

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-119-130>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ УСТЕКИНУМАБА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА (обзор литературы)

Шапина М.В., Нанаева Б.А., Варданян А.В.

ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва, Россия
(директор – чл.-корр. РАН, проф. Ю.А. Шельгин)

Болезнь Крона (БК) является хроническим аутоиммунным заболеванием желудочно-кишечного тракта, которое поражает, в основном, молодых людей трудоспособного возраста. До сих пор пациенты с данным заболеванием не могут быть вылечены ни с помощью консервативной терапии ни хирургическими методами. Эффективность препаратов, доступных для лечения БК, ограничена. Кроме того, их применение нередко сопровождается нежелательными явлениями. Все это рождает потребность в новых препаратах, принципиально отличающихся по механизму действия, с высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности. Данный обзор посвящен новому биологическому препарату для лечения БК, направленному на блокирование интерлейкинов 12 и 23, которые задействованы в патогенезе воспаления при ВЗК. В обзоре представлены данные клинических испытаний препарата 2 и 3 фазы и данные, полученные в клинической практике, позволяющие делать выводы об эффективности и безопасности данного препарата, а также его месте в алгоритме лечения больных с БК.

[Ключевые слова: болезнь Крона, консервативная терапия, устекинумаб, исследование UNITI, IMUNITI, эффективность, безопасность]

Для цитирования: Шапина М.В., Нанаева Б.А., Варданян А.В. Эффективность и безопасность устекинумаба при болезни Крона (обзор литературы). *Колопроктология*. 2019; т. 18, № 3(69), с. 119-130.

EFFICACY AND SAFETY OF USTEKINUMAB FOR CROHN'S DISEASE (review)

Shapina M.V., Nanaeva B.A., Vardanyan A.V.

State Scientific Centre of Coloproctology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia
(director – corresponding member of RAS, Professor Yu.A. Shelygin)

Crohn's disease (CD) is a chronic autoimmune disease of the gastrointestinal tract, which mainly affects young people of productive age. Until now, patients with this disease cannot be cured with by conservative therapy or surgery. The effectiveness of drugs for CD is limited, and their use is often accompanied by adverse events. All this creates a need for new drugs, fundamentally different in the action, with high efficiency and a good safety profile. The review is dedicated to a new biological agent for the treatment of CD blocking interleukins 12 and 23, which are involved in the pathogenesis of inflammation in inflammatory bowel diseases. This review presents the data of phases 2 and 3 clinical trials of the agent and the data obtained in real clinical practice, allowing to conclude about the efficacy and safety, as well as its place in the treatment algorithm for CD.

[Key words: Crohn's disease, conservative treatment, ustekinumab, UNITI trial, IMUNITI trial, efficiency, safety]

For citation: Shapina M.V., Nanaeva B.A., Vardanyan A.V. Efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease (review). *Koloproktologia*. 2019; v. 18, № 3(69), pp. 119-130.

Адрес для переписки: Шапина Марина Владимировна, ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России,

ул. Салая Адиля д. 2, г. Москва, 123423; e-mail: shapina.mv@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК) является хроническим воспалительным заболеванием желудочно-кишечного тракта, опосредованным аутоиммунным воспалением, характеризующимся периодами обострения и ремиссии [1-3].

В последние годы были достигнуты большие успехи в консервативной терапии этого заболевания. Тем не менее, большому количеству пациентов имеюще-

гося лечения недостаточно, а ряд препаратов имеют существенные ограничения. Например, препараты 5-аминосалициловой кислоты не эффективны в отношении активной БК. С другой стороны, кортикостероиды хотя и эффективны в индукции ремиссии, но их нельзя применять для ее поддержания [1,2]. В связи с этим, базисными препаратами для лечения БК являются иммуносупрессоры (в основном, тиопурины, такие как азатиоприн или меркаптопурин и метотрексат), для которых характерна относительно

высокая частота побочных эффектов [1,4-6]. Кроме того, иммуносупрессоры медленно накапливаются в организме, что делает их непригодными для индукции ремиссии.

У ряда пациентов необходимо усиление терапии и применение препаратов из группы блокаторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО), среди которых инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумабапэгол, или анти-интегринов, к которым относится ведолизумаб [7-13]. Тем не менее, примерно треть пациентов изначально не отвечает на лечение данными препаратами (первичная неэффективность), а у трети пациентов отмечается потеря ответа (вторичная неэффективность) [3,11,14-18]. При этом частота ремиссии при переключении на другой анти-ФНО препарат будет выше, если причина переключения – непереносимость первого анти-ФНО препарата (61%), в сравнении с вторичной потерей эффективности (45%) или первичной неэффективностью (30%). С другой стороны, возникновение побочных эффектов не позволяет применять эти препараты в дальнейшем [19].

Таким образом, существует очевидная потребность в дополнительных биологических препаратах с другим механизмом действия, направленных на другие воспалительные пути или терапевтические мишени [20-22]. Одним из таких препаратов является Устекинумаб, который представляет собой моноклональное антитело к субъединице p40 провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ), ИЛ-12 и ИЛ-23.

Фармакодинамические свойства

Устекинумаб является полностью человеческим моноклональным антителом, относящимся к фармакотерапевтической группе иммунодепрессантов, ингибиторов ИЛ [23,24].

Устекинумаб специфически связывается с субъединицей белка p40, общей для ИЛ-12 и ИЛ-23, ингибируя их связывание с рецептором ИЛ-12R1, который экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов. Однако устекинумаб не может связываться с теми цитокинами, которые уже прикреплены к клеточной поверхности благодаря их взаимодействию с этими рецепторами ИЛ-12R1. В связи с этим, маловероятно, что устекинумаб активирует каскад комплемента, который вызывает разрушение клеток (опосредованную комплементом цитотоксичность).

Из-за связывания устекинумаба с субъединицей p40, общей для ИЛ-12 и ИЛ-23, устекинумаб оказывает клиническое действие при псориазе [25,26] псориатическом артрите [26] и БК [24,27] через прерывание цитокиновых путей Тх1 и Тх17, которые являются центральными в патогенезе вышеупомянутых заболеваний.

ИЛ-12 и ИЛ-23 играют ключевую роль в воспали-

тельном каскаде при БК [23,24]. В патогенезе этого заболевания активация toll-подобных рецепторов и доменов олигомеризации для связывания нуклеотидов (NOD) бактериальными антигенами приводит к секреции ИЛ-12 и ИЛ-23 антиген-презентирующими клетками [23,24,28]. ИЛ-12 – это гетеродимер, состоящий из субъединиц p35 и p40, который, в основном, отвечает за активацию созревания недифференцированных Т-лимфоцитов в Тх1-лимфоциты [27]. Пациенты с БК демонстрируют реакцию типа Тх1, сходную во многих отношениях с таковой, наблюдаемой при острой инфекции [23,24]. Этот ответ Тх1 связан с экспрессией провоспалительных цитокинов, включая интерферон-гамма (ИФН) и ФНО [23,24,27]. Продукция ИФН, опосредованная ИЛ-12, приводит к усилению воспалительного каскада и последующей продукции цитокинов, включая ИЛ-7, ИЛ-15, ИЛ-18 и ИЛ-21, которые дополнительно стимулируют ответ Тх1-лимфоцитов [27].

