

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Wydział Farmaceutyczny
Studium Kształcenia Podyplomowego

Farmakoterapia chorób zapalnych jelit

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

mgr farm. Marta Przygocka

Kierownik specjalizacji: mgr farm. Krzysztof Myszkowski

Poznań 2024

Spis treści

Wykaz rycin.....	2
Wykaz tabel.....	2
1. Choroba zapalna jelit.....	3
1.1. Wrzodziejące zapalenie jelit (WZJG).....	3
1.1.1. Leki wykorzystywane w leczeniu WZJG[3], [4], [5].....	3
1.2. Choroba Leśniewskiego-Crohna.....	5
1.2.1. Leki wykorzystywane w leczeniu choroby Leśniewskiego-Crohna.....	5
1.2.1.1. Leczenie indukcyjne.....	5
1.2.1.2. Leczenie podtrzymujące.....	6
2. Leki stosowane w leczeniu chorób zapalnych jelit.....	6
2.1. 5-aminosalicylany.....	6
2.2. Sterydy.....	7
2.3. Leki immunosupresyjne.....	7
2.3.1. Tiopuryny (Azatiopryna (AZA) i 6-Merkaptopuryna (MP)).....	7
2.3.2. Metotreksat.....	8
2.3.3. Cyclosporyna.....	8
2.4. Leki biologiczne.....	8
2.4.1. Leki anty-TNF- α	9
2.4.1.1. Infliksymab.....	9
2.4.1.2. Adalimumab.....	9
2.4.1.3. Golimumab.....	9
2.4.2. Wedolizumab (przeciwciało przeciwko integrynie $\alpha 4\beta 7$).....	10
2.4.3. Ustekinumab (przeciwciało przeciwko podjednostce p40 wspólnej dla IL-12 i IL-23).....	10
2.4.4. Inhibitory kinaz janusowych.....	10
2.4.4.1. Tofacytynib.....	11
2.4.4.2. Upadacytynib.....	11
2.4.4.3. Filgotynib.....	11
2.4.5. Ozanimod (modulator receptorów sfingozyno-1-fosforanowych).....	12
3. Podsumowanie.....	12
4. Piśmiennictwo.....	13

Wykaz rycin

Ryc. 1. Algorytm postępowania – łagodne do umiarkowanego WZJG.....	4
Ryc. 2. Algorytm postępowania – umiarkowana do ciężkiej postaci WZJG.....	5

Wykaz tabel

Tab.1. Porównanie leków biologicznych w terapii chorób zapalnych jelit.....	8
Tab.2. Selektowność kinaz janusowych stosowanych w IBD.....	11

1. Choroba zapalna jelit

Choroba zapalna jelit (Inflammatory Bowel Disease, IBD) jest to choroba przewlekła związana z występowaniem stanu zapalnego w przewodzie pokarmowym. Dwoma głównymi typami tej choroby jest wrzodziejąca zapalnie jelita grubego (Ulcerative Colitis, UC) oraz chorobę Leśniowskiego-Crohna. Część objawów obu chorób, tj. biegunki, ból brzucha, krwawienie z odbytnicy, utrata wagi może się pokrywać, są one jednak związane z innymi odcinkami przewodu pokarmowego. Dokładne przyczyny występowania choroby nie są znane, prawdopodobnie rozwija się u osób z predyspozycjami genetycznymi w połączeniu z czynnikami środowiskowymi, zmienioną mikroflorą jelit, upośledzoną odpowiedzią układu immunologicznego.[1], [2]

