

Эффективность и безопасность тофацитиниба при язвенном колите средней и тяжелой степени в реальной клинической практике: три года наблюдения

О.В. Князев^{1,2,3}✉, oleg7@bk.ru, А.В. Каграманова¹, А.А. Лищинская¹, И.А. Ли¹, Д.В. Подольская², Т.В. Шкурко^{2,3}, Б.А. Нанаева², Т.Л. Александров², Т.А. Баранова², И.А. Тишаева², М.Ю. Звяглова¹, А.И. Парфёнов¹

¹ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86

² Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салая Адила, д. 2

³ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Большая Татарская, д. 30

Резюме

Введение. Тофацитиниб (ТФЦБ) – первый представитель нового класса таргетных синтетических противовоспалительных препаратов для лечения язвенного колита (ЯК). В статье представлен трехлетний российский опыт применения ТФЦБ для лечения умеренного и тяжелого ЯК.

Цель. Оценить эффективность и безопасность терапии ТФЦБ в реальной клинической практике у больных ЯК средней и тяжелой степени в течение трех лет наблюдения.

Материалы и методы. В исследование включены 56 пациентов с ЯК, которые имели среднетяжелое (60,7%) и тяжелое (35,8%) течение заболевания, у 67,8% диагностировано тотальное поражение, у 57,1% пациентов – внекишечные проявления. Оценивались раннее достижение клинического ответа, клинической и эндоскопической, бесстероидной ремиссии, безопасность.

Результаты. Ранний ответ на терапию ТФЦБ получен у 47 (83,9%) пациентов. У 36 (64,3%) на 8-й неделе терапии была достигнута клиническая ремиссия, у 13 (23,2%) пациентов – клинический ответ. Большинство пациентов, достигших клинической ремиссии на 8-й и 12-й неделях, достигли заживления слизистой оболочки толстой кишки на 24-й неделе. Показатели клинической и клинко-эндоскопической ремиссии через 24 нед.: 44 (78,6%) пациента, клинический ответ у 7 (12,5%) пациентов, 5 (8,9%) не ответили на терапию ТФЦБ. Бесстероидная ремиссия составила 77,6%. Через 2 года терапии ТФЦБ ремиссия ЯК сохранялась у 46 (82,1%). Через 36 мес. ремиссия ЯК сохранялась у 45 (80,3%) пациентов из 56, которым была начата терапия ТФЦБ. Кумулятивный эффект выживаемости при лечении ТФЦБ при ЯК составил 87,5% через 6 мес. и сохранялся в течение года, 82,1% – через 2 года, 80,3% – через 3 года.

Выводы. Применение ТФЦБ при ЯК эффективно в отношении достижения быстрого клинического ответа, клинической ремиссии и заживления слизистой у больных, недостаточно отвечающих на биологическую терапию.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, генно-инженерные биологические препараты, ингибитор янус-киназ, тофацитиниб, язвенный колит

Для цитирования: Князев О.В., Каграманова А.В., Лищинская А.А., Ли И.А., Подольская Д.В., Шкурко Т.В., Нанаева Б.А., Александров Т.Л., Баранова Т.А., Тишаева И.А., Звяглова М.Ю., Парфёнов А.И. Эффективность и безопасность тофацитиниба при язвенном колите средней и тяжелой степени в реальной клинической практике: три года наблюдения. *Медицинский совет.* 2021;(15):20–29. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-20-29>.

Конфликт интересов: Исследование частично финансировалось за счет независимого гранта Pfizer. Это никак не повлияло на мнение авторов.

Efficacy and safety of tofacitinib in moderate and severe ulcerative colitis in real clinical practice: three years of observation

Oleg V. Knyazev^{1,2,3}✉, oleg7@bk.ru, Anna V. Kagramanova¹, Albina A. Lishchinskaya¹, Irina A. Li¹, Darya V. Podolskaya², Tatiana V. Shkurko^{2,3}, Bella A. Nanaeva², Timofey L. Aleksandrov², Tatyana A. Baranova², Irina A. Tishaeva², Maria Yu. Zvyaglova¹, Asfold I. Parfenov¹

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

² Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia

³ Research Institute of Health Organization and Medical Management; 30, B. Tatarskaya St., Moscow, 115088, Russia

Abstract

Introduction. Tofacitinib is the first member of a new class of targeted synthetic anti-inflammatory drugs for the treatment of ulcerative colitis (UC). The article presents a three-year Russian experience of tofacitinib use for the treatment of moderate and severe UC.