С другой стороны, ИЛ-23 представляет собой гетеродимерный белок, который имеет общую субъединицу с ИЛ-12 (p40) в сочетании с p19 [23,24]. Он действует на Тх17-лимфоциты, стимулируя выработку ряда эффекторных цитокинов. Они провоцируют воспалительный ответ посредством индукции инфильтрации нейтрофилов и индукции экспрессии других провоспалительных цитокинов, таких как ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6 [23,24]. Таким образом, накопление эффектов, опосредованных цитокинами, продуцируемыми через Тх17-лимфоциты, способствует хроническому воспалению, характерному для БК [23]. Повышенная экспрессия рецепторов ИЛ-23 у пациентов является причиной отсутствия эндоскопического ответа на анти-ФНО препараты [29]. Устекинумаб направлено предотвращает взаимодействие этих цитокинов с рецептором ИЛ-12R1 на поверхности Т-лимфоцитов [30], тем самым прерывая активацию этих клеточных линий, вовлеченных в вышеупомянутое воспаление, описанное при БК [23,31,32].

Фармакокинетические свойства

Медианная пиковая концентрация устекинумаба в сыворотке (C_{max}), равная 126,1 мкг/мл, была достигнута через 1 час (t_{max}) после инфузии [10,33]. При подкожном введении устекинумаб абсорбировался медленно – после введения 90 мг подкожно медиана t_{max} составила 7 дней у пациентов с псориазом и 8,5 дней – у здоровых добровольцев.

Хотя метаболический путь устекинумаба точно не определен, вполне вероятно, что катаболически устекинумаб распадается на мелкие пептиды и аминокислоты.

Средний период полувыведения (t_{1/2}) устекинумаба составлял приблизительно 3 недели у пациентов с псориазом, псориатическим артритом или

БК с интервалом от 15 до 32 дней во всех испытаниях псориаза и псориатического артрита [10,33]. На фармакокинетические параметры влияют пол, раса, масса тела, уровни сывороточного альбумина и С-реактивного белка (СРБ) и наличие антител к устекинумабу.

В настоящее время нет доступных фармакокинетических данных по применению устекинумаба у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью. Несмотря на то, что не проводилось никаких исследований взаимодействия лекарственных средств *in vivo* с устекинумабом, популяционный фармакокинетический анализ у пациентов с псориатическим артритом или БК продемонстрировал, что на клиренс устекинумаба не влияли сопутствующий прием метотрексата, нестероидные противовоспалительные препараты или применение анти-ФНО препаратов в анамнезе [10]. Коррекция дозы не требуется у пациентов, получающих устекинумаб и сопутствующие субстраты СYP450. У пациентов с болезнью Крона сопутствующие иммуномодуляторы не оказывали значительного влияния на фармакинетику устекинумаба [10].

Клиническая эффективность при БК

Эффективность и безопасность применения устекинумаба у пациентов с БК оценивалась в двух клинических испытаниях 2,3 и 4 фазы.

Первым исследованием, в котором изучалась клиническая эффективность использования устекинумаба при лечении среднетяжелой и тяжелой БК, было клиническое исследование фазы 2а, проведенное на бионаивных пациентах и пациентах, получавших терапию анти-ФНО препаратами. 104 пациента были случайным образом распределены (1: 1: 1: 1) в одну из четырех групп: 90 мг устекинумаба подкожно на неделе 0 и 3, затем плацебо – на 8 и 11 неделе; плацебо подкожно – на неделе 0 и 3, затем устекинумаб 90 мг – на неделе 8 и 11; устекинумаб 4,5 мг/кг внутривенно – на неделе 0, затем плацебо – на неделе 8; или плацебо внутривенно – на неделе 0, затем устекинумаб 4,5 мг/кг – на неделе 8. Первичная конечная точка (клинический ответ на 8-й неделе, определяемый как снижение, по меньшей мере, на 25% и 70 баллов по сравнению с исходным индексом активности БК (CDAI)) не была достигнута (49% в группах препарата по сравнению с 40% в группах плацебо, $p=0,34$) [34,35].

В исследовании фазы 2b CERTIFI оценивалась эффективность применения устекинумаба у пациентов с БК с неэффективностью анти-ФНО терапии. 526 пациентов были рандомизированы (1:1:1:1) в группы внутривенного введения устекинумаба в дозах 1, 3 и 6 мг/кг массы тела или плацебо. Клинический ответ на 6 неделе был значительно выше во всех терапевтических группах, чем у плацебо (36,6%, 34,1%,

39,7% vs 23,5%, соответственно, $p=0,005$ для сравнения с группой 6 мг/кг) [36]. Пациенты, ответившие на индукционный курс (145 человек), были повторно рандомизированы в соотношении 1:1 в группу подкожного введения устекинумаба 90 мг или плацебо на 8 и 16 неделях. На 22 неделе частота клинического ответа (69,4% vs 42,5%, $p<0,001$) и клинической ремиссии была значительно выше в группе устекинумаба по сравнению с плацебо (69,4% vs 42,5%, $p<0,001$ для клинического ответа; 41,7% vs 27,4%, $p=0,03$ для клинической ремиссии).

Впоследствии были проведены 2 клинических испытания 3 фазы по оценке эффективности и безопасности устекинумаба в индукции ремиссии БК (UNITI-1 и UNITI-2) и одно исследование в поддерживающей терапии БК (IM-UNITI). Все исследования были рандомизированными, двойными слепыми и плацебо контролирурованными [35].

Эффективность индукционного лечения (UNITI-1 и UNITI-2)

Оба исследования включали пациентов с умеренной или тяжелой БК, то есть с индексом активности БК (CDAI) от 220 до 450 баллов. Они должны были исходно иметь непереносимость или неэффективность терапии анти-ФНО препаратами (UNITI-1) или базисными препаратами (UNITI-2), включая иммуносупрессоры (азатиоприн, меркаптопурин, метотрексат) или кортикостероиды [37].

В исследовании UNITI-1 был включен 741 пациент. Все пациенты были рандомизированы в равной пропорции в 3 группы: однократное внутривенное введение 130 мг устекинумаба, введение приблизительно 6 мг/кг массы тела (260 мг при массе тела не более 55 кг, 390 мг при массе тела более 55 кг и не более 85 кг или 520 мг при массе тела более 85 кг), или плацебо.

В исследовании UNITI-2 можно было включить пациентов с применением анти-ФНО в анамнезе, но только если они не имели непереносимости и неэффективности данной терапии. 628 пациентов были рандомизированы аналогично исследованию UNITI-1.

