 2022;16(8):1222–1234. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac030>.
33. Afif W, Arasaradnam RP, Abreu MT, Danese S, Sandborn WJ, Miao Y et al. Efficacy and Safety of Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 4 Years: Final Results of the UNIFI Long-Term Maintenance Study. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(5):910–921. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002621>.
34. Bressler B, Jones J, In TSH, Lan T, Iconaru C, Marshall JK. Real-World Persistence of Ustekinumab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Adv Ther*. 2023;40(10):4421–4439. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02611-0>.
35. Chaparro M, Garre A, Iborra M, Sierra-Ausín M, Barreiro-de Acosta M, Fernández-Clotet A et al. Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Ulcerative Colitis: Real-world Evidence from the ENEIDA Registry. *J Crohns Colitis*. 2021;15(11):1846–1851. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab070>.
36. Komeda Y, Tribonias G, Kono M, Handa K, Omoto S, Takenaka M et al. Real-World Data on Short-Term and Long-Term Treatment Results of Ustekinumab in Patients with Steroid-Resistant/Dependent Ulcerative Colitis. *Inflamm Intest Dis*. 2023;8(4):161–166. <https://doi.org/10.1159/000534457>.
37. Sandborn WJ, Rebuck R, Wang Y, Zou B, Adedokun OJ, 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>.
38. Barkai LJ, Gonczi L, Balogh F, Angyal D, Farkas K, Farkas B et al. Efficacy, drug sustainability, and safety of ustekinumab treatment in Crohn's disease patients over three years. *Sci Rep*. 2024;14(1):14909. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-65987-1>.
39. Ko Y, Paramsothy S, Yau Y, Leong RW. 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>.
40. Kubesch A, Rueter L, Farrag K, Krause T, Stienecker K, Hausmann J et al. Short and Long-Term Effectiveness of Ustekinumab in Patients with Crohn's Disease: Real-World Data from a German IBD Cohort. *J Clin Med*. 2019;8(12):2140. <https://doi.org/10.3390/jcm8122140>.

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. Салаяма Адилы, д. 2; доцент кафедры колопроктологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; 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; Assistant Professor of the Department of Coloproctology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; shapina.mv@yandex.ru