

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-2-173-183>



Актуальна ли терапия инфликсимабом в настоящее время у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника? (обзор литературы)

Александров Т.Л., Выкова Б.А.

ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саяма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

РЕЗЮМЕ *ВВЕДЕНИЕ:* в настоящее время в лечении среднетяжёлых форм воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) активно используются генно-инженерные препараты (ГИБП) и таргетные иммуносупрессоры (ТИС). Несмотря на значительное улучшение исходов заболеваний, улучшения качества жизни пациентов и снижение хирургической активности, в долгосрочной перспективе полноценной клинико-инструментальной ремиссии нередко достигнуть не удается, или с течением времени ответ теряется. *ЦЕЛЬ:* систематизация данных об эффективности и безопасности терапии ВЗК инфликсимабом, а также методам ранней и поздней оценки эффективности; показаниям, видам и особенностям оптимизации терапии. *ВЫВОДЫ:* несмотря на появление сравнительно большого количества новых ГИБП и ТИС, остается проблема неэффективности или потери ответа. На наш взгляд, решением этой проблемы может быть персонализация назначения и режимов терапии ГИБП. В настоящее время есть немало исследований, посвященных как клиническим, так и лабораторным маркерам, имеющим прогностическое значение в ведении пациентов с ВЗК при терапии инфликсимабом. Однако эти исследования не валидированы для российской популяции пациентов. Требуется проведение многоцентровых исследований на российской популяции пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника, ВЗК, язвенный колит, ЯК, болезнь Крона, БК, генно-инженерная биологическая терапия, ГИБП

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Александров Т.Л., Выкова Б.А. Актуальна ли терапия инфликсимабом в настоящее время у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника? (обзор литературы). *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 2, с. 173–183. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-2-173-183>

Is infliximab therapy currently relevant in patients with inflammatory bowel diseases? (review)

Timofey L. Alexandrov, Bella A. Vykova

Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

ABSTRACT *INTRODUCTION:* genetically engineered biological drugs (GIBD) used in the treatment of moderate to severe inflammatory bowel diseases (IBD) currently. Despite a significant improvement in disease outcomes, improvement in the quality of life of patients and a decrease in surgical activity, in the long term, it is often not possible to achieve full-fledged clinical and instrumental remission or the loose of response over time. *OBJECTIVE:* to systematize data on the efficacy and safety of IBD infliximab therapy, as well as methods of early and late efficacy assessment; indications, types and features of therapy optimization. *CONCLUSIONS:* despite the appearance of a relatively large number of new GIBD and TIS, the problem of inefficiency or loss of response remains. In our opinion, the solution to this problem may be the personification of the appointment and treatment regimens of GIBP. Currently, there are many studies devoted to both clinical and laboratory markers of prognostic importance in the management of patients with IBD during infliximab therapy. However, these studies are not localized for the Russian patient population. Multicenter studies on the Russian patient population are required.

KEYWORDS: inflammatory bowel diseases, IBD, ulcerative colitis, UC, Crohn's disease, CD, genetically engineered biological therapy, GIBP

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Alexandrov T.L., Vykova B.A. Is infliximab therapy currently relevant in patients with inflammatory bowel diseases? (review). *Koloproktologia*. 2024;23(2):173–183. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-2-173-183>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Александров Т.Л., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адила, д. 2, Москва, 123423, Россия; +7 917 518 82 94; e-mail: alexandrov_tl@gnck.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Aleksandrov T.L., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; +7 917 518 82 94; e-mail: alexandrov_tl@gnck.ru

Дата поступления — 30.01.2024

После доработки — 18.03.2024

Принято к публикации — 24.04.2024

Received — 30.01.2024

Revised — 18.03.2024

Accepted for publication — 24.04.2024

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника — группа заболеваний, включающая язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), которые характеризуются эрозивно-язвенным поражением стенки желудочно-кишечного тракта различной степени выраженности [1]. В лечении тяжелых и среднетяжелых форм в настоящее время активно применяются генно-инженерные биологические препараты и таргетные иммуносупрессоры. Тем не менее, эффективность ГИБП у пациентов, которым они назначаются, далека от идеальной. Нередки случаи неэффективности 2–3 последовательно назначенных пациенту препаратов. Помимо описанной выше первичной неэффективности биологических агентов, нередко встречается и потеря ответа. Под потерей ответа подразумевается состояние, при котором после индукционного курса ГИБП или ТИС у пациента удается добиться стойкой клинико-инструментальной ремиссии воспалительного процесса, но с течением времени происходит рецидив заболевания.

Показаниями к началу терапии ГИБП или ТИС служат неэффективность базисной терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты (для ЯК), иммуносупрессоров, системных глюкокортикостероидов (сГКС), непереносимость или невозможность проведения терапии этими средствами, а также агрессивное течение заболевания. При этом «агрессивность» течения заболевания зачастую является довольно субъективным фактором. В настоящий момент выбор конкретного ГИБП или ТИС для лечения пациентов с ВЗК напоминает некое «попадание пальцем в небо». Кроме того, остается неясным, у каких больных и в какие сроки производить контроль эффективности терапии. Неясно, какие методы использовать для оценки, что принимать за положительную динамику, и когда ждать клинико-инструментальной ремиссии. По сей день в индукции ремиссии пациентов с ВЗК активно используется сГКС и зачастую ГИБП и ТИС иницируются параллельно с терапией гормонами. Стоит отметить, что в регистрационных клинических испытаниях всех современных препаратов лечение сГКС являлось «запрещенной терапией» и поэтому их эффективность оценивалась без учета возможности снижения воспалительной активности

ГКС. Кроме того, в реальной клинической практике в основном встречаются пациенты, которые не подходят по критериям включения/исключения в протоколы клинических испытаний в связи с сопутствующей патологией или тяжестью основного заболевания. Со всем вышесказанным связана необходимость поиска, во-первых, факторов, определяющих наиболее благоприятный прогноз в отношении наступления ремиссии для различных ГИБП и ТИС, а, во-вторых, возможностей оптимизации терапии этими препаратами [2].

Инфликсимаб (ИНФ) представляет собой химерное моноклональное антитело, ингибирующее фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α). Первые данные об эффективности этого ГИБП опубликованы в 1994 г. и касались лечения ревматоидного артрита [3]. В 1997 г. появляются публикации коротких серий клинических наблюдений и небольшие исследования ИНФ при БК [4]. В 2002 г. опубликованы результаты исследования ACCENT1, в котором оценивалась эффективность ИНФ сравнительно с плацебо у пациентов с активной БК. В этом исследовании эффективность индукционного курса составила 58%, а в течение года препарат оставался эффективным у 45% пациентов [5]. В исследованиях АСТ1 и АСТ2, опубликованных в 2005 г., исследовалась эффективность и безопасность ИНФ для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с ЯК. Дизайн был похожим на ACCENT1. Эффективность индукционного курса составила 69%, и у 45% пациентов препарат оставался эффективным в течение года наблюдения [6]. Несмотря на сравнительно высокую частоту клинического ответа на протяжении индукционного курса и быструю скорость развития клинического ответа, выживаемость терапии оставляет желать лучшего [7]. Из отрицательных характеристик препарата заслуживает внимание и вопрос безопасности терапии. ИНФ довольно иммуногенен, что является причиной как феномена «потери ответа», так и высокой частоты аллергических реакций [8,9].