Основная цель исследования (клинический ответ на 6 неделе) была достигнута с использованием обеих доз, изученных в исследованиях UNITI-1 и UNITI-2. Первые данные об эффективности, полученные из этих исследований, были проанализированы на 3-й неделе индукции, где уже наблюдалось значительное различие между устекинумабом и плацебо, что позволяет предположить более быстрый эффект от лечения, чем тот, который описан для других биологических препаратов. Клинический ответ оценивался как снижение индекса CDAI не менее, чем на 100 единиц от исходного значения или абсолютное значение индекса CDAI менее 150 у пациентов с исход-

ным уровнем индекса 248 и ниже). В исследовании UNITI-1 в группах устекинумаба 130 мг и 6 мг/кг он был значительно выше, чем в группе плацебо (33,7%, 34,3% vs 21,5%, $p=0,003$ и $p=0,002$, соответственно) [37]. Аналогично, и в исследовании UNITI-2: 51,7%, 55,5% vs 28,7%, $p<0,001$). Также отмечено раннее снижение маркеров воспаления: достоверные различия с плацебо по снижению уровня С-реактивного белка (СРБ), фекального кальпротектина отмечались с 3 недели терапии (после однократной в/в иницирующей дозы препарата) с последующим сохранением нормального уровня маркеров воспаления (СРБ) в течении 92 недель наблюдения [36].

Аналогично тому, как описано для других биологических препаратов, у наивных пациентов эффективность была выше (UNITI-2), чем у тех, кто имел неэффективность или непереносимость анти-ФНО (UNITI-1) [38].

Эффективность поддерживающего лечения (IM-UNITI).

В исследование IM-UNITI включено 397 пациентов, которые ответили на внутривенную индукционную терапию в исследованиях UNITI-1 или UNITI-2. Они случайным образом были распределены в три группы: устекинумаб 90 мг подкожно каждые 8 недель, каждые 12 недель или плацебо. Исследование показало, что поддерживающее лечение устекинумабом (вводимым подкожно) было эффективным у пациентов, получавших устекинумаб по сравнению с плацебо [35]. Хотя частота ремиссии на 44 неделе (первичная конечная точка) была выше у пациентов с режимом дозирования 90 мг устекинумаба каждые 8 недель, чем у тех, кто получал препарат каждые 12 недель (53,1% и 48,8%, соответственно), различия между ними были статистически не значимыми ($p=0,4$). Достижение бесстероидной ремиссии отмечалось у 46,9% и 42,6% пациентов, получавших устекинумаб каждые 8 и 12 недель, соответственно [35]. При обеих схемах введения частота клинической ремиссии (CDAI <150) на 44 неделе была значительно выше у пациентов, получавших устекинумаб, по сравнению с плацебо (35,9%, $p=0,005$).

Режим дозирования устекинумаба для поддержания ремиссии начинался с подкожной дозы 90 мг на 8-й неделе, после чего, в соответствии с клиническими критериями, его вводили с той же частотой, каждые 12 или 8 недель, как указано выше. Возможность коррекции дозы возникла в результате суб-анализа IM-UNITI, в котором пациенты с отсутствием ответа на 12-недельный режим достигали частоты клинической ремиссии 41% через 16 недель после изменения режима на каждые 8 недель [39].

Аналогично исследованиям индукционной терапии, эффективность была выше у бионаивных пациентов:

пациенты из исследования UNITI-2 (бионаивные) показали большую эффективность, чем в UNITI-1 (с неэффективностью или непереносимостью анти-ФНО). Это различие совпадает с тем, что описано для других биологических препаратов, таких как ведолизумаб [40].

Долгосрочная эффективность

Недавно были опубликованы результаты долгосрочного наблюдения (96 недель) в рамках исследования IM-UNITI, за пациентами, которые продолжали лечение в режиме каждые 12 недель и каждые 8 недель: клиническая ремиссия в конце периода наблюдения сохранялась у 79% и 87% пациентов, соответственно [36]. Также недавно были опубликованы результаты самого большого периода наблюдения за лечением устекинумабом у пациентов с БК, при котором выживаемость терапии препарата составляла 78% в год, 66% – в течение 2 лет, 55% – через 3 года [41]. На 92-й неделе доли пациентов в клинической ремиссии, не получавших глюкокортикоиды к 92-й неделе, были сопоставимы в группах устекинумаба в дозе 90 мг каждые 12 нед. (57 (67,9%) из 84) и каждые 8 нед. (52 (63,4%) из 82) и ниже у пациентов с предшествующей коррекцией дозы (30 (42,3%) из 71) [36].

Эффективность в отношении заживления слизистой оболочки

В течение последнего десятилетия заживление слизистой оболочки считалось одной из основных терапевтических целей. В клинических испытаниях UNITI и IM-UNITI для анализа эффективности применения устекинумаба в отношении заживления слизистой оболочки выполнялось эндоскопическое исследование. Пациентам выполнялась илеоколоноскопия до рандомизации и на 8 и 44 неделе. Наблюдалось снижение по сравнению с исходным значением по баллам простой эндоскопической шкалы для БК (SES-CD). Оно было значительно выше у пациентов, получавших устекинумаб, по сравнению с теми, кто получал плацебо. Это преимущество устекинумаба было подтверждено как в индукционных исследованиях (UNITI-1 и UNITI-2), так и для исследований обеих поддерживающих доз (каждые 8 и каждые 12 недель) [42]. Кроме того, эти результаты были подтверждены в некоторых нерандомизированных исследованиях: Battat и соавт. описали эндоскопический ответ у 59% пациентов [43], и Ма и соавт. подтвердили эндоскопический ответ в половине случаев [44].

Эффективность в отношении перипанальных поражений БК

Доказательства эффективности устекинумаба при лечении перипанальных свищей все еще очень огра-

ничен. Wils и соавт. (исследование GETAID) описали французскую когорту больных, включавшую 9 пациентов с перианальными поражениями, из которых 8 (89%) продемонстрировали клинический ответ через 3 месяца после лечения устекинумабом [45]. В других когортах больных показаны аналогичные результаты, например, в испанской (61% пациентов с улучшением перианальных поражений) [46], и 2 канадские когорты, свидетельствующие об эффективности при перианальных свищах, варьирующейся от 49% до 69% [47].

Профиль безопасности

Несмотря на недавнее одобрение использования устекинумаба при БК, имеются обширные знания об этом препарате в области дерматологии и ревматологии. Это позволяет основывать данные о безопасности применения устекинумаба на значительном числе пациентов, которых лечат в реальной клинической практике.

Нежелательные явления

Регистр PSOLAR, в который вошло более чем 12 000 пациентов с псориазом, получавших различные биологические препараты [48,49], показал, что лечение инфликсимабом и адалимумабом было связано с повышенным риском серьезных инфекций по сравнению с плацебо; в то время как у пациентов, получавших устекинумаб, не было более высокой частоты инфекционных осложнений [50]. Однако следует учитывать, что результаты по безопасности у пациентов с псориазом не обязательно экстраполируются на пациентов с БК, поскольку обычно в первом случае используется монотерапия и, как правило, в более низких дозах.

