

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-1-103-114>



Сравнительная эффективность и выживаемость генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при воспалительных заболеваниях кишечника в разных линиях терапии: взгляд клинициста на проблему

Левитская А.В., Белоусова Е.А., Ломакина Е.Ю., Тебердиева М.В.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ул. Щепкина, д. 61/2, г. Москва, 129110, Россия)

РЕЗЮМЕ

ОБОСНОВАНИЕ: выживаемость генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) означает период времени от момента назначения ГИБП до момента прекращения приема препарата, потери ответа или до момента переключения на другой препарат. Это параметр, отражающий долгосрочную терапевтическую эффективность, безопасность и приверженность к ГИБП в реальной клинической практике. Оценка выживаемости ГИБП и анализ причин ее снижения являются удобным инструментом и значимым фактором повышения эффективности лечения ВЗК.

ЦЕЛЬ: провести анализ публикаций и оценить текущее состояние вопроса по сравнительной эффективности и выживаемости ГИБП разных классов в разных линиях терапии при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** поиск публикаций проводился в базах данных PUBMED, MEDLINE, EMBASE и Cochrane Library с 2013 по 2024 гг. по ключевым словами и фразам “Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn’s disease, biologics survival/persistence, comparative efficacy of biologics, biologics immunogenicity”. В российской базе данных РИНЦ подобных публикаций по тем же ключевым словам найдено не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ: потеря ответа со временем наблюдается для всех ГИБП. Выбор первого ГИБП может повлиять на эффективность последующих линий терапии. В первой линии терапии чаще всего назначаются и-ФНО, но их выживаемость при ВЗК более низкая по сравнению с ГИБП других классов: у половины больных эффективность сохраняется не более 1–2 лет. Переключение в рамках одного класса ГИБП (и-ФНО) снижает эффективность второй линии терапии. Выживаемость ИНФ и АДА сопоставима при БК, но при ЯК выживаемость ИНФ выше, чем у АДА и ГОЛ. Данные об эффективности и выживаемости ВЕДО в 1 и 2 линиях терапии противоречивы. Большинство исследований по оценке выживаемости и эффективности ГИБП не превышают одного года, что недостаточно для прогнозирования долгосрочного результата. Есть данные о высокой долгосрочной эффективности и выживаемости УСТ без значимой потери ответа на протяжении 4–5 лет у бионаивных пациентов ВЗК и у биофайлоров. УСТ имеет большую выживаемость, чем ВЕДО во второй линии терапии в случае потери ответа на и-ФНО. При потере ответа на ГИБП целесообразна оценка в крови уровне антител и концентрации препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: исследования по выживаемости и долгосрочной эффективности ГИБП очень ограничены и противоречивы. Необходимо больше прямых сравнительных исследований разных классов ГИБП в первой и последующих линиях терапии. В реальной практике необходимо учитывать существующие данные о выживаемости ГИБП при выборе терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, генно-инженерные биологические препараты, выживаемость ГИБП, иммуногенность ГИБП

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Левитская А.В., Белоусова Е.А., Ломакина Е.Ю., Тебердиева М.В. Сравнительная эффективность и выживаемость генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при воспалительных заболеваниях кишечника в разных линиях терапии: взгляд клинициста на проблему. *Колопроктология*. 2025; т. 24, № 1, с. 103–114. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-1-103-114>

Comparative efficacy and survival of biologics in inflammatory bowel disease in different lines of therapy: the clinician’s view of the problem

Anastasia V. Levitskaya, Elena A. Belousova, Ekaterina Yu. Lomakina, Mariana V. Teberdieva

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI) (Shchepkina st., 61/2, Moscow, 129110, Russia)

ABSTRACT AIM: to analyze publications and assess the current state of the issue on the comparative efficacy and survival of different classes and different lines of biological therapy for inflammatory bowel diseases (IBD)
MATERIALS AND METHODS: the search for publications was done in the PUBMED, MEDLINE, EMBASE databases and Cochrane Library from 2013 to 2024 using key words and phrases “Inflammatory bowel disease”, “ulcerative colitis”, “Crohn’s disease”, “biologics survival/persistence”, “comparative efficacy of biologics in different therapy lines”, “biologics”, “immunogenicity”.
RESULTS: loss of response over time is observed for all biologic agents. The choice of the first biologic agent may affect the efficacy of subsequent lines of therapy. TNF inhibitors are most often prescribed in the first line of therapy, but their survival in IBD is lower compared to biologic agents of other classes: half of the patients loses response after 1–2 years. Switching within one class of biologic agents (TNF inhibitors) reduces the efficacy of the second line of therapy. The survival of INF and ADA is comparable in CD, but in UC, the survival of INF is higher than that of ADA and GOL. Data on the efficacy and survival of VEDO in the 1st and 2nd lines of therapy are contradictory. Most studies assessing the survival and efficacy of biologic agents do not exceed one year, that is insufficient to predict the long-term outcome. There is data on high long-term efficacy and survival of UST without significant loss of response for 4–5 years in bio naive IBD patients and in bio failures. UST has a higher survival rate than VEDO in the second line of therapy in case of loss of response to INF. In case of loss of response to biologics, it is advisable to evaluate the level of antibodies and drug concentration in the blood.
CONCLUSION: studies on the survival and long-term efficacy of biologic therapy are very limited and contradictory. More direct comparative studies of different classes of biologics in the first and subsequent lines of therapy are needed. In real practice, it is necessary to consider the existing data on the survival of biologics when choosing therapy.

KEYWORDS: inflammatory bowel disease, IBD, Crohn’s disease (CD), ulcerative colitis (UC), biologics, immunogenicity

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare that there is no conflict of interest

FOR CITATION: Belousova E.A., Levitskaya A.V., Lomakina E.Yu., Teberdieva M.V. Comparative efficacy and survival of biologics in inflammatory bowel disease in different lines of therapy: the clinician’s view of the problem. *Koloproktologia*. 2025;24(1):103–114. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-1-103-114>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Левитская Анастасия Владимировна, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, д. 61/2, Москва, 129110, Россия; e-mail: 11anastasiya.levi@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Anastasia V. Levitskaya, Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Shchepkina st., 61/2, Moscow, 129110, Russia; e-mail: 11anastasiya.levi@gmail.com

Дата поступления — 05.06.2024
Received — 05.06.2024

После доработки — 17.12.2024
Revised — 25.12.2024

Принято к публикации — 06.02.2024
Accepted for publication — 06.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), являются тяжелыми иммуно-воспалительными заболеваниями и характеризуются язвенно-деструктивными изменениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хроническим рецидивирующим или непрерывным течением, развитием системного воспаления и наличием внекишечных проявлений [1]. Заболеваемость ВЗК постоянно растет во всех странах, особенно — в индустриально развитых. Язвенный колит и болезнь Крона занимают ведущее место в структуре инвалидности и смертности среди заболеваний ЖКТ [2]. В популяции больных ВЗК основную долю (около 80%) составляют лица, заболевшие в возрасте 20–40 лет, что определяет высокую социальную значимость этих заболеваний и необходимость назначения ранней адекватной терапии для социальной адаптации и повышения качества жизни пациентов [2]. Лечение ВЗК требует значительных затрат и оказывает серьезное влияние на бюджеты здравоохранения разных стран [2]. Неправильная,

неоптимальная или поздно назначенная терапия, несоблюдение терапевтических режимов, недостаточная приверженность пациентов к лечению увеличивают бремя заболевания как для пациентов, так и для национальных систем здравоохранения. Успешное лечение должно приводить к глубокой и длительной ремиссии, снижению частоты операций и госпитализаций, что должно способствовать снижению бремени болезни и затрат здравоохранения [3].

Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) совершило революцию в лечении ВЗК с дальнейшей перспективой модификации течения заболеваний. Однако данные по приоритетности назначения тех или иных ГИБП в первой и последующих линиях терапии ограничены. Определенного алгоритма последовательности применения ГИБП пока не существует. Изучение «выживаемости» разных ГИБП может приблизить нас к пониманию оптимальной последовательности назначения разных классов ГИБП при иммуно-воспалительных заболеваниях, в том числе при ВЗК.

