

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

**Šiuolaikinis uždegiminių žarnų ligų gydymas. Indikacijos, kontraindikacijos
biologinei terapijai, jos sukeltos komplikacijos**

**Modern Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. Biological Therapy
Indications, Contraindications, Complications**

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Ieva Dūdonytė** VI kursas, 3 gr.

Katedra / Klinika, kurioje ruošiamas ir ginamas darbas **Gastroenterologijos,
nefrourologijos ir chirurgijos klinika**

Darbo vadovas

Dr. Ilona Savlan

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

prof. (HP) dr. Kęstutis Strupas

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2024-05-10

Studento elektroninio pašto [adresas: ieva.dudonyte@mf.stud.vu.lt](mailto:ieva.dudonyte@mf.stud.vu.lt)

TURINYS

1.	SANTRUMPOS	3
2.	SANTRAUKA	4
3.	SUMMARY	5
4.	ĮVADAS	6
5.	LITERATŪROS APŽVALGA	8
6.	REZULTATAI	8
6.1.	BIOLOGINĖS TERAPIJOS APIBŪDINIMAS	8
6.2.	BIOLOGINĖS TERAPIJOS INDIKACIJOS	9
6.2.1.	<i>Refrakterinės eigos uždegiminė žarnų liga</i>	<i>9</i>
6.2.2.	<i>Vidutinio sunkumo ir sunki uždegiminė žarnų liga</i>	<i>10</i>
6.2.3.	<i>Fistulizuojanti perianalinė Krono ligos forma</i>	<i>10</i>
6.2.4.	<i>Remisijos palaikymas</i>	<i>10</i>
6.2.5.	<i>Rizikos pacientai, turintys blogos prognozės faktorius</i>	<i>10</i>
6.3.	BIOLOGINĖS TERAPIJOS KONTRAINDIKACIJOS	11
6.3.1.	<i>Kardiologinės kontraindikacijos</i>	<i>11</i>
6.3.2.	<i>Infekcijos</i>	<i>11</i>
6.3.2.1.	<i>Tuberkuliozė</i>	<i>12</i>
6.3.2.2.	<i>Hepatitai B ir C</i>	<i>12</i>
6.3.2.3.	<i>Žmogaus imunodeficitu virusas</i>	<i>13</i>
6.3.3.	<i>Vėžiniai susirgimai</i>	<i>14</i>
6.3.4.	<i>Neurologiniai susirgimai</i>	<i>14</i>
6.3.5.	<i>Padidėjęs jautrumas biologiniams vaistams</i>	<i>14</i>
6.3.6.	<i>Nėštumas</i>	<i>14</i>
6.3.7.	<i>Vakcinacija gyvomis vakcinomis</i>	<i>15</i>
6.4.	BIOLOGINĖS TERAPIJOS KOMPLIKACIJOS	15
6.4.1.	<i>Reakcijos, susijusios su infuzija</i>	<i>15</i>
6.4.2.	<i>Vėžiniai susirgimai</i>	<i>15</i>
6.4.3.	<i>Infekcijos</i>	<i>16</i>
6.4.4.	<i>Autoimuniniai susirgimai</i>	<i>16</i>
6.4.5.	<i>Neurologiniai sutrikimai</i>	<i>16</i>
6.4.6.	<i>Dermatologiniai sutrikimai</i>	<i>17</i>
6.4.7.	<i>Kepenų pažeidimai</i>	<i>17</i>
6.4.8.	<i>Imunogeniškumas</i>	<i>17</i>
7.	IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS	18
8.	LITERATŪROS SĄRAŠAS	19

1. SANTRUMPOS

UŽL – uždegiminės žarnų ligos
KL – Krono liga
OK – Opinis kolitas
HgB – hemoglobinas
ENG – eritrocitų nusėdimo greitis
CRB – C-reaktyvinis baltymas
KMI – kūno masės indeksas
KLAI – Krono ligos aktyvumo indeksas
TNF-alfa – tumoro nekrozės faktorius alfa
JAK – Janus kinazės
IL – interleukinas
Sav. – savaitė
k/d – kartus per dieną
IV – intraveniškai
NYHA – Niujorko širdies asociacija
TBC – tuberkuliozė
IGRA – interferono- γ išskyrimo mėginys
HBV – hepatito B virusas
HCV – hepatito C virusas
ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas
ECCO – Europos Krono ligos ir opinio kolito organizacija
ANA – antinukleariniai antikūnai
PDL – progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija
JCV – John Cunningham virusas

2. SANTRAUKA

Darbo tikslas: atlikti literatūros šaltinių atranką ir aptarti mokslinėje literatūroje dažniausiai minimas uždegiminių žarnų ligų biologinės terapijos indikacijas, kontraindikacijas bei komplikacijas.

Literatūros apžvalga: nuo 2024 01 16 iki 2024 03 20 buvo atlikta mokslinių publikacijų atranka iš Pubmed, Cochrane, Ovid, Lietuvos respublikos įstatymų duomenų bazių. Šaltinių paieška buvo vykdoma lietuvių ir anglų kalbomis, naudojant raktažodžius: „biological therapy“ (liet. biologinė terapija), „inflammatory bowel disease“ (liet. uždegiminė žarnų liga), „indications“ (liet. indikacijos), „contraindications“ (liet. kontraindikacijos), „side effects“ (liet. nepageidaujami reiškiniai), „adverse effect“ (liet. nepageidaujamas poveikis). Į apžvalgą buvo įtraukta 60 straipsnių, kurie atitiko iškeltus reikalavimus bei analizuojamą temą.

Rezultatai ir išvados: literatūroje dažniausiai aptariamos biologinės terapijos indikacijos: refrakterinės eigos uždegiminė žarnų liga; vidutinio sunkumo ir sunki uždegiminių žarnų liga; turintiems rizikos faktorių, kurie blogina ligos prognozę; siekiant pacientą kuo ilgiau išlaikyti remisijoje; fistulizuojančios perianalinės Krono ligos formos gydymui, derinant gydymą su fistulės drenažu. Kontraindikacijos: pacientui diagnozuotas vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas; stebimos infekcijos, iš kurių svarbiausios: tuberkuliozė, hepatitai B ir C, nekontroliuojama žmogaus imunodeficito infekcija; vėžiniai susirgimai; neurologiniai susirgimai; stebimas padidėjęs jautrumas biologiniams vaistams; vakcinacija gyvomis vakcinomis. Papildomo atsargumo priemonių reikėtų imtis, jei pacientė laukiasi bei jos nėštumas perkopęs į III trimestrą. Komplikacijos: reakcijos, susijusios su skiriama biologinių vaistų infuzija; vėžiniai susirgimai; dėl imunosupresinio poveikio atsiradusios (ar reaktyvavusios) infekcijos; autoimuniniai susirgimai; neurologiniai susirgimai; dermatologiniai sutrikimai; kepenų pažaidos; atsirandantis imunogeniškas, nukreiptas prieš biologinius vaistus. Duomenys apie naujuosius biologinės terapijos vaistus (ustekinumabą, vedolizumabą) riboti, todėl rekomenduojama skirti daugiau dėmesio jų tyrimams.

Raktažodžiai: biologinė terapija; uždegiminės žarnų ligos; indikacijos; kontraindikacijos; komplikacijos.

3. SUMMARY

Aim: to review the literature and discuss the indications, contraindications and complications of biological therapy for inflammatory bowel diseases that are commonly reported in the scientific literature.

Review of the literature: The selection for scientific publications was made from 2024 01 16 to 2024 03 20. Scientific publications were selected from Pubmed, Cochrane, Ovid and Lithuanian law databases. The databases were searched in Lithuanian and English using keywords: „biological therapy“, „inflammatory bowel disease“, „indications“, „contraindications“, „side effects“, „adverse effect“. The review includes 60 articles that met requirements and were relevant to the topic.