С другой стороны, примечательно отсутствие до настоящего времени реактивации латентного туберкулеза у пациентов, получавших устекинумаб. Недавний мета-анализ сравнил частоту реактивации туберкулеза между устекинумабом и различными анти-ФНО-препаратами в клинических испытаниях 2 и 3 фазы, проведенных у пациентов с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориазом, псориазическим артритом, БК и язвенным колитом. Частота осложнений была значительно ниже у пациентов, получавших устекинумаб [51].

Частота возникновения нежелательных явлений в клинических испытаниях, проведенных на пациентах с БК, была сходна в группах препарата и плацебо [35]. Наиболее частыми нежелательными явлениями были назофарингиты, артралгии, головные боли, лихорадка, тошнота. Серьезные нежелательные явления отмечались у 7,2% пациентов, получавших устекинумаб, по сравнению с 6,1% в группе плацебо в исследовании UNITI-1 и 2,9% по сравнению

с 5,8% в группе плацебо – в UNITI-2. В исследовании IM-UNITI серьезные нежелательные явления отмечались у 9,9% пациентов, получавших устекинумаб каждые 8 недель, у 12,1% пациентов, получавших устекинумаб каждые 12 недель, по сравнению с 15,0% в группе плацебо. Частота инфузионных реакций не отличалась в группах устекинумаба и плацебо. Ни одного случая летального исхода, злокачественных новообразований, случаев прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии после одного года применения устекинумаба зафиксировано не было [35]. Эти данные были подтверждены в недавнем мета-анализе безопасности, который включал 7 клинических испытаний устекинумаба при псориазе, БК, саркоидозе и рассеянном склерозе [52]. Кроме того, другие когортные исследования подтверждают эти благоприятные данные о безопасности [44,45,53].

Иммуногенность

В клинических исследованиях у пациентов с болезнью Крона образование антител к устекинумабу было выявлено менее чем у 3% пациентов, получавших препарат Стелара®. Не наблюдалось очевидной взаимосвязи между образованием антител к устекинумабу и развитием реакций в месте введения препарата. У пациентов с положительными результатами тестов на антитела к устекинумабу отмечалась тенденция к более низкой эффективности, тем не менее, наличие антител не препятствовало развитию клинического ответа. У большинства пациентов с положительными результатами тестов на антитела присутствовали также и нейтрализующие их антитела [33].

Применение при беременности

Регистр PSOLAR также показал, что устекинумаб безопасен во время беременности на основании отсутствия увеличения числа абортов, преждевременных родов или врожденных аномалий [54]. В связи с этим были опубликованы дополнительные данные о беременностях в срок без осложнений, особенно у пациентов с БК, получавших устекинумаб [55,56]. Несмотря на это, до тех пор, пока у нас не появится больше доказательств, желательно не применять устекинумаб во время беременности, за исключением тех случаев, когда преимущества не перевешивают риски. Так же неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком, поэтому в настоящее время рекомендуется избегать грудного вскармливания у пациентов, получающих устекинумаб. Официально согласно инструкции применение препарата при беременности и кормлении грудью в России не разрешено.

Влияние на качество жизни

Устекинумаб, как было показано в различных иссле-

дованиях, улучшает качество жизни. В исследовании CERTIFI качество жизни, связанное со здоровьем, оценивалось с использованием опросника качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL) [57], а также оценивалось нарушение сна с помощью опросника Дженкинса по оценке сна (JSEQ) [58]. Отмечено значительное улучшение у пациентов, получавших устекинумаб, по сравнению с теми, кто получал плацебо. В недавнем исследовании 3 фазы качество жизни, связанное со здоровьем, оценивалось с использованием общего опросника качества жизни SF-36 и специального опросника по воспалительным заболеваниям кишечника (IBDQ) [59].

На 8-й неделе как в исследованиях UNITI-1, так и UNITI-2 пациенты, получавшие устекинумаб, продемонстрировали статистически значимое улучшение общего балла IBDQ, а также физического и психического компонента SF-36 по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [59]. В целом, вышеупомянутое улучшение сохранялось у пациентов, получавших устекинумаб, в исследовании IM-UNITI до недели [35,59].

У пациентов с БК отмечалось снижение риска госпитализаций, хирургических вмешательств, переключения на др. ГИБП на 49% у получавших устекинумаб п/к 12 нед. vs плацебо (HR=0.508, 95% ДИ 0.264-0.977, p=0.039) и на 32% у получавших устекинумаб п/к 8 нед. vs плацебо (HR=0.679, 95% ДИ 0.486-0.950, p=0.020) [60].

Дозировка и частота введений при БК

Согласно инструкции к препарату, при БК первую дозу устекинумаба следует вводить внутривенно [33]. Эта доза рассчитывается на вес пациента (приблизительно 6 мг/кг). Пациентам с весом ≤ 55 кг рекомендуется вводить 260 мг, пациентам с весом >55 и ≤ 85 кг – 390 мг, а пациентам с весом >85 кг – 520 мг 37.

Внутривенный Устекинумаб доступен во флаконах по 130 мг, так что в зависимости от диапазона веса пациент получает 2, 3 или 4 флакона.

Первая подкожная доза устекинумаба, 90 мг, должна вводиться через 8 недель после введения иницирующей в/в дозы препарата.

После первого внутривенного введения, согласно медицинским показаниям, режим дозирования может устанавливаться каждые 12 недель. Пациенты, у которых через 8 недель после первого подкожного введения не удалось получить достаточный ответ, в это время могут получить вторую подкожную инъекцию, с последующим введением в режиме 1 раз в 8 недель. На протяжении всего лечения остается возможность, по усмотрению врача, пациентам, которые недостаточно отвечают (или теряют ответ) на режим введения 90 мг каждые 12 недель, оптимизировать график введений до 8 недель.

В дальнейшем препарат пациентам можно вводить 1 раз в 8 недель или 1 раз в 12 недель, в зависимости от клинической ситуации.

У пожилых пациентов нет необходимости корректировать дозу, поскольку фармакокинетические анализы не выявили какой-либо связи с возрастом. В педиатрической популяции с БК данные отсутствуют, а эффективность и безопасность применения устекинумаба у детей в возрасте 0–17 лет не установлены.

Показания к применению при БК

Согласно инструкции, устекинумаб показан для лечения активной БК, от умеренной до тяжелой, у взрослых пациентов, у которых прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии иммуномодуляторами или кортикостероидами, или была выявлена непереносимость этих препаратов, или наблюдалась зависимость от кортикостероидов, или прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии одним или несколькими ингибиторами ФНО, или была выявлена непереносимость одного или нескольких ингибиторов ФНО.