Термин «выживаемость» терапии ГИБП (англ. survival или persistence) — это период времени от момента

назначения ГИБП до момента прекращения приема препарата, потери ответа или до момента переключения на другой препарат. Это параметр, отражающий терапевтическую эффективность, безопасность и приверженность к ГИБП в реальной клинической практике [4].

Оценка выживаемости ГИБП и анализ причин ее снижения являются удобным инструментом и значимым фактором повышения эффективности лечения ВЗК [5].

ЦЕЛЬ

Анализ публикаций и оценка текущего состояния вопроса по сравнительной эффективности и выживаемости ГИБП разных классов и таргетных иммуносупрессоров (ТИС) в разных линиях терапии ВЗК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск публикаций проводился в базах данных PUBMED, MEDLINE, EMBASE и Cochrane Library с 2013–2024 гг. по ключевым словам и фразам “Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn’s disease, biologics survival/persistence, comparative efficacy of biologics, biologics immunogenicity. В российской базе данных РИНЦ подобных публикаций по тем же ключевым словам найдено не было.

Принципы медикаментозной терапии ВЗК

К базисной терапии ВЗК относятся препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), иммуносупрессоры (ИС), глюкокортикоиды (ГК) [4,6]. ГИБП и ТИС применяют при неэффективности или непереносимости базисной терапии, а также при формировании рефрактерных форм ВЗК, в том числе с развитием стероидозависимости и стероидорезистентности. Для лечения ВЗК зарегистрированы препараты на основе моноклональных антител к различным провоспалительным цитокинам: ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (иФНО- α): инфликсимаб (ИНФ) и адалимумаб (АДА) для ЯК и БК, голимумаб (ГОЛ) только для ЯК и цертолизумаба пэгол (ЦЕРТ) только для БК. Селективно действующий на кишечник блокатор интегрина $\alpha 4\beta 7$ (ведолизумаб — ВЕДО) зарегистрирован для обоих заболеваний, также как устекинумаб (УСТ), представляющий собой моноклональные антитела к субъединице Р40 интерлейкинов 12/23 [7,8]. Кроме того, для лечения ВЗК применяются ТИС, относящиеся к классу ингибиторов янус-киназ (ЯК). На российском рынке они представлены тофацитинибом (ТОФА) для лечения только ЯК и упадочитинибом

(УПА), используемым как при ЯК, так и при БК. Все указанные средства действуют на одну определенную мишень (свободный цитокин или специфический клеточный/внутриклеточный рецептор), играющую значимую роль в каскаде воспаления [4,6], что отличает эти монотаргетные препараты от базисных, имеющих мультитаргетное действие. В связи с недостатком прямых клинических испытаний данные о сравнительной эффективности ГИБП остаются неясными и противоречивыми. Этот информационный пробел заставляет специалистов искать дополнительные доказательства для наилучшего выбора ГИБП в клинической практике.

Реальная оценка эффективности и выживаемости ряда классов ГИБП в разных линиях терапии при ВЗК

Данные по приоритетности назначения ГИБП в первой и последующих линиях терапии ограничены и весьма противоречивы. Было проведено несколько рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов, а также когортных исследований, сравнивающих профили эффективности, безопасности и выживаемости ГИБП. Определение «*выживаемости терапии*» представляет собой простой косвенный подход к оценке долгосрочной терапевтической эффективности и профиля безопасности. Данный подход предполагает, что пациенты продолжают использовать ГИБП для поддержания достигнутой клинической и эндоскопической ремиссии без снижения эффективности или потери ответа на препарат при условии хорошей переносимости и отсутствия побочных эффектов. К сожалению, практически ко всем ГИБП ответ со временем теряется. Одной из причин потери ответа на ГИБП является иммуногенность, т.е. выработка антител к препарату, что снижает или нейтрализует его терапевтическое действие. Кроме потери ответа, другие причины прекращения приема ГИБП включают низкую комплаентность пациентов (несоблюдение рекомендаций по приему препаратов) и нежелательные явления (НЯ), такие как инфузионные реакции, инфекции или класс-специфические побочные эффекты [1,2,5,7,8,9]. Дополнительными факторами прекращения приема препарата могут быть административные, не медицинские причины (особенности законодательства, отсутствие препарата на рынке, отсутствие инвалидности, неполное страховое покрытие лечения и др.) [1,2,5,7,8,9].

Одно из крупных исследований с оценкой выживаемости ГИБП в реальной когорте больных и факторов, на нее влияющих, было проведено Edward B. с соавт. при анализе данных 856 пациентов с ВЗК (39% — ЯК, 61% — БК), включенных в американский

наблюдательный регистр TARGET-IBD и начавших получать ГИБП в период с июля 2017 г. по август 2020 г. [10]. Большая часть пациентов была бионаивна (92% при ЯК и 74% при БК). В целом, 31% пациентов прекратили лечение в интервале 4,1–18,6 месяцев от начала терапии (медиана 10,6 месяцев). Вероятность прекращения терапии была меньше в группе больных ЯК, получавших ВЕДО по сравнению с группой, получавшей и-ФНО, с поправкой на длительность заболевания и сопутствующее лечение ИС. При БК риск прерывания терапии также был ниже при лечении ВЕДО и УСТ по сравнению с и-ФНО, но разница не была статистически значима при поправке на дополнительные параметры (пол, возраст начало болезни, наличие свищей, локализацию процесса и предыдущую терапию ГИБП). Таким образом, анализ показал достаточно низкую выживаемость ГИБП, т.к. каждый третий пациент ВЗК прекращал прием ГИБП не позднее, чем через 1,5 года (18,6 месяцев). Вторичная потеря ответа на ГИБП была наиболее частой причиной прерывания терапии (31%), за ней следовали побочные эффекты (23%) и первичное отсутствие ответа на препарат (21%). Выработка антител (АТ) к препарату привела к прекращению лечения лишь у 10% пациентов.

В систематическом обзоре с анализом 449 исследований оценивали приверженность к лечению, выживаемость, частоту переключений и эскалации ГИБП при ВЗК в США. Основными причинами снижения выживаемости терапии и отмены ГИБП (в убывающем порядке) оказались: недостаточная приверженность пациентов (от 38% до 77% из разных исследований, преимущественно, в 1-й линии), затем потеря/недостаточный ответ, НЯ, инфекции (преимущественно, у пациентов старше 60 лет). Отмена ГИБП в течение первых 3-х месяцев зафиксирована в 25% наблюдений, а в течение 1 года — в 65%. Переключение на другой ГИБП по данным разных исследований колебалось в широком интервале 4,5–20%, а частота эскалации дозы в течение 1 года составила 8–35% [11].

Ретроспективно анализ выживаемости ГИБП (всех иФНО и ВЕДО) и частоты переключения с препарата на препарат изучали у 5612 пациентов с БК и 3533 пациента с ЯК из базы данных Truven MarketScan database, США. Следует отметить, что в течение первого года выживаемость всех ГИБП как при БК, так и при ЯК была низкой — ответ сохранили менее половины пациентов (48,48% — в когорте БК; 44,78% — ЯК). Самая высокая выживаемость в течение года зарегистрирована для АДА (51% больных), самая низкая — для ЦЕРТО (35,4% больных), при этом медиана выживаемости при БК составила для ЦЕРТО всего 6 месяцев, для АДА 1 год. При ЯК

медиана выживаемости была еще ниже и колебалась для всех иФНО в интервале 4–10 месяцев. В последующие годы пациенты, сохранившие ответ на ИНФ, продолжали его использовать с менее высокой вероятностью потери ответа. Раннее начало комбинации с иммуносупрессорами существенно увеличивало выживаемость ГИБП терапии. Основными предикторами прекращения лечения были инфекция и госпитализация. Авторы подчеркивают, что по поводу ВЕДО и ГОЛ сложно сделать какие-то выводы ввиду маленькой выборки [12].

