

Современный подход к терапии язвенного колита: обновленные рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации

Алексей Водовозов, «Ремедиум»

Язвенный колит (ЯК) – хроническое воспалительное заболевание кишечника, манифестация которого чаще всего приходится на ранний взрослый возраст [1]. При отсутствии лечения оно проявляется рецидивирующим воспалением слизистой оболочки. Результаты популяционных когортных исследований показывают, что в большинстве случаев ЯК протекает легко или с умеренными проявлениями, наиболее активная фаза заболевания обычно совпадает по времени с постановкой диагноза, а затем чередуются периоды ремиссии и обострения различной длительности и интенсивности. Примерно у 15% пациентов может наблюдаться агрессивное течение болезни, и 20% таких больных может потребоваться госпитализация из-за тяжести состояния [2].

Ключевые слова: язвенный колит, средняя степень, тяжелая степень, официальные рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации, ведолизумаб

A current approach to the treatment of ulcerative colitis: updated recommendations of the American Gastroenterological Association

Alexey Vodovozov, Remedium

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease that generally begins in young adulthood [1]. If left untreated, it can present with recurrent inflammations of the mucous membrane. Findings from population cohort studies show that UC follows a mild or moderate clinical course in most cases, the most active phase of the disease usually coincides in time with establishing diagnosis, followed by remission and exacerbation periods of varying length and intensity. Approximately 15% of patients may have an aggressive course of the disease, and 20% of such patients may require hospitalization due to the severity of the condition [2].

Keywords: ulcerative colitis, moderate degree, severe degree, official recommendations of the American Gastroenterological Association, vedolizumab

ВВЕДЕНИЕ

Кумулятивный риск колэктомии в течение 5–10 лет составляет 10–15% и в первую очередь распространяется на пациентов с активностью заболевания от умеренной до тяжелой; у подгруппы госпитализированных пациентов с острым тяжелым язвенным колитом (ОТЯК) частота краткосрочной колэктомии составляет 25–30% [2]. Предикторами агрессивного течения и возможной колэктомии являются: молодой возраст на момент постановки диагноза (<40 лет), обширное поражение, неблагоприятная эндоскопическая картина (наличие больших и/или глубоких язв), наличие внекишечных проявлений, ранняя необходимость в терапии кортикостероидами и повышение уровня маркеров воспаления [3].

В настоящем обзоре рассматриваются официальные рекомендации

Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), обновленные в 2020 г. силами Комитета по клиническим рекомендациям AGA и Института AGA, основанные на доступных на тот момент актуальных данных и максимально качественных доказательствах [4].

Следующее обновление рекомендаций ожидается через 3 года после их публикации.

КРИТЕРИИ ТЯЖЕСТИ

Обновленные рекомендации касаются только ЯК средней и тяжелой степени. Для определения

Е.А. Белоусова, руководитель отделения гастроэнтерологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) и заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей (ФУВ) МОНИКИ, главный гастроэнтеролог Московской области, вице-президент Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника, д.м.н., профессор:

«В основном мы наблюдаем рецидивирующее течение язвенного колита со сменой обострений и ремиссий. Около 25% случаев приходится на непрерывное течение ЯК. При остром начале ЯК у 2,5% больных заболевание может иметь сверхтяжелый характер»¹.

¹ Белоусова Е.А. Современные подходы к выбору терапии язвенного колита. Доклад на Практической конференции гастроэнтерологов. 10.02.2017 г.

интенсивности заболевания используются критерии Truelove/Witts и шкала Клиники Мейо [3, 5, 6].

Пациенты со среднетяжелым или тяжелым течением ЯК (после исключения сопутствующих инфекций, таких как Clostridium difficile) – это больные, зависящие от кортикостероидов или резистентные к ним, с тяжелой эндоскопической активностью заболевания (наличием язв) и высоким риском колэктомии. Согласно отчетам, наличие 6–12 баллов по шкале Клиники Мейо и 2–3 эндоскопических баллов соответствует заболеванию от умеренной до тяжелой степени.