Все вышесказанное требует уточнения целого ряда вопросов, направленных на персонализацию назначения и режимов терапии ИНФ. По-прежнему остаются актуальными проблемы, связанные с оценкой прогностических факторов перед началом лечения ГИБП, разработки методик оценки эффективности и безопасности терапии.

Факторы, влияющие на эффективность терапии.

В настоящее время мы наблюдаем тенденцию активного поиска как клинических, доступных в рутинной практике, так и лабораторных предикторов ответа на терапию и её выживаемость с целью оптимального выбора схемы и препарата для лечения ВЗК.

Среди общеклинических параметров, возможно влияющих на эффективность терапии, рассматриваются тип ВЗК, а для БК ещё и такие параметры, как фенотип и протяженность поражения; индекс массы тела (ИМТ), уровень воспалительной активности. Показано, что при ЯК лечение ИНФ более эффективно, чем при БК. При этом стоит отметить, что частота ремиссий и клинического ответа при ЯК больше, чем при БК и при анализе других ГИБП и ТИС. При БК ИНФ более эффективен сравнительно с адалимумабом (АДА) при изолированном поражении толстой кишки и при наличии перианальных проявлений (ПП). Но при этом АДА сравнительно с ИНФ более эффективен при стриктурирующем фенотипе БК. ИНФ также показал свою большую эффективность сравнительно с АДА при массе тела пациента более 80 кг [10]. На наш взгляд, это различие связано с особенностями дозирования препаратов. Если доза АДА неизменна независимо от массы тела, то для ИНФ требуется пересчет по массе тела. В связи с этим кажется вероятным, что у пациентов с высокой массой тела плазменная концентрация препарата будет выше.

Ещё одним моментом, влияющим на прогноз эффективности терапии ИНФ, является его раннее назначение в комбинации с иммуносупрессорами. В мета-анализе, опубликованном в 2018 г. и включившим 19 исследований, показано, что комбинированная терапия ИНФ с иммуносупрессором является прогностически более благоприятной, чем назначение ИНФ после терапии иммуносупрессорами (step-up подход) или добавление их к уже получаемой терапии ИНФ. Соответственно, пациенты, которым по разным причинам иммуносупрессоры назначены быть не могут, будут хуже отвечать на лечение [11].

Из факторов, которые пока не вошли в повсеместную рутинную клиническую практику, немалое значение имеют фармакокинетические показатели. К ним относятся плазменная концентрация препарата и концентрация нейтрализующих антител. Стоит отметить, что из всей линейки имеющихся в настоящее время ГИБП для лечения ВЗК, ИНФ является самым иммуногенным [12]. Высокая плазменная концентрация препарата в разные сроки терапии является фактором, определяющим эффективность терапии, в том числе абдоминальной пенетрирующей формы БК и заживление перианальных проявлений. Кроме того, возможность оценки плазменной концентрации ИНФ открывает варианты персонализированной оптимизации терапии

[13–15]. К сожалению, в настоящее время в России малодоступны лабораторные тесты, определяющие фармакокинетические показатели ГИБП. Кроме того, не регламентированы сроки и диапазоны концентраций, являющиеся наиболее прогностически ценными. Активно обсуждается значимость нейтрализующих антилекарственных антител в качестве прогностического маркера эффективности терапии. Однако, если по вопросу плазменных концентраций препарата мнения специалистов расходятся только в их конкретных значениях и сроках оценки, то в отношении значимости нейтрализующих антител, единой позиции на сегодняшний день нет. Ряд исследований показал отсутствие влияния антител на эффективность терапии [12,15]. На наш взгляд, исследование антител является перспективной задачей для дальнейших исследований.

Среди лабораторных тестов для оценки эффективности терапии в настоящее время активно изучается содержание в сыворотке и в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки онкостатина М, являющегося цитокином из семейства интерлейкинов-6, концентрация которого значимо повышается при разнообразной иммунной патологии, в том числе и при ВЗК. Ряд публикаций оценивает роль его плазменной и тканевой концентрации в качестве предиктора эффективности терапии ингибиторами ФНО-альфа [16–18]. Если будет доказана его прогностическая значимость, клиницисты получат хороший инструмент для оценки целесообразности начала терапии этой группой препаратов.

Другим маркером, который изучается для оценки вероятности эффективной терапии ингибиторами ФНО-альфа перед началом терапии, является TREM1, представляющий собой рецептор, экспрессируемый на поверхности моноцитов и нейтрофилов в процессе воспаления. В исследовании с участием 54 пациентов с ВЗК показано, что низкие плазменные и тканевые концентрации TREM1 являлись факторами, ассоциированными с ответом на терапию ингибиторами ФНО, при этом его уровень не влиял на исходы терапии ведолизумабом и устекинумабом [19].

В исследовании, опубликованном в 2021 г., положительными прогностическими факторами, влияющими на терапию ИНФ, были показаны: высокая сывороточная концентрация В-клеточного активирующего фактора (BAFF), а также генотипы ТА и АА аллели гена rs1041569, кодирующих его синтез [20].

Контрольные точки эффективности терапии

Немаловажным остаются проблемы, касающиеся методов и сроков оценки эффективности терапии ИНФ и, как следствие, таких терминов, как «первичная неэффективность» и «потеря ответа». Последние понятия крайне важны в вопросе второй и последующей

линий терапии ГИБП. Решение этой проблемы осложняется крайней гетерогенностью клинических проявлений при ВЗК. При ЯК и БК в форме колита неплохо показали себя клинические индексы активности (индекс Мейо при ЯК и индекс Харви-Брэдшоу при БК) и индексы эндоскопической активности, которые можно оценивать объективно по балльным шкалам. К сожалению, для поражения тонкой кишки при БК эти показатели оказываются несостоятельными. У значительной части больных с поражением тонкой кишки БК протекает в клинически стертой форме. Более того, непонятны контрольные точки лечения перианальных и внекишечных проявлений [2].

С-реактивный белок (СРБ) и фекальный кальпротектин (ФКП) являются традиционными тестами для оценки эффективности терапии во время индукции ремиссии и оценки её достаточности в рамках поддерживающего курса. Reinisch W. и соавт. показали, что нормализация СРБ и уровень ФКП ниже 250 мкг/г на 14-й неделе терапии является прогностически благоприятным фактором в отношении успеха терапии инфликсимабом [10]. Jahnsen J. и соавт. тоже проводили контроль пациентам с БК в объеме сбора жалоб, анализа СРБ и ФКП на 14-й неделе терапии. Ими была получена 79% эффективность инфликсимаба [21].