Исследование VARSITY (многоцентровое, двойное слепое РКИ III-В фазы) имело важное значение, т.к. это первое и на сегодняшний день единственное прямое сравнительное (head-to-head) исследование ВЕДО и АДА при ЯК. Оно ставило целью определить приоритетность одного или другого препарата в достижении конечной цели: первичной конечной точкой VARSITY была клиническая ремиссия на 52-й неделе, вторичной — эндоскопическая ремиссия/улучшение и бестероидная ремиссия на 52-й неделе лечения. В исследовании приняли участие 769 пациентов (383 ВЕДО, 386 АДА), 25% из которых ранее получали АДА или другие иФНО. Исследование продемонстрировало приоритет ВЕДО над АДА на 52 неделе в отношении клинической ремиссии (31,3% против 22,5%; $p = 0,006$) и в отношении эндоскопического улучшения (39,7% против 27,7%, $p < 0,001$), но не в достижении бестероидной ремиссии (12,6% против 21,8% без статистически значимой разницы). Достоверных различий по частоте НЯ, прежде всего серьезных инфекций, также выявлено не было (1,6 и 2,2 случая/ 100 пациенто-лет, соответственно). Таким образом, ВЕДО превосходит АДА по эффективности, но не по всем конечным параметрам. Однако говорить о степени выживаемости одного из препаратов по результатам исследования даже косвенно не представляется возможным, поскольку дизайном исследования это не предусмотрено, а срок наблюдения был ограничен 1 годом для обоих препаратов [13].

В ретроспективном одноцентровом французском исследовании, которое проводилось в течение 16 лет, были продемонстрированы схожие показатели выживаемости ИНФ и АДА в первой и второй линии терапии при ЯК [14]. Средняя длительность терапии до потери ответа в 1-й линии составила 3,4 года и 2,1 года для ИНФ и АДА, соответственно, без достоверных различий. Во 2-й линии выживаемость была аналогична: 2,0 и 3,2 года в подгруппах ИНФ и АДА соответственно.

Сравнением эффективности разных ГИБП при ВЗК активно занималась сицилийская группа исследователей, используя сицилийский регистр (SN IBD). В одном из исследований сравнивали эффективность

ВЕДО, АДА и ГОЛ при ЯК [15]. В исследование были включены 463 пациента (ВЕДО $n = 187$; АДА $n = 168$; ГОЛ $n = 108$) со средним периодом наблюдения 48 недель. Половина из этих пациентов были бионаивными, 80,6% демонстрировали стероидозависимость и более половины принимали системные стероиды в начале лечения ГИБП. Через 48 недель бесстероидная ремиссия отмечена у 51% пациентов в группе ВЕДО, у 31% пациентов — в группе АДА ($p = 0,002$) и у 29% пациентов — в группе ГОЛ ($p = 0,001$ между ВЕДО и ГОЛ). Пациенты, получавшие ВЕДО, имели меньшие риски снижения выживаемости (прекращения терапии) по сравнению с получавшими АДА (HR: 0,42, $p < 0,001$) и ГОЛ (HR: 0,30, $p < 0,001$). В то же время у пациентов, получавших АДА, риски прекращения терапии были ниже (т.е. выше вероятность выживаемости) по сравнению с теми, кто получал ГОЛ (HR: 0,71, $p = 0,048$). В целом, это исследование выявило, с одной стороны, преимущество ВЕДО над АДА и ГОЛ, с другой стороны, АДА над ГОЛ с точки зрения одногодичной выживаемости при достижении бесстероидной ремиссии.

Сравнительный метаанализ ИНФ и АДА у бионаивных пациентов с ЯК не выявил различия в эффективности препаратов через 1 и 2 года, в том числе и по частоте прекращения лечения (выживаемости) из-за НЯ [16]. Поскольку ИНФ и АДА являются основными ингибиторами ФНО- α , применяемыми у пациентов с БК, отсутствие сравнительных РКИ было частично компенсировано несколькими реальными исследованиями, направленными на сравнение двух ГИБП. В целом, эти два препарата оказались одинаково эффективными у пациентов с БК. В проспективном исследовании из Нидерландов сообщалось о сходных показателях клинического ответа и выживаемости ИНФ и АДА у бионаивных пациентов БК: доля больных, продолжавших принимать препараты, составила, соответственно, 65% против 62% через 1 год и 49% против 41% через 2 года [17]. По этому исследованию можно говорить о сравнительно невысокой 2-х летней выживаемости ИНФ и АДА, т.к. к этому времени препараты продолжали принимать менее половины пациентов.

Австрийское исследование 2016 года также не выявило существенной разницы в показателях клинического ответа без ГК в течение 1 и 2 лет между АДА и ИНФ среди 362 пациентов с БК, не получавших ингибиторы ФНО- α ранее [18].

Сицилийское исследование на основе регистра SN IBD, сравнивавшее результаты лечения у бионаивных и не бионаивных пациентов БК, получавших АДА и ИНФ, продемонстрировало сопоставимую эффективность и безопасность двух препаратов в обеих подгруппах через 1 год наблюдения [19]. В группе

АДА у бионаивных пациентов эффективность (сумма баллов по показателям бесстероидной ремиссии и клинического ответа) составила 69,2%, в группе ИНФ 64,5%. У не бионаивных больных эти показатели составили, соответственно, 61,7% и 68,1% без статистически значимой разницы. По результатам этого исследования можно судить об одинаковой эффективности и выживаемости при БК двух основных и-ФНО, по крайней мере, в течение одного года, причем независимо от предыдущего лечения и-ФНО.

Та же сицилийская группа провела когортное исследование, в котором сравнивали эффективность и выживаемость ВЕДО и АДА при БК [20]. Было включено 585 пациента (ВЕДО 277; АДА 308). Несмотря на то, что показатели клинического ответа были численно выше для АДА на 52 неделе наблюдения, разница с ВЕДО не была статистически значимой (54% для ВЕДО и 69% для АДА; ОШ 0,77 ДИ 0,45–1,31 $p = 0,336$). Существенной разницы в выживаемости терапии между двумя препаратами также не было обнаружено (ОШ = 1,20 ДИ 0,83–1,74 $p = 0,340$).

Эти выводы были в целом подтверждены данными Консорциума VICTORY, в котором сравнение между ВЕДО и анти-ФНО- α у пациентов с БК не показало существенной разницы между двумя методами лечения с точки зрения клинической ремиссии (ОШ = 0,932, 95% ДИ 0,707–1,228), ремиссии без ГК (ОШ = 1,250, 95% ДИ 0,677–2,310) или эндоскопической ремиссии (ОШ = 0,827, 95% ДИ 0,595–1,151) через 1 год. Терапия анти-ФНО- α была ассоциирована с более высокой выживаемостью по сравнению с ВЕДО (508 дней для и-ФНО vs 316 дней для ВЕДО), в то время как частота серьезных НЯ, но не серьезных инфекций, была значительно ниже при использовании ВЕДО по сравнению с ингибиторами ФНО- α [21]. Osterman M.T. и соавт. изучали сравнительную эффективность АДА и ИНФ при БК по трем параметрам: выживаемость терапии в течение 26 недель, частота госпитализаций и необходимость в хирургическом лечении, что само по себе подразумевает прекращение приема препаратов. Существенной разницы в выживаемости терапии между препаратами в течение 26 недель выявлено не было (49% ИНФ vs 47% пациентов АДА (ОШ 0,98, 95% ДИ 0,81–1,19). Продление периода наблюдения до 52 недель также показало, что препараты имели сопоставимые показатели выживаемости терапии: 31% vs 28% (ОШ 1,08, 95% ДИ 0,86–1,37) без ГК и 50% vs 49% (ОШ 1,04, 95% ДИ 0,84–1,28) с ГК. Ограничение наблюдения первым годом смягчило любые различия между препаратами с точки зрения частоты хирургических вмешательств (ОШ 0,88, 95% ДИ 0,61–1,27). Результаты по госпитализации были в целом аналогичны результатам по выживаемости терапии и хирургическому вмешательству [22].