ОТЯК в данном руководстве определяется как состояние, требующее госпитализации, при наличии следующих критериев Truelove/Witts: ≥ 6 кровянистых дефекаций в день и как минимум один маркер системной токсичности, включая частоту сердечных сокращений >90 уд/мин, температуру $>37,8$ °С, гемоглобин $<10,5$ г/дл и/или СЭЧ – 30 мм/ч [6].

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У взрослых амбулаторных пациентов с язвенным колитом средней и тяжелой степени AGA рекомендует использовать инфликсимаб, адалимумаб,

голимумаб, ведолизумаб, тофацитиниб или устекинумаб (аргументированная рекомендация, доказательства умеренного качества)

Вместо отказа от медикаментозной терапии AGA рекомендует для индукции и поддержания ремиссии применять у взрослых амбулаторных пациентов с ЯК средней и тяжелой степени инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб, тофацитиниб или устекинумаб. Проведено 16 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), сравнивавших антагонисты TNF- α , ведолизумаб, тофацитиниб и устекинумаб с плацебо. Индукция ремиссии оценивалась через 6–8 нед., а поддержание ремиссии – через 30–54 нед. Все лекарственные воздействия превосходили плацебо как по индукции ремиссии независимо от предшествующего лечения, так и с точки зрения ее поддержания. В испытаниях индукционной и поддерживающей терапии все лекарства хорошо переносились при низкой частоте серьезных побочных эффектов, которые существенно не отличались от плацебо. Важно отметить, что рекомендуемая индукционная доза тофацитиниба составляет 10 мг два раза в день в течение 8 нед. В отдельных случаях – с умеренным ответом на начальную 8-недельную

ТАБЛИЦА 1. Критерии тяжести ЯК по Truelove/Witts

Вариант ЯК	Легкий	Тяжелый	Молниеносный
Стул, раз в день	<4	>6	>10
Кровь в стуле	Иногда	Часто	Непрерывно
Температура тела, °С	Норма	>37,5	>37,5
ЧСС, уд/мин	Норма	>90	>90
Гемоглобин	Норма	<75% нормы	Требуется переливание крови/эр. массы
СОЭ, мм/ч	<30	>30	>30
Особенности толстой кишки на рентгенограмме	Нет	Воздух в просвете, стенка отечная	Расширение
Симптомы	Нет	Болезненность живота	Вздутие живота и болезненность

ТАБЛИЦА 2. Критерии тяжести ЯК Клиники Мейо

Показатель	Определение	Баллы	Показатель	Определение	Баллы
Стул	Нормальный, дефекация не каждый день	0	Эндоскопические данные	Норма или неактивный колит	0
	На 1–2 дефекации больше, чем обычно	1		Эритема	1
	На 3–4 дефекации больше, чем обычно	2		Рыхлость, выраженная эритема, эрозии	2
	На 5 и более дефекаций больше, чем обычно	3		Изъязвления, самопроизвольные кровотечения	3
Самое сильное ректальное кровотечение дня	Нет	0	Оценка ситуации врачом	Норма	0
	Полоски крови в стуле менее чем в половине случаев	1		Легкий колит	1
	Кровь в стуле	2		Умеренный колит	2
	Кровотечение алой кровью	3		Тяжелый колит	3

терапию – рассматривают возможность приема высоких доз тофацитиниба в течение 16 нед. Для длительного приема большинству пациентов рекомендуется тофацитиниб 5 мг два раза в день; более высокая доза может быть назначена пациентам, у которых нет ответа на дозу 5 мг два раза в день, но после тщательного обсуждения рисков и преимуществ подобной терапии. При более высоких дозах наблюдалось неожиданное увеличение риска тромбоемболии легочной артерии и смертности от всех причин.