Активно проводятся исследования по терапевтическому лекарственному мониторингу (ТЛМ). ТЛМ ГИБП бывает реактивным и проактивным. Реактивный ТЛМ — мониторинг плазменной концентрации ГИБП при недостижении ремиссии или потере ответа. В этой ситуации ТЛМ позволяет дифференцировать рецидив заболевания, связанный со сниженной концентрацией препарата от других причин. Проактивный ТЛМ используется для оценки целевых концентраций препаратов с целью поддержания ремиссии. В ретроспективном исследовании с участием 83 пациентов с ВЗК на 10-й неделе терапии показано отсутствие различий между группами с монотерапией ИНФ под контролем ТЛМ с комбинированной терапией без лекарственного мониторинга. Вместе с тем, выявлена значимая разница между этими группами и группой пациентов, получавших монотерапию ИНФ без лекарственного мониторинга [22]. В двойном слепом исследовании оптимизация дозы ИНФ проводилась в группах в зависимости от клинических симптомов, показателей воспалительного ответа и фармакокинетических показателей. В группе контроля оптимизация терапии происходила только на основании клинических показателей. В исследовании участвовало 122 пациента, значимых различий не получено [23].

В исследовании с участием 110 пациентов с БК сывороточные концентрации ИНФ более 2,2 мкг/мл были

ассоциированы с биохимической ремиссией (нормальные значения СРБ), уровень выше 9,7 мкг/мл ассоциирован с эндоскопической ремиссией, уровень выше 9,8 мкг/мл ассоциирован с морфологической ремиссией на фоне поддерживающей терапии инфликсимабом [24]. Кроме того, установлено, что оптимизация терапии в рамках проактивного ТЛМ приводила к существенному снижению потребности в хирургическом лечении, при этом ТЛМ обладал большей значимостью в этом вопросе, чем динамический контроль ФКП [25,26]. Выживаемость терапии ИНФ при проведении мониторинга также оказалась выше [27,28]. Однако требуется больше исследований для валидации сроков и видов терапевтического лекарственного мониторинга [29].

Из методов визуализации в рамках контроля эффективности терапии в короткие сроки после начала лечения особое место занимает трансабдоминальное УЗИ кишечника, которое позволяет оценить изменение толщины кишечной стенки воспаленных участков и, если использовать методику с контрастным усилением, можно оценить изменение васкуляризации воспаленного сегмента. В исследовании 2020 г. с участием 54 пациентов с БК было показано, что уменьшение толщины кишечной стенки с 4 по 8 неделю терапии является предиктором эндоскопического ответа через 12–24 месяца, при этом отсутствие редукции на 6-й неделе свидетельствовало об отсутствии ответа на терапию [30].

Варианты оптимизации терапии

Принимая во внимание сравнительно невысокую эффективность терапии ГИБП в стандартных режимах, остро встает вопрос о вариантах оптимизации терапии. В зависимости от клинической ситуации, возможно увеличение дозы препарата, или сокращение интервалов между введениями, или комбинация терапии ИНФ с азатиоприном.

С целью повышения вероятности наступления ремиссии у пациентов с БК, ожирением, низким уровнем альбумина и высоким уровнем СРБ, Reinisch W. и соавт. рекомендуют проводить индукцию ИНФ сразу в дозе 10 мг/кг. Такая рекомендация вполне обоснована с точки зрения фармакокинетических характеристик, так как в таком случае достигается наиболее высокая плазменная концентрация препарата [10].

По данным анализа канадского регистра пациентов с ВЗК выявлено, что комбинированная терапия ИНФ с азатиоприном значимо увеличивала как непосредственную эффективность, так и её выживаемость. Кроме того, при проведении многочисленных фармакокинетических исследований обнаружено значимое снижение нейтрализующих антилекарственных антител и, соответственно, улучшение биодоступности

препарата в группах, получавших комбинированную терапию с тиопуринами [31–34].

Ещё одним из способов повышения эффективности ИНФ является эскалация дозы. Она возможна путем увеличения дозы препарата или сокращением интервалов введений. В систематическом анализе 68 обсервационных исследований показано отсутствие разницы между увеличением дозы и сокращением интервалов [35]. Оптимизированный по срокам режим введения ИНФ также эффективен, как и комбинированная терапия. Однако после отмены азатиоприна исходы у пациентов хуже, чем у пациентов на монотерапии [36].

Также имеются ограниченные данные об эффективности реиндукции ИНФ во время поддерживающей терапии у пациентов, демонстрирующих клинико-лабораторные признаки потери ответа. При ретроспективном анализе 80 случаев БК с потерей ответа тактика реиндукции была сопоставима по эффективности с эскалацией дозы [37].

Важное место в оптимизации терапии ИНФ занимают фармакокинетические вопросы. В словенском исследовании с участием 109 пациентов с БК показано, что при сывороточной концентрации ИНФ выше 7 мкг/мл, СРБ и ФКП значимо ниже, чем при более низких плазменных концентрациях. При этом частота инфекционных осложнений была сопоставима [38]. Syversen S.W. и соавт. провели анализ исходов терапии ИНФ у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями (ВЗК, псориаз, болезнь Бехтерева и пр.). Одной группе проводился проактивный лекарственный мониторинг, и коррекция терапии осуществлялась, исходя из плазменных концентраций препаратов и наличия нейтрализующих антител. Другой группе коррекция терапии проводилась исходя из традиционных клинических индексов и лабораторных показателей воспалительного ответа. Исследователи показали, что в группе ТЛМ исходы были лучше [39]. В другом фармакокинетическом исследовании показано, что плазменная концентрация ИНФ выше 5,1 мкг/мл была ассоциирована с ремиссией воспалительного процесса у пациентов с БК, а высокая концентрация антител к препарату была ассоциирована с низкой концентрацией препарата [40]. В ретроспективном анализе с участием 226 пациентов с ВЗК показано, что прекращение терапии ИНФ на первом году поддерживающей терапии было значимо выше в группе пациентов, в которой оптимизация осуществлялась с учетом только клинико-инструментальных методик контроля, без фармакокинетического анализа [41]. Кроме того, активное поддержание плазменной концентрации ИНФ выше 3 мкг/л значимо увеличивает выживаемость терапии на протяжении 1 года поддерживающей терапии

[42]. В ретроспективном анализе 238 пациентов с БК, находящихся на терапии ИНФ, терапевтический лекарственный мониторинг позволил снизить частоту хирургического лечения сравнительно с группой, в которой этот подход не применялся [43]. В другом исследовании с участием 81 пациента с ВЗК, проактивный лекарственный мониторинг плазменной концентрации инфликсимаба снижал риск неэффективности терапии, необходимости хирургического лечения и серьезных нежелательных реакций [44].

В отношении ТЛМ были проведены и некоторые фармакоэкономические исследования, которые показали большую обоснованность такого подхода при лечении пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями ГИБП. Активный ТЛМ плазменной концентрации ИНФ дает возможность индивидуализировать терапию и фармакоэкономически более выгоден, чем оптимизация терапии на основании основных клинико-лабораторных показателей [45].

