



Особенности применения упадацитиниба при язвенном колите и болезни Крона в условиях реальной клинической практики: опыт городского центра воспалительных заболеваний кишечника

Успенский Ю.П.¹, Иванов С.В.^{1,2}, Фоминых Ю.А.^{1,2}, Лыкова Е.П.³, Шушкова А.С.³, Никишина С.С.⁴, Кокорев А.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, (ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Россия)

³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Елизаветинская больница» (ул. Вавиловых, 14, Санкт-Петербург, 195257, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева» (ул. Комсомольская, 95, Орловская область, г. Орел 302026, Россия)

Для цитирования: Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., Лыкова Е.П., Шушкова А.С., Никишина С.С., Кокорев А.В. Особенности применения упадацитиниба при язвенном колите и болезни Крона в условиях реальной клинической практики: опыт городского центра воспалительных заболеваний кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(2): 37–45 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-37-45

✉ Для переписки:

Успенский

Юрий Павлович

uspenskiy65@mail.ru

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана

Иванов Сергей Витальевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой

Фоминых Юлия Александровна, д.м.н., доцент; заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой; профессор кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана

Лыкова Екатерина Павловна, заведующая гастроэнтерологическим отделением

Шушкова Алла Сергеевна, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения

Никишина Светлана Сергеевна, ассистент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены

Кокорев Артем Владимирович, лаборант кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана

Резюме

Введение. Упадацитиниб является селективным ингибитором янус-киназы, в последние годы зарекомендовавшим себя как эффективное лекарственное средство в отношении индукции и поддержания ремиссии при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК).

Цель исследования: оценить показания к назначению упадацитиниба, эффективность, переносимость и «выживаемость» данной терапии в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование, в которое вошли 17 пациентов с болезнью Крона и 7 пациентов с язвенным колитом, получавших терапию упадацитинибом в городском центре ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» в 2023–2024 гг.

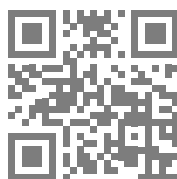
Результаты исследования. Основными показаниями для назначения упадацитиниба при ВЗК были неэффективность иммуносупрессоров и неэффективность генно-инженерных биологических препаратов. Медиана продолжительности терапии упадацитинибом составила около полугода, в результате лечения у 64,7% пациентов с болезнью Крона и у 71,4% пациентов с язвенным колитом была достигнута эндоскопическая или гистологическая ремиссия, при этом отмечен время-зависимый эффект терапии – чем дольше продолжалась терапия, тем чаще достигалась эндоскопическая или гистологическая ремиссия. На фоне проводимой терапии ни у одного из пациентов не было зафиксировано нежелательных явлений, которые потребовали бы отмены упадацитиниба. В конечном итоге терапия препаратом была прекращена только у 4 пациентов с болезнью Крона и только по причине отсутствия эффекта, в то время как у всех пациентов с язвенным колитом лечение было продолжено до момента окончания наблюдения.

Заключение. Упадацитиниб может рассматриваться как эффективный и безопасный препарат для индукции и поддержания ремиссии при язвенном колите и болезни Крона, который может использоваться как в рамках любых линий терапии, так и в качестве «терапии спасения» в случае гормонорезистентности на фоне среднетяжелой и тяжелой атаки ВЗК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, упадацитиниб

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: TIYXCK



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-234-2-37-45>

Features of the use of upadacitinib in ulcerative colitis and Crohn's disease in real-world practice: the experience of the city center for inflammatory bowel diseases

Yu.P. Uspenskiy¹, S.V. Ivanov^{1,2}, Yu.A. Fominykh^{1,2}, E.P. Lykova³, A.S. Shushkova³, S.S. Nikishina⁴, A.V. Kokorev¹

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaya, St. Petersburg, 194100, Russia)

² Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, (2, str. Akkuratova, St. Petersburg, 197341, Russia)

³ Elizavetinskaya Hospital (14, Vavilovikh str., St. Petersburg, 195257, Russia)

⁴ Orel State University named after I.S. Turgenev (95, Komsomolskaya str., Orel 302026, Russia)

For citation: Uspenskiy Yu.P., Ivanov S.V., Fominykh Yu.A., Lykova E.P., Shushkova A.S., Nikishina S.S., Kokorev A.V. Features of the use of upadacitinib in ulcerative colitis and Crohn's disease in real-world practice: the experience of the city center for inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(2): 37–45. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-37-45

✉ **Corresponding author:**

Yury P. Uspenskiy
uspenskiy65@mail.ru

Yury P. Uspenskiy, Prof, MD, Ph D. Head of Department of faculty therapy named after professor V.A. Valdman;
ORCID: 0000-0001-6434-1267

Sergei V. Ivanov, MD, PhD, associate professor of Department of faculty therapy named after professor V.A. Valdman; associate professor of Department of Propaedeutics of internal diseases with clinic; ORCID: 0000-0003-0254-3941, Researcher ID: L-9201-2014, Scopus Author ID: 56648937400