Results and conclusions: the indications for biologic therapy most frequently discussed in the literature are: refractory inflammatory bowel disease; moderate-to-severe cases; those with risk factors that worsen the prognosis; to keep the patient in remission for as long as possible; fistulising perianal Crohn’s disease combined with fistula drainage. Contraindications: diagnosis of moderate to severe heart failure; active or latent infections, the most important of which are tuberculosis, hepatitis B and C, uncontrolled human immunodeficiency virus; history of cancer; history of neurological disease; history of hypersensitivity to biologics; history of recent vaccination with live vaccines. Additional precautions should be taken if the patient is pregnant and her pregnancy has entered the third trimester. Complications: reactions related to the infusion; cancer; infections due to immunosuppression; autoimmune disorders; neurological disorders; dermatological disorders; liver damage; immunogenicity against biologics. Knowledge of the new biologic drugs (ustekinumab, vedolizumab) is limited, so it is recommended that more attention be paid to their research.

Keywords: biological therapy; inflammatory bowel diseases; indications; contraindications; complications.

4. ĮVADAS

Uždegiminės žarnų ligos (UŽL) – tai virškinamojo trakto ligos, kurioms būdingi lėtiniai pasikartojantys recidyvai ir remisijos (1). Nors UŽL etiopatogeneze iki galo nežinoma, manytina, kad ligos pasireiškimui įtakos turintys veiksniai yra ir asmens genetinė predispozicija, ir aplinkos faktoriai, tokie kaip antibiotikų vartojimas, mitybos pokyčiai, mažėjantis infekcijų ir parazitų poveikis (2, 3). Prie rizikos faktorių taip pat priskiriamos operacijos, tokios kaip apendektomija ir tonzilektomija (4).

UŽL priskiriama Krono liga (KL) bei opinis kolitas (OK), kurie turi panašius simptomus – pacientai skundžiasi pilvo skausmu, kūno svorio kritimu, viduriavimu bei kraujavimu iš tiesiosios žarnos. Diferencinei diagnostikai tarp šių dviejų ligų taip pat aktualūs ir jų skirtumai: Krono ligai būdingi burnos, stemplės, skrandžio, išangės, klubinės bei dalies storosios žarnos pažeidimai, stebimos fistulės, paveikiami visi žarnų sienelės sluoksniai. Tuo tarpu opiniam kolitui dažniau būdingas kraujas išmatose bei gaubtinės ir tiesiosios žarnų pažeidimai, o uždegimas stebimas tik vidinėje žarnos sienelėje (2). Pagal paciento patiriamus simptomus, tyrimų metu aptiktus radinius, ligos formos skirstomos į lengvą, vidutinio sunkumo ir sunkią. Šių formų ir simptomų apibendrinimas pateikiamas 1 lentelėje.

1 lentelė. UŽL ligų klasifikacijos pagal simptomus kriterijai (5–7).

	Opinis kolitas (5, 7)	Krono liga (6)
Lengva ligos forma	Nėra sisteminės ligos požymių, tuštinimasis <4 k. per parą, su ar be kraujo priemaišų, ENG – norma.	Nėra sisteminės ligos požymių, svorio kritimas <10 %, CRB <10 mg/l, KLAI – nuo 150 iki 220 balų.
Vidutinio sunkumo ligos forma	Stebimi minimalūs sisteminės ligos simptomai bei paciento tuštinimasis 4-6 kartus per parą.	Dalinis žarnų nepraeinamumas, vėmimas, uždegiminis darinys pilve, svorio netekimas daugiau nei 10 %, CRB >10 mg/l, KLAI – nuo 221 iki 450 balų.
Sunki ligos forma	Tuštinimasis 6 ar daugiau kartų per parą su kraujo priemaiša, karščiavimas >37,5 °C, HgB <105 g/l, ENG	CRB >30 mg/l, pūlinys pilve ar dubens srityje, perianalinės fistulės šalia išangės, žarnų nepraeinamumas, svorio

	<30 mm/val., dehidracija, pilvo skausmai, tachikardija, pulso dažnis >90 kartų/min., blyški oda ir gleivinės, ekstraintestiniai pažeidimai.	kritimas (KMI <18), KLAI – 450 ir daugiau, intensyvūs ligos simptomai skiriant net intensyvų gydymą.
--	---	--

HgB – hemoglobinas; ENG – eritrocitų nusėdimo greitis; CRB – C-reaktyvinis baltymas; KMI – kūno masės indeksas; KLAI – Krono ligos aktyvumo indeksas.

Pastebėtina koreliacija tarp pasaulio šalių modernizacijos, gyvenimo sąlygų gerėjimo ir UŽL sergamumo. Sergamumas KL Danijoje padidėjo nuo 5,2/100,000 gyventojų (1980 metais) iki 9,1/100,000 gyventojų (2013 metais), o OK tuo pačiu laikotarpiu – nuo 10,7 iki 18,6/100,000 gyventojų. Pastarąjį dešimtmetį taip pat stebimas vis didėjantis naujai diagnozuojamų UŽL atvejų skaičius Rytų Europoje, kuris susilygino su skaičiais, stebimais Vakarų Europoje. Vengrijoje fiksuotas sergamumas KL 8,9/100,000 gyventojų, o OK – 11,9/100,000 gyventojų (8). Atkreiptinas dėmesys ir į vis ankstyvesnį ligos simptomų pasireišimą –1999–2010 metais Kanadoje atliktas tyrimas rodo, kad jaunesnių nei 18 metų asmenų sergamumas padidėjo 50 % (9).

Pacientai, sergantys UŽL, dažnai skundžiasi ne tik tiesiogiai su liga susijusiais simptomais, bet ir tiesioginiu poveikiu jų gyvenimo kokybei, kuris stebimas net jiems būnant remisijoje. Tyrimai rodo, kad pacientai negali laisvai užsiimti fizine veikla, yra priversti nuolat jaudintis dėl galimų su liga susijusių komplikacijų, o įtampa daro įtaką ir sergančiųjų psichinei sveikatai – gali sukelti tokius susirgimus kaip nerimo sutrikimas ar depresija (10).

Prasta gyvenimo kokybė ir vis didėjantis sergamumas UŽL reikalauja adekvataus ir efektyvaus gydymo, kad pacientai būtų darbingi ir galėtų kuo ilgiau išlikti remisijoje. Esant vidutiniams ir sunkiems ligos atvejams, kai nepadeda tradicinis gydymas mesalazinu, imunomodulatoriais, antibiotikais ar steroidais, pacientams rekomenduojama biologinė terapija, kuri, manytina, atitolina operacijos būtinybę (11).

Prieš skiriant biologinę terapiją svarbu aiškiai žinoti jos naudos ir rizikos santykį pacientui, todėl šio baigiamojo darbo tikslas – apibendrinti dažniausiai mokslinėje literatūroje aptariamą biologinės terapijos, kaip UŽL gydymo metodo, indikacijas, kontraindikacijas bei komplikacijas.