Противопоказания и взаимодействия

Лечение устекинумабом противопоказано в случае гиперчувствительности к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ и в случае наличия серьезных инфекции в активной фазе, таких как туберкулез. Как обсуждалось выше, у пациентов с псориатическим артритом и БК на фармакокинетику устекинумаба не влияют сопутствующее применение азатиоприна, меркаптопурина, метотрексата, пероральных кортикостероидов или нестероидных противовоспалительных препаратов или предшествующее применение анти-ФНО препаратов [35,61]. Были проведены исследования *in vitro*, которые показали, что нет необходимости корректировать дозу у пациентов, получающих сопутствующие препараты, которые метаболизируются через CYP450 [18]. Кроме того, одновременное использование иммунодепрессантов или кортикостероидов не влияет на эффективность или безопасность использования устекинумаба у пациентов с БК [35].

Место устекинумаба в лечении БК

В настоящее время для лечения БК в России одобрены анти-ФНО препараты (инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаба пэгол), антиинтегриновый препарат (ведолизумаб) и устекинумаб. Накопленные данные об использовании устекинумаба показывают, что этот препарат эффективен для индукции и поддержания ремиссии у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БК. Более того, он продемонстрировал благоприятный профиль безопасности. Таким образом, встает

вопрос о том, каково место устекинумаба в алгоритмах лечения БК.

Анти-ФНО препараты в настоящее время позиционируются как биологическая терапия первой линии при лечении среднетяжелой и тяжелой БК [62]. Хорошо известно, что примерно треть пациентов не отвечает на первый анти-ФНО препарат, и что часть пациентов будет иметь недостаточный ответ. Для таких пациентов польза от использования второго анти-ФНО препарата может быть ограничена [12,62,64]. С другой стороны, вторичная потеря ответа на анти-ФНО препараты обычно является показанием для оптимизации терапии (в виде увеличения дозы или сокращения интервалов между введениями), что, в свою очередь, значительно увеличивает затраты [17]. До настоящего времени единственным одобренным препаратом другого класса был ведолизумаб. Однако скорость достижения эффекта при такой терапии в индукции ремиссии ниже, чем у анти-ФНО препаратов.

В настоящее время устекинумаб является единственным препаратом для лечения БК, направленным против воспалительных путей, опосредуемых ИЛ-12/23, что является методом лечения с новым механизмом действия для пациентов с неэффективностью или непереносимостью базисной терапии или терапии анти-ФНО препаратами. Препарат с новым механизмом действия может быть первой линией терапии для достижения долгосрочной эффективности и устойчивого результата терапии у пациентов с высоким риском инфекционных осложнений, с значимыми коморбидными заболеваниями (III-IV класс сердечной недостаточности, диабет, демиелинизирующие заболевания), с внекишечными проявлениями болезни Крона (кожные, суставные) [65-67].

До настоящего времени не было проведено прямых сравнительных клинических испытаний между устекинумабом и другими препаратами, одобренными для лечения болезни Крона (т.е. инфликсимабом, адалимумабом или ведолизумабом); Эти исследования были бы очень полезны для определения положения устекинумаба в терапевтическом алгоритме БК. Тем не менее, существует исследование косвенных сравнений, описанное в систематическом обзоре всех испытаний индукционной и поддерживающей терапии БК устекинумабом, инфликсимабом, адалимумабом и ведолизумабом. Это исследование предполагает, что вероятность достижения однолетней ремиссии с помощью устекинумаба выше по сравнению с ведолизумабом или адалимумабом [68]. Однако этот метод косвенного сравнения имеет ограничения, и выводы следует интерпретировать с осторожностью.

Отдельные категории БК, такие как пациенты с анамнезом рассеянного склероза, пациенты с псориазом

и БК, а также те, у кого развился псориаз, вызванный анти-ФНО препаратом, могут быть подходящими кандидатами для терапии устекинумабом. Было показано, что 9 пациентов с БК и тяжелыми псориазоподобными повреждениями и / или индуцированной анти-ФНО препаратами алопецией, которые были включены в одно исследование [69], и 14 пациентов с индуцированным анти-ФНО препаратами псориазом, включенными во второе исследование [45], были успешно пролечены с помощью устекинумаба. Подкожный путь введения и режим терапии (каждые 8-12 недель) устекинумаба также можно считать преимуществом по сравнению с препаратами для внутривенного введения, такими как инфликсимаб и ведолизумаб, которые кроме того требуют проведения индукционного лечения по схемам с наиболее частыми введениями [70,71]. Устекинумаб обладает благоприятным профилем безопасности, при условии, что на данный момент не описано появления злокачественных новообразований или реактивации туберкулеза. Кроме того, развитие иммуногенности в отношении лекарственного средства, по-видимому, нечасто и вероятнее меньше, чем описано для инфликсимаба и адалимумаба, хотя этому необходимо подтверждение в будущих исследованиях. Анализ данных долгосрочной эффективности устекинумаба в клинических исследованиях, благоприятный профиль безопасности, удобство режима введения препарата делают возможным выбор препарата в первой линии терапии генно-инженерными биологическими препаратами с учетом хронического прогрессирующего характера течения болезни Крона. В настоящее время накоплено больше опыта для анти-ФНО препаратов и, на данный момент, они наиболее часто применяются в лечении болезни Крона как препараты первого выбора. Тем не менее, международные регулирующие агентства, такие как европейское (EMA) и американское (FDA), считают, что устекинумаб также может быть использован в качестве препарата первой линии биологической терапии у пациентов с БК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Устекинумаб является многообещающей альтернативой для лечения среднетяжелой и тяжелой активной БК у пациентов с неэффективностью или непереносимостью базисной терапии или лечения анти-ФНО препаратами. Данные рандомизированных контролируемых исследований и реальных наблюдательных исследований показывают, что данный препарат является клинически эффективным и достаточно безопасным для ведения пациентов с БК, при этом значительный объем обнадеживающих данных

по безопасности также сообщается в исследованиях на пациентах с псориазом, псориатическим артритом и рассеянным склерозом.

Его место в алгоритме лечения пациентов с БК по отношению к другим лекарственным средствам, особенно анти-ФНО препаратам, еще не установлено. Устекинумаб является привлекательным вариантом лечения для пациентов, которые имеют неадекватный ответ, потерю ответа, непереносимость или имеют медицинские противопоказания к лечению анти-ФНО препаратами. В тоже время, он также может быть использован в качестве биологического препарата первой линии терапии, в том числе у пациентов, которые не получали базисную терапию, хотя его стоимость, вероятно, будет существенным барьером. Препарат с новым механизмом действия может быть