Yulia A. Fominykh, MD, PhD, Head of Department of Propaedeutics of internal diseases with clinic; professor of Department of faculty therapy named after professor V.A. Valdman; ORCID: 0000-0002-2436-3813

Ekaterina P. Lykova, Head of Department of Gastroenterology

Alla S. Shushkova, gastroenterologist of Department of Gastroenterology

Svetlana S. Nikishina, assistant of the Department of Public Health, Health Care and Hygiene; ORCID: 0000-0001-7541-0811

Artyom V. Kokorev, laboratory assistant of Department of faculty therapy named after Professor V.A. Valdman

Summary

Introduction. Upadacitinib is a selective Janus Kinase Inhibitor that has proven to be an effective drug in recent years for the induction and maintenance of remission in inflammatory bowel disease (IBD).

The aim of the study was to assess the indications for upadacitinib, the efficacy, tolerability and “survival” of this therapy in real-world practice.

Materials and methods. A retrospective cohort study was conducted, which included 17 patients with Crohn's disease and 7 patients with ulcerative colitis who received upadacitinib therapy at the specialized city IBD clinic in St. Petersburg, Russia in 2023–2024.

Study results. The main indications for upadacitinib in IBD were the ineffectiveness of immunosuppressants and the ineffectiveness of biologics. The median duration of upadacitinib therapy was about six months, as a result of treatment, 64.7% of patients with Crohn's disease and 71.4% of patients with ulcerative colitis achieved endoscopic remission or histological healing, while a time-dependent effect of therapy was noted – the longer the therapy, the more often endoscopic remission or histological healing was achieved. Against the background of therapy, none of the patients had any adverse events that would require the withdrawal of upadacitinib. Upadacitinib therapy was discontinued in only 4 patients with Crohn's disease and only due to lack of effect, while in all patients with ulcerative colitis, treatment was continued until the end of follow-up.

Conclusion. Upadacitinib can be considered as an effective and safe drug for the induction and maintenance of remission in ulcerative colitis and Crohn's disease, which can be used both as part of any line of therapy and as a “rescue therapy” in case of steroid resistance against the background of a moderate to severe IBD attack.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, upadacitinib

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) включают две основные нозологии – язвенный колит и болезнь Крона – и являются одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии. ВЗК не только охватывают население трудоспособного возраста и имеют пожизненное прогрессирующее течение с систематическими рецидивами, но и могут сопровождаться развитием осложнений, в т.ч. приводящих к инвалидизирующим хирургическим вмешательствам. При этом трудность подбора терапии является одной из существенных проблем ведения данной категории пациентов [1, 2, 3]. Так, в терапии ВЗК используются различные группы лекарственных средств – препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикоиды, иммуносупрессоры, а также генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные иммуносупрессоры (ТИС), при этом каждая из перечисленных групп имеет свои принципиальные особенности. Например, препараты 5-АСК имеют доказанный эффект только в отношении язвенного колита, глюкокортикоиды используются исключительно для купирования обострения ВЗК, а иммуносупрессоры – только для поддержания достигнутой ремиссии, также различные группы препаратов могут сочетаться между собой для повышения эффективности лечебных мероприятий в рамках комплексной терапии. Таким образом, при ведении пациентов с ВЗК на первое место по сложности выходит задача рационального подбора терапии, по причине достаточно высокой частоты встречаемости случаев ее неэффективности и/или непереносимости, что ведет к замене одних групп препаратов на другие, согласно стратегии «STEP UP», при которой первым «уровнем» терапии при язвенном колите считаются препараты 5-АСК, а при болезни Крона – глюкокортикоиды в сочетании с иммуносупрессорами, а последним «уровнем» терапии для обоих вариантов ВЗК являются ГИБП и ТИС [1, 2, 4, 5]. В категории ГИБП наиболее часто используются препараты группы анти-ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол, голимумаб), также применяются моноклональные антитела к интерлейкинам 12/23 (устекинумаб) и анти-итегриновые препараты (ведолизумаб). В ряду препаратов категории ТИС до недавнего времени имелся опыт использования только одного препарата, предназначенного для лечения только язвенного колита – тофацитиниба.

В ряду препаратов, имеющих наибольшую эффективность в терапии данной патологии, следует отметить относительно недавно вошедших в клиническую практику ВЗК ТИС упатацитиниб – селективный ингибитор янус-киназы (JAK), который в последние годы зарекомендовал себя как эффективное лекарственное средство в отношении индукции и поддержания ремиссии ВЗК. Ингибиторы JAK представляют собой относительно новый класс препаратов группы т.н. «малых молекул», действие которых нацелено на сигналин-

JAK и активацию сигнального пути транскрипции, который играет решающую роль в активации иммунных клеток и воспалительных процессах [6]. При этом упатацитиниб преимущественно ингибирует JAK1 – ключевой медиатор в процессе передачи сигналов широкого спектра провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе ВЗК, в т.ч. IL-6, IL-7, IL-15 и интерферона- γ [7]. Упатацитиниб продемонстрировал выраженные клинические эффекты при лечении ревматоидного артрита [8], также многообещающие результаты были получены в клинических исследованиях в отношении язвенного колита [9] и болезни Крона [10]. При этом именно пероральное введение упатацитиниба имеет потенциальные преимущества по сравнению с инъекционными формами ГИБП, потенциально улучшая приверженность пациентов к лечению [11].