Aim of the study. To evaluate the efficacy and safety of tofacitinib therapy in real clinical practice in moderate to severe UC patients during three years of follow-up.

Methods. The study included 56 patients with UC who had moderate (60.7%) and severe (35.8%) states of disease, the total lesion was diagnosed in 67.8%, and extraintestinal manifestations in 57.1% of patients. Early achievement of clinical response, clinical and endoscopic, corticosteroid-free remission, and safety were evaluated.

Results. Early response to tofacitinib therapy was obtained in 47 (83.9%) patients. Clinical remission was achieved in 36 (64.3%) at week 8 of therapy and clinical response was achieved in 13 (23.2%) patients. The majority of patients who achieved clinical remission at weeks 8 and 12 achieved healing of colon mucosa at week 24. Clinical and endoscopic remission rates after 24 weeks – 44 (78.6%) patients, clinical response in 7 (12.5%) patients, 5 (8.9%) did not respond to TFCB therapy. Corticosteroid-free remission was 77.6%. After 2 years of tofacitinib therapy, remission of UC was maintained in 46 (82.1%). After 36 months, remission of UC was maintained in 45 (80.3%) of the 56 patients who had been started on tofacitinib therapy. The cumulative effect of survival in the treatment of tofacitinib in UC was 87.5% after 6 months and persisted for one year, 82.1% after 2 years, and 80.3% after 3 years.

Conclusions. The administration of tofacitinib in UC is effective in achieving rapid clinical response, clinical remission, and mucosal healing in patients who do not respond well to biological therapy.

Key words: biological therapy, inflammatory bowel disease, Janus kinase [JAK] inhibitors, tofacitinib, ulcerative colitis

For citation: Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Lishchinskaya A.A., Li I.A., Podolskaya D.V., Shkurko T.V., Nanaeva B.A., Aleksandrov T.L., Baranova T.A., Tishaeva I.A., Zvyaglova M.Yu., Parfenov A.I. Efficacy and safety of tofacitinib in moderate and severe ulcerative colitis in real clinical practice: three years of observation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(15):20–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-20-29>.

Conflict of interest: Research was funded, in part, by an independent grant from Pfizer. This did not affect the opinion of the authors in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) является хроническим воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), которое поражает слизистую оболочку толстой кишки (СОТК) и проходит с чередованием фаз активности и ремиссии.

Патогенез ЯК является многофакторным и включает генетическую предрасположенность, дефекты слизистого барьера, нарушения регуляции иммунных реакций, микробиоты кишечника и факторы окружающей среды [1]. Заболеваемость ЯК растет и имеет более высокую распространенность в развитых странах. Целью краткосрочного лечения активного ЯК является контроль симптомов заболевания, чего можно достичь в результате индукционного курса терапии. Как только это достигается, целью долгосрочного лечения становится предотвращение рецидивов заболевания [2]. Общая цель на обоих этапах лечения – воздействие на процесс заболевания при уменьшении степени воспаления СОТК.

Терапия для лечения ЯК (аминосалицилаты, кортикостероиды, азатиоприн/меркаптопурин, циклоспорин и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)) эффективна не у всех пациентов, поэтому сохраняется потребность в поиске новых эффективных препаратов для индукции и поддержания ремиссии у больных ВЗК. Часть пациентов с ЯК не отвечает на терапию блокаторами фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). У части пациентов с ЯК отсутствует первичный ответ на терапию блокаторами ФНО- α , что расценивается как первичная неэффективность терапии, достигающая 10–20% [3, 4]. Кроме того, некоторые пациенты, первоначально ответившие на терапию блокаторами

ФНО- α , прекращают лечение в 17–22% случаев в связи с вторичной потерей ответа на терапию или развитием нежелательных явлений (НЯ) [3, 4], а в 19–40% случаев пациентам также требуются повышение дозы препарата или уменьшение интервалов между введением [3]. До 26–37% пациентов прекращают лечение в течение первого года, а до 28–41% прекращают лечение во второй год терапии блокаторами ФНО- α [4], что расценивается как вторичная неэффективность терапии.

