

# Устекинумаб в лечении язвенного колита

М.В. Шапина, Б.А. Нанаева

Адрес для переписки: Марина Владимировна Шапина, shapina.mv@yandex.ru

Для цитирования: Шапина М.В., Нанаева Б.А. Устекинумаб в лечении язвенного колита // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 24. С. 46–53.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-24-46-53

*В настоящее время активно развиваются новые методы терапии воспалительных заболеваний кишечника, в том числе биологическими препаратами. Недавно зарегистрированный для лечения язвенного колита (ЯК) и болезни Крона препарат устекинумаб является антагонистом интерлейкинов 12 и 23. Настоящий обзор посвящен анализу эффективности и безопасности данного препарата у больных ЯК на основании данных клинического испытания III фазы и данных когортных исследований реальной клинической практики. В исследованиях устекинумаб показал высокую эффективность как в индукционной, так и в поддерживающей терапии ЯК и превзошел плацебо по большинству оцениваемых параметров (клиническая, эндоскопическая и гистологическая ремиссия). Кроме того, препарат продемонстрировал хороший профиль безопасности.*

**Ключевые слова:** язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, интерлейкин 12, интерлейкин 23, устекинумаб

## Введение

Медикаментозная терапия воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) активно развивается. ВЗК, включающие язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), представляют собой хроническое рецидивирующее воспаление, поражающее желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Из-за прогрессирующего характера этих заболеваний пациентам часто требуется пожизненная медикаментозная терапия [1, 2].

В течение последних двух десятилетий первой и основной биологической терапией среднетяжелых и тяжелых форм ВЗК были антагонисты фактора некроза опухоли (ФНО) альфа. Однако до 1/3 пациентов не реагируют на начальную терапию

анти-ФНО (первичные «неответчики»), до 40% ответивших в конечном итоге утрачивают ответ (вторичные «неответчики») [3]. Более того, терапия анти-ФНО сопровождается редкими, но тяжелыми побочными эффектами, включая парадоксальные аутоиммунные реакции, серьезные инфекции и злокачественные новообразования [4–6].

Таким образом, очевидна возрастающая потребность в новых медикаментозных методах лечения, которые были бы безопасны и эффективны при ВЗК.

Благодаря лучшему пониманию патофизиологии ВЗК в последние годы появились новые терапевтические мишени. Одни из них – интерлейкины (ИЛ) 12 и 23. ИЛ-12 и ИЛ-23 индуциру-

ют дифференцировку Т-лимфоцитов, что приводит к усилению регуляции воспалительных цитокинов.

ИЛ-23 представляет собой провоспалительный гетеродимерный цитокин, состоящий из субъединиц p40 и p35. До открытия ИЛ-23 ИЛ-12, который состоит из общей субъединицы p40, считался основным медиатором воспаления [7]. Раннее клиническое исследование по оценке моноклональных антител против ИЛ-12 показало некоторые перспективы у пациентов с активной БК [8]. Позже стало очевидно, что субъединица p40, общая для ИЛ-12 и ИЛ-23, играет важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний [9, 10]. ИЛ-12 и ИЛ-23 вызывают воспаление слизистой оболочки

ЖКТ, способствуя дифференцировке наивных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в Т-хелперы 1 и Т-хелперы 17, что впоследствии приводит к усилению регуляции воспалительных цитокинов [11–13].

Устекинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1, которое направлено на общую субъединицу p40 ИЛ-12 и ИЛ-23. В результате блокируются рецепторы этих провоспалительных цитокинов на клетках [14]. Впервые устекинумаб был одобрен для лечения псориаза средней и тяжелой степени в 2009 г., а в 2016 г. – для лечения БК средней и тяжелой степени [15]. В 2019 г. препарат одобрили и для лечения ЯК. В настоящее время устекинумаб зарегистрирован в России для лечения БК и ЯК средней и тяжелой степени. Препарат включен в международные и российские рекомендации по ведению пациентов с БК и ЯК средней и тяжелой степени.

### Эффективность устекинумаба: данные клинических исследований

Эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК оценивали в рамках исследования III фазы (UNIFI) с использованием доз, идентичных дозам в исследовании III фазы у пациентов с БК [16].