1.1. Wrzodziejące zapalenie jelit (WZJG)

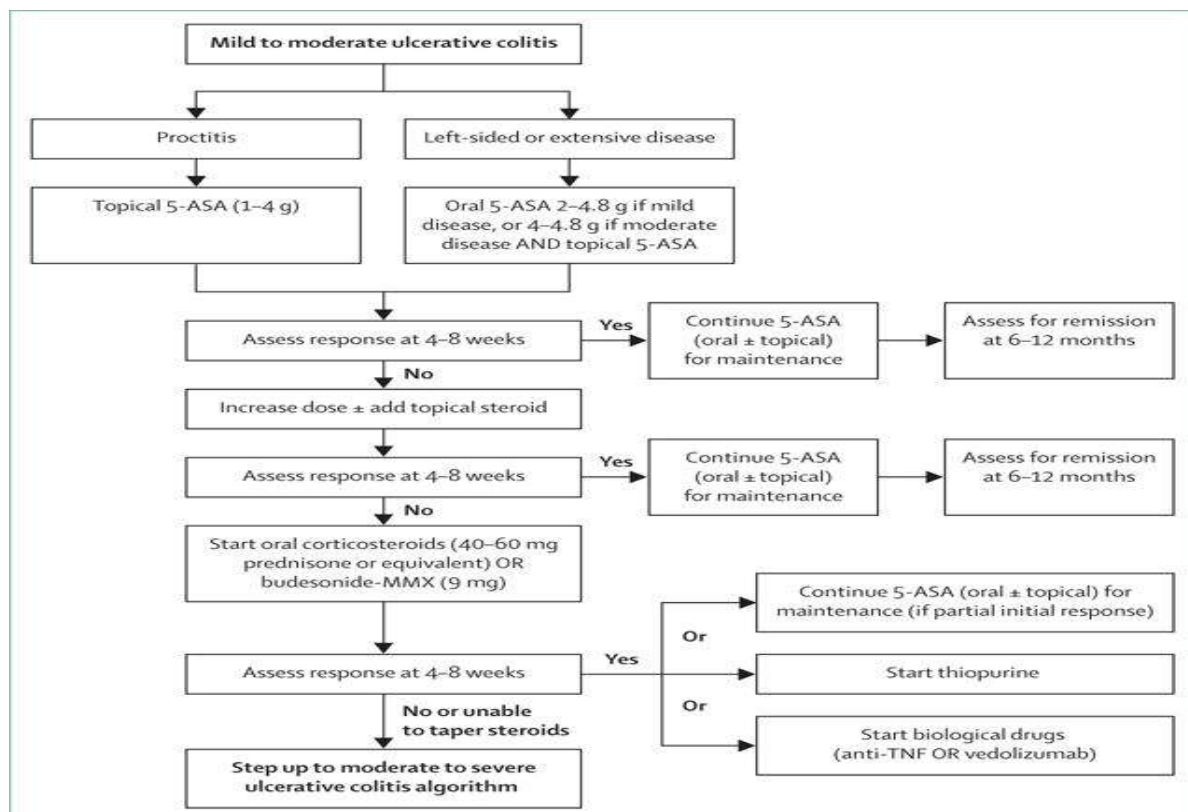
W przypadku WZJG proces zapalny dotyczy głównie błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy. Najczęstszym objawem choroby jest biegunka z obecnością świeżej krwi w stolcu. Dodatkowo często występuje ból brzucha, spadek masy ciała, gorączka.[1], [3]

Choroba występuje zarówno u dorosłych jak i u dzieci jednak najczęściej rozpoczyna się w drugiej i trzeciej dekadzie życia.[1], [3]

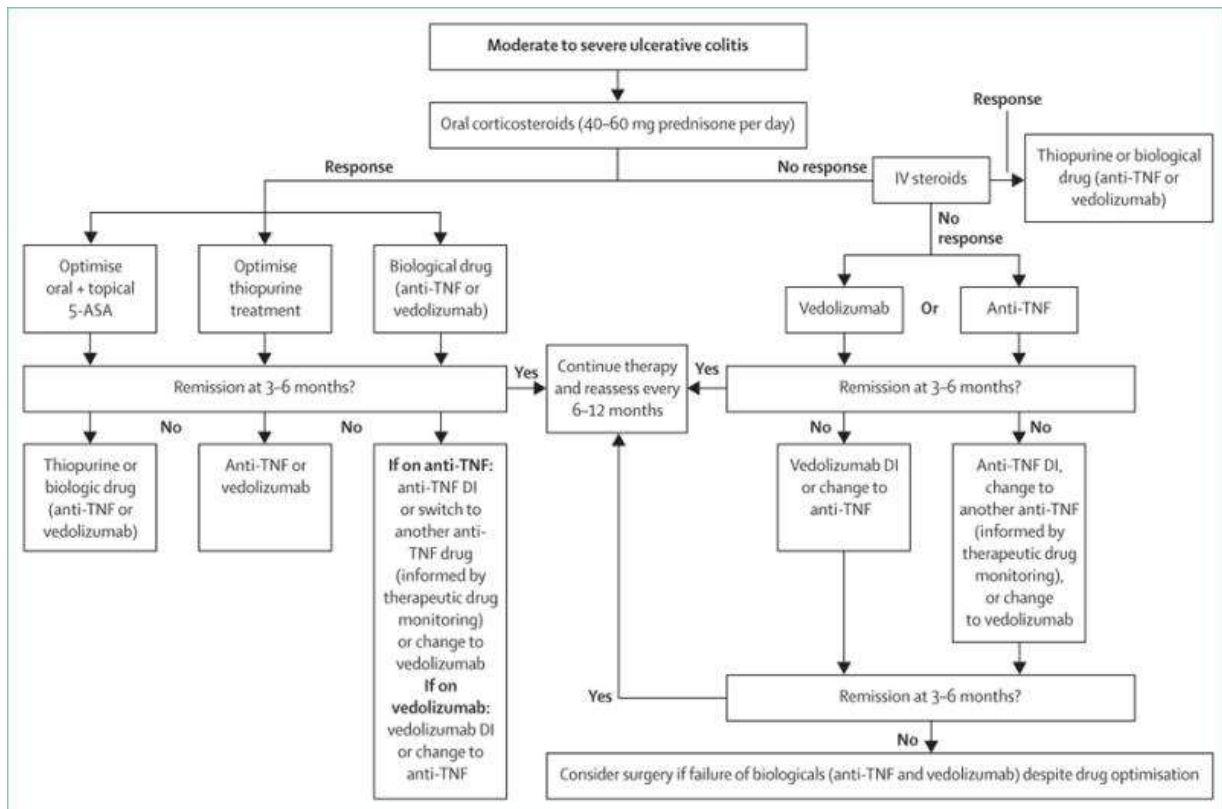
1.1.1. Leki wykorzystywane w leczeniu WZJG[3], [4], [5]