Общенациональное когортное исследование, проведенное в Дании среди 827 пациентов с БК, подтвердило сопоставимость между АДА и ИНФ с точки зрения частоты госпитализаций, связанных с БК (ОШ = 0,81; 95% ДИ: 0,55–1,2), серьезных операций на брюшной полости (ОШ = 1,24; 95% ДИ: 0,66–2,33) и инфекций, требующих госпитализации (ОШ = 1,06; 95% ДИ: 0,26–4,21), что косвенно говорит об одинаковой выживаемости препаратов. Медиана наблюдения 2,3 года.

Корейские исследователи, используя базу национального медицинского страхования, проследили показатели выживаемости терапии ИНФ, АДА и ЦЕРТО при БК и ИНФ, АДА, ГОЛ и ВЕДО при ЯК [23]. Показатели выживаемости для ИНФ и АДА при БК были полностью сопоставимы: доля больных, продолживших лечение, составила около 80% через 1 год, 66–67% — через 3 года и 50% — через 5 лет. Для ЦЕРТО показатели были значительно ниже (65%, 41% и всего 20% пациентов продолжали прием препаратов в те же временные промежутки). При ЯК показатели выживаемости (продолжения терапии) также были одинаковы: для ИНФ 66,1% и 47% и для АДА 62,4% и 47,6% через 1 и 3 года, соответственно. Авторы отмечают два интересных момента. Во-первых, при ЯК выживаемость ИНФ и АДА была ниже, чем при БК. Во-вторых, больные, начавшие лечение с АДА имели более высокую вероятность переключения на другой препарат, чем пациенты, стартовавшие с ИНФ, как при БК, так и при ЯК. Следует отметить, что в этом исследовании переключение происходило в рамках одного класса и-ФНО, что заведомо снижает выживаемость терапии. Показатели выживаемости ГОЛ в течение первого года были ниже, чем для других и-ФНО, но без достоверных отличий. Из факторов, способствующих снижению выживаемости препаратов, отмечен прием стероидов при начале терапии ГИБП. Кроме того, показано, что снижение выживаемости и риски переключения на другой ГИБП были выше при начале лечения в непрофильных больницах по сравнению со специализированными центрами [23]. Эта же группа ученых провела ретроспективный анализ историй болезни 113 бионаивных пациентов с ЯК, получавших ИНФ и АДА. Не было существенных различий между двумя препаратами в показателях выживаемости терапии на 52 неделе наблюдения (ИНФ 55,4% против АДА 50,0%). Повышенный уровень С-реактивного белка (более 5 мг/л) был значимым фактором потери ответа для обоих препаратов. В течение периода наблюдения частота НЯ существенно не различались между двумя группами [24].

Исследование EVOLVE ставило своей целью сравнить эффективность и безопасность ВЕДО и и-ФНО в реальной практике у бионаивных пациентов ЯК и БК. Исследование длилось 2 года, было включено

604 больных ЯК и 491 пациентов БК. К 24 месяцам общая клиническая эффективность (клиническая и эндоскопическая ремиссия/ответ) препаратов двух классов была сопоставима, но различия касались риска серьезных НЯ и серьезных инфекций. Дополнительно определяли выживаемость терапии через 2 года, которую оценивали по частоте сохранения первоначальной терапии, частоте эскалации дозы и частоте обострений и хирургических вмешательств, связанных с ВЗК. Показатели выживаемости были достоверно выше у пациентов с ЯК, принимавших ВЕДО. Частота обострений ЯК была ниже при лечении ВЕДО (ОШ = 0,58 [0,45–0,76]). Другие результаты существенно не различались между группами препаратов. Главный вывод — в 1-й линии терапии как при ЯК, так и при БК ВЕДО и и-ФНО имеют одинаковую эффективность, но ВЕДО имеет приоритет за счет большей безопасности. Дополнительный анализ позволил предположить, что эффективность и-ФНО не снижается во второй линии терапии после потери ответа на ВЕДО в первой линии. Однако авторы отмечают, что для такого утверждения необходимы более весомые доказательства [25]. Подтверждением этого же положения, при БК может служить работа, которая показала, что медиана продолжительности *1-й линии* терапии при БК была значимо выше при использовании ВЕДО по сравнению с и-ФНО (842 против 557 дней, $p = 0,041$). В тоже время, доля пациентов при применении анти-ФНО в течение 6 мес. в 1-й линии составила 74,8%, а во 2-й линии после ВЕДО была выше — 85,1% [26]. Авторы считают, что результаты работы позволяют определить последовательность применения анти-ФНО препаратов и ВЕДО, а именно, обоснованность применения ВЕДО до и-ФНО у бионаивных пациентов с БК в 1 линии ассоциировалось со значимым увеличением продолжительности лечения по сравнению с и-ФНО, а применение ВЕДО во 2 линии после и-ФНО препаратов имело более низкую продолжительность лечения, чем при использовании ВЕДО в 1 линии.

Неоднозначность указанных положений и необходимость дополнительных исследований подтверждается работой Miller с соавт., результаты которой были прямо противоположны высказанным выше положениям о преимуществах и-ФНО во второй линии терапии после ВЕДО. Авторы ставили целью оценить в реальной практике приоритетность терапии 2-й линии для ВЕДО после и-ФНО или, наоборот, и-ФНО после ВЕДО при ЯК. Оценивали выживаемость (долю больных, продолжавших лечение через 52 недели), частоту экстренных госпитализаций и колэктомий в тот же период времени. Оказалось, что доля пациентов, получавших ВЕДО после и-ФНО и продолжавших лечение на 52 неделе была достоверно выше

(71/81, 89%), чем у больных, получавших и-ФНО после ВЕДО (15/34, 44%; $p = 0,0001$). Точно также с высокой статистической достоверностью отличались другие критерии в пользу ВЕДО во 2-й линии: частота бесстероидной ремиссии, доля больных, избежавших колэктомии и госпитализаций. Однако авторы отмечают, что данное исследование имело ряд ограничений, присущих дизайну ретроспективного многоцентрового исследования. Протоколы лечения не были стандартизированы и могли меняться с течением времени. Показатели исходов терапии также не были стандартизированы, включая отсутствие заранее установленной эндоскопической оценки, поэтому однозначно говорить о приоритетности ВЕДО над и-ФНО, по мнению авторов, пока рано [27].

Крайне важным было прямое сравнение (исследование SEAVUE), не показавшее различий между УСТ и АДА при БК в отношении конечных точек (клиническая и эндоскопическая ремиссия на 52 неделе), что свидетельствует о равных возможностях препаратов в первой линии терапии. Однако частота отмены АДА из-за НЯ через 1 год была отмечена у достоверно большего количества больных (23,6% против 15,2%, получавших УСТ, $p = 0,047$). Это позволяет говорить о более высокой выживаемости УСТ как минимум через 1 год с точки зрения безопасности и, соответственно, о его реальном преимуществе в этот интервал времени [28].

Выбор ГИБП для 2-й линии терапии теоретически представляется более сложным, поскольку большинство клинических рекомендаций указывают, что каждый следующий препарат менее эффективен, чем предыдущий [6,7,8,29]. На практике это не всегда подтверждается. Сравнении АДА и ВЕДО во второй линии было проведено Favale A. с соавт., которые показали более высокую выживаемость в течение 52 недель для ВЕДО по сравнению с АДА у пациентов с ЯК, потерявших ответ на ИНФ (частота прекращения терапии 22,4% для ВЕДО против 48,0% для АДА, $p = 0,035$) [30].