У пациентов с ВЗК ТЛМ имеет важное значение, так как позволяет оптимизировать терапию конкретному пациенту. Этот способ фармакоэкономически более выгоден, чем оптимизация терапии исходя только из клинико-инструментальных данных. При инициации терапии применяется реактивный мониторинг — расчет дозы производится в зависимости от плазменной концентрации ИНФ, цель — достижение высокого уровня. На фоне поддерживающей терапии применяется проактивный периодический мониторинг, цель которого состоит в необходимости контроля на фоне поддержки адекватного плазменного уровня препарата [46].

Переключение между биосимилярами

В последнее время перед гастроэнтерологами остро встает проблема переключения с оригинального ГИБП на биосимиляры из-за сомнений в их биоэквивалентности оригинальным препаратам. Принимая во внимание сложную структуру молекулы ГИБП и биологический метод производства, добиться полного химического соответствия препаратов невозможно. В связи с этим довольно много исследований в последнее время посвящены этому вопросу. Существенным ограничением экстраполяции данных в реальную клиническую практику является разнородность ситуаций переключения пациентов. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 3 аналога ИНФ, а в западных странах таких аналогов более десятка. По факту, одно конкретное исследование может показать эффективность и безопасность переключения пациентов с одного конкретного препарата на другой и не может быть экстраполировано на иные случаи переключения [47].

В отечественных исследованиях получены противоречивые данные эффективности и безопасности такого переключения. Князев О.В. и соавт. при анализе исходов терапии ИНФ пациентов с ВЗК, которых переключили с оригинального препарата на биосимиляр, отметили снижение выживаемости терапии в 3 раза [48]. С другой стороны, в исследовании Педа Е.С. и соавт. после переключения на биосимиляр, не получено убедительных данных ни в отношении влияния как на выживаемость терапии, так и на фактор безопасности [49].

При этом последние мировые данные по этому поводу довольно оптимистичны, конечно, с учетом ограничений, указанных в начале раздела. В исследовании с участием 168 пациентов установлено, что переключение с оригинального препарата на биосимиляр и обратно, переключение между биосимилярами, в том числе 2 раза за 12 месяцев, не влияло ни на эффективность, ни на безопасность терапии [48]. Jahnsen J. на 37 пациентах с БК показал отсутствие проблем с эффективностью и безопасностью при переключении с Ремикейда на Ремисму [21]. В метаанализе, включающем 14225 случаев переключения с оригинального биологического препарата на биосимиляр, не выявлено никаких различий в эффективности и безопасности сравнительно с продолжением терапии оригинальным препаратом [49]. В многоцентровом рандомизированном исследовании с участием 111 пациентов с болезнью Крона в течение 54 недель проводилось переключение с референтного ИНФ на биосимиляр, переключение с биосимиляра на референтный ИНФ, продолжение терапии биосимиляром или референтным ИНФ. При этом различий в уровне снижения индекса активности БК на контрольных точках разницы не получено [50]. Также у пациентов с ВЗК не менялись фармакокинетические параметры при переключении с оригинального ИНФ на биосимиляр [51].

Особые клинические ситуации

ИНФ дольше других ГИБП используется в условиях реальной клинической практики. В связи с этим мировым научным сообществом накоплен довольно большой опыт применения препарата в некоторых клинических ситуациях. Одной из таких клинических ситуаций является тяжелая атака ЯК с явлениями гормональной резистентности. По данным систематического литературного обзора 2016 г., эффективность ИНФ в качестве «терапии спасения» составила 43,8% [52]. В настоящее время он считается референтным препаратом для оценки эффективности других новых лекарственных агентов в лечении тяжелых атак ЯК, резистентных к терапии сГКС [53].

В метаанализе 2021 г. оценивали исходы индукционной терапии у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами БК. Определено, что у этой категории пациентов ИНФ в комбинации с азатиоприном, адалимумаб и устекинумаб эффективнее цертолизумаба пэгол и ведолизумаба [54]. При этом стоит отметить, что при люминальной форме БК все ГИБП приблизительно сопоставимы по эффективности, но ИНФ, как и прочие ингибиторы ФНО-альфа более эффективны в первой линии терапии [55,56].

В отношении эффективности ИНФ при стриктурирующем фенотипе БК однозначных данных нет. В исследовании с участием 59 пациентов со стенозирующим фенотипом БК, успех терапии ИНФ был достигнут только у 30% пациентов [57], а в систематическом обзоре литературы не выявлено более успешного препарата для лечения фибростенозирующей формы БК [58].

В настоящее время ИНФ является наиболее эффективным препаратом при лечении пенетрирующей формы БК [59]. В исследовании с участием 156 пациентов с пенетрирующей формой БК, проходивших лечение ИНФ, за 3,5 года наблюдения было оперировано 43,6% пациентов. Факторами неэффективности терапии послужило наличие абсцесса на момент начала терапии, СРБ выше 18 мг/л, уровень альбуминов ниже 36 г/л [60].

При пенетрирующей форме БК на сегодняшний день имеются данные о наилучшей комбинации хирургического дренирования и терапии ИНФ или устекинумабом. Стоит отметить, что частота заживления свищей прямо коррелирует с концентрацией ИНФ [61–64].

Безопасность

Как и любая другая иммуносупрессивная терапия, лечение ИНФ несет в себе риски развития различных нежелательных явлений, связанных с безопасностью пациента. В реальной клинической практике работники здравоохранения вынуждены лавировать между оказанием пациенту необходимой медицинской помощи и вопросами её безопасности. Стоит отметить, что риск летального исхода у пациентов с БК, находящихся на терапии ингибиторами ФНО значительно ниже, чем у пациентов, находящихся эпизодически или постоянно на терапии сГКС [65].

ИНФ иммуногенный препарат, в связи с этим риск реакции гиперчувствительности на фоне терапии сравнительно с другими ГИБП довольно высокий. В исследовании с участием 91 пациента с иммуновоспалительными заболеваниями, антитела к препарату выявлялись в течение года независимо от типа иммуновоспалительного заболевания. В более высокой концентрации выявлялись антитела класса IgE, и именно они обуславливали реакцию

гиперчувствительности у пациентов. После отмены препарата, эти антитела продолжали определяться многие годы [66]. Для снижения вероятности развития реакций гиперчувствительности в настоящее время активно используется премедикация перед введением сГКС. На наш взгляд, эти действия не несут особого смысла. Реакции гиперчувствительности на фоне лечения ИНФ обусловлены образованием специфических противолекарственных антител, которые помимо прочего блокируют действие препарата и делают продолжение терапии бессмысленным. Кроме того, по данным метаанализа 10 исследований, посвященных премедикации перед введением инфликсимаба, получены данные об отсутствии значимой роли премедикации в профилактике реакций гиперчувствительности [67].