Общее качество доказательств для этой рекомендации на настоящий момент оценивается как умеренное – и для индукции, и для поддержания ремиссии. Хотя большинство исследований были предрегистрационными, спонсируемыми производителями, в них не обнаружены существенные систематические ошибки, непоследовательности или косвенные данные. В основном в КИ не было достигнуто оптимальных размеров выборки, число событий было <200, что и определило оценку качества имеющихся доказательств.

2a. У взрослых амбулаторных бионаивных пациентов с язвенным колитом средней и тяжелой степени AGA предлагает использовать для индукции ремиссии инфликсимаб или ведолизумаб, а не адалимумаб (условная рекомендация, доказательства умеренного качества).

2b. У взрослых амбулаторных бионаивных пациентов с язвенным колитом средней и тяжелой степени AGA рекомендует использовать тофацитиниб только в рамках клинического или предрегистрационного исследования (нет рекомендаций, пробел в знаниях).

У взрослых амбулаторных пациентов с умеренным и тяжелым ЯК, ранее не принимавших биологические препараты, для индукции ремиссии рекомендуется использовать инфликсимаб или ведолизумаб, а не адалимумаб. Согласно обновленному документу FDA,

Е.А. Белоусова:

«Действие генно-инженерных биологических препаратов – системное или селективное. Все антиФНО-препараты действуют как системные, что обеспечивает, с одной стороны, высокую действенность терапии при внекишечных проявлениях ЯК, а с другой – обуславливает и большее число побочных эффектов. Ведолизумаб – единственный биологический препарат с селективным воздействием на кишечник»¹.

применение тофацитиниба возможно у пациентов только после неэффективности или непереносимости антагонистов TNF- α , в связи с чем AGA рекомендует тщательно контролировать любое использование тофацитиниба у пациентов с ЯК, ранее не получавших биопрепаратов, только в условиях клинических или предрегистрационных исследований. В настоящее время инфликсимаб и ведолизумаб вводятся инфузионно, что для некоторых больных может быть неудобно. Для них, и особенно для пациентов с менее тяжелым течением заболевания, ценящих удобство самостоятельной инъекционной терапии, адалимумаб может быть разумной альтернативой в качестве биологической терапии первой линии.

В испытаниях, сравнивавших непосредственно ведолизумаб и адалимумаб при умеренном и тяжелом ЯК (VARSITY), частота клинической ремиссии через 52 нед. была значительно выше у бионаивных пациентов, получавших ведолизумаб, по сравнению с получавшими адалимумаб. Для всех других сравнений доказательства эффективности были получены на основе сетевого метаанализа [7]. Сетевой метаанализ может помочь оценить сравнительную эффективность нескольких вмешательств и обобщить доказательства из сети РКИ, особенно если прямые доказательства слабые (или отсутствуют) [8].

Косвенные сравнения конкурирующих вмешательств в различных исследованиях, скорректированные общим контролем, таким как плацебо, могут частично учитывать прогностические характеристики

пациентов. В анализ были включены 15 РКИ с 3 747 ранее не получавшими биологическую терапию пациентами с умеренным и тяжелым ЯК, принимавшими инфликсимаб (4 РКИ, 667 пациентов), адалимумаб (4 РКИ, 1 046 пациентов), голимумаб (2 РКИ, 586 пациентов), ведолизумаб (3 РКИ, 630 пациентов), тофацитиниб (2 РКИ, 520 пациентов) и устекинумаб (1 РКИ, 298 пациентов). В связи с тем что дизайн испытаний, характеристики участников, вмешательств, методы сравнения и исходы испытаний инфликсимаба, адалимумаба, голимумаба, ведолизумаба и устекинумаба были похожими и допускавшими косвенное сравнение, совокупность доказательств для оценки индукционной терапии была сочтена достаточной.

Напротив, испытания тофацитиниба были сочтены несходными, поскольку в них для анализа результатов использовалась строгая оценка ректального кровотечения, равная 0 (в отличие от других исследований, в которых оценка ректального кровотечения составляла 0 или 1). Сетевой метаанализ показал умеренную уверенность в оценках, демонстрирующих превосходство инфликсимаба над адалимумабом. Важно отметить, что в этих клинических испытаниях лечение не было оптимизировано до предложенных дозировок. Не исключено, что эффективность инфликсимаба, адалимумаба и голимумаба, учитывая аналогичный механизм действия, может быть сопоставимой у пациентов при достижении адекватных концентраций препарата в крови.