Рассматривая результаты рандомизированных клинических исследований, посвященных эффективности упатацитиниба, следует отметить, что в исследованиях U-ACHIEVE (UC1) и U-ACCOMPLISH (UC2) к 8-й неделе индукционной фазы лечения упатацитинибом при язвенном колите клиническая ремиссия была достигнута в 26% и 33% случаев соответственно (в группе плацебо – 5% и 4% соответственно) эндоскопическая ремиссия была достигнута в 14% и 18% случаях (в группе плацебо – 1% и 2%), а гистологическая ремиссия – в 11% и 13% случаях (в группе плацебо – 1% и 2%). В исследовании длительной поддерживающей терапии U-ACHIEVE (UC3), в которое были включены пациенты, ответившие на терапию упатацитинибом, клиническая ремиссия для дозировок 15 мг/сут. и 30 мг/сут. была достигнута в 42% и 52% случаев соответственно (в группе плацебо – 12%), эндоскопическая ремиссия – в 24% и 26% случаев (в группе плацебо – 6%), а гистологическая ремиссия – в 18% и 19% (в группе плацебо – 5%) [9]. В клиническом исследовании, посвященном длительному применению упатацитиниба при болезни Крона, частота эндоскопической ремиссии варьировала в зависимости от режима дозирования препарата и составила к 12-му месяцу 44,4–54,5%, а 24-му месяцу – 30,0–53,3% [11].

Тем не менее, в отличие от рандомизированных клинических исследований, исследования в условиях реальной клинической практики позволяют лучше понять эффективность терапии в гетерогенной и значительно более сложной популяции пациентов, репрезентативной для существующей клинической практики, в сравнении с пациентами в рандомизированных клинических исследованиях II–III фазы, отбираемых в рамках достаточно жестких ограничений, продиктованных критериями включения / исключения.

Цель исследования: оценить показания к назначению упатацитиниба при ВЗК, эффективность, переносимость и «выживаемость» данной терапии в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

На базе городского центра ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» проведено ретроспективное когортное исследование, в рамках которого была проанализирована информация о клинических аспектах применения упадацитиниба у 24 пациентов с установленным диагнозом ВЗК (пациенты получали препарат в период 2023–2024 гг.). Оценка эффективности упадацитиниба проводилась по результатам хронологически последней после назначения данного препарата илеоколоноскопии с гистологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки кишечника: оценивалась частота наступления клинической, эндоскопической

и гистологической ремиссии. Переносимость терапии упадацитинибом оценивалась на основании частоты случаев отмены препарата по причине побочных эффектов терапии. «Выживаемость» терапии оценивалась на основании частоты случаев прекращения приема упадацитиниба вследствие неэффективности и/или непереносимости с использованием графиков Каплана-Майера в разрезе варианта ВЗК. Также проведена оценка показаний для назначения упадацитиниба и клинических ситуаций, ставших причиной назначения упадацитиниба и предшествующих ему и последующих линий терапии – иммуносупрессоров и ГИБП.

Результаты исследования

Демографическая и клиническая характеристика пациентов в исследовании представлена в табл. 1. В изучаемой когорте более 2/3 пациентов имели болезнь Крона, гендерное соотношение было сходным для обоих заболеваний, у подавляющего большинства пациентов диагноз ВЗК был установлен в молодом возрасте. ВКП чаще встречались у пациентов с язвенным колитом, частота оперативных вмешательств на пищеварительном тракте по причине ВЗК была сходной при обеих патологиях.

У пациентов с болезнью Крона на момент окончания наблюдения наиболее часто встречался вариант поражения по типу илеоколита – 13 пациентов (76,5%), у одного пациента имелся терминальный илеит, у одного пациента – колит, и два пациента имели сочетанное поражение кишечника и верхних отделов пищеварительного тракта. Большинство пациентов имели инфильтративно-воспалительный (неосложненный) фенотип болезни Крона – 11 пациентов (64,7%). Среди пациентов с язвенным колитом на момент окончания наблюдения у четырех имелось левостороннее поражение толстой кишки и у остальных трех – тотальное поражение толстой кишки.

Хронологические аспекты применения упадацитиниба и результат терапии в изучаемой когорте пациентов представлены в табл. 2.