Ещё одним немаловажным аспектом безопасности применения ИНФ является риск серьезных инфекций, в том числе и туберкулеза. Уже понятно, что риск инфекций приблизительно сопоставим в группе ингибиторов ФНО-альфа, и выше при комбинации их с тиапуринами или сГКС [68–71]. В отношении сравнительных рисков с терапией другими препаратами остаются вопросы. В исследованиях, сравнивающих частоту инфекций у пациентов на терапии ГИБП, за референтный по безопасности препарат брали ведолизумаб. Разными исследователями при этом получены совершенно разнообразные результаты. Некоторые из них отмечают значимо более высокие риски серьезных инфекционных осложнений на терапии ИНФ [72]. Другие таких различий не отмечают. В ретроспективном анализе 4881 пациента с ВЗК, получавших терапию ингибиторами ФНО или ведолизумабом в течение года, выявлено, что у пациентов БК значимой разницы в частоте серьезных инфекций не было [69], также как и при ретроспективном анализе 1266 пациентов, получавших ингибиторы ФНО или ведолизумаб на протяжении 3 лет [73]. В отношении рисков туберкулеза, единственным фактором, значимо влияющим на возникновение туберкулеза *de novo* у пациентов на терапии ингибиторами ФНО-альфа, явилась распространенность активного туберкулеза в регионе проживания пациента [74].

Другим вопросом безопасности является риск возникновения новообразований. По данным больших национальных регистров риск рецидива онкологического заболевания или возникновения онкологического заболевания *de novo* не выше, чем в общей популяции [75–78]. Однако, вероятно, всё вышесказанное не касается риска возникновения лимфом. Комбинированная с тиапуринами терапия ИНФ значимо повышала риски возникновения лимфом сравнительно с терапией другими препаратами и монотерапией ИНФ или тиапуринами [79–81].

Распространенным нежелательным явлением на фоне терапии ингибиторами ФНО является развитие парадоксального псориаза. При ретроспективном анализе 676 пациентов, получавших ИНФ или адалимумаб, выявлено, что парадоксальный псориаз развился у 10,7% после около 2-х лет терапии этими препаратами. Факторами риска развития псориаза были: женский пол, стриктурирующий или пенетрирующий фенотип БК, и поражение верхних отделов ЖКТ [82].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на появление новых ГИБП и ТИС, терапия пациентов с ВЗК ингибиторами ФНО-альфа, в частности ИНФ, продолжает оставаться актуальной. На наш взгляд, при всех отрицательных моментах такой терапии, полностью возможности применения этого препарата далеко не исчерпаны. Остается довольно много вопросов, требующих дальнейшего уточнения, однако ясно, что ИНФ ещё долго будет входить в схемы терапии ВЗК.

Требуют уточнения факторы, влияющие на эффективность терапии. Уже понятно, что основным фактором, определяющим высокую эффективность терапии, является фармакокинетика препарата. У пациентов с высокой плазменной концентрацией ИНФ лучше исходы и выживаемость терапии. Именно этим объясняется более высокая эффективность лечения у пациентов с высоким ИМТ, то есть в тех случаях, когда доза препарата выше, и у пациентов получающих комбинированную терапию с тиапуринами, снижающими иммуногенность препаратов. Перспективным является терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) как в отношении прогнозирования эффекта лечебных мероприятий, так и в рамках персонализированной оптимизации терапии и контроля ремиссии. Кроме того, ведется активный поиск предикторов эффективности терапии до её начала. Наиболее обоснованными в этом отношении являются, по-видимому, тканевая концентрация онкостатина М и плазменная концентрация рецептора TREM-1, экспрессируемого на поверхности моноцитов и нейтрофилов.

В настоящее время существуют разнообразные способы оптимизации терапии ИНФ при потере ответа или недостаточной эффективности терапии, однако, на наш взгляд, будущее в этом вопросе за оптимизацией, основанной на ТЛМ.

В отношении контроля эффективности терапии всё большее место занимают неинвазивные методики, такие как определение СРБ, ФКП и трансабдоминальное УЗИ кишечника, показывающие высокие чувствительность и специфичность в этих вопросах.

Следует признать безопасность переключения терапии ИНФ между биосимилярами, несмотря на существенные ограничения исследований, не позволяющих экстраполировать данные о переключении на всю линейку биоэквивалентов. В этом вопросе требуется больше исследований, посвященных переключению между конкретными препаратами.

Наиболее распространенными нежелательными явлениями ИНФ, сравнительно с другими ГИБП являются реакции гиперчувствительности. Следует отметить, что для предотвращения возникновения реакций гиперчувствительности, проведение премедикации с ГКС нецелесообразно в связи с её неэффективностью, а также в связи с появлением большого количества нейтрализующих антител, резко снижающих эффективность продолжения терапии. Риски инфекционных осложнений и малигнизаций сопоставимы с другими ГИБП. Псориазоформные реакции являются класс-специфичными для ингибиторов ФНО-альфа и требуют смены терапии на препараты другого класса.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Александров Т.Л., Выкова Б.А.

Сбор и обработка материала: Александров Т.Л.

Написание текста: Александров Т.Л.

Редактирование: Выкова Б.А.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design: Timofey L. Alexandrov, Bella A. Vykova

Collection and processing of data: Timofey L. Alexandrov

Text writing: Timofey L. Alexandrov

Editing: Bella A. Vykova

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Александров Тимофей Леонидович — младший научный сотрудник отдела по изучению функциональных и воспалительных заболеваний кишечника ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-8803-7566

Выкова Бэлла Александровна — к.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0003-1697-4670

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Timofei L. Alexandrov — 0000-0002-8803-7566