Национальное шведское исследование продемонстрировало противоположный результат: у пациентов, ранее получавших лечение и-ФНО- α в 1 линии, выживаемость терапии ВЕДО была ниже по сравнению с другими и-ФНО- α во 2 линии в течение 1 года как при ЯК, так и при БК. Для БК выживаемость составила 73% в группе ВЕДО против 74% — в группе и-ФНО (ДИ: -11–13; $P = 0,87$). Выживаемость без госпитализации, связанной с ВЗК (82% против 88%), хирургического вмешательства (82% против 89%), антибиотиков (65% против 71%), госпитализации из-за инфекции (95% против 88%) и кортикостероидов (58% против 48%) статистически значимо не различалась между группами. Для ЯК выживаемость

при приеме препарата составила 69% в группе ВЕДО против 62% — в группе и-ФНО (ДИ: от -20 до 6; $P = 0,30$). Пациенты, получавшие лечение ВЕДО, имели более низкую выживаемость без госпитализации, связанной с ВЗК (82% против 93%, $P = 0,02$). По другим показателям (частоте инфекций, госпитализаций и др.) препараты были сравнимы [31].

Данные из Норвежского реестра с анализом 2444 пациентов с БК продемонстрировали, что через 3 года выживаемость ИНФ в 1-й линии у пациентов с БК была статистически значимо выше, чем у АДА (50,3% против 40,5%, $p < 0,001$). Для терапии 2-й линии показатели выживаемости для ИНФ и АДА были одинаковы (42,4% и 42,8%, соответственно), но были достоверно выше для ВЕДО (69,8%, $p < 0,001$). Важно отметить, что ВЕДО не назначается в качестве ГИБП 1-й линии в Норвегии из-за особенностей тендерного процесса [32].

Целая серия исследований была посвящена оценке эффективности и выживаемости УСТ по сравнению с другими препаратами во 2 линии терапии. Так, Viemans V. с соавт. установили, что у пациентов БК, потерявших ответ и-ФНО, вероятность достижения клинической ремиссии без ГК (OR: 2,58, $p = 0,004$), лабораторной ремиссии (OR: 2,34, $p = 0,027$) и комбинированной клинической и лабораторной ремиссии без ГК (OR: 2,74, $p = 0,014$) через 52 была выше на УСТ по сравнению с ВЕДО, при этом результаты по безопасности были сопоставимы между двумя препаратами. Эти данные свидетельствуют о более высокой эффективности и, косвенно, о более высокой выживаемости УСТ по сравнению с ВЕДО во 2-й линии терапии при БК [33].

Сходные результаты были получены в ходе французского многоцентрового сравнительного наблюдательного исследования у пациентов БК, которое продемонстрировало преимущество УСТ (107 человек) над ВЕДО (132 человека) во 2-й линии терапии после неудачи с иФНО- α . Так, стойкая клиническая ремиссия была достигнута у 54,4% на УСТ против 38,3% на ВЕДО (ОШ = 1,92; 95% ДИ 1,09–3,39), а необходимость в эскалации схемы лечения была почти в 2 раза выше при лечении ВЕДО: 53,3% против 30,1% на УСТ. Была также показана более высокая выживаемость терапии УСТ в течение 1 года: лечение продолжили 71,5% пациентов против 49,7% на ВЕДО (ОШ = 2,54; 95% ДИ 1,40–4,62) [34].

В Британском проспективном исследовании сравнивали эффективность и выживаемость УСТ (45 пациентов) и ВЕДО (85 пациентов) при БК, рефрактерной к иФНО в течение 12 месяцев. Ремиссия без ГК была выше среди пациентов, получавших УСТ (ОШ 2,01, 95% ДИ 0,89–4,56, $P = 0,095$). Выживаемость УСТ также была достоверно выше ВЕДО во 2 линии: через

12 мес. на терапии УСТ оставались 84,4% против 61,5% на ВЕДО ($P = 0,007$) [35].

В австралийской национальной когорте ВЗК ретроспективно оценивали продолжительность лечения (выживаемость терапии) АДА, ИНФ, ВЕДО при ЯК и эти же препараты и УСТ при БК, а также влияние ИС на сохранение ответа к ГИБП в разных линиях лечения [36]. В исследование было включено 2499 пациентов, период наблюдения — 8219 человеко-лет. При БК двухлетняя выживаемость оказалась статистически значимо самой высокой ($p < 0,001$) для УСТ (71,6% больных продолжали лечение в течение 2 лет) по сравнению с ИНФ (59,1%), АДА (56,1%), ВЕДО (51,4%). При среднетяжелом ЯК самую высокую выживаемость в течение 2 лет продемонстрировал ВЕДО (61,7%, $p < 0,001$) по сравнению с иФНО- α (УСТ при ЯК не оценивали). Показатели выживаемости для ИНФ составили 47,4% больных, а для АДА — 34,7%, при этом медиана выживаемости составила 21,6 мес. и всего 9 мес. для ИНФ и АДА, соответственно. Комбинированная терапия с тиапуринами при БК повысила выживаемость иФНО- α ($p < 0,001$), но не повлияла на выживаемость УСТ и ВЕДО. Наличие свищей при БК достоверно не влияло на выживаемость терапии ИНФ и АДА. Авторы считают факторами, увеличивающими выживаемость ГИБП, назначение препаратов в первой линии, а для анти-ФНО — еще комбинацию с ИС [36].

Ключевым критерием высокой выживаемости препарата служит его долгосрочный прием без прерывания терапии по любой причине. С этой точки зрения очень показательны данные по УСТ при БК и ЯК в продленных исследованиях. Пролонгированное исследование UNIFI LTE при ЯК продемонстрировало эффективность и выживаемость УСТ в течение 4 лет (200 недель) в разных линиях терапии [37]. Так, доля больных, продолживших лечение через 1, 2 и 4 года и сохранивших клиническую ремиссию и эндоскопическое улучшение, не отличалась от этого показателя в первичной конечной точке на 8-й неделе лечения, (т.е. после точки оценки результатов индукции) для бионаивных пациентов и составила на протяжении всего периода наблюдения, в среднем, 68–70% (дельта по сравнению с исходными цифрами на 8 неделе не более 2% независимо от режима введения 8 или 12 недель). Для биофэйлоров (не ответчики на иФНО до назначения УСТ) аналогичная картина наблюдалась в течение первых двух лет, а затем доля пациентов, продолжавших лечение постепенно снижалась и к концу 4-го года составила около 40% (дельта по сравнению с исходными цифрами на 8 неделе 10–13% при разных интервалах введения). Таким образом, доля больных, потерявших ответ, достаточно постоянна на протяжении всего периода наблюдения

и колеблется в небольшом интервале, причем разница между бионаивными и неответчиками на и-ФНО не значительна.

Сходное по дизайну пролонгированное исследование IM-UNITI LTE оценивало выживаемость УСТ у пациентов с БК в течение 5 лет (252 недели) в разных линиях терапии — у бионаивных и биофэйлоров [38]. На 44 неделе наблюдения (одна из конечных точек РКИ IM-UNITI — первая точка оценки поддерживающей терапии) доля больных, достигших и сохранивших клинический ответ/ремиссию составила около 80% для бионаивных пациентов, снижаясь постепенно и достигнув к 252 неделе 47% и 55% в зависимости от режима введения (дельта по сравнению с 44 недель для 8-недельного интервала 25%, для 12-недельного интервала 36%). Среди бионаивных пациентов на 44 неделе сохранили ответ 63% и 57%, а на 252 неделе 35 и 36% (дельта 22% и 26%, соответственно). Следует отметить, что для БК тенденция была аналогична ЯК, но при БК снижение выживаемости и эффективности было больше, при более существенной, но статистически не значимой разнице между бионаивными и биофэйлорами. Таким образом, УСТ демонстрирует достаточно высокую выживаемость и сохранение эффективности в долгосрочной перспективе 4–5 лет для ВЗК, особенно заметную при ЯК, что соответствует целям и требованиям стратегии T2T [3].