5. LITERATŪROS APŽVALGA

Mokslinių publikacijų paieška buvo atlikta naudojantis Pubmed, Cochrane, Ovid duomenų bazėmis, Lietuvos Respublikos įstatymais. Literatūros atranka buvo atlikta nuo 2024 01 16 iki 2024 03 20. Straipsnių paieškos kriterijai: straipsniai parašyti ne vėliau kaip 2000-aisiais metais (biologinė terapija UŽL gydymui plačiausiai pradėta naudoti po šių metų); pateiktas visas straipsnis; straipsniai parašyti lietuvių ir anglų kalbomis. Daugiausia dėmesio buvo skirta naujausiems, per pastaruosius penkerius metus parašytiems straipsniams bei naujausios redakcijos Lietuvos Respublikos įstatymams. Paieška buvo atlikta su raktažodžiais bei jų deriniais, parašytais lietuvių ir anglų kalbomis: „biological therapy“ (liet. biologinė terapija), „inflammatory bowel disease“ (liet. uždegiminė žarnų liga), „indications“ (liet. indikacijos), „contraindications“ (liet. kontraindikacijos), „side effects“ (liet. nepageidaujami reiškiniai), „adverse effect“ (liet. nepageidaujamas poveikis). Literatūros apžvalgai iš viso buvo atrinkta 60 straipsnių, kurie atitiko išsikeltus reikalavimus bei nagrinėjamą temą.

6. REZULTATAI

6.1. Biologinės terapijos apibūdinimas

Biologinė terapija – tai gydymo metodas, kurio metu naudojami vaistai, pagaminti iš gyvo organizmo (ar jų produktų) ir yra nukreipti į specifinius su uždegiminės ligos patogenezė susijusius taikinius. Vienu sėkmingiausių biologinių vaistų laikomi monokloniniai antikūnai, kurie išsiskiria savo galimybe atpažinti vieną konkretų antigeną. Taip pat pažymima, kad jie yra identiški savo taikiniui tiek fizikinėmis, tiek cheminėmis savybėmis (12).

Europoje ir Jungtinėse Amerikos Valstijose biologinė terapija UŽL gydymui buvo pradėta naudoti praėjusio amžiaus pabaigoje pasirodžius tumor nekrozės faktoriaus alfa (TNF-alfa) inhibitoriams (13). Pirmasis KL gydymui 1998 metais buvo patvirtintas infliksimabas, po kurio sekė adalimumabo patvirtinimas (14). Biologiniai vaistai, kuriuos šiuo metu galima skirti UŽL gydymui, skiriasi taikiniai bei farmakologinėmis savybėmis, todėl buvo palyginti tarpusavyje (2 lentelė). Šie vaistai taip pat buvo palyginti ir su mažos molekulės Janus kinazės (JAK) inhibitoriu tofacitinibu, kuris 2018 metais buvo patvirtintas OK gydymui (15).

2 lentelė. UŽL gydymui naudojami biologiniai ir mažos molekulinės vaistai (13, 14, 16–18).

	Infliksimabas	Adalimumabas	Golimumabas	Certolizumabas	Vedolizumabas	Ustekinumabas	Tofacitinibas
Taikiniai (13, 16)	TNF- alfa	TNF- alfa	TNF- alfa	TNF- alfa	Alfa-4- beta-7 integrinas	IL- 12/23	JAK1, JAK2, JAK3
Dozė bei skyrimo būdas (14, 17)	5–10 mg/kg 4–8 sav., IV, 120 mg, kas antrą sav., po oda	40 mg– 160 mg kas antrą sav. – kas sav., po oda	50 mg– 100 mg kas antrą sav. – kas sav., po oda	200 mg– 400 mg, 2– 4 sav., po oda	300 mg, 4–8 sav., IV; 108 mg, kas antrą sav., po oda	6 mg/kg, IV; 90 mg, 8– 12 sav., po oda	10 mg 2 k/d įvadiniam gydymui 8–16 sav., 5 mg 2 k/d palaikomajam, per burną
Pusinės eliminacijos periodas (14, 16)	8–10 dienes (1,5 sav.)	14 +/- 4 dienes (1,5 sav.) (2 sav.)	9 +/- 3 dienes (1,5 sav.)	14 dieuų (2 sav.)	15–22 dienes (2,5 sav.)	15–32 dienes (3 sav.)	3 valandos
UŽL indikacijos (13, 16, 18)	KL, OK	KL, OK	OK	KL	KL, OK	KL	OK

TNF – tumoro nekrozės faktorius; IL – interleukinas; JAK – Janus kinazės, sav. – savaitė; k/d – kartus per dieną, IV – intraveniškai; KL – Krono liga; OK – opinis kolitas.

6.2. Biologinės terapijos indikacijos

6.2.1. Refrakterinės eigos uždegiminė žarnų liga

Biologinę terapiją UŽL gydymui rekomenduojama pradėti, kai pacientui yra diagnozuojama vidutinio sunkumo ar sunki ligos forma, nepasiteisinus gydymui tiopurinais, priešuždegiminiu

poveikiu pasižyminčiais 5-aminosalicilatais bei kortikosteroidais, nustačius gydymo netoleravimą ar paciento būklės blogėjimą gydymo fone per 3 mėnesius ar net anksčiau (6, 19–21).

6.2.2. Vidutinio sunkumo ir sunki uždegiminė žarnų liga

Kaip jau minėta anksčiau, tiek OK, tiek KL yra heterogeniškos ligos, todėl kiekvienam pacientui gali pasireikšti skirtingai, o simptomų sunkumas gali varijuoti nuo lengvo (ar visai besimptomės ligos eigos) iki sunkaus (22). Todėl ligos sunkumui nustatyti yra rekomenduojama stebėti paciento patiriamus simptomus, laboratorinių tyrimų rezultatus, histologijos, endoskopijos bei instrumentinių tyrimų metu aptiktus radinius (23). Vidutinio sunkumo ir sunkių UŽL simptomai pateikiami 1 lentelėje. Taip pat yra sukurta ir skaičiuoklių, pvz.: Truelove-Witts ir Mayo, kurių naudojimas teikia galimybę medicinos personalui lengviau įvertinti ligos sunkumo laipsnį (21, 23).

6.2.3. Fistulizuojanti perianalinė Krono ligos forma

Kai pacientui stebima fistulizuojanti KL forma, rekomenduojama pradėti biologinę terapiją kartu su fistulės drenažu. Atliekant stebėseną yra nustatyta, jog nepaisant adekvataus antibiotikų poveikio, pacientams dažnai pasikartoja recidyvai (24). Stebėta, kad pacientų, gydytų adalimumabu, fistulės užgijo per vienerius metus (25).

6.2.4. Remisijos palaikymas

Šiuo metu pagrindiniai UŽL gydymo tikslai yra paciento žarnyno gleivinės gijimas, klinikinės remisijos sukėlimas bei jos palaikymas be steroidų pagalbos (26). Tęsti biologinę terapiją rekomenduojama tiems, kuriems jau pavyko pasiekti ligos remisiją naudojant biologinius vaistus. Jei klinikinė remisija buvo pasiekta su TNF-alfa medikamentais, remisijai išlaikyti jie turėtų būti skiriami ir toliau (19, 20). Taip pat atkreiptinas dėmesys, kad biologinė terapija gali sumažinti KL recidyvo riziką po atliktos gydomosios operacijos – infliksimabo skyrimas praėjus 4 savaitėms po operacijos bei palaikomosios dozės skyrimas vieneriems metams gali pooperacinį endoskopinį recidyvą sumažinti nuo 85 % iki 9 % (25).

6.2.5. Rizikos pacientai, turintys blogos prognozės faktorius

Įrodyta, kad ankstyvas gydymas biologiniais vaistais yra veiksmingesnis nei gydymas steroidais ar priešuždegiminiais vaistais, kai pacientai pasižymi rizikos faktoriais, nes liga yra gydoma, kol ji yra aktyvi bei dar nėra išsivysčiusios komplikacijos, dėl kurių pacientui galėtų prireikti chirurginio gydymo, dažnesnių hospitalizacijų. OK atveju ankstyvas uždegimo gydymas ne tik atitolina jau minėtų komplikacijų atsiradimą, bet ir sumažina storosios žarnos vėžio išsivystymo riziką (21).