Bella A. Vykova — 0000-0003-1697-4670

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Будзинская А.А., Белоусова Е.А., Вакурова Е.С., и соавт. Эндосонаграфические изменения поджелудочной железы у больных с воспалительными заболеваниями кишечника и хроническим панкреатитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(3):53–60. doi: [10.31146/1682-8658-ecg-211-3-53-60/](https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-53-60/) Budzinskaya A.A., Belousova E.A., Vakurova E.S., et al. Endosonographic changes of the pancreas in patients with inflammatory bowel diseases and chronic pancreatitis. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2023;(3):53–60. (in Russ.). doi: [10.31146/1682-8658-ecg-211-3-53-60](https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-53-60/)
- Darie AM, Sinopoulou V, Ajay V, et al. BSG 2024 IBD guidelines protocol (standard operating procedures). *BMJ Open Gastroenterol*. 2023 Feb;10(1):e001067. doi: [10.1136/bmjgast-2022-001067](https://doi.org/10.1136/bmjgast-2022-001067)
- Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994;344(8930):1105–10. doi: [10.1016/s0140-6736\(94\)90628-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)90628-9)
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1997;337(15):1029–35
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541–9. doi: [10.1016/S0140-6736\(02\)08512-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08512-4)
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462–76. doi: [10.1056/NEJMoa050516](https://doi.org/10.1056/NEJMoa050516)
- Kim NH, Lee JH, Hong SN, et al. Long-term efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(9):1523–1532. doi: [10.1111/jgh.14645](https://doi.org/10.1111/jgh.14645)
- Nencini F, Vultaggio A, Pratesi S, et al. The Kinetics of Antidrug Antibodies, Drug Levels, and Clinical Outcomes in Infliximab-Exposed Patients with Immune-Mediated Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):2065–2072.e2. doi: [10.1016/j.jaip.2018.04.007](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.04.007)
- Нуриахметова Т.Ю., Валеева И.Х., Шевнина Я.О., и соавт. Эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли α в лечении различных иммуновоспалительных заболеваний: фокус на иммуногенность. *Современная ревматология*. 2023;17(4):35–41. doi: [10.14412/1996-7012-2023-4-35-41](https://doi.org/10.14412/1996-7012-2023-4-35-41) / Nuriakhmetova T.Yu., Valeeva I.H., Shevnina Ya.O., et al. The effectiveness of tumor necrosis factor α inhibitors in the treatment of various immuno-inflammatory diseases: focus on immunogenicity. *Modern rheumatology*. 2023;17(4):35–41. (in Russ.). doi: [10.14412/1996-7012-2023-4-35-41](https://doi.org/10.14412/1996-7012-2023-4-35-41)
- Reinisch W, Gecke K, Halfvarson J, et al. Clinical Practice of Adalimumab and Infliximab Biosimilar Treatment in Adult Patients With Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(1):106–122. doi: [10.1093/ibd/izaa078](https://doi.org/10.1093/ibd/izaa078)
- Tsui JJ, Huynh HQ. Is top-down therapy a more effective alternative to conventional step-up therapy for Crohn's disease? *Ann Gastroenterol*. 2018;31(4):413–424. doi: [10.20524/aog.2018.0253](https://doi.org/10.20524/aog.2018.0253)
- Papamichael K, Vajravelu RK, Osterman MT, et al. Long-Term Outcome of Infliximab Optimization for Overcoming Immunogenicity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(3):761–767. doi: [10.1007/s10620-018-4917-7](https://doi.org/10.1007/s10620-018-4917-7)
- Feng T, Chen B, Ungar B, et al. Association of Infliximab Levels With Mucosal Healing Is Time-Dependent in Crohn's Disease: Higher Drug Exposure Is Required Postinduction Than During Maintenance Treatment. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(11):1813–1821. doi: [10.1093/ibd/izz061](https://doi.org/10.1093/ibd/izz061)
- Papamichael K, Vande Castele N, Jeyarajah J, et al. Higher Postinduction Infliximab Concentrations Are Associated With

- Improved Clinical Outcomes in Fistulizing Crohn's Disease: An ACCENT-II Post Hoc Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(5):1007–1014. doi: [10.14309/ajg.0000000000001111](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001111)
15. Koga A, Matsui T, Takatsu N, et al. Trough level of infliximab is useful for assessing mucosal healing in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Intest Res.* 2018;16(2):223–232. doi: [10.5217/ir.2018.16.2.223](https://doi.org/10.5217/ir.2018.16.2.223)
16. Blanchard F, Wang Y, Kinzie E, et al. Oncostatin M regulates the synthesis and turnover of gp130, leukemia inhibitory factor receptor alpha, and oncostatin M receptor beta by distinct mechanisms. *J Biol Chem.* 2001;276(50):47038–45. doi: [10.1074/jbc.M107971200](https://doi.org/10.1074/jbc.M107971200)
17. Кручинина М.В., Светлова И.О., Осипенко М.Ф., и соавт. Значимость уровней сывороточных маркеров для оценки статуса и прогноза больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2023;212(4):121–132. doi: [10.31146/1682-8658-ecg-212-4-121-132](https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-212-4-121-132) / Kruchinina M.V., Svetlova I.O., Osipenko M.F., et al. The significance of serum marker levels for assessing the status and prognosis of patients with inflammatory bowel diseases. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2023;212(4):121–132 (in Russ.). doi: [10.31146/1682-8658-ecg-212-4-121-132](https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-212-4-121-132)
18. Bertani L, Fornai M, Fornili M, et al. Serum oncostatin M at baseline predicts mucosal healing in Crohn's disease patients treated with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(2):284–291. doi: [10.1111/apt.15870](https://doi.org/10.1111/apt.15870)
19. Verstockt B, Verstockt S, Dehairs J, et al. Low TREM1 expression in whole blood predicts anti-TNF response in inflammatory bowel disease. *E Bio Medicine.* 2019;40:733–742. doi: [10.1016/j.ebiom.2019.01.027](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.01.027)
- Andreou NP, Legaki E, Dovrolis N, et al. B-cell activating factor (BAFF) expression is associated with Crohn's disease and can serve as a potential prognostic indicator of disease response to Infliximab treatment. *Dig Liver Dis.* 2021 May;53(5):574–580. doi: [10.1016/j.dld.2020.11.030](https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.11.030)
20. Jahnsen J, Kaasen Jørgensen K. Experience with Biosimilar Infliximab (Remsima®) in Norway. *Dig Dis.* 2017;35(1-2):83–90. doi: [10.1159/000449088.21](https://doi.org/10.1159/000449088.21)
21. Lega S, Phan BL, Rosenthal CJ, et al. Proactively Optimized Infliximab Monotherapy Is as Effective as Combination Therapy in IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(1):134–141. doi: [10.1093/ibd/izy203](https://doi.org/10.1093/ibd/izy203)
22. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2018;154(5):1343–1351.e1. doi: [10.1053/j.gastro.2018.01.004](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.004)
23. Papamichael K, Rakowsky S, Rivera C, et al. Association Between Serum Infliximab Trough Concentrations During Maintenance Therapy and Biochemical, Endoscopic, and Histologic Remission in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(10):2266–2271. doi: [10.1093/ibd/izy132](https://doi.org/10.1093/ibd/izy132)
24. Fernandes SR, Bernardo S, Simões C, et al. Proactive Infliximab Drug Monitoring Is Superior to Conventional Management in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(2):263–270. doi: [10.1093/ibd/izz131](https://doi.org/10.1093/ibd/izz131)
25. Fernandes SR, Serrazina J, Rodrigues IC, et al. Proactive therapeutic drug monitoring is more effective than conventional management in inducing fecal calprotectin remission in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(12):1539–1546. doi: [10.1097/MEG.0000000000002111](https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002111)
26. Ricciuto A, Dhaliwal J, Walters TD, et al. Clinical Outcomes With Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Crohns Colitis.* 2018;12(11):1302–1315. doi: [10.1093/ecco-jcc/jyy109](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jyy109)
27. Papamichael K, Vajravelu RK, Vaughn BP, et al. Proactive Infliximab Monitoring Following Reactive Testing is Associated With Better Clinical Outcomes Than Reactive Testing Alone in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12(7):804–810. doi: [10.1093/ecco-jcc/jyy039](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jyy039)
28. Hoseyni H, Xu Y, Zhou H. Therapeutic Drug Monitoring of Biologics for Inflammatory Bowel Disease: An Answer to Optimized Treatment? *J Clin Pharmacol.* 2018;58(7):864–876. doi: [10.1002/jcph.1084](https://doi.org/10.1002/jcph.1084)
29. Laterza L, Ainora ME, Garcovich M, et al. Bowel contrast-enhanced ultrasound perfusion imaging in the evaluation of Crohn's disease patients undergoing anti-TNF α therapy. *Dig Liver Dis.* 2021;53(6):729–737. doi: [10.1016/j.dld.2020.08.005](https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.08.005)
30. Targownik LE, Benchimol EI, Bernstein CN, et al. Combined Biologic and Immunomodulatory Therapy is Superior to Monotherapy for Decreasing the Risk of Inflammatory Bowel Disease-Related Complications. *J Crohns Colitis.* 2020;14(10):1354–1363. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjaa050](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa050)
31. Targownik LE, Benchimol EI, Bernstein CN, et al. Upfront Combination Therapy, Compared With Monotherapy, for Patients Not Previously Treated With a Biologic Agent Associates With Reduced Risk of Inflammatory Bowel Disease-related Complications in a Population-based Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(9):1788–1798.e2. doi: [10.1016/j.cgh.2018.11.003](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.11.003)
32. Mogensen DV, Brynskov J, Ainsworth MA, et al. A Role for Thiopurine Metabolites in the Synergism Between Thiopurines and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12(3):298–305. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjx149](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx149)
33. Colombel JF, Adedokun OJ, Gasink C, et al. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Improves Infliximab Pharmacokinetic Features and Efficacy: A Post Hoc Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(8):1525–1532.e1. doi: [10.1016/j.cgh.2018.09.033](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.09.033)
34. Mattoo VY, Basnayake C, Connell WR, et al. Systematic review: efficacy of escalated maintenance anti-tumour necrosis factor therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54(3):249–266. doi: [10.1111/apt.16479](https://doi.org/10.1111/apt.16479)
35. Drobne D, Kurent T, Golob S, et al. Optimised infliximab monotherapy is as effective as optimised combination therapy, but is associated with higher drug consumption in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(7):880–889. doi: [10.1111/apt.15179](https://doi.org/10.1111/apt.15179)
36. Srinivasan A, Vasudevan A, McFarlane A, et al. Anti-TNF Re-induction Is as Effective, Simpler, and Cheaper Compared With Dose Interval Shortening for Secondary Loss of Response in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12(3):280–288. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjx144](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx144)
37. Drobne D, Kurent T, Golob S, et al. Success and safety of high infliximab trough levels in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(8):940–946. doi: [10.1080/00365521.2018.1486882](https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1486882)
38. Syversen SW, Jørgensen KK, Goll GL, et al. Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy During Maintenance Infliximab Therapy on Disease Control in Patients With Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(23):2375–2384. doi: [10.1001/jama.2021.21316](https://doi.org/10.1001/jama.2021.21316)
39. Barclay ML, Karim S, Helms ETJ, et al. Infliximab and adalimumab concentrations and anti-drug antibodies in inflammatory bowel disease control using New Zealand assays. *Intern Med J.* 2019;49(4):513–518. doi: [10.1111/imj.14064](https://doi.org/10.1111/imj.14064)
40. Pouillon L, Ferrante M, Van Assche G, et al. Mucosal Healing and Long-term Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases Receiving Clinic-Based vs Trough Concentration-Based Dosing of Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(8):1276–1283.e1. doi: [10.1016/j.cgh.2017.11.046](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.11.046)
41. Strik AS, Löwenberg M, Mould DR, et al. Efficacy of dashboard driven dosing of infliximab in inflammatory bowel disease patients; a

- randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2021;56(2):145–154. doi: [10.1080/00365521.2020.1856405](https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1856405)
42. Kamperidis N, Middleton P, et al. Impact of therapeutic drug level monitoring on outcomes of patients with Crohn's disease treated with Infliximab: real world data from a retrospective single centre cohort study. *Frontline Gastroenterol.* 2019 Oct;10(4):330–336. doi: [10.1136/flgastro-2018-101024](https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101024)
43. Sánchez-Hernández JG, Rebollo N, Martín-Suarez A, et al. A 3-year prospective study of a multidisciplinary early proactive therapeutic drug monitoring programme of infliximab treatments in inflammatory bowel disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(6):1165–1175. doi: [10.1111/bcp.14229](https://doi.org/10.1111/bcp.14229)
44. Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring in patients on biologics: lessons from gastroenterology. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(4):371–379. doi: [10.1097/BOR.0000000000000713](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000713)
45. Педя Е.С., Александров Т.Л., Баранова Т.А., и соавт. Эффективность и безопасность перехода с терапии оригинальными препаратами на биосимиляры при лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;195(11):35–41. doi: [10.31146/1682-8658-ecg195-11-35-41](https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg195-11-35-41) / Peda E.S., Alexandrov T.L., Baranova T.A., et al. The effectiveness and safety of switching from therapy with original drugs to biosimilars in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2021;195(11):35–41 (in Russ.). doi: [10.31146/1682-8658-ecg195-11-35-41](https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg195-11-35-41)
46. Князев О.В., Звяглова М.Ю., Каграманова А.В., и соавт. Потеря ответа и частота нежелательных явлений у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона при переходе с оригинального препарата инфликсима на его биосимиляры. *Терапевтический архив.* 2021;93(2):150–157. doi: [10.26442/00403660.2021.02.200624](https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200624) / Knyazev O.V., Zvyaglova M.Yu., Kagramanova A.V., et al. Loss of response and frequency of adverse events in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease when switching from the original drug infliximab to its biosimilars. *Therapeutic Archive.* 2021;93(2):150–157. (in Russ.). doi: [10.26442/00403660.2021.02.200624](https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200624)
47. Hanzel J, Jansen JM, TerSteege RWF, et al. Multiple Switches From the Originator Infliximab to Biosimilars Is Effective and Safe in Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28(4):495–501. doi: [10.1093/ibd/izab099](https://doi.org/10.1093/ibd/izab099)
48. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, et al. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs.* 2018;78(4):463–478. doi: [10.1007/s40265-018-0881-y](https://doi.org/10.1007/s40265-018-0881-y)
49. Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O, et al. Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Lancet.* 2019;393(10182):1699–1707. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32196-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32196-2)
50. Strik AS, van de Vrie W, Bloemsaat-Minekus JPJ, et al. Serum concentrations after switching from originator infliximab to the biosimilar CT-P13 in patients with quiescent inflammatory bowel disease (SECURE): an open-label, multicentre, phase 4 non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(6):404–412. doi: [10.1016/S2468-1253\(18\)30082-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30082-7)
51. Narula N, Marshall JK, Colombel JF, et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Infliximab or Cyclosporine as Rescue Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroids. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(4):477–491. doi: [10.1038/ajg.2016.7](https://doi.org/10.1038/ajg.2016.7)
52. Подольская Д.В., Шапина М.В., Баранова Т.А., и соавт. Эффективность тофацитиниба в качестве «терапии спасения» у пациентов с язвенным колитом тяжелой степени. *Колопроктология.* 2021;20(3):43–50. doi: [10.33878/2073-7556-2021-20-3-43-50](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-43-50) / Podolskaya D.V., Shapina M.V., Baranova T.A., et al. The effectiveness of tofacitinib as a “rescue therapy” in patients with severe ulcerative colitis. *Koloproktologia.* 2021;20(3):43–50 (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2021-20-3-43-50](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-43-50)
53. Singh S, Murad MH, Fumery M, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(12):1002–1014. doi: [10.1016/S2468-1253\(21\)00312-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00312-5)
54. Singh S, Proctor D, Scott FI, et al. AGA Technical Review on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2021;160(7):2512–2556.e9. doi: [10.1053/j.gastro.2021.04.023](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.04.023)
55. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, et al. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(4):394–409. doi: [10.1111/apt.14852](https://doi.org/10.1111/apt.14852)
56. Vuyyuru SK, Kante B, Kumar P, et al. Real world analysis on the efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with stricturing Crohn's disease. *Sci Rep.* 2021;11(1):11704. doi: [10.1038/s41598-021-90660-2](https://doi.org/10.1038/s41598-021-90660-2)
57. Lu C, Baraty B, Lee Robertson H, et al. Systematic review: medical therapy for fibrostenosing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(12):1233–1246. doi: [10.1111/apt.15750](https://doi.org/10.1111/apt.15750)
58. Hashash JG, Mourad FH. Positioning biologics in the management of moderate to severe Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021;37(4):351–356. doi: [10.1097/MOG.0000000000000735](https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000735)
59. Bouguen G, Huguet A, Amiot A, et al. Efficacy and Safety of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Treatment of Internal Fistulizing Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(3):628–636. doi: [10.1016/j.cgh.2019.05.027](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.05.027)
60. Lee MJ, Parker CE, Taylor SR, et al. Efficacy of Medical Therapies for Fistulizing Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(12):1879–1892. doi: [10.1016/j.cgh.2018.01.030](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.01.030)
61. Strik AS, Löwenberg M, Buskens CJ, et al. Higher anti-TNF serum levels are associated with perianal fistula closure in Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(4):453–458. doi: [10.1080/00365521.2019.1600014](https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1600014)
62. Tandon P, Rhee GG, Schwartz D, et al. Strategies to Optimize Anti-tumor Necrosis Factor Therapy for Perianal Fistulizing Crohn's Disease: A Systematic Review. *Dig Dis Sci.* 2019;64(11):3066–3077. doi: [10.1007/s10620-019-05635-1](https://doi.org/10.1007/s10620-019-05635-1)
63. Plevis N, Jenkinson PW, Arnott ID, et al. Higher anti-tumor necrosis factor levels are associated with perianal fistula healing and fistula closure in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020;32(1):32–37. doi: [10.1097/MEG.0000000000001561](https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001561)
64. Lewis JD, Scott FI, Brensinger CM, et al. Increased Mortality Rates With Prolonged Corticosteroid Therapy When Compared With Antitumor Necrosis Factor- α -Directed Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(3):405–417. doi: [10.1038/ajg.2017.479](https://doi.org/10.1038/ajg.2017.479)
65. Nencini F, Vultaggio A, Pratesi S, et al. The Kinetics of Antidrug Antibodies, Drug Levels, and Clinical Outcomes in Infliximab-Exposed Patients with Immune-Mediated Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(6):2065–2072.e2. doi: [10.1016/j.jaip.2018.04.007](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.04.007)
66. Fumery M, Tilmant M, Yzet C, et al. Premedication as primary prophylaxis does not influence the risk of acute infliximab infusion reactions in immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2019;51(4):484–488. doi: [10.1016/j.dld.2018.12.002](https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.12.002)
67. Kirchgesser J, Lemaître M, Carrat F, et al. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2018;155(2):337–346.e10. doi: [10.1053/j.gastro.2018.04.012](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.012)
68. Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, et al. Comparative Risk of Serious Infections With Biologic and/or Immunosuppressive Therapy