3a. У взрослых амбулаторных пациентов с активным язвенным

колитом средней и тяжелой степени AGA рекомендует не использовать монотерапию тиопуринами для ИНДУКЦИИ ремиссии (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

3b. У взрослых амбулаторных пациентов с умеренным и тяжелым язвенным колитом в стадии ремиссии AGA предлагает использовать монотерапию тиопуринами для ее ПОДДЕРЖАНИЯ (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

Было проведено 3 испытания, сравнивавшие тиопурины с плацебо, и 2 испытания, сравнивавшие тиопурины с 5-аминосалицилатами (5-АСК) в качестве средств для индукции ремиссии без кортикостероидов [9–14]. В 4 из 5 исследований пациенты считались зависимыми от кортикостероидов и не могли снижать их дозу ниже 10–20 мг/сут без риска рецидива. В отличие от современных КИ в них использовались разные индексы активности заболевания, исход ремиссии без кортикостероидов оценивался с переменными интервалами от 4 до 52 нед., а у пациентов с активным заболеванием было неясно, какими именно препаратами была вызвана ремиссия, начавшаяся одновременно с приемом тиопуринов и кортикостероидов. Хотя тиопурины были связаны с более высокой частотой клинической ремиссии без кортикостероидов по сравнению с плацебо или 5-АСК, общее качество доказательств было сочтено очень низким из-за серьезного риска систематической ошибки, неточностей и относительности оценки результатов. Учитывая медленное начало действия тиопуринов, они вряд ли будут эффективны в качестве монотерапии для индукции ремиссии у пациентов с активным заболеванием в отсутствие кортикостероидов. Поэтому, исходя из неопределенности доказательств, AGA не рекомендует тиопурины для индукции клинической ремиссии у пациентов с активным умеренным и тяжелым ЯК.

Для изучения эффективности поддержания ремиссии были

рассмотрены 4 КИ, сравнивающие тиопурины с плацебо, и 3 КИ, сравнивающие тиопурины с 5-АСК [10, 11, 13–17]. Поддержание ремиссии определялось как предотвращение рецидива после ремиссии, вызванной кортикостероидами (5 КИ), или ремиссии, наступившей без приема кортикостероидов у пациентов, длительно принимающих тиопуринов (2 КИ), наблюдаемых в течение от 6 до 18 мес. Согласно метаанализу, тиопурины были более эффективны, чем плацебо или 5-АСК, в предотвращении рецидива заболевания у пациентов с неактивным ЯК (в стадии ремиссии). Качество доказательств было оценено как низкое из-за риска систематической ошибки.

3с. У взрослых амбулаторных пациентов с язвенным колитом средней и тяжелой степени AGA не рекомендует использовать монотерапию метотрексатом для индукции или поддержания ремиссии (условная рекомендация, доказательства низкого качества).

В двух КИ сравнивали метотрексат с плацебо, а в одном – метотрексат с 5-АСК для индукции ремиссии [18, 19]. В основном исследовании METEOR все пациенты с активным заболеванием или без него получали кортикостероиды в дозе 10–40 мг/сут. Первичным результатом была ремиссия без кортикостероидов между 12-й и 30-й нед. Согласно метаанализу, не было выявлено значительных различий в частоте индукции ремиссии при приеме метотрексата по сравнению с плацебо. Качество доказательств было оценено как очень низкое из-за косвенности оценки результатов (различные режимы дозирования и способы введения, различное определение клинической ремиссии и невозможность достоверно оценить, была ли ремиссия вызвана кортикостероидами или метотрексатом). Для поддержания ремиссии в 2 КИ сравнивали метотрексат с плацебо, а в 1 – метотрексат с 5-АСК. Как и в случае индукции, не было различий между

метотрексатом и плацебо/5-АСК для поддержания ремиссии. Качество доказательств было оценено как очень низкое из-за недостатков дизайна и анализа полученных результатов.