Японское национальное ретроспективное исследование с включением 1942 пациентов ЯК и 1115 пациентов БК рассматривало выживаемость терапии разными классами ГИБП и ТИС в течение 2 лет. Для БК выживаемость УСТ, оцененная по количеству пациентов, оставшихся на лечении, была самой высокой во все периоды наблюдения (94,7% — через 6 месяцев, 91,3% — через 12 месяцев, 88,2% — через 18 месяцев и 80,4% — через 24 месяца). Выживаемость иФНО (ИНФ и АДА) была несколько ниже, но сопоставима с УСТ и колебалась в интервале 84–87% — через год и 76% — через 2 года. Самой низкой при БК оказалась выживаемость ВЕДО, которая составила через 1 год — 53%, а через 2 года — всего 28%. Для когорты ЯК самая высокая выживаемость также отмечена для УСТ на протяжении всех периодов наблюдения с минимальным снижением: 95,1% — через 6 месяцев, 84,0% — через 12 месяцев, 81,6% — через 18 месяцев и 75,0% — через 24 месяца. Дельта для больных, прекративших прием препарата через 2 года, составила 20%. Выживаемость тофацитиниба через 2 года не превышала выживаемости всех и-ФНО (ИНФ, АДА, ГОЛ) и составила для всех указанных препаратов, в среднем, 43–48%. ВЕДО занял промежуточную позицию между УСТ и другими препаратами. Также было показано преимущество УСТ над ВЕДО во

2 линии терапии после потери ответа на и-ФНО у пациентов с БК. При назначении УСТ достигались более высокие показатели выживаемости терапии по сравнению с ВЕДО через 52 недели за счет клинических показателей, при этом частота НЯ и госпитализаций между препаратами была сопоставима [39].

Исследование ROTARY представляет собой ретроспективное наблюдательное когортное исследование, проведенное на основе данных клинической базы данных Optum за период с 2012–2020 гг. В исследование было включено 4648 пациентов с ВЗК: 3008 с БК и 1640 с ЯК. Большинство пациентов получали и-ФНО за которыми следовали другие и-ФНО или ВЕДО. ВЕДО и ИНФ продемонстрировали на 39,4% и 34,6% более низкие показатели переключения или отмены, чем АДА, соответственно, в качестве ГИБП первой линии у пациентов с БК, и на 30,8% и 34,3% более низкие показатели у пациентов с ЯК. В качестве ГИБП второй линии ВЕДО, ИНФ и УСТ также показали более низкие показатели переключения или отмены: 47,2%, 40,0% и 43,5%, соответственно, по сравнению с АДА у пациентов с БК, и 56,5%, 43,0% и 45,6% у пациентов с ЯК. Результаты анализа продемонстрировали, что скорректированные показатели отмены для АДА в качестве ГИБП первой и второй линии были выше, чем для ВЕДО, ИНФ и УСТ, что подчеркивает важность выбора терапии в зависимости от клинической ситуации [40].

Исследование Университетской больницы Нанси от 2023 года было направлено на оценку выживаемости ГИБ-терапии в 4-й и 5-й линиях лечения пациентов ВЗК. В исследовании участвовало 82 пациента: 44 человека — на 4-й линии и 38 человек — на 5-й линии. Группы были сопоставимы по ключевым характеристикам. Используемые препараты включали ризанкизумаб, УСТ и ВЕДО. Группы были сопоставимы. Препараты: ризанкизумаб, устекинумаб или ведолизумаб достоверно не отличались ($p > 0,05$) при лечении в 4-й и 5-й линиях. Выживаемость ризанкизумаба была самой высокой в терапии 4-й линии при БК: ризанкизумаб 36,0 недель по сравнению с ведолизумабом 29,4 недели, соответственно, $p = 0,008$; ризанкизумаб 36,0 недель по сравнению с устекинумабом 32,8 недели, соответственно, $p = 0,035$. В этих первых реальных условиях ризанкизумаб в качестве препарата 4-й линии для лечения ВЗК может иметь более длительную выживаемость, чем другие препараты. Выживаемость была выше при БК, чем при ЯК [41].

Иммуногенность ГИБП

Иммуногенность определяет способность препаратов вызывать иммунный ответ у пациентов. В контексте ГИБП это означает, что у некоторых пациентов могут

вырабатываться антитела к самим препаратам (anti-drug antibodies, ADA), которые могут нейтрализовать действие ГИБП. Наличие этих антител может изменять метаболизм и выведение препарата из организма, что приводит к снижению концентрации активного вещества в сыворотке крови и, следовательно, снижению его эффективности. Пациенты, у которых возникают такие антитела, могут демонстрировать снижение клинического ответа на терапию, увеличение частоты обострений и необходимость смены терапии. Из-за потенциальных проблем с иммуногенной реакцией пациенты, получающие ГИБП, могут требовать более тщательного мониторинга концентрации препарата и наличия анти-лекарственных антител для оптимизации лечения [30,42,43].

Исследователи из Испании сравнили ИНФ и АДА в качестве 1 и 2 линий терапии, а также изучили факторы, влияющие на выживаемость терапии. Это ретроспективное одноцентровое когортное исследование, включавшее пациентов ВЗК, получавших ГИБП с 2008 по 2017 гг. в региональной специализированной больнице. Медиана наблюдения — 52 месяца. В исследовании участвовали 134 пациента с ВЗК (73,9% с БК и 26,1% с ЯК), получавшие ГИБП. Средняя выживаемость для АДА составила 20,2 месяца, а для ИНФ — 17,1 месяца. Выживаемость во 2 линии терапии составила 17,9 месяцев — для АДА и 12,5 месяца — для ИНФ. Однако разница в обеих линиях не была статистически значимой ($p = 0,547$ и $p = 0,676$, соответственно). Терапевтический мониторинг оказался единственным фактором, связанным с большей выживаемостью в 1 (ОШ 0,27; 95% ДИ 0,15–0,50) и 2 линиях (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,10–0,65) [42].

Ретроспективный обзор историй болезни 376 пациентов с ВЗК оценивал влияние антител (АТ) к ГИБП на выживаемость терапии. Первичной конечной точкой была выживаемость терапии и-ФНО в течение 1 года после измерения титров АТ к ИНФ (АТИ) и к АДА (АТА). Следует отметить, что низкие титры АТА/АТИ составляют < 200 нг/мл, а высокие титры — АТА/АТИ > 1000 нг/мл, промежуточные титры АТА/АТИ — 200–999 нг/мл. Из 322 пациентов с низкими титрами 271 сохраняли исходную терапию и-ФНО по сравнению с 9 из 15 пациентов с промежуточными титрами ($p = 0,026$) и 1 из 10 пациентов — с высокими титрами ($p < 0,0001$). Пациенты с промежуточными титрами с большей вероятностью теряли ответ на и-ФНО препараты и нуждались в изменении и-ФНО терапии, чем пациенты с низкими титрами. Хотя размер выборки пациентов с промежуточными титрами был небольшим, клиницистам следует рассмотреть оптимизацию дозы и-ФНО препаратов с добавлением или без добавления ИС при наличии промежуточных титров [43].