- 5-aminosalicylany (mesalazyna, sulfasalazyna) – zmniejszają stan zapalny poprzez hamowanie migracji leukocytów, usuwanie wolnych rodników, zmniejszenie wytwarzania cytokin i leukotrienów. [6], [7]
- Kortykosteroidy – stosowane w przypadku nie uzyskania remisji za pomocą mesalazyny. Stosuje się steroidy o działaniu miejscowym (budezonid) lub ogólnym (prednizon, metyloprednizon). Powinny być stosowane jedynie w leczeniu indukcyjnym. W leczeniu podtrzymującym zaleca się stosowanie mesalazyny w monoterapii.[3], [5]

- Tiopuryny – stosowane w leczeniu podtrzymującym, stosowane u pacjentów u których konieczne było przedłużone leczenie steroidami, występują częste zaostrzenia, lub stosowanie samej mesalazyny nie zapewniało dostatecznej kontroli choroby.[3], [5]
 - Leki immunosupresyjne, biologiczne, tofacytynib – stosowane są w przypadku steroidooporności lub steroidozależności:
 - leki anti-TNF (przeciwciała monoklonalne przeciwko TNF- α) – infliksymab, adalimumab, golimumab,
 - wedolizumab (przeciwciało przeciwko integrynie $\alpha 4\beta 7$),
 - ustekinumab (przeciwciało przeciwko podjednostce p40 wspólnej dla IL-12 i IL-23,
 - tofacytynib, upadacytynib, filgotynib (inhibitory kinaz janusowych),
 - ozanimod (modulator receptorów sfingozyno-1-fosforanowych)
 - cyklosporyna – w leczeniu indukcyjnym, nie powinna być stosowana przewlekłe.
- [3]



Ryc. 1. Algorytm postępowania – łagodne do umiarkowanego WZJG[5]



Ryc. 2. Algorytm postępowania – umiarkowana do ciężkiej postaci WZJG [5]

1.2. Choroba Leśniewskiego-Crohna

Choroba Leśniewskiego-Crohna wiąże się ze stanem zapalnym, który może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego. Choroba najczęściej pojawia się pomiędzy 15 a 35 r.ż. [1]. U chorych mogą występować ból, biegunki, gorączka, zmiany skórne i stawowe. Cechą charakterystyczną ChLC jest również jej fazowy przebieg – występowanie naprzemiennie okresów zaostrzeń objawów klinicznych i remisji choroby. [1], [8]

1.2.1. Leki wykorzystywane w leczeniu choroby Leśniewskiego-Crohna

1.2.1.1. Leczenie indukcyjne

Celem leczenia indukcyjnego jest osiągnięcie remisji choroby po rozpoznaniu lub zaostrzeniu. Leki stosowane w leczeniu indukcyjnym:

- glikokortykosteroidy – głównie o działaniu układowym,

- leki immunosupresyjne (tiopuryny, metotreksat) lub leki biologiczne (anty-TNF, wedolizumab, ustekinumab) – w przypadku wystąpienia steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów.[8], [9]

1.2.1.2. Leczenie podtrzymujące

Leczenie podtrzymujące ma za zadanie utrzymanie remisji osiągniętej za pomocą leczenia indukcyjnego. Jest to terapia wieloletnia stąd jednym z podstawowych kryteriów wyboru terapii jest profil bezpieczeństwa leku.