4а. У взрослых амбулаторных пациентов с активным язвенным колитом средней и тяжелой степени AGA предлагает использовать биологическую монотерапию (антагонисты TNF- α , ведолизумаб, устекинумаб) вместо монотерапии тиопуринами для ИНДУКЦИИ ремиссии (условная рекомендация, доказательства низкого качества).

4b. Взрослым амбулаторным пациентам с умеренным и тяжелым язвенным колитом в стадии ремиссии AGA не дает рекомендаций в пользу или против использования биологической монотерапии (антагонисты TNF- α , ведолизумаб или устекинумаб) вместо тиопуриновой монотерапии для ПОДДЕРЖАНИЯ ремиссии (нет рекомендаций, пробел в знаниях).

Доказательства были получены в ходе КИ (UC-SUCCESS), в котором в трех группах сравнивали инфликсимаб, азатиоприн и комбинированную терапию инфликсимабом с азатиоприном [20], также были учтены косвенные доказательства, полученные в КИ, сравнивавших отдельно лекарства с плацебо. КИ UC-SUCCESS было разработано для сравнительной оценки эффективности монотерапии и комбинированной терапии в индукции и поддержании ремиссии у взрослых амбулаторных пациентов с умеренным и тяжелым ЯК, ранее не получавших биологические препараты, однако оно было преждевременно прекращено спонсором. В нем не было установлено различий между монотерапией инфликсимабом и монотерапией азатиоприном в достижении ремиссии без кортикостероидов на 16-й нед., однако вывод сделан на основании доказательств очень низкого качества. Монотерапия инфликсимабом превосходила монотерапию тиопурином по достижению эндоскопической ремиссии, что является

важным результатом. Кроме того, основываясь на предварительном синтезе доказательств по вопросам 1 и 3 PICO (популяция, вмешательство, средство сравнения и исход) и соответствующих рекомендаций, AGA предлагает использовать биологические агенты (антагонисты TNF- α , ведолизумаб или устекинумаб) (доказательства среднего качества) и не использовать монотерапию тиопурином для индукции ремиссии (доказательства очень низкого качества) у взрослых амбулаторных пациентов с умеренным и тяжелым ЯК.

Поскольку исследование UC-SUCCESS было преждевременно прервано, нет испытаний, в которых сообщалось бы об эффективности биологической монотерапии по сравнению с тиопуринами для поддержания ремиссии. Как и в вопросах 1 и 3 PICO, обе стратегии рекомендованы для поддержания ремиссии, а не для лечения. Признавая отсутствие доказательств, AGA не дает рекомендаций в пользу или против биологической монотерапии в противовес монотерапии тиопурином для поддержания ремиссии. Оценка врача, учитывающая клинический статус пациента, профиль безопасности различных ЛС, а также стоимость и удобство терапии, могут использоваться для обоснования выбора того или иного препарата.

5а. У взрослых амбулаторных пациентов с язвенным колитом средней и тяжелой степени AGA предлагает использовать комбинацию антагонистов TNF- α , ведолизумаба или устекинумаба с тиопуринами или метотрексатом, а не биологическую монотерапию (условная рекомендация, доказательства низкого качества).

5б. У взрослых амбулаторных пациентов с язвенным колитом средней и тяжелой степени AGA предлагает применять комбинацию антагонистов TNF- α , ведолизумаба или устекинумаба с тиопуринами или метотрексатом, а не монотерапию тиопурином (условная рекомендация, доказательства низкого качества).