первой линией терапии для достижения долгосрочной эффективности и устойчивого результата терапии у пациентов с высоким риском инфекционных осложнений, со значимыми коморбидными заболеваниями (III-IV класс сердечной недостаточности, диабет, демиелинизирующие заболевания) и с внекишечными проявлениями болезни Крона [1,12,25]. Поэтому, многое будет зависеть от опыта, накопленного в течение следующих нескольких лет, с точки зрения его эффективности (включая большее количество пациентов и более длительное наблюдение), безопасности (если показанный выше благоприятный профиль будет подтвержден) и стоимости лечения.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология*. 2017; № 2, с. 7-29.
2. Халиф И.Л. Изменения в клинических рекомендациях по диагностике и лечению больных ВЗК. *Поликлиника*. 2017; 3: с. 20-26.
3. Hommes D, Colombel JF, Emery P, Greco M, Sandborn WJ. Changing Crohn's disease management: Need for new goals and indices to prevent disability and improve quality of life. *J Crohns Colitis*. 2012;6 Suppl.2:S224-234.
4. Chaparro M, Ordas I, Cabre E, Garcia-Sanchez V, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: Long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1404-1410.
5. Domenech E, Manosa M, Navarro M, Masnou H, et al. Long-term methotrexate for Crohn's disease: Safety and efficacy in clinical practice. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:395-399.
6. Gonzalez-Lama Y, Taxonera C, Lopez-Sanroman A, Perez-Calle JL, et al. Methotrexate in inflammatory bowel disease: A multicenter retrospective study focused on long-term efficacy and safety. The Madrid experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:1086-1091.
7. Белоусова Е.А., Морозова А.Н., Никитина Н.В. Инфликсимаб (Ремикейд) в лечении рефрактерных форм болезни Крона. *Российский медицинский журнал*. 2006; № 1, с. 28-32.
8. Халиф И.Л., Шапина М.В. Применение ведолизумаба при воспалительных заболеваниях кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; № 6, с. 92-100.
9. Шапина М.В., Халиф, И.Л., Нанаева Б.А. Применение цертолизумаба пзгола при болезни Крона (обзор литературы). *Колопроктология*. 2016; № 3, с. 102-108.
10. Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, et al. Pharmacokinetics and exposure-response relationships of intravenously administered ustekinumab during induction treatment in patients with Crohn's disease: results from the UNITI-1 and UNITI-2 studies [abstract no. OP028]. *J Crohns Colitis*. 2016;10(Suppl 1):S23-4.
11. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: Loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:987-995.
12. Cohen LB, Nanau RM, Delzor F, Neuman MG. Biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Transl Res*. 2014;163:533-556.
13. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:644-659, quiz 660.
14. Халиф И.Л., Шапина М.В. Биологическая (антицитокиновая) терапия при болезни Крона: эффективность и потеря ответа. *Доказательная гастроэнтерология*. 2013; № 3, с. 13-23.
15. Chaparro M, Panes J, Garcia V, Manosa M et al. Long-term durability of infliximab treatment in Crohn's disease and efficacy of dose «escalation» in patients losing response. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:113-118.
16. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Kamm MA et al. Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: Results from the CHARM trial. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1170-1179.
17. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: A review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:760-767.
18. Krishnareddy S, Swaminath A. When combination therapy isn't working: Emerging therapies for the management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20: 1139-1146.
19. Allen PB, Peyrin-Biroulet L. Moving towards disease modification in inflammatory bowel disease therapy. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29:397-404.
20. Lowenberg M, d'Haens G. Novel targets for inflammatory bowel disease therapeutics. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15:311.
21. Mozaffari S, Nikfar S, Abdolghaffari AH, Abdollahi M. New biologic therapeutics for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14:583-600.
22. Simon EG, Ghosh S, Iacucci M, Moran GW. Ustekinumab for the treatment of Crohn's disease: Can it find its niche? *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9:26-36.
23. Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: New immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut*. 2009;58:1152-1167.
24. Peluso I, Pallone F, Monteleone G. Interleukin-12 and Th1 immune response in Crohn's disease: Pathogenetic relevance and therapeutic implication. *World J Gastroenterol*. 2006;12:5606-5610.
25. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: Results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PUSUMMIT-1 and PUSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1000-1006.
26. Toichi E, Torres G, McCormick TS, Chang T, et al. An anti-IL-12p40

- antibody down-regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis. *J Immunol.* 2006;177:4917-4926.
27. Siakavellas SI, Bamias G. Role of the IL-23/IL-17 axis in Crohn's disease. *Discov Med.* 2012;14:253-262.
28. Cote-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R, Colombel JF, Poitras P. Biologics in inflammatory bowel disease: What are the data? *United European Gastroenterol J.* 2015;3:419-428.
29. Schmitt H, Billmeier U, Dieterich W, Rath T, et al. Expansion of IL-23 receptor bearing TNFR2+ T cells is associated with molecular resistance to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Gut.* 2019;68(5):814-828. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315671.
30. Benson JM, Peritt D, Scallan BJ, Heavner GA 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;3:535-545.
31. Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, et al. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2008;57:1682-1689.
32. Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova JL, Cooper AM, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: From discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med.* 2015;21:719-729.
33. Инструкция по применению препарата Стелара (ЛСР-006465/09) от 12.04.19, Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru>
34. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR et al. Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1130–1141.
35. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology.* 2014;147:618-627, e613.
36. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48:65–77. <https://doi.org/10.1111/apt.14794>
37. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016;375:1946-1960.
38. Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, Lucci M et al. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients: A multicenter cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:2879-2885.
39. Sands BE, Gasink C, Jacobstein D, Gao LL et al. Efficacy and safety of dose adjustment and delayed response to ustekinumab in moderate-severe Crohn's disease patients: Results from the IM-UNITI maintenance study. *United European Gastroenterol J.* 2016;4:OP005.
40. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369:711-721.
41. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab in refractory Crohn's disease patients: A multicenter retrospective experience. *J Crohns Colitis.* 2017;11 Suppl.1: S43
42. Li K, Chan D, Pollack P, Jacobstein D, et al. Efficacy of ustekinumab for induction and maintenance of histological healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2017;152Suppl.1.:S595.
43. Battat R, Kopylov U, Bessissow T, Bitton A, et al. Association between ustekinumab trough concentrations and clinical, biomarker, and endoscopic outcomes in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1427-1434.
44. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, Dieleman LA, et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: Real world experience from a multicentre cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:1232-1243.
45. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B, et al. Subcutaneous ustekinumab provides clinical benefit for two-thirds of patients with Crohn's disease refractory to anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:242-250.e1-2.
46. Khorrami S, Ginard D, Marin-Jimenez I, Chaparro M, et al. Ustekinumab for the treatment of refractory Crohn's disease: The Spanish experience in large multicentre open-label cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:1662-1669.
47. Kopylov U, Afif W, Cohen A, Bitton A et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease – the McGill experience. *J Crohns Colitis.* 2014;8:1516-1522.
48. Gottlieb AB, Kalb RE, Langley RG, Krueger GG, et al. Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): Experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol.* 2014;13:1441-1448.
49. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D et al. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol.* 2015;14:706-714.
50. Kalb RE, Fiorentino DF, Leibold MG, Toole J, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: Results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol.* 2015;151:961-969.
51. Loftus EV, Sloan S, Ramachandran P, Yang Z et al. Comparison of rates of active tuberculosis infection in the phase 2 and 3 trial programs for ANTI-IL12/23 and ANTI-TNF. *Gastroenterology.* 2017;152Suppl.1.:S596.
52. Rolston VS, Kimmel J, Hudesman D, Chang S, Bosworth BP, Popov V. Adverse events with use of ustekinumab: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;152Suppl.1.:S578-579.
53. Ginard D, Khorrami S, Marin I, Chaparro M, et al. One-year outcomes of ustekinumab therapy in a multi-drug refractory Crohn's disease cohort. *ECCO.* 2013:P425.
54. Kimball AB, Guenther L, de Jong E, Kalia S, et al. Pregnancy outcomes in women with moderate to severe psoriasis: The PSOLAR experience. *J Am Acad Dermatol.* 2015;EADV: P1781.
55. Cortes X, Borrás-Blasco J, Antequera B, Fernandez-Martinez S, et al. Ustekinumab therapy for Crohn's disease during pregnancy: A case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42:234-236.
56. Galli-Novak E, Mook SC, Buning J, Schmidt E, et al. Successful pregnancy outcome under prolonged ustekinumab treatment in a patient with Crohn's disease and paradoxical psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:e191-192.
57. Feagan B, Gasink C, Gao LL, Blank M, et al. Health related quality of life results through week 22 from the CERTIFI study, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 2 b study of ustekinumab in patients with moderately to severely active Crohn's disease. *J Crohn's Colitis.* 2012;6 Suppl. 1:S129-130.
58. Gasink C, Chan D, Gao LL, Schenkel B, Han C. Assessment of sleep impairment in patients with Crohn's disease: Results from the Ustekinumab Certifi Study. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl. 1:S231.
59. Sands BE, Han C, Gasink C, Szapary P et al. Ustekinumab improves general health status and disease-specific health related quality of life of patients with moderate to severe Crohn's disease: Results from the UNITI and IMUNITI Phase 3 Clinical Trials. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl. 1:S1004.
60. Sandborn WJ, Sands BE, Gasink C, Yeager B et al. Reduced Rates of Crohn's-Related Surgeries, Hospitalizations and Alternate Biologic Initiation with Ustekinumab in the Im-Uniti Study Through 2 Years. *Gastroenterology.* 2018;154Suppl.1.:S377-378.
61. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: Randomised, doubleblind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009;373: 633-640.