Следует отметить, что в изучаемой когорте у двух пациенток терапия упадацитинибом была прекращена по причине планирования беременности и данный препарат был заменен на цертолизумаб пэгол (для данных двух пациенток временной точкой завершения наблюдения был установлен момент завершения терапии упадацитинибом). Ни у одного из пациентов на фоне терапии упадацитинибом не было отмечено явлений непереносимости, которые привели бы к отмене данного препарата. По причине неэффективности терапия была прекращена только у 3 пациентов с ВЗК, что составило 12,5% численности когорты.

В контексте данного исследования и условий применения препарата в условиях реальной клинической практики в качестве успеха терапии можно рассматривать случаи достижения гистологической и эндоскопической ремиссии: данный результат достигнут у 11 пациентов (64,7%) с болезнью Крона и у 5 пациентов с язвенным колитом (71,4%).

Графическое представление предшествующего назначению упадацитиниба периода анамнеза

Таблица 1
Демографическая и клиническая характеристика пациентов с ВЗК
Table 1
Demographic and clinical characteristics of IBD patients

	Все пациенты	Болезнь Крона	Язвенный колит
Всего, n (%)	24 (100,0)	17 (70,8)	7 (29,2)
Пол, n (%)			
мужчины	12 (50,0)	9 (52,9)	3 (42,9)
женщины	12 (50,0)	8 (47,1)	4 (57,1)
Возраст на момент последнего обращения, лет (Me [Q ₁ ; Q ₃])	29,5 [25,3; 46,3]	31,0 [27,0; 50,0]	25,0 [23,0; 35,0]
Возраст, в котором был установлен диагноз ВЗК, лет (Me [Q ₁ ; Q ₃])	25,0 [21,3; 33,0]	26,0 [22,5; 33,5]	22,0 [19,0; 32,0]
Длительность наблюдения пациента от момента установления диагноза ВЗК до завершения наблюдения, лет (Me [Q ₁ ; Q ₃])	4,0 [2,3; 9,0]	4,0 [2,5; 9,0]	3,0 [2,0; 10,0]
ВКП, n (%)			
имелись	13 (54,2)	7 (41,2)	6 (85,7)
отсутствовали	11 (45,8)	10 (58,8)	1 (14,3)
Оперативные вмешательства на пищеварительном тракте по поводу ВЗК в анамнезе			
имелись	4 (16,7)	3 (17,6)	1 (14,3)
отсутствовали	20 (83,3)	14 (82,4)	6 (85,7)

Таблица 2
Хронологические аспекты применения упадациитиниба и результат терапии в изучаемой когорте пациентов с ВЗК

Table 2
Chronological aspects of the upadacitinib use and the result of therapy in the studied IBD cohort

	Все пациенты	Болезнь Крона	Язвенный колит
Продолжительность периода от момента установления диагноза ВЗК до момента начала терапии упадациитинибом, нед. (Me [Q ₁ ; Q ₃])	133 [76; 432]	157 [87; 429]	122 [42; 492]
Продолжительность периода от момента начала терапии упадациитинибом до хронологически последней эндоскопической оценки эффективности терапии, нед. (Me [Q ₁ ; Q ₃])	30 [24; 47]	28 [25; 44]	37 [21; 56]
Общая длительность терапии упадациитинибом, нед. (Me [Q ₁ ; Q ₃])	42 [32; 62]	40 [34; 61]	61 [28; 66]
Оценка эффективности терапии упадациитинибом			
гистологическая ремиссия	11 (45,8)	7 (41,2)	4 (57,1)
эндоскопическая ремиссия	5 (20,8)	4 (23,5)	1 (14,3)
клиническая ремиссия	4 (16,7)	4 (23,5)	0 (0,0)
отсутствие клинической ремиссии	4 (16,7)	2 (11,8)	2 (28,6)
Прекращение терапии упадациитинибом по причине неэффективности			
терапия прекращена	3 (12,5)	2 (11,8)	1 (14,3)
терапия продолжена	21 (87,5)	15 (88,2)	6 (85,7)

заболевания, длительность терапии упадациитинибом и результат лечения по данным хронологически последней эндоскопической оценки у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом представлены на *рис. 1* и *рис. 2* соответственно.

Квартильные диаграммы («боксплоты») продолжительности терапии упадациитинибом в разрезе результата данной терапии в изучаемой когорте пациентов с ВЗК представлены на *рис. 3*. Как видно

из представленных данных, имеется тенденция взаимосвязи продолжительности терапии и достигнутого результата: у пациентов с достигнутой гистологической и эндоскопической ремиссии медиана продолжительности терапии упадациитинибом была больше, чем в случае достижения только лишь клинической ремиссии или в случае, когда после курса терапии сохранялись клинические проявления активного заболевания (отсутствие ремиссии).

Рисунок 1.
Хронологические аспекты терапии упадациитинибом в подгруппе пациентов с болезнью Крона.

Figure 1.
Chronological aspects of upadacitinib therapy in a subgroup of patients with Crohn's disease.