В исследование включались взрослые пациенты ( $\geq 18$  лет) с диагнозом ЯК, установленным не менее чем за три месяца до скрининга, умеренной или тяжелой степенью активности, определяемой как общий балл по шкале Мейо от 6 до 12, эндоскопический параметр шкалы Мейо 2 или 3 [17, 18] и баллы по каждому из четырех параметров шкалы Мейо от 0 до 3. Отобранные пациенты должны были иметь неадекватный ответ или побочные эффекты на анти-ФНО-препараты, ведолизумаб или базисную (небиологическую) терапию. Пациенты принимали стабильные дозы аминосалицилатов и иммуносуп-

прессоров от момента включения до 44-й недели поддерживающей терапии. Те, кто на момент включения получал пероральные глюкокортикостероиды (ГКС), продолжали их прием в стабильной дозе во время индукции и снижали дозу с началом поддерживающего лечения. Предыдущее лечение антагонистами ИЛ-12 или ИЛ-23 было запрещено. Предыдущая анти-ФНО-терапия прекращалась по крайней мере за восемь недель до включения в исследование, а терапия ведолизумабом – по крайней мере за четыре месяца до включения в исследование. Другая базисная терапия отменялась по крайней мере за 2–4 недели до включения в исследование. Среди критериев исключения были показания к колэктомии, заболевания ЖКТ, способные привести к хирургическому вмешательству или затруднить оценку активности заболевания, рак и активные инфекции (в том числе туберкулез). Таким образом, в данном клиническом исследовании впервые изучали эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у наиболее тяжелой категории пациентов с неадекватным ответом или побочными эффектами не только на анти-ФНО-терапию, но и на ведолизумаб (множественные «неответчики»).

На нулевой неделе индукционной терапии пациенты были случайным образом распределены на три группы в соотношении 1: 1: 1. Пациенты первой группы получали однократную внутривенную инфузию устекинумаба 130 мг, пациенты второй – устекинумаб в дозе из расчета на массу тела, которая составляла примерно 6 мг/кг, пациенты третьей – плацебо. Рандомизация проводилась с учетом предыдущей неудачи лечения биологическими препаратами и географического региона (Восточная Европа, Азия или остальной мир).

В исследование поддерживающей терапии вошли пациенты

с клиническим ответом на внутривенное введение устекинумаба на восьмой неделе и те, у кого не было ответа на внутривенное введение плацебо и кто затем получил индукционную дозу устекинумаба внутривенно (6 мг/кг) на восьмой неделе и имел ответ на 16-й неделе. Ответ на терапию определялся как снижение общей суммы баллов Мейо на  $\geq 30\%$  и  $\geq 3$  баллов от исходного уровня с соответствующим снижением  $\geq 1$  балла по параметру ректального кровотечения по шкале Мейо и значению параметра ректального кровотечения 0 или 1. На нулевой неделе поддерживающей терапии пациенты были случайным образом распределены на три группы в соотношении 1: 1: 1. В первой группе назначали подкожные инъекции устекинумаба 90 мг каждые 12 недель, во второй – каждые восемь недель, в третьей – плацебо до 40-й недели. Рандомизация проводилась с учетом внутривенной индукционной терапии, наличия клинической ремиссии на исходном уровне поддерживающей терапии и перорального приема ГКС.

Пациенты, не ответившие на внутривенное введение устекинумаба на восьмой неделе, получали устекинумаб 90 мг подкожно и были повторно обследованы на 16-й неделе. Те, у кого наблюдался ответ, участвовали в исследовании поддерживающей терапии и получали устекинумаб 90 мг подкожно каждые восемь недель. Такие пациенты считались пациентами с отсроченным ответом на устекинумаб. Те, у кого регистрировался ответ на внутривенное введение плацебо на восьмой неделе, далее получали плацебо подкожно.

Первичной конечной точкой в исследовании индукционной терапии считалась клиническая ремиссия (определяемая как общий балл Мейо  $\leq 2$  и значение любого из параметров  $\leq 1$ ) на восьмой неделе. Основными вторичными конечными точка-

ми на восьмой неделе были эндоскопическая ремиссия (определяемая как эндоскопический балл Мейо 0 или 1), клинический ответ и изменение показателя IBDQ (опросник по качеству жизни при ВЗК) по сравнению с исходным уровнем. Дополнительной конечной точкой на восьмой неделе служило гистологическое заживление слизистой оболочки, которое требовало как гистологической ремиссии (определяемой как инфильтрация нейтрофилами менее чем в 5% крипт, отсутствие разрушения крипт и эрозий, изъязвлений или грануляционной ткани) [19, 20], так и эндоскопической. В исследовании поддерживающей терапии первичной конечной точкой была клиническая ремиссия на 44-й неделе. Основные вторичные конечные точки – сохранение клинического ответа до 44-й недели, эндоскопическая ремиссия на 44-й неделе, бесстероидная клиническая ремиссия на 44-й неделе и поддержание клинической ремиссии до 44-й недели у пациентов с клинической ремиссией на исходном уровне в рамках поддерживающей терапии. Отдельно в обеих частях исследования оценивали гистологическую ремиссию, гистологическое заживление слизистой оболочки и изменение в частичной шкале Мейо, шкале IBDQ, концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке и концентрации биомаркеров в кале. Последующая оценка безопасности проводилась во время индукционной терапии до восьмой или 16-й недели, когда пациенты входили в исследование поддерживающей терапии, или через 20 недель после окончательной индукционной дозы для тех, кто прекратил участие в исследовании, и во время поддерживающей терапии до 44-й недели (то есть 52 недели лечения).