- 5-ASA (mesalazyna) – mesalazyna jest lekiem powszechnie stosowanym, jednak ostatnie zalecenia towarzystw naukowych nie rekomendują użycia tego leku w terapii ChLC,
- leki immunosupresyjne – lekiem pierwszego wyboru w leczeniu podtrzymującym jest tiopuryna a w przypadku nietolerancji tiopuryny – metotreksat,
- leki biologiczne – jako kontynuacja leczenia indukcyjnego jeśli lek biologiczny został zastosowany w celu uzyskania remisji.[8], [9]

2. Leki stosowane w leczeniu chorób zapalnych jelit

2.1. 5-aminosalicylany

Do leków z grupy 5-aminosalicylanów zaliczamy sulfasalazynę oraz mesalazynę, będącą czynnym produktem rozkładu sulfasalazyny.

Mechanizm działania mesalazyny nie jest dokładnie poznany. Prawdopodobnie antagonizuje mediatory prozapalne (interferon- γ , IL-8, NF- κ B, TNF- α , hamuje szlaki cyklooksygenazy (COX) i lipoksygenazy (LOX), przez co przyczynia się do zmniejszenia uwalniania prostaglandyn i leukotrienów. Dodatkowo zwiększa ekspresję PPAR γ w komórkach nabłonka przewodu pokarmowego, a także ma właściwości przeciwutleniające i jest zmiataczem wolnych rodników.[10], [11]

Mesalazyna ze względu na swoje właściwości przeciwzapalne jest lekiem pierwszego rzutu w leczenie łagodnej i umiarkowanej postaci WZJG. Jest również stosowana w leczeniu

ChLC, jednak obecnie towarzystwa naukowe nie rekomendują stosowania jej w tej chorobie. [11], [12]

Mesalazyna może również zmniejszyć możliwość rozwinięcia się raka jelita grubego u chorych z IBD.[10]

2.2. Sterydy

Kortykosteroidy stosowane są jako leki przeciwzapalne i immunomodulujące u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniewskiego-Crohna lub u pacjentów, u których nie było odpowiedzi na leczenie mesalazyną, jednak ich użycie jest ograniczone ze względu na działania niepożądane.[13], [14]

Mechanizm działania opiera się na hamowaniu białek prozapalnych takich jak NF- κ B czy AP-1, zmniejszeniu ekspresji cytokin prozapalnych takich jak IL-1 α , IL-1 β , IL-8, oraz mediatorów np. czynnik wzrostu β 3 i IL-10. Hamują również proliferację limfocytów T i B oraz promują tolerancyjny profil makrofagów.[13], [14]

2.3. Leki immunosupresyjne

2.3.1. Tiopuryny (Azatiopryna (AZA) i 6-Merkaptopuryna (MP))

Azatiopryna jest prolekiem przekształcanym do 6-merkaptopuryny przez glutation w ścianie jelita. Lek ulega rozkładowi do metabolitów tiopuryny, nukleotydów tioguaninowych (TGN) i metabolitów metylomerkaptopuryny (MMPN). Nukleotydy te działają jako antagoniści puryn – powodują hamowanie syntezy DNA, RNA i białek, przez co działają immunosupresyjnie i cytotoksycznie. Dodatkowo azatiopryna może wytwarzać 6-tioguaninę GTP, która indukuje apoptozę limfocytów T.[15], [16]

Tiopuryny poprzez zaburzenie syntezy DNA i RNA zapobiegają proliferacji komórek uczestniczących w odpowiedzi immunologicznej. Z powodu opóźnienia w wystąpieniu efektu - ok. 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii, stąd nie powinny być stosowane w monoterapii w zaostrzeniu choroby, w leczeniu indukcyjnym.[15]

2.3.2. Metotreksat

Metotreksat po przekształceniu do aktywnego metabolitu (poliglutaminianu metotreksatu), będącego antagonistą kwasu foliowego, hamuje m.in. enzymy biorące udział w syntezie puryn i pirymidyn (reduktaza dihydrofolianowa), co prowadzi do zahamowania syntezy kwasów nukleinowych. MTX hamuje proliferację limfocytów i neutrofilów podczas reakcji zapalnej. Dodatkowo poprzez hamowanie innych enzymów wykazuje dodatkowe działanie przeciwzapalne, np. poprzez wpływ na metabolizm adenozyny, zmiany w wytwarzaniu reaktywnych form tlenu, zwiększenie wrażliwości na apoptozę oraz hamowanie sygnalizacji NF- κ B. Poprzez swój mechanizm działania MTX wpływa na komórki zaangażowane w patogenezę chorób zapalnych jelit: limfocytów T, neutrofilów, monocytów/makrofagów, komórek śródbłonna i fibroblastów.[17]