Rizikos faktoriams priskiriami pacientai, kuriems KL diagnozuota jauname amžiuje (<30 metų), išplitęs žarnyno pažeidimas, stebimi gilūs išopėjimai, anamnezėje yra chirurginis gydymas, striktūras sudaranti ar penetruojanti ligos forma, daugiau nei 5 kg svorio netekimas, rūkymas (21, 27). OK atveju rizikos faktoriams priskiriamas jaunas ligos pasireiškimo amžius (<40 metų), išplitęs kolitas, gilios opos, padidėjęs CRB ir ENG, steroidais gydoma ligos forma, anamnezėje hospitalizacija, *Clostridium difficile* infekcija ir citomegalo viruso sukeltos infekcijos (21).

6.3. Biologinės terapijos kontraindikacijos

6.3.1. Kardiologinės kontraindikacijos

Biologinė terapija yra kontraindikuotina asmenims, kuriems yra diagnozuotos kardiologinės ligos, sietinos su širdies funkcijos sutrikimu – dekompensuotas širdies nepakankamumas, stabili sistolinė disfunkcija ar stabilus širdies nepakankamumas su išlikusia išstūmimo frakcija. Širdies nepakankamumas yra sietinas su uždegimu – pacientams tyrimuose randamas pakilęs TNF-alfa kiekis, o terapija, kuriai naudojami TNF-alfa inhibitoriai, tik pagilina širdies pažeidimą (28).

Remiantis įvardytomis priežastimis galima teigti, kad prieš pradėdant pacientams taikyti biologinę terapiją TNF-alfa inhibitoriais, rekomenduojama pasitarti su jį gydančiu kardiologu, iširti jo širdies nepakankamumo laipsnį pagal Niujorko širdies asociacijos (NYHA) sunkumo klases ir, aptikus NYHA III ar IV klasės simptomus, gydymo biologiniais vaistais neskirti. Taip pat reikėtų skirti papildomą dėmesį vyresnio amžiaus pacientams, galintiems turėti širdies ir kraujagyslių ligų, kurių simptomai neišreikšti (28).

6.3.2. Infekcijos

Kadangi biologiniai vaistai paveikia paciento imuninę atsaką, susilpnėja jo apsigynimas nuo įvairių virusinių, grybelinių ar kitų infekcijų (29). Prieš pradėdamas skirti biologinę terapiją, medicinos personalas pacientui turi atlikti sveikatos tyrimus, kurie padėtų aptikti organizme esančius infekcinės ligos sukėlėjus ir, esant teigiamiems rezultatams, jie neturėtų gauti biologinės terapijos iki tol, kol latentinė ar oportunistinė infekcija bus suvaldyta, nes dėl jau minėto imunomoduliacinio poveikio kyla rizika atsirasti sunkioms, su gydymu susijusioms, komplikacijoms (24, 29). Taip pat papildomas dėmesys turėtų būti skiriamas asmenims, turintiems rizikos faktorių susirgti infekcinėmis ligomis: turintiems gretutinių susirgimų, tokių kaip inkstų ar kepenų nepakankamumas, cukrinis diabetas; vyresnis amžius; įgimtas imunodeficitas; nepakankama mityba; kelionės į endemines šalis; didelės rizikos lytinis aktyvumas; piktnaudžiavimas narkotinėmis medžiagomis; kontaktas su tuberkulioze sergančiais žmonėmis; kraujo perpylimas (30, 31).

6.3.2.1. Tuberkuliozė

Viena iš infekcijų, kurių diagnostika prieš skiriant biologinę terapiją atliekama, yra tuberkuliozė (TBC), kurią sukelia *Mycobacterium tuberculosis* bakterija. Įrodyta, kad gydymas TNF-alfa inhibitoriais organizme sumažina kiekį CD8+ T ląstelių, kurios atsakingos už antimikrobinį aktyvumą prieš tuberkuliozės sukėlėją, todėl atlikti tiek latentinės, tiek aktyvios TBC patikrą rekomenduojama iki planuojamos biologinės terapijos pradžios (27, 29). Kita vertus, taip pat pastebėta, kad TBC reaktyvacijos rizika galimai yra mažesnė naudojant naujesnius biologinius vaistus (pvz.: vedolizumabą, ustekinumabą) – nors tokių duomenų kiekis šiai dienai išlieka ribotas (26, 29, 31).

Diagnozuojant tiek aktyvią, tiek latentinę TBC, svarbu atlikti paciento fizinę apžiūrą, išklausti patiriamus simptomus, epidemiologinius rizikos veiksnius, atlikti dviejų kryptių krūtinės ląstos rentgenogramą ir įodinį tuberkulino mėginį ar interferono- γ išskyrimo mėginius (IGRA) (31). Verta paminėti, kad tuberkulino testas gali parodyti ir klaidingus rezultatus – jei prieš tyrimą pacientas buvo gydomas imunosupresiniais vaistais, testas gali parodyti klaidingai neigiamą rezultatą, o klaidingai teigiamą rezultatą parodys, jei prieš tyrimą pacientui buvo atlikta vakcinacija nuo TBC (32).

Jei pacientas patiria TBC būdingus simptomus ir krūtinės ląstos rentgenogramoje stebimi tipiški TBC sukelti pokyčiai, tada įtariama aktyvi TBC forma, kuriai diagnozuoti yra mikrobiologiškai tiriami biologiniai ėminiai, paimti iš kvėpavimo takų, bei krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija. Jei įtariama TBC yra ne plaučiuose, tada atliekama atitinkamo organo ar sistemos diagnostika (33). Diagnozavus aktyvią TBC, UŽL gydymas biologiniais vaistais turėtų būti atidedamas bent 2 mėnesiams po pradėto TBC gydymo (31).

Latentinė TBC įtariama, jei: 1) pacientas neturi klinikinių ir radiologinių tuberkuliozės požymių, bet aptinkamas teigiamas tuberkulino ar IGRA tyrimas; 2) jei yra duomenų apie netinkamai gydytą TBC praeityje, nors aptinkami neigiami tuberkulino ir IGRA tyrimai; 3) jei radiologiniame tyrime matomi požymiai, kurie leidžia įtarti buvusią ir negydytą TBC; 4) jei yra duomenų apie kontaktą su įtariamu ar patvirtintu, bet negydytu TBC sergančiu asmeniu. Patvirtinus latentinės TBC diagnozę, biologinę terapiją galima skirti tik praėjus bent 1 mėnesiui po TBC gydymo pradžios (31).

6.3.2.2. Hepatitai B ir C

Hepatitis B – infekcija, kurią sukelia hepatito B virusas (HBV), su ja yra susidūrę apie 3 milijardai pasaulio gyventojų bei 350 milijonų yra lėtiniai ligos nešiotojai (34). Tam, kad būtų išvengta mirtinų HBV reaktyvacijos pasekmių, visiems pacientams, kuriems diagnozuota UŽL, prieš skiriant biologinę terapiją turėtų būti atlikta vakcinacija, jog būtų pasiektas antikūnų anti-HBs IgG >10 IU/L

bei atlikti HBV žymenų tyrimai (27, 31, 34). Visiems UŽL sergantiems pacientams turėtų būti patikrinti HbsAg, anti-HBs, anti-HBc, o jei aptikti teigiami HbsAg ir anti-HBc, turėtų toliau būti tiriama dėl HBeAg, anti-HBe ir HBV DNR (35).