#### Индукция ремиссии

В исследование индукционной терапии вошел 961 пациент. После рандомизации плацебо

получали 319 пациентов, устекинумаб 130 мг – 320 пациентов, устекинумаб 6 мг/кг – 322 пациента.

Среди 51,1% рандомизированных пациентов, у которых предыдущее лечение биологическими препаратами оказалось неэффективным (491 из 961), в общей сложности у 98,8% (485 из 491) неэффективным было лечение хотя бы одним антагонистом ФНО. У 32,6% (160 из 491) неэффективным было лечение как антагонистом ФНО, так и ведолизумабом, у 1,2% (6 из 491) – только ведолизумабом.

На восьмой неделе процент пациентов с клинической ремиссией в группах, получавших устекинумаб 130 мг (15,6% (50 из 320 пациентов)) или 6 мг/кг (15,5% (50 из 322 пациентов)), был выше, чем в группе плацебо (5,3% (17 из 319)) ( $p < 0,001$  для обеих групп по сравнению с группой плацебо).

Среди пациентов, у которых не было клинического ответа на внутривенное введение устекинумаба и которые получали 90 мг устекинумаба подкожно на восьмой неделе, в общей сложности 59,7% (139 из 233) имели отсроченный клинический ответ на 16-й неделе. Среди всех пациентов в индукционном испытании у 77,6% пациентов (498 из 642), которым первоначально назначали устекинумаб, отмечался клинический ответ в течение 16 недель. Кроме того, среди пациентов, у которых не наблюдалось клинического ответа на внутривенное введение плацебо и которые затем получали устекинумаб внутривенно в дозе 6 мг/кг, 67,9% (125 из 184) имели клинический ответ на 16-й неделе.

Результаты анализа в зависимости от лечения, полученного до исследования, свидетельствуют о преимуществах устекинумаба в разных подгруппах пациентов. Доля пациентов, достигших основных вторичных конечных точек или имевших гистологическое заживление слизистой оболочки, была значи-

тельно выше в обеих группах устекинумаба по сравнению с группой плацебо. На восьмой неделе средние изменения оценки IBDQ по сравнению с исходным уровнем были более существенными в обеих группах устекинумаба по сравнению с группой плацебо. Доля пациентов с гистологическим улучшением на восьмой неделе в обеих группах устекинумаба была выше, чем в группе плацебо. Достоверные в сравнении с плацебо улучшения в концентрациях фекального кальпротектина и лактоферрина и сывороточного СРБ по сравнению с исходными уровнями подтверждают полученные клинические результаты.

Таким образом, устекинумаб более эффективен, чем плацебо, в отношении индукции клинической ремиссии через восемь недель. Данный эффект наблюдался у всех пациентов независимо от неэффективности предшествующей терапии биологическими препаратами, включая пациентов, ранее не получавших биологических препаратов. Результаты оценки эффективности терапии устекинумабом на 16-й неделе показали, что 87% пациентов, ранее не получавших ГИБП, и 80% пациентов в комбинированной группе достигали клинического ответа [21].

Эффект устекинумаба возник вскоре после индукции: по данным В.Е. Sands и соавт. [22], улучшение симптомов (по оценке пациентов частота стула и наличие ректального кровотечения) регистрировалось ежедневно в течение семи дней перед каждым визитом. Оценка по частичной шкале Мейо выполнялась исходно и на второй неделе с использованием средних значений частоты стула и оценки ректального кровотечения за наиболее поздний период из трех дней подряд перед визитом. Во время визита регистрировались значения по шкале общей врачебной оценки. Уменьшение системного воспаления (анализ

СРБ и фекальных биомаркеров выполнялся исходно и на 14-й день) наблюдалось уже при первых оценках на седьмой и 14-й день соответственно.

#### Поддерживающая терапия

В исследование поддерживающей терапии вошло 783 пациента [16]. Среди пациентов, продемонстрировавших клинический ответ на индукционную терапию устекинумабом, доля тех, у кого имела место клиническая ремиссия на 44-й неделе (52 недели после внутривенной индукции), в группах устекинумаба 90 мг каждые 12 (38,4% (66 из 172 пациентов)) или восемь недель (43,8% (77 из 176)) была значительно выше, чем в группе плацебо (24,0% (42 из 175)) ( $p = 0,002$  и  $p < 0,001$  соответственно при сравнении с группой плацебо).