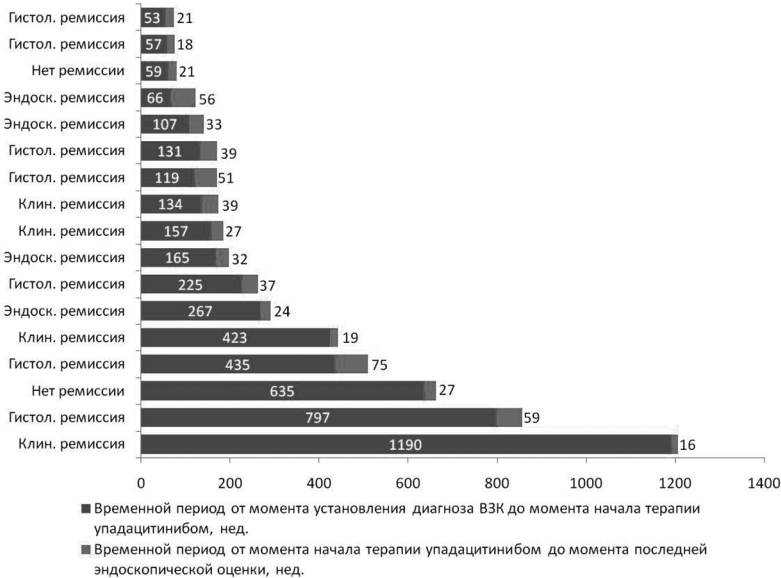


Рисунок 2.
Хронологические аспекты терапии упадациитинибом в подгруппе пациентов с язвенным колитом.

Figure 2.
Chronological aspects of upadacitinib therapy in a subgroup of patients with ulcerative colitis.

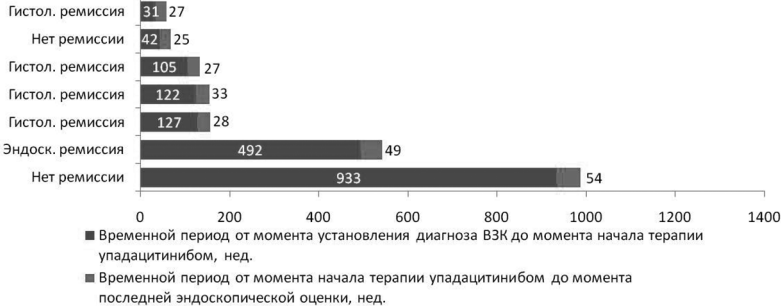


Рисунок 3.

Квартильные диаграммы продолжительности терапии упадацитинибом в разрезе результата данной терапии в изучаемой когорте пациентов с ВЗК.

Figure 3.

Boxplots of the duration of upadacitinib therapy in the context of the result of this therapy in the studied IBD cohort.

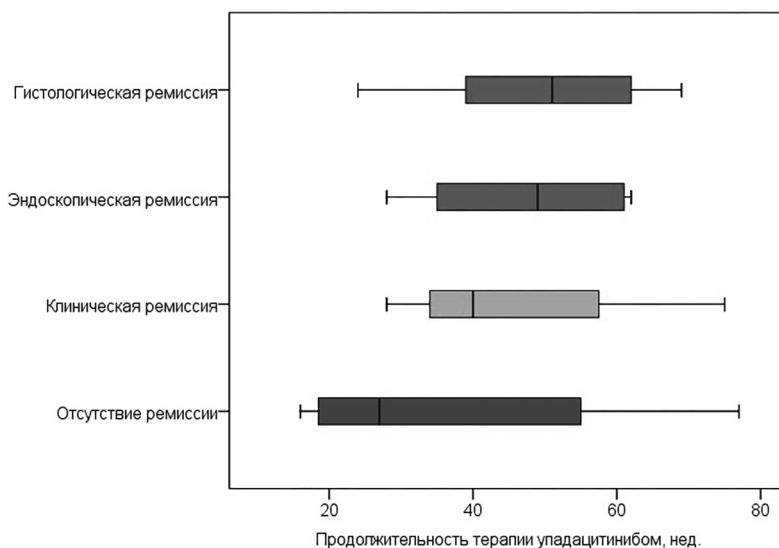
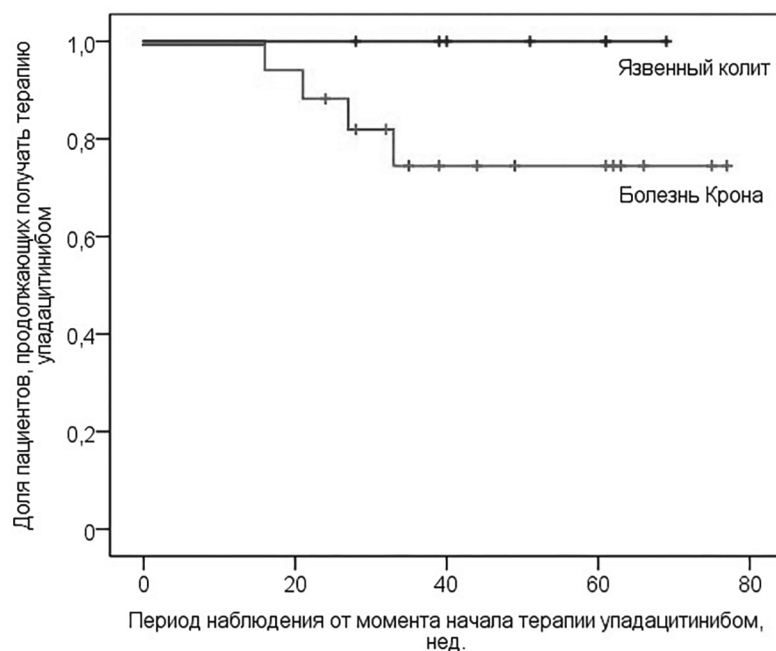