Sergantiems lėtine hepatito B infekcija (HBsAg teigiamas) biologinė terapija neturėtų būti skiriama neatlikus antivirusinio gydymo – likus bent 2 savaitėms iki imunosupresinio gydymo pradžios turėtų būti skiriama chemoprofilaktika tenofoviru arba entekaviru. Pasiėkus UŽL remisiją, nutraukus biologinių vaistų skyrimą, profilaktiką rekomenduojama tęsti dar bent 12 mėnesių (31, 34, 36). Kol skiriama antivirusinė profilaktika, kepenų funkcijos tyrimai ir HBV DNR turi būti tikrinami 3-6 mėnesius, o nutraukus antivirusinį gydymą – bent 12 mėnesių (31).

Latentinio hepatito B atveju (aptinkamas teigiamas anti-HBc, tačiau neigiamas HBsAg) rekomenduojama papildomai iširti HBV DNR. Jei pastarasis teigiamas – pacientas gydomas kaip aktyvus hepatito B atvejis. Tačiau jei HBV DNR nėra aptinkama, pacientas turėtų gauti antivirusinę profilaktiką – antivirusiniai vaistai turėtų būti tęsiami bent 6 mėnesius po imunomoduliatorių vartojimo nutraukimo (36). Alternatyva antivirusinei profilaktikai taip pat yra priimtinas sprendimas – remiantis Europos Krono ligos ir opinio kolito organizacijos (angl. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)) gairėmis, rekomenduojamas paciento stebėjimas, kurio metu stebimi HBsAg, anti-HBs antikūnai kas 1-3 mėnesius visos imunosupresijos metu bei bent 6 mėnesius po jos nutraukimo. Profilaktinis antivirusinis gydymas pradamas, kai atsiranda HBsAg serokonversija, nustatomas teigiamas HBV DNR ar pats pacientas pageidauja gauti profilaktiką (31, 36).

Hepatitis C – hepatito C viruso (HCV) sukeliama liga, kuria pasaulyje serga 177,5 milijono asmenų. Dėl imunosupresinio gydymo pacientai yra didesnėje rizikos grupėje patirti kepenų funkcijos sutrikimus, todėl visiems UŽL turintiems pacientams rekomenduojama atlikti IgG anti-HCV antikūnų tyrimą. Jei jie aptinkami, turėtų būti tikrinamas tokių pacientų HCV RNR titras, kuris gali patvirtinti HCV infekciją (37). Patvirtinus ją, rekomenduojama pradėti infekcijos gydymą ir, jei įmanoma, antivirusinius vaistus pradėti skirti dar prieš imunosupresinį gydymą. Jei visgi biologinės terapijos atidėti neįmanoma dėl paciento būklės, abu gydymus galima skirti kartu, tačiau būtina sekti kepenų funkcijos tyrimus (37). Vis dėlto dalis mokslininkų nerekomenduoja vienu metu skirti šių gydymų, kadangi pacientui gali pasireikšti didesnis vaistų toksiškumas bei sumažėti veiksmingumas (27, 37).

6.3.2.3. Žmogaus imunodeficito virusas

Pacientams, sergantiems žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV), biologiniai vaistai, tokie kaip TNF-alfa inhibitoriai, didina viruso replikaciją (27, 31). Todėl asmenims, sergantiems nekontroliuota

ŽIV infekcija, biologinės terapijos skyrimas yra kontraindikuotinas (24, 38). Kita vertus, pagal naujausias ECCO sudarytas gydymo gaires, UŽL ir ŽIV sergantys asmenys, turintys stabilų CD4 ląstelių kiekį, kuris didesnis nei 200 ląstelių/ μ L, ir tik mažas ŽIV viruso koncentracijas kraujo tyrimuose, neturi padidintos rizikos susirgti oportunistinėmis infekcijomis, todėl jiems nėra kontraindikuotina skirti biologinių vaistų, tačiau reikėtų atidžiai juos stebėti (31, 39, 40).

6.3.3. Vėžiniai susirgimai

Asmenims, sergantiems (ar sirgusiems) limfoma, melanoma ar kitų rūšių vėžiais, kontraindikuotina skirti TNF-alfa inhibitorių (29, 41, 42). Visais atvejais, kai sergama tiek UŽL, tiek vėžiu, pacientui turėtų būti nutrauktas gydymas TNF-alfa inhibitoriais bent iki tol, kol naviko gydymas yra baigtas. Pabaigus vėžio gydymą, rekomenduojama imunosupresinio gydymo neskirti bent 2 metus. Jei stebima didelė rizika vėžiui atsinaujinti, rekomenduojama biologinės terapijos neskirti bent 5 metus po skirto naviko gydymo (42, 43).

6.3.4. Neurologiniai susirgimai

Anti-TNF inhibitoriai siejami su neurologinių komplikacijų, tokių kaip išsėtinė sklerozė, demielinizuojantys sutrikimai, traukuliai, optinis neuritas, atsiradimu ir paūmėjimu, nes, kaip manoma, TNF-alfa inhibitoriai sutrikdo TNF-alfa imunoreguliuojamąją funkciją, taip daugėja autoreaktyviųjų T ląstelių, stiprėja jų poveikis mielinui ir taip sukeliamas autoimuninis audinių naikinimas (28, 29, 44). Todėl yra rekomenduojama kruopščiai surinkti paciento šeiminei anamnezę apie giminėje turėtus neurologinius sutrikimus, tokius kaip išsėtinė sklerozė, bei neskirti biologinės terapijos, jei pacientas praeityje pats turėjęs minėtų sutrikimų (29).

6.3.5. Padidėjęs jautrumas biologiniams vaistams

Jei pacientas yra gavęs TNF-alfa inhibitorių ir jam po skyrimo pasireiškė ūmios, sunkios eigos nepageidaujamos reakcijos, TNF-alfa inhibitorių jam negalima skirti. Nors nepageidaujamos su jau minėtais vaistais susijusios reakcijos nėra retos, pačios pavojingiausios yra uždelsto veikimo – jos gali būti pavojingos gyvybei bei atsirasti praėjus ir 2 savaitėms po vaistų skyrimo (28).

6.3.6. Nėštumas

Trečio trimestro metu per placentą yra aktyviai perduodamos medžiagos iš mamos į vaiką, todėl susidaro teorinė galimybė, jog patekę biologiniai vaistai gali sutrikdyti vaisiaus imuninės sistemos vystymąsi. Nors įrodyta, kad biologinių vaistų skyrimas visą nėštumo laikotarpį neturi neigiamo poveikio nei mamai, nei vaikui, dalis šaltinių visgi rekomenduoja biologinę terapiją sustabdyti nėštumui einant į pabaigą (45, 46). Jei su paciente aptarus visas rizikas ir naudas nusprendžiama, kad

nėštumo metu bus atsisakyta biologinės terapijos, vaistai gali būti nutraukti trečio trimestro metu pagal numatytą gimdymo datą – rekomenduojama paskutinę infliksimabo infuziją atlikti likus 6–10 savaitėms iki numatomos gimdymo datos, o adalimumabo – likus 2–3 savaitėms (32, 43, 45, 47).

6.3.7. Vakcinacija gyvomis vakcinomis

Asmenys, vakcinuoti gyvomis susilpnintomis vakcinomis, neturėtų gauti biologinės terapijos bent 3 mėnesius po skiepijimo (24). Gyvoms vakcinoms priskiriamos vėjaraupių, geltonosios karštligės, poliomielito, vidurių šiltinės, intranazalinės gripo, tymų, kiaulytės ir raudonukės vakcinos (27, 30).