Доля пациентов с сохранением клинического ответа до 44-й недели, эндоскопической ремиссией на 44-й неделе или клинической ремиссией без ГКС (с любым определением клинической ремиссии) на 44-й неделе в обеих группах устекинумаба была значительно выше, чем в группе плацебо. Среди пациентов, получавших ГКС на исходном уровне, доля тех, кто прекратил прием ГКС по крайней мере за 90 дней до 44-й недели, в группах устекинумаба 90 мг каждые 12 (67% (55 из 82 пациентов)) или восемь недель (77% (71 из 92)) была выше, чем в группе плацебо (44% (40 из 91)). Пациенты, получавшие устекинумаб (в среднем семь недель в каждой группе), прекратили прием ГКС раньше, чем пациенты, получавшие плацебо (медиана 16 недель).

Доля пациентов, у которых отмечалась как гистологическая ремиссия, так и гистоендоскопическое заживление слизистой оболочки, в обеих группах устекинумаба была выше, чем в группе плацебо. На 44-й неделе средние показатели IBDQ улучшались или не изменялись относительно исходных при

использовании устекинумаба каждые 12 и восемь недель, но ухудшались при приеме плацебо. Улучшение частичных баллов по шкале Мейо и концентраций СРБ, лактоферрина и кальпротектина, которые наблюдались на момент включения в исследование поддерживающей терапии, сохранялось в обеих группах устекинумаба, тогда как в группе плацебо эти показатели ухудшались.

Среди пациентов, которые демонстрировали отсроченный ответ на устекинумаб и получали 90 мг каждые восемь недель, 62,4% (98 из 157) имели клинический ответ к 44-й неделе. Пациентов, достигших этой конечной точки или других показателей эффективности на 44-й неделе, было меньше, чем пациентов, у которых имел место ответ на внутривенное введение устекинумаба и которые получали 90 мг устекинумаба подкожно каждые восемь недель во время поддерживающей терапии.

Таким образом, среди пациентов с ответом на индукционную терапию внутривенным устекинумабом, прошедших вторую рандомизацию, вероятность клинической ремиссии через 44 недели была выше в группах подкожного введения устекинумаба по сравнению с группой плацебо. Для всех предварительно заданных основных вторичных конечных точек в исследованиях индукции и поддерживающей терапии процентные доли пациентов были значимо выше в группах устекинумаба по сравнению с группой плацебо.

Все пациенты, завершившие 44-ю неделю поддерживающего исследования и соответствовавшие критериям включения в долгосрочный период наблюдения, продолжали получать устекинумаб 90 мг каждые 12 или восемь недель. Корректировка дозы устекинумаба (с каждых 12 до восьми недель или фиктивная корректировка дозы с каждых восьми недель до восьми недель) предусматривалась

с 56-й недели. Пациенты, которые продолжали принимать плацебо, были исключены из этой части исследования. Во время исследования поддерживающей терапии всем пациентам, получавшим ГКС на исходном уровне, рекомендовалось постепенное снижение дозы этих препаратов. Из 284 пациентов в рандомизированной популяции, получавших поддерживающую терапию устекинумабом, 139 принимали ГКС на исходном уровне поддерживающей терапии. На 92-й неделе долгосрочного периода наблюдения частота симптоматической ремиссии без применения и с применением ГКС была рассчитана с использованием ИТТ-анализа (intention-to-treat). Полученные результаты были аналогичными для поддерживающих доз устекинумаба 90 мг каждые восемь и 12 недель. Среди тех, кто получал устекинумаб и у кого на 92-й неделе наблюдалась симптоматическая ремиссия, 98,4% (182/185) не принимали ГКС.

#### Безопасность устекинумаба в лечении ЯК

В исследовании индукционной терапии отмечалось по крайней мере одно нежелательное явление (НЯ) у 41,4% пациентов группы устекинумаба 130 мг, у 50,6% пациентов группы устекинумаба 6 мг/кг и у 48,0% пациентов группы плацебо. Доля пациентов в этих группах с хотя бы одним серьезным НЯ составила 3,7, 3,4 и 6,9% соответственно. На 44-й неделе исследования поддерживающей терапии сообщалось по крайней мере об одном НЯ у 69,2% пациентов, получавших 90 мг устекинумаба каждые 12 недель, у 77,3% пациентов, принимавших 90 мг каждые восемь недель, и 78,9% пациентов, получавших плацебо. Доля пациентов в этих группах с хотя бы одним серьезным НЯ составила 7,6, 8,5 и 9,7% соответственно, а с серьезной инфекцией – 3,5, 1,7 и 2,3% соответственно. Среди пациентов, получавших