Таким образом, на сегодняшний день нет четкого понимания очередности назначения ГИБП в качестве первой и последующих линий терапии. Существуют разнообразные, противоречащие друг другу исследования, где использовались разные статистические методы. Учитывая, что вторичная потеря ответа часто связана с такими факторами, как образование антител, необходимо постоянно уделять внимание лекарственному мониторингу, чтобы оптимизировать терапию. Однозначных критериев последовательности использования ГИБП пока не существует. Данные по приоритетности применения тех и иных ГИБП ограничены. Проблема оценки выживаемости терапии и оптимизации схем лечения стоит особенно остро в терапии ВЗК.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день нет четкого понимания очередности назначения ГИБП в качестве первой и последующих линий терапии при ВЗК. Препараты, как правило, назначаются эмпирически, без учета особенностей пациента и особенностей лекарственного средства. Проблема оценки выживаемости терапии и оптимизации схем лечения стоит особенно остро в терапии ВЗК. Знание длительности выживаемости разных ГИБП и факторов, влияющих на выживаемость, может быть хорошим подспорьем для понимания последовательности назначения препаратов, но должен быть единый подход к оценке показателя выживаемости. Мы не ставили целью этой работы проведение систематического анализа существующих исследований и доказательств по вопросу выживаемости ГИБП при ВЗК. Нашей задачей было оценить состояние этой проблемы, представить практикам-клиницистам общее положение вещей по этому вопросу и показать, что оценка выживаемости ГИБП может быть удобным инструментом для прогнозирования долгосрочной эффективности препарата. В настоящее время существуют разнообразные по дизайну, по количеству обследованных пациентов, по методам оценки и конечным точкам, по использованию национальных баз данных и сериям случаев, наблюдательные проспективные и ретроспективные исследования, использующие разные статистические методы обработки результатов. Существуют также систематические обзоры и метаанализы по данному вопросу, но поскольку появляются новые препараты и, соответственно, новые исследования, то эти анализы быстро устаревают, так как возникает необходимость в новых сравнениях. Пока все эти исследования трудно свести воедино и выстроить какой-то общий алгоритм

последовательности назначения ГИБП, тем более что результаты часто противоречат друг другу. С нашей точки зрения можно сформулировать несколько ключевых постулатов, отражающих суть проблемы на сегодняшний день:

- При применении ГИБП неизбежно возникает потеря ответа к любому из препаратов, в связи с чем, пациентам с ВЗК может потребоваться несколько последовательных линий ГИБП для индукции и поддержания ремиссии;
- Выбор первого ГИБП может повлиять на эффективность последующих линий терапии препаратами с различными механизмами действия;
- Большинство пациентов с ВЗК в 1-й линии биологической терапии традиционно получают разные и-ФНО- α , причем часто при потере ответа на первый и-ФНО- α переключение происходит на другой препарат того же класса, что снижает эффективность и выживаемость препарата второй линии;
- Выживаемость ИНФ и АДА, по данным большинства исследований, сопоставима при БК, но при ЯК выживаемость ИНФ выше, чем у АДА и ГОЛ;
- и-ФНО- α имеют более низкую выживаемость, чем ВЕДО и УСТ: не более 2-х лет у половины пациентов ЯК и БК;
- В ряде случаев в качестве препарата 2-й линии назначают ВЕДО. Данные об эффективности и выживаемости ВЕДО во 2 линии терапии противоречивы;
- ВЕДО и ИНФ обладают более высокой выживаемостью, чем АДА в первой или второй линии у пациентов ВЗК;
- УСТ на сегодняшний день демонстрирует более высокую выживаемость по сравнению с ВЕДО во 2-й линии терапии после потери ответа на и-ФНО- α ;
- Большинство исследований по оценке выживаемости ГИБП не превышают одного года, лишь в нескольких исследованиях оценивается двух- и трехлетняя выживаемость, что недостаточно для реализации долгосрочных целей в соответствии со стратегией T2T;
- Только для УСТ пока есть долгосрочные (4 и 5 лет) данные по эффективности практически без потери ответа при ВЗК;
- Данные по выживаемости ТИС и новых препаратов класса ингибиторов интерлейкина 23 пока крайне ограничены;
- Учитывая, что вторичная потеря ответа может быть связана образованием антител к препарату, целесообразно уделять внимание лекарственному мониторингу, чтобы оптимизировать терапию.

По нашему мнению, указанные положения могут помочь практическому врачу выбрать первый и последующие ГИБП более оптимально.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные по сравнительной эффективности ГИБП и о влиянии последовательности их назначения на исходы заболевания ограничены. Пока нет достоверных аргументов в пользу того или иного препарата в первой линии терапии ВЗК. Тем не менее, некоторые отправные точки наметились. Каким образом исследование выживаемости ГИБП и других классов препаратов может помочь в лечении пациентов? Мы полагаем, что лучшее понимание возможностей того или иного препарата в первой линии, необходимости переключения на другой препарат и/или прекращения лечения у пациентов с ВЗК поможет в принятии обоснованных решений в терапии и оптимизации лечебных подходов, что может повлиять на прогноз и исход ВЗК.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Сбор и обработка материала: *Левитская А.В., Ломакина Е.Ю., Тебердиева М.В., Белоусова Е.А.*
Написание текста: *Левитская А.В., Белоусова Е.А.*
Редактирование: *Белоусова Е.А.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Collection and processing of data: *Anastasia V. Levitskaya, Ekaterina Yu. Lomakina, Mariana V. Teberdieva, Elena A. Belousova*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018;390(10114):2769–2778.
- Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet gastroenterology & hepatology*. 2020 Jan 1;5(1):17–30.
- Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1570–1583. doi: [10.1053/j.gastro.2020.12.031](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031) Epub 2021 Feb 19. PMID: 33359090.
- Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А., и соавт. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(1):10–44. doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44) / Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Belousova E.A., et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(1):10–44. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44)
- Hanzel J, Supovec E, Smrekar N, et al. SING (Slovenian National IBD Study Group), Drug survival of first-line biologics in inflammatory bowel disease: large single-centre experience from UR-CARE, *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023 Feb;17(1):i850–i851. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjac190.0850](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac190.0850)
- Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., и соавт. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колопроктология*.

Text writing: *Anastasia V. Levitskaya, Elena A. Belousova*
Editing: *Elena A. Belousova*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Левитская Анастасия Владимировна — аспирант кафедры гастроэнтерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; ORCID 0000-0003-3282-5093
Белоусова Елена Александровна — д.м.н., профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии ГБУЗ МО МОНИКИ, заведующая кафедрой гастроэнтерологии Факультета усовершенствования врачей, Президент Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника; SPIN-код: 6690–9839 AuthorID: 673790 SCOPUS ID 24278783200; ORCID 0000-0003-4523-337
Ломакина Екатерина Юрьевна — научный сотрудник кафедры гастроэнтерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; ORCID 0000-0002-7703-8328
Тебердиева Марьяна Вячеславовна — научный сотрудник кафедры гастроэнтерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; ORCID 0000-0001-9083-2617

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Anastasia V. Levitskaya — 0000-0003-3282-5093
Elena A. Belousova — 0000-0003-4523-337
Ekaterina Yu. Lomakina — 0000-0002-7703-8328
Mariana V. Teberdieva — 0000-0001-9083-2617

- 2023;22(3):10–49. doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49) / Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I., et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(3):10–49. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49)
- Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan 1;14(1):4–22.
- Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohn's and Colitis*. 2022 Jan;16(1):2–17.
- Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., и соавт. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Состояние проблемы (обзор). *Российский научно-обоснованный гастроэнтерологический журнал*. 2020;9(2):66–73 / Kniazev O.V., Shkurko T.V., Kagramanova A.V., et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease. State of the problem (review). *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(2):66–73. (in Russ.).
- Edward B, Harris A, Joe Z, Antoine S, James C, Joehl N, Derek G, Janet H, Julie C, Millie L, John H. P027. Factors Associated with Biologic Discontinuation in Patients with Inflammatory Bowel Disease in TARGET-IBD. *Am J Gastroenterol*. 2020 Dec 1;115(Suppl 1):S7. doi: [10.14309/01.ajg.0000722904.81509.45](https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000722904.81509.45) PMID: 33566501.
- Khan S, Rupniewska E, Neighbors M, et al. Real world evidence on adherence, persistence, switching and dose escalation with biologics in adult inflammatory bowel disease in the United States: a systematic review. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2019;44(4):495–507.
- Chen C, Hartzema AG, Xiao H, et al. Real-world pattern of biologic use in patients with inflammatory bowel disease: treatment persis-