6.4. Biologinės terapijos komplikacijos

6.4.1. Reakcijos, susijusios su infuzija

Tiek injekcijos vietoje, tiek dėl infuzijos į veną gali pasireikšti nepageidaujamos reakcijos (48). Dėl susidarančių antikūnų prieš biologinius vaistus, pacientams kyla rizika pasireikšti su infuzija susijusioms reakcijoms, kurios gali būti ūmios arba uždelstos (49). Ūmios reakcijos atsiranda 10–40 % pacientų - dažniausiai pasireiškia per pirmąsias valandas po infuzijos skyrimo ir trunka 4–6 val. (ilgiausiai iki 24 val.), pacientas gali karščiuoti, nukristi kraujo spaudimas, skūstis raumenų skausmu, šoku, tachikardija, artralgija, bėrimu, krūtinės skausmu ar dusuliu bei bendru silpnumu (28, 50–52). Uždelsto veikimo reakcijos pasireiškia 2 % pacientų, paprastai nuo infuzijos skyrimo praėjus nuo 24 valandų iki 2 savaitėms ir po ilgesnių vartojimo pauzių, dažniausiai trunka apie 3 dienas (28, 50, 52). Dėl imuninių kompleksų nusėdimo sąnariuose ir raumenyse pacientas jaučia skausmą sąnariuose, raumenų sustingimą, disfagiją, gali prasidėti traukuliai, hipotenzija, anafilaksija, karščiuoti, jausti niežulį (50–52). Šie simptomai išnyksta po gydymo paracetamoliu, antihistamininiais vaistais bei kortikosteroidais per 1–2 sav. (50). Injekcijos vietoje reakcijas dažniausiai iššaukia adalimumabas, certolizumabas bei golimumabas, pacientas gali jausti deginimą, skausmą, niežulį, stebėti paraudimą bei mėlynes (48, 50).

6.4.2. Vėžiniai susirgimai

Stebima, kad TNF-alfa inhibitoriais gydytiems pacientams padidėja rizika turėti limfomą bei nemelanominį odos vėžį, tačiau šių ligų ir biologinių vaistų sąsaja nėra aiški, nes didžioji dauguma pacientų buvo gydomi kombinacijoje su tiopuriniais bei kitais imunomodulatoriais, todėl šiuo metu daryti reikšmingų išvadų negalima (42, 48, 53). Kita vertus, atliktuose tyrimuose pastebėta, kad pacientai, kurie buvo gydyti TNF-alfa inhibitoriais, turi šiek tiek didesnę riziką susirgti melanoma nei bendra populiacija (42). Tiek vedolizumabu, tiek ustekinumabu gydomiems pacientams nestebima didesnė rizika susirgti vėžiu, tačiau šiai dienai duomenų apie šiuos biologinius vaistus mažai (53).

6.4.3. Infekcijos

Infekcijos – viena pagrindinių mirties priežasčių, kurios siejamos su UŽL gydymu biologiniais vaistais (50). Klinikinių tyrimų metu stebima didesnė TNF-alfa inhibitorius vartojančių pacientų rizika išsivystyti įvairioms infekcijoms, kurios ypač pavojingos vyresnio amžiaus asmenims – kandidozei, aspergiliozei, legioneliozei, histoplazmozei, listeriozei, granulomatozinėms infekcijoms, reaktyvuoti latentinę tuberkuliozę, hepatitą B, herpesines infekcijas, kurias sukelia Epstein-Barr, Varicella zoster ir citomegalo virusai (38, 44, 51, 54). Dažniausiai infekcijų pažeidžiami būna viršutiniai kvėpavimo bei šlapimo takai (50).

Kita vertus, klinikinių tyrimų metu nestebėta didesnės vedolizumabo įtakos infekcijų išsivystymui, išskyrus *Clostridium difficile* – šios bakterijos sukeltų infekcijų dažnis didėja. Taip pat nestebima padidėjusi infekcijų rizika ir ustekinumabą vartojantiems pacientams (54).

6.4.4. Autoimuniniai susirgimai

Biologiniai vaistai, lizuodami ląsteles, gali išskirti jų likučius ir išsilaisvinusią DNR į kraujotaką, o šios – sukelti autoimunitetą, kurio metu išsiskiria antinukleariniai antikūnai (ANA), kurie yra nukreipti prieš branduolio faktorius ir DNR. ANA siejami su moteriška lytimi, gali pasireikšti vaistų sukelta vilkligė (bėrimas, pleuritas) be tolimųjų organų pažeidimo, autoimuninė hemolizinė anemija (49, 50).

6.4.5. Neurologiniai sutrikimai

Labiausiai bijoma neurologinė komplikacija – progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL) (55). PDL – smegenų infekcinė liga, kurią sukelia John Cunningham virusas (JCV), patekęs į centrinę nervų sistemą (25, 28, 49). Šios komplikacijos išsivystymas labiausiai siejamas su natalizumabo vartojimu, nors yra duomenų, kad PDL pasireiškė ir pacientams, gydytiems TNF-alfa inhibitoriais (55, 56). Anksčiausiai pastebimi kognityviniai ir elgesio sutrikimai. PDL gali progresuoti ir sukelti kortikospinalinį sindromą, pacientui gali sutrikti rega ir kalba, atsirasti motorinis silpnumas ir traukuliai (57).

Taip pat yra duomenų apie TNF-alfa inhibitorius vartojusius asmenis, kurie patyrė periferinės neuropatijos ir demielinizacijos sukeltus neurologinius simptomus: parestezijas, kognityvinius sutrikimus, optinio nervo neuritą, skersinį mielitą, galūnių silpnumą, šlapimo nelaikymą ir hemiparezę. Be išvardintų simptomų, taip pat buvo pranešama ir apie traukulius (57).

6.4.6. Dermatologiniai sutrikimai

Apie 20 % pacientų, gydytų TNF-alfa inhibitoriais, turi dermatologinių sutrikimų, tokių kaip egzema, psoriazė, simptomų. Taip pat stebimos ir virusinės bei grybelinės folikulito infekcijos. Dauguma simptomų nebūna sudėtingi, tačiau sunkiais atvejais gydymą turi atlikti dermatologas (52).

6.4.7. Kepenų pažeidimai

Atliktuose moksliniuose tyrimuose stebimas infliksimabo ir adalimumabo toksinis poveikis kepenims bei nedidelis kepenų fermentų padidėjimas, rečiau – itin didelis padidėjimas be geltos ar kepenų nepakankamumo požymių (44, 58). Latentinio laikotarpio, iki kol kepenų fermentai padidėja, mediana – 13–18 sav. Dauguma kepenų pažeidimų išsivysto ketvirtosios infuzijos metu, rečiau – po kelerių metų. Taip pat yra duomenų, kad sunkiausiais atvejais histologinio tyrimo metu galima stebėti tiltines nekrozes (58).

Tyrimai, atlikti su vedolizumabu, taip pat parodė, kad daliai pacientų, vartojančių šį biologinį vaistą, gali pakilti transaminazių ir / ar bilirubino kiekiai, o vartojančių ustekinumabą – kepenų fermentų padidėjimas buvo mažas ir retai sutinkamas (58).

6.4.8. Imunogeniškumas

Dėl atsirandančių imuninių reakcijų, susijusių su T ir B ląstelių aktyvumu, bei susidarančių antikūnų prieš biologinius vaistus, prarandamas organizmo atsakas į skiriamą vaistą (59). Šio reiškinio dažnis (vertinama ne anksčiau kaip 8–12 savaitę nuo gydymo pradžios) yra 10–20 %, o infliksimabo atveju – epizodinis ar pagal poreikį skiriamas gydymas lėmė antikūnų susidarymą net iki 70 % pacientų (50, 60). Taip pat stebėtas atsako sutrumpėjimas, jei buvo pasireiškusios su infuzijos skyrimu susijusios nepageidaujamos reakcijos bei aptikta didelė antikūnų koncentracija (>8 mg/ml) (50).