устекинумаб, зафиксировано два летальных исхода до 44-й недели (внезапная смерть, связанная с кровотечением из-за варикозного расширения вен пищевода, и смерть от острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС)) и одна смерть после 44-й недели (у пациента с нарушением нормального развития случилась остановка сердца). Рак развился у семи из 825 пациентов, получавших устекинумаб (по одному случаю рака простаты, толстой кишки, почечного папиллярного и рака прямой кишки и три случая немеланомного рака кожи), и у одного из 319 пациентов, принимавших плацебо (рак яичек). У четырех пациентов, получавших устекинумаб, выявлены потенциальные оппортунистические инфекции: цитомегаловирусный колит (у двух пациентов во время поддерживающей терапии), легионеллезная пневмония (у одного пациента во время индукции) и сопутствующие офтальмологические инфекции и герпетические инфекции ротовой полости (у одного пациента во время лечения). Сердечно-сосудистые патологии: нефатальная остановка сердца (у пациента, получавшего устекинумаб во время индукции и плацебо во время поддерживающей терапии), острый инфаркт миокарда (у пациента, который получил устекинумаб и умер от осложнений ОРДС) и нефатальный инсульт (у пациента, получавшего плацебо во время индукции). Таким образом, на фоне терапии устекинумабом не зафиксировано повышения риска развития любых НЯ в сравнении с плацебо, что, по мнению экспертов, позволяет применять препарат у пациентов с коморбидными состояниями или повышенным индивидуальным риском НЯ на биологической терапии [23]. Несмотря на недавнее одобрение использования устекинумаба при БК и ЯК, имеются обширные сведения о его применении в дерматологии и ревматологии.

Частота НЯ при использовании устекинумаба в исследовании UNIFI была сопоставима с таковой при применении плацебо (НЯ, серьезные НЯ, инфекции, серьезные инфекции). Это соотносится с объединенными данными о безопасности препарата (II/III фазы клинических исследований применения устекинумаба у пациентов с псориазом, псориатическим артритом, БК).

Проанализированные данные 6280 пациентов, участвовавших в исследованиях (3117 с псориазом, 1018 с псориатическим артритом, 1749 с БК), в пересчете на время получаемой терапии, равное одному году (то есть на 1 пациенто-год), включают 4521 наблюдение в сравнении с 674 в группе плацебо (829 и 385 пациенто-лет в период от восьми до 16 недель наблюдения). Комбинированная частота событий на 100 пациенто-лет в группе устекинумаба в сравнении с плацебо (95%-ный доверительный интервал) составляет:

- инфекции 125,4 (122,2–128,7) в сравнении с 129,4 (120,9–138,3) в периоде наблюдения один год без увеличения частоты инфекций при комбинированной терапии с метотрексатом (92,5 (84,2–101,5) vs 115,3 (109,9–121,0)) с увеличением частоты инфекций при комбинации с ГКС в сравнении с монотерапией устекинумабом (116,3 (107,3–125,9) vs 107,3 (102,0–112,8));
- редкая частота основных сердечно-сосудистых патологий (0,5 (0,3–0,7) vs 0,3 (0,0–1,1)), онкологии (0,4 (0,2–0,6) vs 0,2 (0,0–0,8)) и случаев смерти (0,1 (0,0–0,3) vs 0,0 (0,0–0,4)) [24].

Метаанализ V.S. Rolston и соавт. по оценке частоты развития НЯ в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) устекинумаба и плацебо в терапии иммуновоспалительных заболеваний [25] включал 30 РКИ с участием 16 068 пациентов. Авторы сделали вывод, что в краткосрочной перспективе (16 недель) риск серьезных или легких/среднетяжелых НЯ на

фоне устекинумаба в отличие от плацебо не увеличивается. Кроме того, отсутствуют различия по частоте НЯ при сравнении высоких (при ВЗК) и низких доз (при псориазе/псориатическом артрите) устекинумаба в лечении иммуновоспалительных заболеваний.