- tence, switching, and importance of concurrent immunosuppressive therapy. *Inflammatory bowel diseases*. 2019;25(8):1417–1427.
13. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, et al. VARSITY Study Group. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381:1215–1226.
 14. Pouillon L, Baumann C, Rousseau H, et al. Treatment persistence of infliximab versus adalimumab in ulcerative colitis: a 16-year single-center experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:945–954. France.
 15. Macaluso FS, Ventimiglia M, Fries W, et al. Sicilian Network for Inflammatory Bowel Disease (SN-IBD). A propensity score weighted comparison of Vedolizumab, Adalimumab, and Golimumab in patients with ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*. 2020;52:1461–1466.
 16. Thorlund K, Druyts E, Mills EJ, et al. Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naïve to anti-TNF therapy: An indirect treatment comparison meta-analysis. *J Crohn's Colitis*. 2014;8:571–581.
 17. Kestens C, van Oijen MG, Mulder CL, et al. Dutch Initiative on Crohn and Colitis [ICC]. Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor- α agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:826–831.
 18. Narula N, Kainz S, Petritsch W, et al. The efficacy and safety of either infliximab or adalimumab in 362 patients with anti-TNF- α naïve Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:170–180.
 19. Macaluso FS, Fries W, Privitera AC, et al. Sicilian Network for Inflammatory Bowel Diseases [SN-IBD]. A propensity score-matched comparison of infliximab and adalimumab in tumour necrosis factor- α inhibitor-naïve and non-naïve patients with Crohn's disease: real-life data from the Sicilian Network for Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis*. 2019;13:209–217.
 20. Macaluso FS, Ventimiglia M, Fries W, et al. Sicilian Network for Inflammatory Bowel Disease (SN-IBD). A propensity score weighted comparison of vedolizumab and adalimumab in Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36:105–111.
 21. Bohm M, Xu R, Zhang Y, et al. VICTORY Collaboration. Comparative safety and effectiveness of vedolizumab to tumour necrosis factor antagonist therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52:669–681.
 22. Osterman MT, Haynes K, Delzell E, et al. Comparative effectiveness of infliximab and adalimumab for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:811–817.e3.
 23. Jung YS, Han M, Park S, et al. Biologic use patterns and predictors for non-persistence and switching of biologics in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide population-based study. *Digestive diseases and sciences*. 2020 May;65(5):1436–44.
 24. Lee YI, Park Y, Park SJ, et al. Comparison of long-term outcomes of infliximab versus adalimumab treatment in biologic-naïve patients with ulcerative colitis. *Gut Liver*. 2021;15:232–242.
 25. Bressler B, Yarur A, Kopylov U, et al. Clinical Effectiveness of First-Line Anti-TNF Therapies and Second-Line Anti-TNF Therapy Post-Vedolizumab Discontinuation in Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(8(Suppl.)). Poster P1091
 26. Huang1 Z, Ba Y, Kamble1 P, et al. Sequencing of anti-TNF agents and gut-selective anti-lymphocyte trafficking (GSALT) therapy in the treatment of Crohn's disease (CD). *J Crohn's Colitis*. 2021;15(Suppl 1):S302–3.P267
 27. Miller C, Kwok H, Harrow P, et al. Comparative effectiveness of a second-line biologic in patients with ulcerative colitis: vedolizumab followed by an anti-TNF versus anti-TNF followed by vedolizumab. *Frontline Gastroenterol*. 2022 Jan 7;13(5):392–401. doi: [10.1136/flgastro-2021-101906](https://doi.org/10.1136/flgastro-2021-101906) PMID: 36051959; PMCID: PMC9380760.
 28. Sands BE, Irving PM, Hoops T, et al. 775d Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in moderate-to-severe Crohn's disease: the SEAVUE study. *Gastroenterology*. 2021 Aug 1;161(2):e30–1.
 29. Kopylov U, Ben-Horin S, Zmora O, et al. Anti-tumor necrosis factor and postoperative complications in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Dec;18(12):2404–13. doi: [10.1002/ibd.22954](https://doi.org/10.1002/ibd.22954) Epub 2012 Mar 29. PMID: 22467533.
 30. Favale A, Onali S, Caprioli F, et al. Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). Comparative efficacy of vedolizumab and adalimumab in ulcerative colitis patients previously treated with infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:1805–1812.
 31. Rundquist S, Sachs MC, Eriksson C, et al. SWIBREG Study Group. Drug survival of anti-TNF agents compared with vedolizumab as a second-line biological treatment in inflammatory bowel disease: results from nationwide Swedish registers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Feb;53(4):471–483. doi: [10.1111/apt.16193](https://doi.org/10.1111/apt.16193) Epub 2020 Dec 19. PMID: 33340426; PMCID: PMC7898922. C. 471–477.
 32. Lirhus SS, Lie Høivik M, Moum B, et al. P191 Drug survival of biologics in Crohn's disease treatment in Norway. *Journal of Crohn's and Colitis*. March 2019;13(Suppl.1):S185–S186, doi: [10.1093/ecco-jcc/jjy222.315](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy222.315).
 33. Biemans VBC, van der Woude CJ, Dijkstra G, et al. Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Ustekinumab is associated with superior effectiveness outcomes compared to vedolizumab in Crohn's disease patients with prior failure to anti-TNF treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52:123–134.
 34. Alric H, Amiot A, Kirchgessner J, et al. The effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in 239 patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51:948–957.
 35. Townsend T, Razanskaite V, Dodd S, et al. Comparative effectiveness of ustekinumab or vedolizumab after one year in 130 patients with anti-TNF-refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52:1341–1352.
 36. Ko Y, Paramsothy S, Yau Y, et al. Superior treatment persistence with ustekinumab in Crohn's disease and vedolizumab in ulcerative colitis compared with anti-TNF biological agents: real world registry data from the Persistence Australian National IBD Cohort (PANIC) study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2021 Aug;54(3):292–301.
 37. Afif W, Arasaradnam RP, Abreu MT, et al. Efficacy and Safety of Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 4 Years: Final Results of the UNIFI Long-Term Maintenance Study. *Am J Gastroenterol*. 2024 May 1;119(5):910–921. doi: [10.14309/ajg.0000000000002621](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002621) Epub 2023 Dec 14. PMID: 38095692; PMCID: PMC11062601.
 38. Sandborn WJ, Rebuck R, Wang Y, et al. Five-Year Efficacy and Safety of Ustekinumab Treatment in Crohn's Disease: The IM-UNITI Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar;20(3):578–590.e4. doi: [10.1016/j.cgh.2021.02.025](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.02.025) Epub 2021 Feb 19. PMID: 33618023; PMCID: PMC8374005.
 39. Matsuoka K, et al. Presented at ECCO, Stockholm, Sweden, 21st–24th February 2024. P1187. Presented at ECCO, Stockholm, Sweden, 21st–24th February 2024. P1187.
 40. Krugliak Cleveland N, Ghosh S, Chastek B, et al. Real-World Persistence of Successive Biologics in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Findings From ROTARY. *Inflamm Bowel Dis*. 2024;30(10):1776–1787. doi: [10.1093/ibd/izad245](https://doi.org/10.1093/ibd/izad245)
 41. Caron B, Habert A, Bonsack O, et al. Difficult-to-treat inflammatory bowel disease: effectiveness and safety of 4th and 5th lines of treatment. *United European Gastroenterol J*. 2024;12(5):605–13. doi: [10.1002/ueg2.12547](https://doi.org/10.1002/ueg2.12547)
 42. Gil-Candel M, Gascón-Cánovas JJ, Urbieto-Sanz E, et al. Comparison of drug survival between infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease. *Int J Clin Pharm*. 2020 Apr;42(2):500–507. doi: [10.1007/s11096-020-00978-6](https://doi.org/10.1007/s11096-020-00978-6) Epub 2020 Jan 31. PMID: 32006141.
 43. Wang C, Tolaymat M, Cross R. The Impact of Intermediate Antidrug Antibodies to Infliximab and Adalimumab on Clinical Outcomes in Patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. *EMJ*. 2022;7[1]:84–93. doi: [10.33590/emj/21-00194](https://doi.org/10.33590/emj/21-00194)