Išskiriami dažniausiai sutinkami veiksniai, kurie turi įtakos imunogeniškumo atsiradimui pacientams: 1) veiksniai, susiję su skiriamu vaistu (gydymo trukmė, sąveika su kitais vaistais, vartojimo būdas, molekulinė struktūra); 2) veiksniai, susiję su pacientu (amžius, genetika, lytis, kitos ligos); 3) veiksniai, susiję su tyrimo matavimu (tyrimo tipas, vaisto poveikis, mėginių ėmimo laikas) (59).

Atkreiptinas dėmesys, kad pastebėjus sumažėjusį ar visai prarastą atsaką į biologinę terapiją, vaistas turėtų būti pakeistas, pvz.: stebint gydymo efekto praradimą skyrus infliksimabą, gydymas turėtų būti pakeistas į kitą TNF-alfa inhibitorių – adalimumabą – ar į kitą biologinį preparatą, kuris turėtų kitą veikimo mechanizmą negu TNF-alfa inhibitoriai (59).

7. IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS

Atlikus literatūros apžvalgą, kurios tikslas buvo aptarti dažniausiai moksliniuose straipsniuose minimas uždegiminių žarnų ligų biologinės terapijos indikacijas, kontraindikacijas ir komplikacijas, daromos išvados:

1. Biologinė terapija turėtų būti skiriama asmenims, kuriems stebima refrakterinės eigos uždegiminė žarnų liga; sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiomis ligos formomis; turintiems rizikos faktorių, kurie blogina ligos prognozę bei norint kuo ilgiau išlaikyti pacientą remisijoje. Biologiniai vaistai taip pat skiriami ir fistulizuojančios perianalinės Krono ligos formos gydymui, tačiau svarbu šį gydymo metodą derinti su fistulės drenažu.
2. Biologinė terapija pacientui neturėtų būti skiriama, jei asmeniui diagnozuotas vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas; stebimos aktyvios infekcijos, iš kurių svarbiausios tuberkuliozė, hepatitai B ir C, nekontroliuota žmogaus imunodeficito infekcija; paciento anamnezėje stebimi aktyvūs ar buvę vėžiniai, neurologiniai susirgimai; stebėtas padidėjęs jautrumas biologiniams vaistams; asmenys, kurie pastaruoju metu buvo skiepyti gyvomis vakcinomis. Papildomo atsargumo priemonių reikėtų imtis, jei pacientė laukiasi bei jos nėštumas perkopęs į III trimestrą.
3. Gydymas biologine terapija siejamas su nepageidaujamomis reakcijomis, susijusiomis su skiriama biologinių vaistų infuzija; stebima padidėjusi rizika atsirasti vėžiniams susirgimams; dėl silpnesnės imuninės sistemos pacientas tampa mažiau atsparus infekcijoms, kyla rizika reaktyvuotis latentinėms ligoms; gali atsirasti autoimuniniai, neurologiniai susirgimai, dermatologiniai sutrikimai; stebimos kepenų pažeidimai; rizika išsivystyti imunogeniškumui, kuris yra nukreiptas prieš biologinius vaistus.

Atliekant literatūros apžvalgą pastebėta, kad šiai dienai didžiausias kiekis informacijos yra surinktas apie tumoro nekrozės alfa inhibitorius – šie vaistai opinio kolito ir Krono ligos gydymo gairėse buvo patvirtinti dar prieš kelis dešimtmečius. Tačiau žinios apie naujuosius biologinius vaistus (ustekinumabą, vedolizumabą) yra ribotos – mokslinių tyrimų su šiais vaistais atlikta nedaug, todėl yra sudėtinga apie juos daryti išvadas. Rekomenduojama skirti daugiau dėmesio ustekinumabo bei vedolizumabo tyrimams, nagrinėti jų pranašumus ir trūkumus uždegiminių žarnų ligų gydymo procese.

8. LITERATŪROS ŠARAŠAS

1. Taida T, Ohta Y, Kato J, Ogasawara S, Ohyama Y, Mamiya Y, et al. Treatment strategy changes for inflammatory bowel diseases in biologic era: results from a multicenter cohort in Japan, Far East 1000. *Sci Rep.* 2023 Aug 21;13(1):13555.
2. Saeid Seyedian S, Alimentary Tract Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Science, Ahvaz, Iran, Nokhostin F, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran, Forogh Nokhostin, Assistant Professor of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran, Phone: +989163723286, E-mail: Forogh_Nokhostin@yahoo.com, Dargahi Malamir M, et al. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *JMedLife.* 2019 Apr;12(2):113–22.
3. Kelsen JR, Russo P, Sullivan KE. Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 2019 Feb;39(1):63–79.
4. Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *UEG Journal.* 2022 Dec;10(10):1047–53.
5. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos 2018 m. vasario 12 d. nutarimu Nr. V-159 „Opinio kolito diagnostikos ir gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apmokamos privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis, tvarkos aprašas“. *TAR*, 2018-02-13, Nr. 2186
6. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos 2018 m. vasario 12 d. nutarimu Nr. V-158 „Krono (Crohn) ligos (sritinino enterito) diagnostikos ir gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apmokamos privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis, tvarkos aprašas“. *TAR*, 2018-02-13, Nr. 2187
7. Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. *Clin Med (Lond).* 2021 Mar;21(2):135–9.
8. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J of Gastro and Hepatol.* 2020 Mar;35(3):380–9.
9. Windsor JW, Kaplan GG. Evolving Epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019 Aug;21(8):40.
10. Mattila K, Rankala R, Voutilainen M, Mustonen A. Inflammatory bowel disease: perceived impact on leisure-time activities. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2022 Aug 3;57(8):930–5.
11. Valvano M, Vinci A, Cesaro N, Frassino S, Ingravalle F, Ameli M, et al. The long-term effect on surgery-free survival of biological compared to conventional therapy in Crohn’s disease in real world-data: a retrospective study. *BMC Gastroenterol.* 2023 Dec 14;23(1):438.
12. Petric Z, Goncalves J, Paixao P. Under the Umbrella of Clinical Pharmacology: Inflammatory Bowel Disease, Infliximab and Adalimumab, and a Bridge to an Era of Biosimilars. *Pharmaceutics.* 2022 Aug 24;14(9):1766.
13. Moss AC. Optimizing the use of biological therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Report.* 2015 Feb 1;3(1):63–8.

14. Juillerat P, Grueber MM, Ruetsch R, Santi G, Vuillèmoz M, Michetti P. Positioning biologics in the treatment of IBD: A practical guide – Which mechanism of action for whom? *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*. 2022;3:100104.
15. López-Sanromán A, Esplugues JV, Domènech E. Pharmacology and safety of tofacitinib in ulcerative colitis. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*. 2021 Jan;44(1):39–48.
16. Harris C, Cummings JRF. JAK1 inhibition and inflammatory bowel disease. *Rheumatology*. 2021 May 5;60(Supplement_2):ii45–51.
17. Irving PM, Leung Y, Dubinsky MC. Review article: guide to tofacitinib dosing in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Oct;56(7):1131–45.
18. Na SY, Moon W. Perspectives on Current and Novel Treatments for Inflammatory Bowel Disease. *Gut and Liver*. 2019 Nov 15;13(6):604–16.
19. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2022 Jan 28;16(1):2–17.
20. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020 Jan 1;14(1):4–22.
21. Frasca JD, Cheifetz AS. A Practical Review on When and How to Select First-Line Biologic Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *PRACTICAL GASTROENTEROLOGY*. 2020;
22. Agrawal M, Spencer EA, Colombel JF, Ungaro RC. Approach to the Management of Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients: A User's Guide for Adult and Pediatric Gastroenterologists. *Gastroenterology*. 2021 Jul;161(1):47–65.
23. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019 Mar 26;13(3):273–84.
24. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn's and Colitis Organization: When to Start, When to Stop, Which Drug to Choose, and How to Predict Response? *American Journal of Gastroenterology*. 2011 Feb;106(2):199–212.
25. Corte C, Saxena P, Tattersall S, Selinger C, Leong RW. When to use biological agents in inflammatory bowel disease. *J of Gastro and Hepatol*. 2012 Jul;27(7):1141–9.
26. Banerjee R, Ali RAR, Wei SC, Adsul S. Biologics for the Management of Inflammatory Bowel Disease: A Review in Tuberculosis-Endemic Countries. *Gut and Liver*. 2020 Nov 15;14(6):685–98.
27. Damião AOMC. A guide to prepare patients with inflammatory bowel diseases for anti-TNF- α therapy. *Med Sci Monit*. 2014;20:487–98.