2.3.3. Cyclosporyna

Cyclosporyna wiąże białko cyclofilinę, co prowadzi do zahamowania calcineuriny w następstwie czego dochodzi do zahamowania interleukin IL-2, IL-3, IL-4, czynnika TNF α , czynnika GM-CSF, oraz interferonu- γ . Dochodzi do zahamowania proliferacji limfocytów T (działanie immunosupresyjne cyclosporyny). Dodatkowo IL-2 jest znanym mediatorem stanu zapalnego w IBD.[18]

2.4. Leki biologiczne

Lek	Cel	Zastosowanie w IBD	Selektywność wżg jelita
Infliximab	TNF- α	WZJG, ChLC	Nie
Adalimumab	TNF- α	WZJG, ChLC	Nie
Golimumab	TNF- α	WZJG	Nie
Wedolizumab	Integryna α 4 β 7	WZJG, ChLC	Tak

Tab.1. Porównanie leków biologicznych w terapii chorób zapalnych jelit.[19]

2.4.1. Leki anty-TNF- α

Czynnik martwicy nowotworu- α jest kluczową cytokiną prozapalną m.in. w chorobie Leśniewskiego-Crohna. TNF- α wytwarzany jest głównie przez aktywowane makrofagi i limfocyty T. TNF indukuje wiele prozapalnych cytokin, takich jak IL-1, IL-6, a także wzmacnia migrację leukocytów poprzez indukcję ekspresji cząsteczek adhezyjnych przez komórki śródbłona i leukocyty.[20], [21], [22]

Liczba komórek wytwarzających TNF jest znacznie zwiększona w blaszce właściwej jelita u pacjentów z chorobą Leśniewskiego-Crohna. TNF występuje także w dużych ilościach w błonie śluzowej chorych z aktywnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.[20]

2.4.1.1. Infliksymab

Infliximab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 przeciwko czynnikowi martwicy nowotworu alfa (TNF- α), wiąże się z rozpuszczalną postacią TNF- α (w mniejszym stopniu z transbłonową formą). Działa również poprzez indukcję apoptozy limfocytów T i monocytów, komórek zapalnych wykazujących ekspresję TNF- α . U pacjentów przyjmujących infliksymab poziomy CRP oraz IL-6 normalizują się już po dwóch tygodniach leczenia.[20]

2.4.1.2. Adalimumab

Adalimumab jest pierwszym w pełni ludzkim rekombinowanym przeciwciałem IgG1. Wiąże się zarówno z formą rozpuszczalną jak i transbłonową formą TNF- α (z większym powinowactwem do formy rozpuszczalnej). Adalimumab może indukować lizę i apoptozę komórek wytwarzających czynnik TNF- α . [23]

2.4.1.3. Golimumab

Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże rozpuszczalny i transbłonowy TNF- α . [24]

2.4.2. Wedolizumab (przeciwciało przeciwko integrynie $\alpha 4\beta 7$)

Integryny są to heterodimeryczne receptory transbłonowe ulegające ekspresji na wielu typach komórek, w tym limfocytów. Integryny pośredniczą w przyłączaniu się limfocytów do śródbłonka jelit, promując migrację do tkanki objętej stanem zapalnym.

Wedolizumab wiąże selektywnie integrynę $\alpha 4\beta 7$, która ulega ekspresji na aktywowanych limfocytach T zasiedlających jelita i blokuje interakcję $\alpha 4\beta 7$ z cząsteczką adhezyjną na błonie śluzowej MADCAM-1. MADCAM-1 ulega preferencyjnej ekspresji na śródbłonku naczyń krwionośnych przewodu pokarmowego.. Dzięki selektywności względem integrynie $\alpha 4\beta 7$, wedolizumab nie daje działań niepożądanych związanych z wiązaniem innych intergryn $\alpha\beta$ poza przewodem pokarmowym.[19], [25]

2.4.3. Ustekinumab (przeciwciało przeciwko podjednostce p40 wspólnej dla IL-12 i IL-23)

Ustekinumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Jako antagonist interleukiny-12 (IL-12) i interleukiny-23 (IL-23) pośredniczy w odpowiedzi limfocytów T.