### Применение устекинумаба для лечения ЯК в реальной клинической практике

К настоящему моменту накоплен незначительный опыт применения устекинумаба в реальной клинической практике. Тем не менее результаты первых публикаций оптимистичны. Во французское исследование GETAID [26] было ретроспективно включено 103 пациента с ЯК. Из них 70% ранее принимали два и более биологических препарата, 85% – ведолизумаб. Большинству пациентов (90,3%) вводили внутривенную индукционную дозу из расчета 6 мг/кг, остальные получали подкожно 90 мг. Всем пациентам выполнялась подкожная инъекция устекинумаба 90 мг на восьмой неделе после индукции. Первичной конечной точкой была бесстероидная клиническая ремиссия (оценивалась по частичному индексу Мейо  $\leq 2$ ) на 12–16-й неделях терапии устекинумабом. Клинический ответ получен у 55,4% пациентов. Первичной конечной точки достигли 35% пациентов. Отсутствие ректального кровотечения при нормальной частоте стула отмечалось у 19,4% пациентов. Два пациента прекратили прием устекинумаба до визита на 12–16-й неделях и были оперированы. В многофакторном анализе частичный балл Мейо  $> 6$  на момент включения (18,6 vs 46,7%;  $p = 0,003$ ) и применение как анти-ФНО-терапии, так и ведолизумаба в анамнезе (27,3 vs 80,0%;  $p = 0,001$ ) были отрицательно связаны с бесстероидной клинической ремиссией на 12–16-й неделе. НЯ зарегистрированы у 7,8% пациентов, серьезные НЯ – у 3,9% пациентов.



В немецком исследовании [27] проведен ретроспективный анализ данных 19 пациентов с ЯК, у которых имела место непереносимость или резистентность к ГКС, аналогам пурина, анти-ФНО-терапии и ведолизумабу. Всем пациентам назначали устекинумаб в качестве экстренного лечения (внутривенное введение 6 мг/кг с последующими подкожными введениями 90 мг каждые восемь недель). Первичной конечной точкой считалось достижение клинической ремиссии через год, определяемой как  $\geq 3$  баллов по шкале Lichtiger (индекс активности ЯК) [28].

У пяти пациентов терапия была прекращена из-за резистентности или побочных эффектов. У остальных 14 пациентов средний индекс активности ЯК снизился с 8,5 балла (диапазон 1–12) в начале до 2 баллов через год (диапазон 0–5,5). Оценка эндоскопической активности по шкале Мейо снизилась с медианы 2 балла (диапазон 1–3, среднее значение 2,3) в начале до медианы 1 балл (диапазон 1–3, среднее значение 1,4) в течение года. Клиническая ремиссия была достигнута у 53% пациентов через год (с учетом пятерых выбывших пациентов).

Результаты исследований показывают, что в когорте пациентов с ЯК с предшествующей терапией несколькими биологическими препаратами применение устекинумаба приводит к достижению бесстероидной клинической ремиссии у 1/3 пациентов к 12–16-й неделе и у половины пациентов через год. Клиническая тяжесть и предыдущее применение анти-ФНО-терапии и ведолизумаба связаны с высоким риском неэффективности устекинумаба.

## Заключение

В исследовании III фазы антагониста ИЛ-12 и ИЛ-23 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК [16] устекинумаб оказался более эффективным, чем плацебо, в достижении клинической ремиссии через восемь

недель. Этот эффект наблюдался как у «бионаивных» пациентов, так и у пациентов с предыдущей неудачей лечения биологическими агентами. Эффективность индукционной терапии показана и на небольшой когорте пациентов в реальной клинической практике [26].

В исследовании UNIFI [16] среди пациентов, продемонстрировавших ответ на индукционную терапию с внутривенным введением устекинумаба и прошедших вторую рандомизацию, пациентам, которым назначали любой режим подкожного введения устекинумаба, имели более высокую вероятность клинической ремиссии через 44 недели, чем пациенты, получавшие плацебо. Для всех заранее определенных основных вторичных конечных точек как в индукционной, так и в поддерживающей терапии доля пациентов в группах устекинумаба была значительно выше, чем в группе плацебо. В реальной клинической практике также показана эффективность длительной терапии устекинумабом в течение года [27].

Терапевтическая цель у пациентов с ЯК состоит в том, чтобы достичь и поддерживать долгосрочную ремиссию, поскольку заболевание часто носит рецидивирующий характер [29, 30]. Эндоскопическое улучшение слизистой оболочки ассоциируется с лучшими последующими долгосрочными результатами [31, 32]. Гистологическое улучшение также связано с лучшими долгосрочными результатами, включая сокращение применения ГКС и частоты рецидивов [33, 34]. Гистоэндоскопическое заживление слизистой оболочки – конечная точка, которая оценивалась в исследовании индукционной терапии, индуцировалась обеими внутривенными дозами устекинумаба и поддерживалась обеими подкожными дозами.

В настоящее время о безопасности препарата позволяют судить данные о лечении пациентов

с другими заболеваниями (дерматологическими, ревматологическими и БК) [35–37]. Тем не менее на основании этих данных и данных, полученных в исследовании UNIFI [16], можно говорить о хорошей переносимости и безопасности данного препарата у большинства пациентов.