Комбинированная терапия инфликсимабом с тиопурином в сравнении с монотерапией инфликсимабом оценивалась только в UC-SUCCESS, двойном слепом контролируемом исследовании с тремя группами больных ЯК, не получавших ранее биологические препараты [20]. Как уже отмечалось, испытание было преждевременно прекращено. Больных рандомизировали для получения монотерапии инфликсимабом, монотерапии азатиоприном или комбинированной терапии инфликсимабом и азатиоприном. С точки зрения достижения ремиссии без кортикостероидов на 16-й нед. комбинированная терапия была более эффективной по сравнению

с монотерапией инфликсимабом. Ни в одном исследовании не сравнивали комбинированную терапию другими антагонистами TNF- α , ведолизумабом или устекинумабом с иммуномодуляторами и биологической монотерапией. Поскольку добавление иммуномодуляторов к биологическим агентам улучшает фармакокинетику биологического агента (увеличивает минимальную концентрацию и снижает иммуногенность), AGA экстраполировала это косвенное доказательство в пользу комбинированной терапии тиопуринами и инфликсимабом на другие антагонисты TNF- α , ведолизумаб или устекинумаб, особенно у пациентов с неблагоприятной фармакокинетикой (более тяжелое заболевание, более высокая воспалительная нагрузка, низкий уровень альбумина и более высокий индекс массы тела) [21]. Доказательства в пользу комбинированной терапии по сравнению с монотерапией иммуномодуляторами также основаны на результатах UC-SUCCESS. В этом исследовании комбинация инфликсимаба и тиопуринов была эффективнее монотерапии тиопурином в достижении ремиссии без подключения кортикостероидов на 16-й нед.

Не было обнаружено КИ, сравнивающих комбинированную терапию с биологической монотерапией для поддержания ремиссии. Доказательства очень низкого качества из ретроспективного французского исследования с участием 82 пациентов, находившихся в стадии ремиссии на комбинированной терапии, показали, что по сравнению с монотерапией инфликсимабом продолжение комбинированной терапии инфликсимабом и азатиоприном лучше, чем деэскалация.

В целом качество доказательств эффективности комбинированной терапии на основе инфликсимаба для индукции ремиссии по сравнению с монотерапией инфликсимабом и монотерапией тиопурином было оценено как среднее. Не было обнаружено КИ, сравнивающих

Е.А. Белоусова:

«ЖКТ-селективную терапию назначают пациентам со среднетяжелым, тяжелым активным ЯК или БК с 18 лет и старше в следующих ситуациях: при неадекватном ответе, неэффективности лечения (или снижении эффективности) или непереносимости одного или нескольких препаратов стандартной терапии в качестве биологического препарата первой линии (антиФНО-наивных); при неудовлетворительном ответе, вторичной потере ответа или непереносимости одного или нескольких ингибиторов ФНО-альфа. Ведолизумаб более эффективен у антиФНО-наивных пациентов. Базовые исследования показали, что эффективность ведолизумаба существенно выше у тех больных, которые не получали до этого биологические препараты – ингибиторы ФНО»¹.

комбинированную терапию другими антагонистами TNF- α (адалimumаб, голимумаб), ведолизумабом или устекинумабом с тiopуринами (или метотрексатом) с биологической монотерапией. Экстраполируя доказательства, подтверждающие использование комбинации с инфликсимабом, признавая более низкий риск иммуногенности с новыми биологическими агентами, доказательства по другим препаратам оценили как низкокачественные. Уровень доказательств для поддержания ремиссии был оценен как очень низкий.

По остальным клинически важным аспектам терапии ЯК доказательства либо очень низкого качества, либо вообще отсутствуют, AGA характеризует такую ситуацию, как «нет рекомендаций, пробел в знаниях».

Вывод

Позиция AGA в целом перекликается с опубликованными в январе 2020 г. рекомендациями Европейской организации по изучению болезни Крона и колитов (ЕССО) [22].

Текущие данные подтверждают целесообразность использования биологических препаратов, а именно инфликсимаба, адалimumаба, голимумаба, ведолизумаба и тофацитиниба, для индукции и поддержания ремиссии при умеренном и тяжелом ЯК.