28. Cohn HM, Dave M, Loftus EV. Understanding the Cautions and Contraindications of Immunomodulator and Biologic Therapies for Use in Inflammatory Bowel Disease: Inflammatory Bowel Diseases. 2017 Aug;23(8):1301–15.
29. Caprioli F, Daperno M, Bravatà I, Brigido A, Frigerio D, Secchi O, et al. Who are the patients with Crohn's disease unsuitable to receive an anti-TNF α therapy? Results from a survey of Italian physicians and literature review. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2021 Aug;33(8):1082–90.
30. De Lourdes Setsuko Ayrizono M, De Sene Portel Oliveira P, José Fagundes J. Biological Therapy for Inflammatory Bowel Diseases: Screening Prior to Initiating and How to Proceed When Surgery Is Necessary. In: Franco Leal R, Torriani T, editors. *Biological Therapy for Inflammatory Bowel Disease* [Internet]. IntechOpen; 2020 [cited 2024 Feb 25]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/biological-therapy-for-inflammatory-bowel-disease/biological-therapy-for-inflammatory-bowel-diseases-screening-prior-to-initiating-and-how-to-proceed->
31. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021 Jun 22;15(6):879–913.
32. Felley C. TNF-alpha blockers in inflammatory bowel diseases: Practical consensus recommendations and a user's guide. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2009 May 16 [cited 2024 Feb 25]; Available from: <https://smw.ch/index.php/smw/article/view/979>
33. Malakauskas K, Miliauskas S, Danila E, Zablockis R, Baranauskaitė A, Butrimienė I, et al. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION PRIOR TO ADMINISTRATION OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA INHIBITORS (A CONSENSUS OF LITHUANIAN PULMONOLOGISTS, RHEUMATOLOGISTS AND GASTROENTEROLOGISTS). 2019;
34. López-Serrano P. Hepatitis B and inflammatory bowel disease: Role of antiviral prophylaxis. *WJG*. 2013;19(9):1342.
35. Inflammatory Bowel Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Evidence-based consensus on opportunistic infections in inflammatory bowel disease (republication). *Intest Res*. 2018;16(2):178.
36. Axiaris G, Zampeli E, Michopoulos S, Bamias G. Management of hepatitis B virus infection in patients with inflammatory bowel disease under immunosuppressive treatment. *WJG*. 2021 Jul 7;27(25):3762–79.
37. Park SK, Choi CH, Chun J, Lee H, Kim ES, Park JJ, et al. Prevention and management of viral hepatitis in inflammatory bowel disease: a clinical practice guideline by the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. *Intest Res*. 2020 Jan 30;18(1):18–33.
38. Andersen NN, Jess T. Risk of infections associated with biological treatment in inflammatory bowel disease. *WJG*. 2014;20(43):16014.
39. Sousa H, Barroso J, Tavares R, Torres J. Managing IBD Patients with Concomitant HIV Infection - a Systematic Review. *Curr Gastroenterol Rep*. 2024 Jan;26(1):1–8.

40. Craviotto V, Furfaro F, Loy L, Zilli A, Peyrin-Biroulet L, Fiorino G, et al. Viral infections in inflammatory bowel disease: Tips and tricks for correct management. *WJG*. 2021 Jul 21;27(27):4276–97.
41. Kalman RS, Hartshorn K, Farraye FA. Does a Personal or Family History of Malignancy Preclude the Use of Immunomodulators and Biologics in IBD: Inflammatory Bowel Diseases. 2015 Feb;21(2):428–35.
42. Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, et al. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015 Nov 1;9(11):945–65.
43. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019 Dec;68(Suppl 3):s1–106.
44. Stallmach A, Hagel S, Bruns T. Adverse effects of biologics used for treating IBD. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2010 Apr;24(2):167–82.
45. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, Katsanos K, Zelinkova Z, Agrawal M, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023 Jan 27;17(1):1–27.
46. Schulze H, Esters P, Dignass A. Review article: the management of Crohn's disease and ulcerative colitis during pregnancy and lactation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Nov;40(9):991–1008.
47. Grigorescu RR, Husar-Sburlan IA, Rosulescu G, Bobirca A, Cerban R, Bobirca F, et al. Pregnancy in Patients with Inflammatory Bowel Diseases—A Literature Review. *Life*. 2023 Feb 9;13(2):475.
48. Grevenitis P, Thomas A, Lodhia N. Medical Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Surgical Clinics of North America*. 2015 Dec;95(6):1159–82.
49. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Serum sickness, encephalitis and other complications of anti-cytokine therapy. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2009 Feb;23(1):101–12.
50. D'Haens G. Risks and benefits of biologic therapy for inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2007 May 1;56(5):725–32.
51. Nielsen OH, Ainsworth MA. Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Inflammatory Bowel Disease. Jarcho JA, editor. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):754–62.
52. Theede K, Dahlerup JF, Fallingborg J, Hvas CL, Kjeldsen J, Munck LK, et al. Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease.
53. Wetwittayakhleng P, Tselekouni P, Al-Jabri R, Bessissow T, Lakatos PL. The Optimal Management of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Cancer. *JCM*. 2023 Mar 22;12(6):2432.
54. Beaugerie L, Rahier JF, Kirchgessner J. Predicting, Preventing, and Managing Treatment-Related Complications in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020 May;18(6):1324-1335.e2.

55. Casella G, Tontini GE, Bassotti G, Pastorelli L, Villanacci V, Spina L, et al. Neurological disorders and inflammatory bowel diseases. 20(27).
56. Rawla P, Sunkara T, Raj JP. Role of biologics and biosimilars in inflammatory bowel disease: current trends and future perspectives. JIR. 2018 May;Volume 11:215–26.
57. Singh S, Kumar N, Loftus EV, Kane SV. Neurologic Complications in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Increasing Relevance in the Era of Biologics. Inflammatory Bowel Diseases. 2013 Mar;19(4):864–72.
58. Tran-Minh ML, Sousa P, Maillet M, Allez M, Gornet JM. Hepatic complications induced by immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. WJH. 2017;9(13):613.
59. Velikova T, Sekulovski M, Peshevska-Sekulovska M. Immunogenicity and Loss of Effectiveness of Biologic Therapy for Inflammatory Bowel Disease Patients Due to Anti-Drug Antibody Development. Antibodies. 2024 Feb 26;13(1):16.
60. Lopetuso L, Gerardi V, Papa V, Scaldaferrri F, Rapaccini G, Gasbarrini A, et al. Can We Predict the Efficacy of Anti-TNF- α Agents? IJMS. 2017 Sep 14;18(9):1973.