Рисунок 4.

Графики Каплана-Майера в отношении «выживаемости» терапии упадацитинибом в разрезе варианта ВЗК.

Figure 4.

Kaplan-Meier graphs regarding the "survival" of upadacitinib therapy in the context of the IBD type.



Так как ни у одного пациента на фоне терапии упадацитинибом не было зафиксировано развития побочных эффектов, которые привели бы к отмене данной терапии, единственной причиной прекращения лечения упадацитинибом была зафиксированная неэффективность терапии при отсутствии ожиданий потенциального развития эффекта терапии с течением времени, что позволило бы пролонгировать лечение в ожидании результата (например, относительно небольшая продолжительность терапии). В условиях реальной клинической практики в ряде случаев целесообразно пролонгировать терапию при наличии потенциальных ожиданий того, что эффект лечения будет достигнут с течением времени, либо будет сделан обоснованный вывод о том, что терапия в конечном итоге оказалась неэффективной и требует замены. Таким образом, в изучаемой

когорте терапия упадацитинибом была отменена только у четырех пациентов (16,7%), причем все указанные пациенты имели болезнь Крона (рис. 4). Соответственно, все пациенты с язвенным колитом, продолжали получать терапию упадацитинибом до момента завершения наблюдения.

Особый интерес представляет оценка показаний к назначению упадацитиниба в условиях реальной клинической практики. ТИС, как и ГИБП, как правило, назначаются в последних линиях терапии ВЗК. В изучаемой когорте основными причинами назначения упадацитиниба были неэффективность иммуносупрессоров и ГИБП, составившие более $\frac{2}{3}$ случаев назначения упадацитиниба (рис. 5). Весь спектр клинически важных состояний, ассоциированных с назначением упадацитиниба и предшествующих линий терапии

Рисунок 5.

Причины назначения упадацитиниба в изучаемой когорте пациентов с ВЗК.

Figure 5.

Reasons for the administration of upadacitinib in the studied IBD cohort.

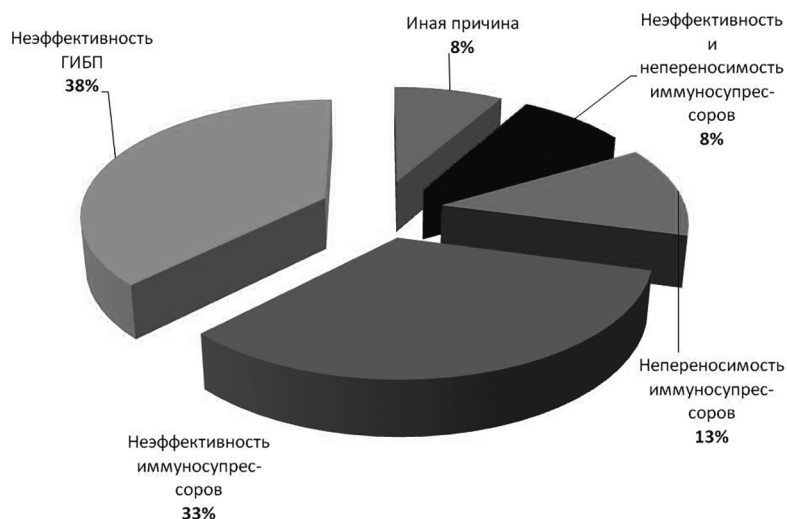
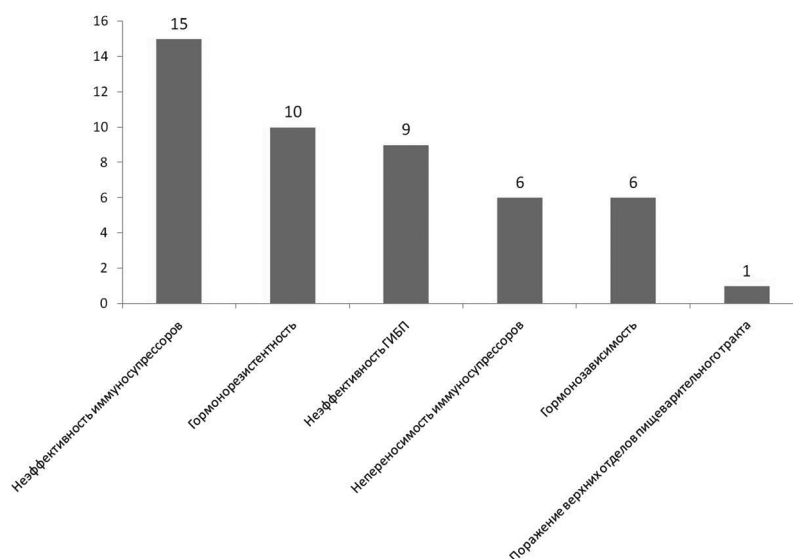


Рисунок 6.