IL-12 to cytokina wytwarzana przez komórki prezentujące antygen, takie jak komórki dendrytyczne i makrofagi, zaangażowane w rozwój komórek Th1, które wydzielają interferon-gamma. IL-23 jest cytokiną prozapalną wytwarzaną głównie przez komórki dendrytyczne, monocyty i makrofagi, która powoduje różnicowanie i aktywację TH17. Obie cytokiny mają wspólną podjednostkę p40. Ustekinumab blokuje podjednostkę p40, przez co hamuje oddziaływanie tych cytokin z receptorem IL-12R β 1, który znajduje się na powierzchni komórek NK i limfocytów T. Ustekinumab zmniejsza odpowiedź układu immunologicznego oraz zmniejsza stan zapalny.[26], [27]

2.4.4. Inhibitory kinaz janusowych

Inhibitory kinazy Janus (JAK) są nową strategią modulacji sygnalizacji cytokin w chorobach o podłożu immunologicznym. Cztery kinazy JAK (JAK-1, JAK-2, JAK-3 i kinaza tyrozynowa 2 TYK-2) są częścią kompleksów receptorów cytokin transbłonowych – są aktywowane po związaniu ligandu, co prowadzi do przekazania sygnału i aktywacji

transkrypcji (aktywatory transkrypcji STAT). Szlak JAK-STAT odgrywa ważną rolę w odporności wrodzonej, adaptacyjnej i hematopoezie, uczestnicząc w procesach komórkowych, takich jak wzrost komórek, przeżycie, różnicowanie i migracja. Stąd inhibitory JAK stosowane są w leczeniu licznych chorób autoimmunologicznych.[28], [29], [30]

Inhibitor JAK	Cel
Tofacytynib	JAK-1, JAK-3 JAK-2 (w mniejszym stopniu)
Upadacytynib	JAK-1
Filgotynib	JAK-1

Tab.2. Selektywność kinaz janusowych stosowanych w IBD.[30]

2.4.4.1. Tofacytynib

Tofacytynib jest inhibitorem kinaz JAK-1 i JAK-3, w mniejszym stopniu JAK-2 oraz TYK-2. Jako pierwszy inhibitor JAK został zarejestrowany w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub brakiem tolerancji na leczenie konwencjonalne lub biologiczne.[28], [30], [31]

2.4.4.2. Upadacytynib

Upadacytynib należy do selektywnych inhibitorów JAK-1 (60 razy wyższe powinowactwo niż do JAK-2, i 100-krotnie wyższe niż do JAK-3). Stosowany jest w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroby Leśniowskiego-Crohna, u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub brakiem tolerancji na leczenie konwencjonalne lub biologiczne. [30], [32]

2.4.4.3. Filgotynib

Filgotynib jest wysoce selektywnym inhibitorem JAK-1, z 30 razy wyższym powinowactwem do JAK-1 w porównaniu z JAK-2 oraz 50 razy wyższym powinowactwem

do JAK-1 w porównaniu do JAK-3, u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub brakiem tolerancji na leczenie konwencjonalne lub biologiczne..[30], [33]

2.4.5. Ozanimod (modulator receptorów sfingozyno-1-fosforanowych)

Receptory sfingozyno-1-fosforanowe (S1P) odpowiadają za regulację licznych efektów immunologicznych oraz sercowo-naczyniowych. Receptor S1P1 związany z powierzchnią komórek odgrywa kluczową rolę w transporcie limfocytów z narządów limfatycznych. Agoniści receptora S1P1 indukują internalizację i degradację receptora S1P1, przez co uniemożliwiają limfocytom B i T migrację z narządów limfatycznych, przez co dochodzi do zmniejszenia się liczby limfocytów w krwi.[34], [35]

Ozanimod należy do modulatorów receptorów S1P1 oraz S1P5, nie wykazuje aktywności na S1P2, S1P3 i S1P4. Stosowany jest u pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub biologiczne jest niewystarczającą lub wystąpiła utrata odpowiedzi.[35], [36]

3. Podsumowanie

Choroby zapalne jelit są obecnie nieuleczalne. Leczenie ma za zadanie opanowanie stanu zapalnego i złagodzenie objawów. W łagodnej oraz umiarkowanej postaci choroby stosuje się głównie mesalazynę (5-aminosalicylany), steroidy (nie zalecane w leczeniu podtrzymującym), a w przypadku braku skuteczności leczenia, lub w postaciach umiarkowanych do ciężkich stosowane są leki immunosupresyjne oraz biologiczne.