В настоящее время устекинумаб является единственным препаратом для лечения БК и ЯК, направленным против воспалительных путей, опосредуемых ИЛ-12/23. Этот вид лечения с новым механизмом действия предназначен для пациентов с неэффективностью или непереносимостью базисной терапии или терапии анти-ФНО-препаратами и ведолизумабом. Клинические испытания показали, что устекинумаб может эффективно и безопасно применяться при лечении ЯК как у «бионаивных» пациентов, так и после неэффективности биологической терапии другими препаратами или их отмены вследствие развития НЯ. Препарат с новым механизмом действия может быть первой линией терапии для достижения долгосрочной эффективности и устойчивого результата у пациентов с высоким риском инфекционных осложнений, значимыми коморбидными заболеваниями (III–IV класс сердечной недостаточности, диабет, демиелинизирующие заболевания), у пациентов с сочетанием ВЗК с кожными (псориаз) или суставными проявлениями. Устекинумаб эффективен у пациентов с псориазiformными высыпаниями на фоне анти-ФНО-препаратов. Устекинумаб обладает благоприятным профилем безопасности. На данный момент не описано появления реактивации туберкулеза. Кроме того, препарат отличается удобным режимом введения: однократное внутривенное индукционное введение из расчета 6 мг/кг с последующим подкожным введением 90 мг один раз в 12 или восемь недель [23, 38].

До настоящего времени прямых сравнительных клинических испытаний устекинумаба и других препаратов, одобренных для лечения ЯК (инфликсимаба, адалимумаба, голимумаба, ведолизумаба), не проводилось. Систематический обзор и сетевой метаанализ сравнительной эффективности годичной терапии устекинумабом и других ГИБП у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК [39] показали, что при отсутствии неэффективности ГИБП в анамнезе устекинумаб в течение года ассоциируется с более высокой вероятностью клинического ответа, ремиссии и эндоскопического заживления слизистой оболочки по сравнению с другими исследуемыми препаратами. Однако необходимы дальнейшие дополнительные исследования, более длительные наблюдения, расширение базы реальных клинических данных больных ЯК. ●

## Литература

1. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита // Колопроктология. 2019. Т. 18. № 4 (70). С. 7–36.
2. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект) // Колопроктология. 2020. Т. 19. № 2 (72). С. 8–38.
3. Ben-Horin S., Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2011. Vol. 33. № 9. P. 987–995.
4. Ramos-Casals M., Roberto-Perez-Alvarez R., Diaz-Lagares C. et al. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? // Autoimmun. Rev. 2010. Vol. 9. № 3. P. 188–193.
5. Siegel C.A., Marden S.M., Persing S.M. et al. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2009. Vol. 7. № 8. P. 874–881.
6. Targownik L.E., Bernstein C.N. Infectious and malignant complications of TNF inhibitor therapy in IBD // Am. J. Gastroenterol. 2013. Vol. 108. № 12. P. 1835–1842.
7. Leonard J.P., Waldburger K.E., Goldman S.J. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against interleukin 12 // J. Exp. Med. 1995. Vol. 181. № 1. P. 381–386.
8. Mannon P.J., Fuss I.J., Mayer L. et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351. № 20. P. 2069–2079.
9. Kauffman C.L., Aria N., Toichi E. et al. A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis // J. Invest. Dermatol. 2004. Vol. 123. № 6. P. 1037–1044.
10. Niederreiter L., Adolph T.E., Kaser A. Anti-IL-12/23 in Crohn's disease: bench and bedside // Curr. Drug. Targets. 2013. Vol. 14. № 12. P. 1379–1384.
11. Sandborn W.J., Feagan B.G., Fedorak R.N. et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease // Gastroenterology. 2008. Vol. 135. № 4. P. 1130–1141.
12. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity // Nat. Rev. Immunol. 2003. Vol. 3. № 2. P. 133–146.
13. Iwakura Y., Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation // J. Clin. Invest. 2006. Vol. 116. № 5. P. 1218–1222.
14. Benson J.M., Perritt D., Scallon B.J. et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders // MAbs. 2011. Vol. 3. № 6. P. 535–545.
15. Zaghi D., Krueger G.G., Callis Duffin K. Ustekinumab: a review in the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis // J. Drugs Dermatol. 2012. Vol. 11. № 2. P. 160–167.
16. Sands B.E., Sandborn W.J., Panaccione R. et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 381. № 13. P. 1201–1214.
17. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis: a randomized study // N. Engl. J. Med. 1987. Vol. 317. № 26. P. 1625–1629.
18. D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.G. et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis // Gastroenterology. 2007. Vol. 132. № 2. P. 763–786.
19. Geboes K., Riddell R., Öst A. et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis // Gut. 2000. Vol. 47. № 3. P. 404–409.
20. Li K., Strauss R., Marano C. et al. A simplified definition of histologic improvement in ulcerative colitis and its association with disease outcomes up to 30 weeks from initiation of therapy: post-hoc analysis of three clinical trials // J. Crohns Colitis. 2019. Vol. 13. № 8. P. 1025–1035.
21. Danese S., O'Brien C.D., Sands B.E., Zhang H. Efficacy and safety of ustekinumab through week 16 in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis randomised to ustekinumab: results from the UNIFI induction trial // J. Crohns Colitis. 2019. Vol. 13. Suppl. 1. P. S061–S062.