Спектр клинически важных состояний, ассоциированных с назначением упадацитиниба и предшествующих линий терапии, ранжированный по частоте встречаемости в изучаемой когорте пациентов с ВЗК.

Figure 6.

The spectrum of clinically important conditions associated with the administration of upadacitinib and previous lines of therapy, ranked by frequency of occurrence in the studied IBD cohort.



в анамнезе, ранжированный по частоте встречаемости в изучаемой когорте пациентов, представлен на рис. 6. Как видно из представленных данных, в анамнезе преобладали неэффективность иммуносупрессоров, гормонорезистентность и неэффективность ГИБП.

Детализированное рассмотрение предшествующих упадацитинибу и следующих за упадацитинибом линий терапии в хронологическом аспекте представлено на рис. 7. Как видно из представленных данных, у 2 пациентов упадацитиниб был назначен в качестве первой линии вследствие неэффективности глюкокортикоидов. В качестве второй линии терапии препарат был назначен после иммуносупрессоров (10 пациентов) и ГИБП (2 пациента). В качестве третьей линии терапии препарат был назначен после последовательного назначения двух иммуносупрессоров

(2 пациента), последовательного назначения иммуносупрессора и ГИБП (3 пациента) и двух ГИБП (2 пациента). В качестве четвертой линии терапии препарат был назначен у 3 пациентов после последовательного назначения иммуносупрессора и двух ГИБП. Таким образом, в изучаемой когорте пациентов упадацитиниб чаще всего назначался в случаях неуспешной попытки терапии иммуносупрессорами и неуспешной попытки терапии одним ГИБП, что вместе составило 71% случаев применения упадацитиниба.

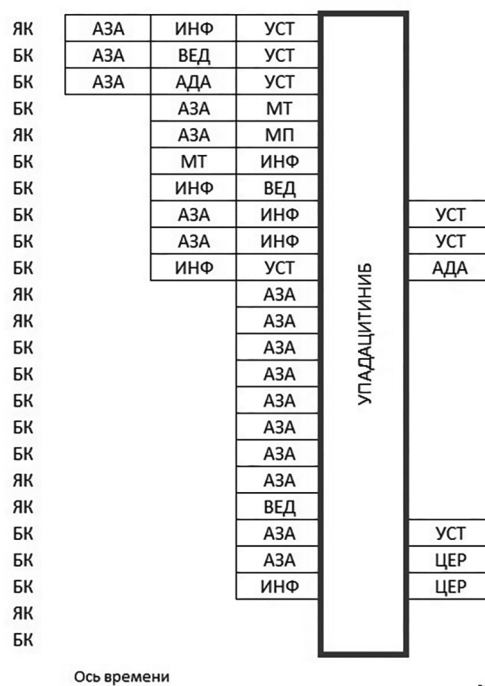
У 3 пациентов упадацитиниб по причине неэффективности была заменена на устекинумаб, у 1 пациента – на адалимумаб. Как было отмечено выше, две пациентки были переведены на цертолизумаба пэгол по причине планирования беременности, проведенная терапия упадацитинибом была эффективной.

Рисунок 7.

Предшествующих упадацитинибу и следующие за упадацитинибом линии терапии в изучаемой когорте пациентов с ВЗК (ЯК – язвенный колит, БК – болезнь Крона, АЗА – азатиоприн, МТ – метотрексат, МП – меркаптопурин, ИНФ – инфликсимаб, АДА – адалимумаб, ЦЕР – цертолизумаб пэгол, ВЕД – ведолизумаб, УСТ – устекинумаб).

Figure 7.

Lines of therapy preceding and following upadacitinib in the studied cohort of patients with IBD (ЯК – ulcerative colitis, БК – Crohn's disease, АЗА – azathioprine, МТ – methotrexate, МП – mercaptopurine, ИНФ – infliximab, АДА – adalimumab, ЦЕР – certolizumab pegol, ВЕД – vedolizumab, УСТ – ustekinumab).



Обсуждение результатов и заключение

Представленные результаты ретроспективного когортного исследования продемонстрировали ряд особенностей применения упадацитиниба в существующей клинической практике подбора терапии пациентам с ВЗК. Следует отметить, что изучаемая когорта пациентов была репрезентативной и не имела каких-либо систематических демографических и клинических отличий от пациентов, наблюдающихся в городском центре ВЗК и получавших иммуносупрессоры и ГИБП в анамнезе [13].