4. Piśmiennictwo

- [1] S. S. Seyedian, F. Nokhostin, i M. D. Malamir, „A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease”, *J. Med. Life*, t. 12, nr 2, s. 113–122, 2019, doi: 10.25122/jml-2018-0075.
- [2] N. Singh i C. N. Bernstein, „Environmental risk factors for inflammatory bowel disease”, *United Eur. Gastroenterol. J.*, t. 10, nr 10, s. 1047–1053, paź. 2022, doi: 10.1002/ueg2.12319.
- [3] P. Eder i in., „Guidelines for the management of ulcerative colitis. Recommendations of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology”, *Gastroenterol. Rev.*, t. 18, nr 1, s. 1–42, 2023, doi: 10.5114/pg.2023.125882.
- [4] T. Raine i in., „ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment”, *J. Crohns Colitis*, t. 16, nr 1, s. 2–17, sty. 2022, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178.
- [5] R. Ungaro, S. Mehandru, P. B. Allen, L. Peyrin-Biroulet, i J.-F. Colombel, „Ulcerative colitis”, *Lancet Lond. Engl.*, t. 389, nr 10080, s. 1756–1770, kwi. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2.
- [6] C. Campregher i C. Gasche, „Aminosalicylates”, *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, t. 25, nr 4–5, s. 535–546, sie. 2011, doi: 10.1016/j.bpg.2011.10.013.
- [7] A. Ford i in., „Efficacy of 5-Aminosalicylates in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis”, *Am. J. Gastroenterol.*, t. 106, s. 601–16, mar. 2011, doi: 10.1038/ajg.2011.67.
- [8] M. Łodyga i in., „Guidelines for the management of patients with Crohn’s disease. Recommendations of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology”, *Gastroenterol. Rev.*, t. 16, nr 4, s. 257–296, 2021, doi: 10.5114/pg.2021.110914.
- [9] J. Torres i in., „ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn’s Disease: Medical Treatment”, *J. Crohns Colitis*, t. 14, nr 1, s. 4–22, sty. 2020, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180.
- [10] J. Słoka, M. Madej, i B. Strzalka-Mrozik, „Molecular Mechanisms of the Antitumor Effects of Mesalazine and Its Preventive Potential in Colorectal Cancer”, *Molecules*, t. 28, nr 13, s. 5081, cze. 2023, doi: 10.3390/molecules28135081.
- [11] „Mesalamine (USAN) - StatPearls - NCBI Bookshelf”. Dostęp: 8 lipiec 2024. [Online]. Dostępne na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551714/#article-16993.s3>
- [12] G. Doherty i in., „European Crohn’s and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal [‘Exit Strategies’] in Inflammatory Bowel Disease”, *J. Crohns Colitis*, t. 12, nr 1, s. 17–31, sty. 2018, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx101.
- [13] R. Quera, P. Núñez, B. Sicilia, L. Flores, i F. Gomollón, „Corticosteroids in inflammatory bowel disease: Are they still a therapeutic option?”, *Gastroenterol. Hepatol. Engl. Ed.*, t. 46, nr 9, s. 716–726, lis. 2023, doi: 10.1016/j.gastre.2022.10.019.
- [14] S. Bruscoli, M. Febo, C. Riccardi, i G. Migliorati, „Glucocorticoid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Clinical Practice”, *Front. Immunol.*, t. 12, s. 691480, cze. 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.691480.
- [15] K. M. Hooper, P. G. Barlow, C. Stevens, i P. Henderson, „Inflammatory Bowel Disease Drugs: A Focus on Autophagy”, *J. Crohns Colitis*, t. 11, nr 1, s. 118–127, sty. 2017, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw127.