Монотерапия тiopурином не должна применяться для индукции ремиссии, но может рассматриваться как средство для ее поддержания. Монотерапию метотрексатом перорально или инъекционно подкожно не следует использовать для индукции или поддержания ремиссии.

Сетевой метаанализ позволяет предполагать, что инфликсимаб и ведолизумаб в качестве терапии первой линии у пациентов, ранее не получавших биологические препараты, могут быть предпочтительнее, чем стандартные дозы адалimumаба или голимумаба, доказательства для обоснования правильного позиционирования тофацитиниба ограничены.

Е.А. Белоусова:

«Согласно исследованию VICTORY Consortium, ведолизумаб в сравнении с ингибиторами ФНО-альфа позволяет с большей вероятностью достигнуть эндоскопического заживления слизистой оболочки при ЯК. Наблюдаемая клиническая ремиссия также является аргументом в пользу ведолизумаба. По частоте достижения бесстероидной ремиссии препараты двух классов одинаковы.

Реальная клиническая практика показала большую частоту эскалации дозы инфликсимаба, чем ведолизумаба.

Ведолизумаб практически не вызывает побочных реакций со стороны ЖКТ и не провоцирует развитие оппортунистических инфекций»¹.

У пациентов, ранее принимавших инфликсимаб, особенно у больных с первичным отсутствием реакции на индукционную терапию, ведолизумаб или тофацитиниб могут быть предпочтительнее адалimumаба или голимумаба.

Комбинированная терапия биологическим агентом с иммуномодулятором более эффективна, чем монотерапия любым агентом, хотя пациенты, особенно с менее тяжелым течением заболевания или не склонные к побочным эффектам от лекарств, могут выбрать монотерапию.

У пациентов с умеренной и тяжелой степенью заболевания и высоким риском колэктомии биологические агенты с иммуномодуляторами или без них или тофацитиниб следует использовать на ранней стадии, а не позднее, после неэффективности 5-АСК.

Пациентам, находящимся в стадии ремиссии при лечении биологическими агентами и/или иммуномодуляторами или тофацитинибом после предшествующей неудачи с 5-АСК, можно либо отменить 5-АСК, либо выбрать монотерапию.

Среди госпитализированных пациентов с ОНЯК после исключения альтернативной этиологии основной терапией является внутривенное введение метилпреднизолона или эквивалентов в дозах 40–60 мг/сут.

Пациентам без подтвержденных бактериальных инфекций регулярный

прием дополнительных антибиотиков не рекомендуется.


Больным, которые не поддаются терапии 3–5-дневным курсом внутривенных кортикостероидов и которые предпочитают постоянное лечение, можно назначить прием инфликсимаба или циклоспорина.

Пациентам, получающим лечение инфликсимабом, нельзя дать никаких рекомендаций относительно рутинного использования инфликсимаба, его интенсивного или стандартного дозирования.

Однако AGA отмечает, что многие вопросы еще остаются нерешенными, существуют многочисленные пробелы в знаниях, указывающие направления для будущих исследований. С увеличением числа различных классов лекарств, доступных для лечения ЯК, растет очевидная потребность в идентификации биомаркеров, позволяющих прогнозировать индивидуальный ответ на терапию. Кроме того, КИ с прямым сравнением различных препаратов напрямую влияют на оценку их эффективности и повышают качество доказательств, полученных на основе сетевых метаанализов. Помимо эффективности, безопасность является важным фактором при выборе метода лечения, разные стратегии предлагают различные профили соотношения риска и пользы. Необходима комплексная персонализация терапии, основанная на ее ключевых характеристиках (эффективность,

безопасность, скорость начала действия, сопутствующие вмешательства и удобство), чтобы была возможность совместного информированного принятия решений врачом и пациентом. Имеются ограниченные данные относительно полезности и продолжительности комбинированной терапии биопрепаратами и иммуномодуляторами

у пациентов с ЯК, особенно новыми препаратами с более низкой иммуногенностью и лучшей их оптимизацией посредством терапевтического мониторинга ЛС. Кроме того, изменяются и цели лечения ЯК. Неясно, насколько целесообразнее ориентация на интегрированную клиническую и биомаркерную ремиссию по сравнению