Ключевыми показаниями к назначению упадацитиниба были неэффективность иммуносупрессоров и ГИБП, чаще всего упадацитиниб назначался после иммуносупрессоров и/или после одного препарата ГИБП (70,8% случаев назначения препарата). Медиана продолжительности терапии упадацитинибом до момента финальной эндоскопической оценки составила около полугода, соответственно, сроки лечения могут рассматриваться как достаточные для взвешенной и обоснованной оценки эффекта терапии. В результате лечения у 64,7% пациентов с болезнью Крона и у 71,4% пациентов

с язвенным колитом была достигнута эндоскопическая или гистологическая ремиссия, при этом отмечен время-зависимый эффект терапии – чем дольше продолжалась терапия, тем чаще достигалась эндоскопическая или гистологическая ремиссия.

На фоне проводимой терапии ни у одного из пациентов не было зафиксировано нежелательных явлений, которые потребовали бы отмены упадацитиниба. В конечном итоге терапия препаратом была прекращена только у 4 пациентов с болезнью Крона и только по причине отсутствия эффекта, в то время как у всех пациентов с язвенным колитом она была продолжена до момента окончания наблюдения.

Таким образом, упадацитиниб может рассматриваться как эффективный и безопасный препарат для индукции и поддержания ремиссии при язвенном колите и болезни Крона, который может использоваться как в рамках любых линий терапии, так и в качестве «терапии спасения» в случае гормонорезистентности на фоне среднетяжелой и тяжелой атаки ВЗК.

Литература | References

- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A. et al. Clinical guidelines. Ulcerative colitis (K51), adults. *Coloproctology*. 2023;22(1):10–44. (In Russ.) doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44.
- Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А. и соавт. Клинические рекомендации. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(1):10–44. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44.
- 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.

Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И. и соавт. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(3):10–49. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49.

- Uspenskiy Y.P., Ivanov S.V., Fominykh Y.A. et al. Features of the complicated course and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *University Therapeutic Journal*. 2023;5(2):68–83. (In Russ.) doi: 10.56871/UTJ.2023.72.18.006.

Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А. и соавт. Особенности осложненного течения и внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника.

- ка. University Therapeutic Journal. 2023;5(2):68–83. doi: 10.56871/UTJ.2023.72.18.006.
4. Torres J., Bonovas S., Doherty G. et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14:4–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjae091.
5. Raine T., Bonovas S., Burisch J. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2022;16(1):2–17. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178.
6. Olatunji A.O., Maqbool M., Abid M. et al. (September 24, 2024) Safety and Efficacy of Upadacitinib in Crohn's Disease: An Updated Systematic Review. *Cureus*. 16(9): e70125. doi: 10.7759/cureus.70125.
7. Mohamed M.F., Beck D., Camp H.S., Othman A.A. Preferential inhibition of JAK1 relative to JAK3 by upadacitinib: exposure-response analyses of ex vivo data from 2 phase 1 clinical trials and comparison to tofacitinib. *J Clin Pharmacol*. 2020;60:188–97. doi: 10.1002/jcph.1513.
8. Sanmarti R., Corominas H. Upadacitinib for patients with rheumatoid arthritis: a comprehensive review. *J Clin Med*. 2023;12:1734. doi: 10.3390/jcm12051734.
9. Irani M., Fan C., Glassner K., Abraham B.P. Clinical evaluation of upadacitinib in the treatment of adults with moderately to severely active ulcerative colitis (UC): patient selection and reported outcomes. *Clin Exp Gastroenterol*. 2023;16:21–8. doi: 10.2147/CEG.S367086.
10. Wodeyar A.M., Pansuriya N., Saeed S. et al.: Upadacitinib in Crohn's disease: a comprehensive systematic review of efficacy and safety. *Cureus*. 2023;15: e50657. doi: 10.7759/cureus.50657.
11. Fleischmann R., Mysler E., Bessette L. et al. Long-term safety and efficacy of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results through 3 years from the SELECT-COMPARE study. *RMD Open*. 2022;8: e002012. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002012.
12. D'Haens G., Panes J., Louis E. et al. Upadacitinib was efficacious and well-tolerated over 30 months in patients with Crohn's disease in the CELEST Extension Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(10):2337–2346.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.030.
13. Uspenskiy Y.P., Petrov S.V., Fominykh Y.A. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in St. Petersburg: experience of the specialized city clinic for inflammatory bowel diseases treatment. *Pharmateca*. 2024;1:32–40. (in Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2024.1.32–40.

Успенский Ю.П., Петров С.В., Фоминых Ю.А. и соавт. Клинические особенности язвенного колита и болезни Крона в Санкт-Петербурге: опыт работы городского центра воспалительных заболеваний кишечника. *Фарматека*. 2024;1:32–40. doi: 10.18565/pharmateca.2024.1.32–40.