22. Sands B.E. Early improvement after intravenous ustekinumab induction in patients with ulcerative colitis: results from the UNIFI induction trial: 689 // *Am. J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 114. P. S404.
23. Fiorino G., Allocca M., Correale C. *et al.* Positioning ustekinumab in moderate-to-severe ulcerative colitis: new kid on the block // *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2020. Vol. 20. № 4. P. 421–427.
24. Ghosh S., Gensler L.S., Yang Z. *et al.* Ustekinumab safety in psoriasis, psoriatic arthritis, and Crohn's disease: an integrated analysis of phase II/III Clinical Development Programs // *Drug. Saf.* 2019. Vol. 42. № 6. P. 751–768.
25. Rolston V.S., Kimmel J., Popov V. *et al.* Ustekinumab does not increase risk of adverse events: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Dig. Dis. Sci.* 2020.
26. Amiot A., Filippi J., Abitbol V. *et al.* Effectiveness and safety of ustekinumab induction therapy for 103 patients with ulcerative colitis: a GETAID multicentre real-world cohort study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 51. № 11. P. 1039–1046.
27. Ochsenkühn T., Tillack C., Szokodi D. *et al.* Clinical outcomes with ustekinumab as rescue treatment in therapy-refractory or therapy-intolerant ulcerative colitis // *United European Gastroenterol. J.* 2020. Vol. 8. № 1. P. 91–98.
28. Lichtiger S., Present D.H. Preliminary report: cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis // *Lancet.* 1990. Vol. 226. № 8706. P. 16–19.
29. Edwards F.C., Truelove S.C. The course and prognosis of ulcerative colitis // *Gut.* 1963. Vol. 4. № 4. P. 299–315.
30. Stange E.F., Travis S.P., Vermeire S. *et al.* European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis // *J. Crohns Colitis.* 2008. Vol. 2. № 1. P. 1–23.
31. Christensen B., Hanauer S.B., Erlich J. *et al.* Histologic normalization occurs in ulcerative colitis and is associated with improved clinical outcomes // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 15. № 10. P. 1557.e1–1564.e1.
32. Colombel J.F., Rutgeerts P., Reinisch W. *et al.* Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis // *Gastroenterology.* 2011. Vol. 141. № 4. P. 1194–1201.
33. Bryant R.V., Burger D.C., Delo J. *et al.* Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up // *Gut.* 2016. Vol. 65. № 3. P. 408–414.
34. Peyrin-Biroulet L., Bressenot A., Kampman W. Histologic remission: the ultimate therapeutic goal in ulcerative colitis? // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12. № 6. P. 929.e2–934.e2.
35. Papp K., Gottlieb A.B., Naldi L. *et al.* Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) // *J. Drugs Dermatol.* 2015. Vol. 14. № 7. P. 706–714.
36. López-Ferrer A., Laiz A., Puig L. The safety of ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis // *Expert Opin. Drug Saf.* 2017. Vol. 16. № 6. P. 733–742.
37. Feagan B.G., Sandborn W.J., Gasink C. *et al.* Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. № 20. P. 1946–1960.
38. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона) // *Современная ревматология.* 2018. Т. 12. № 3. С. 4–18.
39. Welty M., Mesana L., Padhiar A. *et al.* Efficacy of ustekinumab vs. advanced therapies for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis // *Curr. Med. Res. Opin.* 2020. Vol. 36. № 4. P. 595–606.

## Ustekinumab in the Treatment of Ulcerative Colitis

M.V. Shapina, B.A. Nanayeva

A.N. Ryzhykh National Medical Research Center of Coloproctology

Contact person: Marina V. Shapina, shapina.mv@yandex.ru

*Currently, new methods of therapy for inflammatory bowel diseases, including biological drugs, are being actively developed. Ustekinumab is an interleukin (IL) 12 and IL-23 antagonist recently approved for the treatment of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease. This review analyzes the efficacy and safety of this drug in patients with UC based on data from a phase 3 clinical trial and data from cohort studies of real clinical practice. In these studies, ustekinumab has shown high efficacy in both induction and maintenance therapy of UC, superior to placebo in most of the parameters assessed (such as clinical, endoscopic and histological remission). In addition, the drug has shown a good safety profile.*

**Key words:** ulcerative colitis, inflammatory bowel diseases, interleukin 12, interleukin 23, ustekinumab