- [16] O. Zakerska-Banaszak, L. Łykowska-Szuber, M. Walczak, J. Żuraszek, A. Zielińska, i M. Skrzypczak-Zielińska, „Cytotoxicity of Thiopurine Drugs in Patients with Inflammatory Bowel Disease”, *Toxics*, t. 10, nr 4, s. 151, mar. 2022, doi: 10.3390/toxics10040151.
- [17] T. AlAmeel, E. Al Sulais, i T. Raine, „Methotrexate in inflammatory bowel disease: A primer for gastroenterologists”, *Saudi J. Gastroenterol. Off. J. Saudi Gastroenterol. Assoc.*, t. 28, nr 4, s. 250–260, sty. 2022, doi: 10.4103/sjg.sjg_496_21.
- [18] S. Weissman *i in.*, „A novel player: cyclosporine therapy in the management of inflammatory bowel disease”, *Transl. Gastroenterol. Hepatol.*, t. 4, s. 67, wrz. 2019, doi: 10.21037/tgh.2019.08.08.
- [19] T. Wyant, E. Fedyk, i B. Abhyankar, „An Overview of the Mechanism of Action of the Monoclonal Antibody Vedolizumab”, *J. Crohns Colitis*, t. 10, nr 12, s. 1437–1444, grudz. 2016, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw092.
- [20] P. Rutgeerts, G. Van Assche, i S. Vermeire, „Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease – seven years on”, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, t. 23, nr 4, s. 451–463, 2006, doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02786.x.
- [21] A. D. Levin, M. E. Wildenberg, i G. R. Van Den Brink, „Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease”, *J. Crohns Colitis*, t. 10, nr 8, s. 989–997, sie. 2016, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw053.
- [22] U. Billmeier, W. Dieterich, M. F. Neurath, i R. Atreya, „Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel diseases”, *World J. Gastroenterol.*, t. 22, nr 42, s. 9300–9313, lis. 2016, doi: 10.3748/wjg.v22.i42.9300.
- [23] M. Marusić i A. Klemenčić, „Adalimumab – General Considerations”, kwi. 2018.
- [24] M. Flamant, S. Paul, i X. Roblin, „Golimumab for the treatment of ulcerative colitis”, *Expert Opin. Biol. Ther.*, t. 17, nr 7, s. 879–886, lip. 2017, doi: 10.1080/14712598.2017.1327576.
- [25] M. Fleisher *i in.*, „Effects of Vedolizumab Therapy on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease”, *Dig. Dis. Sci.*, t. 63, nr 4, s. 825–833, kwi. 2018, doi: 10.1007/s10620-018-4971-1.
- [26] Colquhoun M i , Kemp AK, „Ustekinumab”.
- [27] J. M. Benson *i in.*, „Discovery and mechanism of ustekinumab: A human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders”, *mAbs*, t. 3, nr 6, s. 535–545, lis. 2011, doi: 10.4161/mabs.3.6.17815.
- [28] P. Núñez, R. Quera, i A. J. Yarur, „Safety of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Diseases”, *Drugs*, t. 83, nr 4, s. 299–314, 2023, doi: 10.1007/s40265-023-01840-5.
- [29] P. C. Taylor *i in.*, „Differential properties of Janus kinase inhibitors in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases”, *Rheumatol. Oxf. Engl.*, t. 63, nr 2, s. 298–308, sie. 2023, doi: 10.1093/rheumatology/kead448.
- [30] C. Harris i J. R. F. Cummings, „JAK1 inhibition and inflammatory bowel disease”, *Rheumatol. Oxf. Engl.*, t. 60, nr Suppl 2, s. ii45–ii51, maj 2021, doi: 10.1093/rheumatology/keaa896.
- [31] W. J. Sandborn *i in.*, „Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis”, *N. Engl. J. Med.*, t. 376, nr 18, s. 1723–1736, maj 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1606910.
- [32] S. Friedberg *i in.*, „(CGH-D-22-02573) Upadacitinib is Effective and Safe in Both Ulcerative Colitis and Crohn’s Disease: Prospective Real-World Experience”, *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.*, t. 21, nr 7, s. 1913–1923.e2, lip. 2023, doi: 10.1016/j.cgh.2023.03.001.

- [33] A. Dal Buono *i in.*, „Critical Appraisal of Filgotinib in the Treatment of Ulcerative Colitis: Current Evidence and Place in Therapy”, *Clin. Exp. Gastroenterol.*, t. 15, s. 121–128, lip. 2022, doi: 10.2147/CEG.S350193.
- [34] W. J. Sandborn *i in.*, „Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis”, *N. Engl. J. Med.*, t. 374, nr 18, s. 1754–1762, maj 2016, doi: 10.1056/NEJMoa1513248.
- [35] B. E. Sands, S. Schreiber, I. Blumenstein, M. V. Chiorean, R. C. Ungaro, i D. T. Rubin, „Clinician’s Guide to Using Ozanimod for the Treatment of Ulcerative Colitis”, *J. Crohns Colitis*, t. 17, nr 12, s. 2012–2025, lip. 2023, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad112.
- [36] J. Paik, „Ozanimod: A Review in Ulcerative Colitis”, *Drugs*, t. 82, nr 12, s. 1303–1313, 2022, doi: 10.1007/s40265-022-01762-8.