62. Terdiman JP, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, Sultan S et al. AGA Institute Clinical Practice and Quality Management Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 1459–1463.
63. Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:613-623.
64. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB et al. PRECISE 2 Study Investigators. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007; 357: 239–250.
65. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А. и соавт. 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; № 12(3), с. 4-18.
66. Armuzzi A, Ardizzone S, Biancone L, et al. Ustekinumab in the management of Crohn's disease: Expert opinion. *Digestive and Liver Diseases.* 2018;50(2):653-660.
67. Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Positioning ustekinumab in Crohn's disease: from clinical evidence to clinical practice. *Journal of Crohn's and Colitis,* 2017, 1-9 doi:10.1093/ecco-jcc/jjx079.
68. Pacou M, Mesana L, Gauthier A, Naessens D et al. Indirect treatment comparison of ustekinumab versus other biologics in moderate to severe Crohn's disease: A 1-year treatment sequence analysis. *Value Health.* 2016;19:A576.
69. Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, Laubender R, et al. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- γ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut.* 2014; 63: 567–577.
70. Инструкция по применению препарата Ремикейд (П N012948/01) от 15.11.11, Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru>
71. Инструкция по применению препарата Энтивио (ЛП-003697) от 22.02.16, Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru>

REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologia.* 2017; no. 2, pp. 7-29. (in Russ.)
2. Khalif I.L. Changes in clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with IBD. *Poliklinika.* 2017;no. 3, p. 20-26. (in Russ.)
3. Hommes D, Colombel JF, Emery P, Greco M, Sandborn WJ. Changing Crohn's disease management: Need for new goals and indices to prevent disability and improve quality of life. *J Crohns Colitis.* 2012;6 Suppl.2:S224-234.
4. Chaparro M, Ordas I, Cabre E, Garcia-Sanchez V, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: Long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1404-1410.
5. Domenech E, Manosa M, Navarro M, Masnou H, et al. Long-term methotrexate for Crohn's disease: Safety and efficacy in clinical practice. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:395-399.
6. Gonzalez-Lama Y, Taxonera C, Lopez-Sanroman A, Perez-Calle JL, et al. Methotrexate in inflammatory bowel disease: A multicenter retrospective study focused on long-term efficacy and safety. The Madrid experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:1086-1091.
7. Belousova E.A., Morozova A.N., Nikitina N.V. Infliximab (Remicade) in the treatment of refractory forms of Crohn's disease. *Russian Medical Journal.* 2006; no. 1, pp. 28-32. (in Russ.)
8. Khalif I.L., Shapina M.V. The use of vedolizumab in inflammatory bowel diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016; no. 6, p. 92-100. (in Russ.)
9. Shapina M.V., Khalif I.L., Nanaeva B.A. The use of certolizumab pegol in Crohn's disease (literature review). *Koloproktologia.* 2016; no. 3, p. 102-108. (in Russ.)
10. Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, et al. Pharmacokinetics and exposure-response relationships of intravenously administered ustekinumab during induction treatment in patients with Crohn's disease: results from the UNITI-1 and UNITI-2 studies [abstract no. OP028]. *J Crohns Colitis.* 2016;10(Suppl 1):S23-4.
11. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: Loss of response to antiTNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:987-995.
12. Cohen LB, Nanau RM, Delzor F, Neuman MG. Biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Transl Res.* 2014;163:533-556.
13. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:644-659, quiz 660.
14. Khalif I.L., Shapina M.V. Biological (anticytokine) therapy for Crohn's disease: efficacy and loss of response. *Dokazatel'naya gastroenterologiya (Russian journal of Evidence-based gastroenterology).* 2013; no. 3, pp. 13-23. (in Russ.)
15. Chaparro M, Panes J, Garcia V, Manosa M et al. Long-term durability of infliximab treatment in Crohn's disease and efficacy of dose «escalation» in patients losing response. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:113-118.
16. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Kamm MA et al. Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: Results from the CHARM trial. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1170-1179.
17. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: A review. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:760-767.
18. Krishnareddy S, Swaminath A. When combination therapy isn't working: Emerging therapies for the management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20: 1139-1146.
19. Allen PB, Peyrin-Biroulet L. Moving towards disease modification in inflammatory bowel disease therapy. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29:397-404.
20. Lowenberg M, d'Haens G. Novel targets for inflammatory bowel disease therapeutics. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013;15:311.
21. Mozaffari S, Nikfar S, Abdolghaffari AH, Abdollahi M. New biologic therapeutics for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14:583-600.
22. Simon EG, Ghosh S, Iacucci M, Moran GW. Ustekinumab for the treatment of Crohn's disease: Can it find its niche? *Therap Adv Gastroenterol.* 2016;9:26-36.
23. Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: New immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut.* 2009;58:1152-1167.
24. Peluso I, Pallone F, Monteleone G. Interleukin-12 and Th1 immune response in Crohn's disease: Pathogenetic relevance and therapeutic implication. *World J Gastroenterol.* 2006;12:5606-5610.
25. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, et al. Ustekinumab,