- in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):69–81.e3. doi: [10.1016/j.cgh.2019.02.044](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.02.044)
69. Khan N, Patel D, Trivedi C, et al. Overall and Comparative Risk of Herpes Zoster With Pharmacotherapy for Inflammatory Bowel Diseases: A Nationwide Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(12):1919–1927.e3. doi: [10.1016/j.cgh.2017.12.052](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.052)
70. Holmer A, Singh S. Overall and comparative safety of biologic and immunosuppressive therapy in inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(9):969–979. doi: [10.1080/1744666X.2019.1646127](https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1646127)
71. Lukin D, Weiss A, Aniwan S, et al. Comparative safety profile of vedolizumab and tumour necrosis factor–antagonist therapy for inflammatory bowel disease: a multicentre consortium propensity score-matched analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 12(supplement_1), S036–S036. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjx180.046](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.046)
72. Bohm M, Xu R, Zhang Y, et al. Comparative safety and effectiveness of vedolizumab to tumour necrosis factor antagonist therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(4):669–681. doi: [10.1111/apt.15921](https://doi.org/10.1111/apt.15921)
73. Kedia S, Mouli VP, Kamat N, et al. Risk of Tuberculosis in Patients With Inflammatory Bowel Disease on Infliximab or Adalimumab Is Dependent on the Local Disease Burden of Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(3):340–349. doi: [10.14309/ajg.0000000000000527](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000527)
74. Muller M, D'Amico F, Bonovas S, et al. TNF Inhibitors and Risk of Malignancy in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 2021;15(5):840–859. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjaa186](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa186)
75. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Infliximab for Crohn's Disease: More Than 13 Years of Real-world Experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(3):490–501. doi: [10.1093/ibd/izx072](https://doi.org/10.1093/ibd/izx072)
76. Waljee AK, Higgins PDR, Jensen CB, et al. Anti-tumour necrosis factor- α therapy and recurrent or new primary cancers in patients with inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, or psoriasis and previous cancer in Denmark: a nationwide, population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):276–284. doi: [10.1016/S2468-1253\(19\)30362-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30362-0)
77. Micic D, Komaki Y, Alavanja A, et al. Risk of Cancer Recurrence Among Individuals Exposed to Antitumor Necrosis Factor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(1):e1–e11. doi: [10.1097/MCG.0000000000000865](https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000865)
78. Chupin A, Perduca V, Meyer A, et al. Systematic review with meta-analysis: comparative risk of lymphoma with anti-tumour necrosis factor agents and/or thiopurines in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(8):1289–1297. doi: [10.1111/apt.16050](https://doi.org/10.1111/apt.16050)
79. Levhar N, Ungar B, Kopylov U, et al. Propagation of EBV-driven Lymphomatous Transformation of Peripheral Blood B Cells by Immunomodulators and Biologics Used in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(9):1330–1339. doi: [10.1093/ibd/izaa065](https://doi.org/10.1093/ibd/izaa065)
80. Holmer A, Singh S. Overall and comparative safety of biologic and immunosuppressive therapy in inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(9):969–979. doi: [10.1080/1744666X.2019.1646127](https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1646127)
81. Weizman AV, Sharma R, Afzal NM, et al. Stricturing and Fistulizing Crohn's Disease Is Associated with Anti-tumor Necrosis Factor-Induced Psoriasis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(9):2430–2438. doi: [10.1007/s10620-018-5096-2](https://doi.org/10.1007/s10620-018-5096-2)