с эндоскопической ремиссией, и может ли быть дополнительная польза от достижения такой цели, как гистологическая ремиссия. Наконец, существует значительный недостаток данных об оптимальном использовании существующих методов лечения и новых вариантов терапии для стационарных пациентов с ОЯК, 

ИСТОЧНИКИ

1. Fumery M., Singh S., Dulai P.S., Gower-Rousseau C., Peyrin-Biroulet L., Sandborn W.J. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(3):343–356.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.016>.
2. Narula N., Marshall J.K., Colombel J.F. et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Infliximab or Cyclosporine as Rescue Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroids. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(4):477–491. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.7>.
3. Dassopoulos T., Cohen R.D., Scherl E.J., Schwartz R.M., Kosinski L., Regueiro M.D. Ulcerative Colitis Care Pathway. *Gastroenterology.* 2015;149(1):238–245. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.036>.
4. Feuerstein J.D., Isaacs K.L., Schneider Y., Siddique S.M., Falck-Ytter Y., Singh S; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2020;158(5):1450–1461. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.006>.
5. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317(26):1625–1629. <https://doi.org/10.1056/NEJM198712243172603>.
6. Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955;2(4947):1041–1048. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4947.1041>.
7. Singh S., Murad M.H., Fumery M., Dulai P.S., Sandborn W.J. First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.008>.
8. Cipriani A., Higgins J.P., Geddes J.R., Salanti G. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159(2):130–137. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00008>.
9. Caprilli R., Carratù R., Babbini M. Double-blind comparison of the effectiveness of azathioprine and sulfasalazine in idiopathic proctocolitis. Preliminary report. *Am J Dig Dis.* 1975;20(2):115–120. <https://doi.org/10.1007/BF01072336>.
10. Jewell D.P., Truelove S.C. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J.* 1974;4(5945):627–630. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5945.627>.
11. Maté-Jiménez J., Hermida C., Cantero-Perona J., Moreno-Otero R. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(11):1227–1233. <https://doi.org/10.1097/00042737-200012110-00010>.
12. Rosenberg J.L., Wall A.J., Levin B., Binder H.J., Kirsner J.B. A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1975;69(1):96–99. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1097295>.
13. Sood A., Midha V., Sood N., Kaushal V. Role of azathioprine in severe ulcerative colitis: one-year, placebo-controlled, randomized trial. *Indian J Gastroenterol.* 2000;19(1):14–16. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10659481>.
14. Ardizzone S., Maconi G., Russo A., Imbesi V., Colombo E., Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut.* 2006;55(1):47–53. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.068809>.
15. Hawthorne A.B., Logan R.F., Hawkey C.J. et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ.* 1992;305(6844):20–22. <https://doi.org/10.1136/bmj.305.6844.20>.
16. Sood A., Kaushal V., Midha V., Bhatia K.L., Sood N., Malhotra V. The beneficial effect of azathioprine on maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol.* 2002;37(4):270–274. <https://doi.org/10.1007/s005350200034>.
17. Sood A., Midha V., Sood N., Avasthi G. Azathioprine versus sulfasalazine in maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol.* 2003;22(3):79–81. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12839376>.
18. Herfarth H., Barnes E.L., Valentine J.F. et al. Methotrexate Is Not Superior to Placebo in Maintaining Steroid-Free Response or Remission in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2018;155(4):1098–1108.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.046>.
19. Oren R., Arber N., Odes S. et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology.* 1996;110(5):1416–1421. <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v110.pm8613046>.
20. Panaccione R., Ghosh S., Middleton S. et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(2):392–400.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.052>.
21. Vermeire S., Gils A., Accossato P., Iula S., Marren A. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11:1756283X17750355. <https://doi.org/10.1177/1756283X17750355>.
22. Torres J., Bonovas S., Doherty G. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):4–22. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>.