- an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: Results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1000-1006.
26. Toichi E, Torres G, McCormick TS, Chang T, et al. An anti-IL-12p40 antibody down-regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis. *J Immunol*. 2006;177:4917-4926.
27. Siakavellas SI, Bamias G. Role of the IL-23/IL-17 axis in Crohn's disease. *Discov Med*. 2012;14:253-262.
28. Cote-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R, Colombel JF, Poitras P. Biologics in inflammatory bowel disease: What are the data? *United European Gastroenterol J*. 2015;3:419-428.
29. Schmitt H, Billmeier U, Dieterich W, Rath T, et al. Expansion of IL-23 receptor bearing TNFR2+ T cells is associated with molecular resistance to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Gut*. 2019;68(5):814-828. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315671.
30. Benson JM, Peritt D, Scallan BJ, Heavner GA 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;3:535-545.
31. Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, et al. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2008;57:1682-1689.
32. Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova JL, Cooper AM, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: From discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med*. 2015;21:719-729.
33. Instructions for use of the drug Stelara (LSR-006465/09) 12.04.19, Electronic resource: <http://grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.)
34. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR et al. Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1130-1141.
35. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147:618-627, e613.
36. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:65-77. <https://doi.org/10.1111/apt.14794>
37. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1946-1960.
38. Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, Lucci M et al. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients: A multicenter cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:2879-2885.
39. Sands BE, Gasink C, Jacobstein D, Gao LL et al. Efficacy and safety of dose adjustment and delayed response to ustekinumab in moderate-severe Crohn's disease patients: Results from the IM-UNITI maintenance study. *United European Gastroenterol J*. 2016;4:OP005.
40. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369:711-721.
41. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab in refractory Crohn's disease patients: A multicenter retrospective experience. *J Crohns Colitis*. 2017;11 Suppl.1: S43
42. Li K, Chan D, Pollack P, Jacobstein D, et al. Efficacy of ustekinumab for induction and maintenance of histological healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2017;152S suppl.1.:S595.
43. Battat R, Kopylov U, Bessissow T, Bitton A, et al. Association between ustekinumab trough concentrations and clinical, biomarker, and endoscopic outcomes in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1427-1434.
44. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, Dieleman LA, et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: Real world experience from a multicentre cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:1232-1243.
45. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B, et al. Subcutaneous ustekinumab provides clinical benefit for two-thirds of patients with Crohn's disease refractory to anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:242-250.e1-2.
46. Khorrami S, Ginard D, Marin-Jimenez I, Chaparro M, et al. Ustekinumab for the treatment of refractory Crohn's disease: The Spanish experience in a large multicentre open-label cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:1662-1669.
47. Kopylov U, Afif W, Cohen A, Bitton A et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease – the McGill experience. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1516-1522.
48. Gottlieb AB, Kalb RE, Langley RG, Krueger GG, et al. Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): Experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:1441-1448.
49. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D et al. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*. 2015;14:706-714.
50. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: Results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015;151:961-969.
51. Loftus EV, Sloan S, Ramachandran P, Yang Z et al. Comparison of rates of active tuberculosis infection in the phase 2 and 3 trial programs for ANTI-IL12/23 and ANTI-TNF. *Gastroenterology*. 2017;152Suppl.1.:S596.
52. Rolston VS, Kimmel J, Hudesman D, Chang S, Bosworth BP, Popov V. Adverse events with use of ustekinumab: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;152Suppl.1.:S578-579.
53. Ginard D, Khorrami S, Marin I, Chaparro M, et al. One-year outcomes of ustekinumab therapy in a multi-drug refractory Crohn's disease cohort. *ECCO*. 2013:P425.
54. Kimball AB, Guenther L, de Jong E, Kalia S, et al. Pregnancy outcomes in women with moderate to severe psoriasis: The PSOLAR experience. *J Am Acad Dermatol*. 2015;EADV: P1781.
55. Cortes X, Borrás-Blasco J, Antequera B, Fernández-Martínez S, et al. Ustekinumab therapy for Crohn's disease during pregnancy: A case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42:234-236.
56. Galli-Novak E, Mook SC, Buning J, Schmidt E, et al. Successful pregnancy outcome under prolonged ustekinumab treatment in a patient with Crohn's disease and paradoxical psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:e191-192.
57. Feagan B, Gasink C, Gao LL, Blank M, et al. Health related quality of life results through week 22 from the CERTIFI study, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 2 b study of ustekinumab in patients with moderately to severely active Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2012;6 Suppl. 1:S129-130.
58. Gasink C, Chan D, Gao LL, Schenkel B, Han C. Assessment of sleep impairment in patients with Crohn's disease: Results from the Ustekinumab Certifi Study. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl. 1:S231.
59. Sands BE, Han C, Gasink C, Szapary P et al. Ustekinumab improves general health status and disease-specific health related quality of life of patients with moderate to severe Crohn's disease: Results from the UNITI and IMUNITI Phase 3 Clinical Trials. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl. 1:S1004.

60. Sandborn WJ, Sands BE, Gasink C, Yeager B et al. Reduced Rates of Crohn's-Related Surgeries, Hospitalizations and Alternate Biologic Initiation with Ustekinumab in the Im-Uniti Study Through 2 Years. *Gastroenterology*. 2018;154Suppl.1.:S377-378.
61. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: Randomised, doubleblind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009;373: 633-640.
62. Terdiman JP, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, Sultan S et al. AGA Institute Clinical Practice and Quality Management Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 1459-1463.
63. Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:613-623.
64. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB et al. PRECISE 2 Study Investigators. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007; 357: 239-250.
65. Abdulganieva D.I., Bakulev A.L., Belousova E.A., Znamenskaya L.F. et al. The project of interdisciplinary recommendations on the diagnosis, methods for assessing the degree of activity, therapeutic efficacy and the use of genetically engineered biological medications in patients with combined immune inflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). *Sovremenna'a Revmatolog'ia (Modern Rheumatology Journal)*. 2018; no. 12(3), pp. 4-18. (in Russ.)
66. Armuzzi A, Ardizzone S, Biancone L, et al. Ustekinumab in the management of Crohn's disease: Expert opinion. *Digestive and Liver Diseases*. 2018;50(2):653-660.
67. Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Positioning ustekinumab in Crohn's disease: from clinical evidence to clinical practice. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, 1-9 doi:10.1093/ecco-jcc/jjx079.
68. Pacou M, Mesana L, Gauthier A, Naessens D et al. Indirect treatment comparison of ustekinumab versus other biologics in moderate to severe Crohn's disease: A 1-year treatment sequence analysis. *Value Health*. 2016;19:A576.
69. Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, Laubender R, et al. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- γ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut*. 2014; 63: 567-577.
70. Instructions for use of the drug Remicade (P N012948/01) 15.11.11, Electronic resource: <http://grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.)
71. Instructions for use of the drug Entivio (LP-003697) 22.02.16, Electronic resource: <http://grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.)