Благодаря применению биологических препаратов (инфликсимаба, адалимумаба, голимумаба, ведолизумаба) в последние десятилетия снизилась потребность в хирургическом лечении, хотя частота колэктомии остается относительно высокой (3–17% через 10 лет после постановки диагноза) [5].

Таким образом, несмотря на все достижения современной фармакологической промышленности, существует потребность в разработке новых видов лекарственных препаратов для лечения больных ЯК, которые позволили бы добиться быстрой индукции клинической ремиссии, снизить риск иммуногенности и иных НЯ и иметь наименьшее число побочных эффектов [4].

Тофацитиниб (ТФЦБ), препарат класса малых молекул, является пероральным неселективным ингибитором янус-киназы, который показал эффективность и безопасность у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ЯК в рандомизированном исследовании 3-й фазы (OCTAVE). В 2018 г. ТФЦБ был одобрен FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) и EMA (European Medicines Agency – Европейское агент-

ство лекарственных средств) для лечения ЯК среднетяжелого и тяжелого течения. ТФЦБ позволяет достичь клинической ремиссии, заживления слизистой оболочки кишечника, улучшения качества жизни у пациентов с ЯК. Применение ТФЦБ может быть предпочтительным у пациентов со среднетяжелым и тяжелым гормонозависимым течением ЯК, так как иммуносупрессоры (ИС) (азатиоприн, меркаптопурин), которые применяются у данной категории больных, начинают действовать только через 2–3 мес., в то время как ТФЦБ обладает быстрым началом действия препарата [6].

Низкая иммуногенность и короткий период полувыведения препарата также являются преимуществами применения ТФЦБ с учетом аспектов безопасности и возникновения побочных реакций на препарат. Несмотря на данные о возможных побочных действиях JAK-ингибиторов, обусловленных плейотропными эффектами путей JAK/STAT, безопасность ТФЦБ доказана на основании результатов клинических исследований уже в течение более чем 4 лет. Строгие критерии включения, применяемые в рандомизированных контролируемых исследованиях, ограничивают популяции пациентов и возможность экстраполировать данные исследований на реальную клиническую практику. Поэтому особенно важным является проведение исследований, оценивающих эффективность и безопасность ТФЦБ в реальной клинической практике, что подтверждают данные клинических исследований и помогают принять правильное и своевременное решение в лечении больных ЯК [7].

Препарат впервые зарегистрирован в России в 2018 г. для лечения больных ЯК. В настоящее время опыт применения ТФЦБ в реальной клинической практике в России ограничен [8, 9].

Данная работа представляет собой анализ трехлетнего опыта применения препарата ТФЦБ у больных с тяжелым и среднетяжелым ЯК в отделении лечения воспалительных заболеваний кишечника Московского клинического научно-практического центра имени А.С. Логинова. Наблюдение и анализ результатов лечения проводились в рамках Всероссийского регистра пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Цель – оценить эффективность и безопасность терапии ТФЦБ в реальной клинической практике у больных ЯК средней и тяжелой степени в течение трех лет наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении воспалительных заболеваний кишечника Московского клинического научно-практического центра имени А.С. Логинова наблюдались 56 больных активным ЯК, которые получали ТФЦБ в период с ноября 2018 по июль 2021 г.

Были проанализированы следующие характеристики пациентов: пол, возраст на момент начала терапии ТФЦБ, возраст на момент постановки диагноза, длительность заболевания, характер течения заболевания, тяжесть и протяженность ЯК, наличие кишечных осложнений, наличие и локализация внекишечных проявлений (ВКП)

(табл. 1); предшествующее лечение: терапия препаратами 5-АСК, ИС, глюкокортикостероидами (ГКС), ГИБП, также их количество перед назначением ТФЦБ (табл. 2), показатели активности воспалительного процесса перед началом терапии ТФЦБ (табл. 3).

Большинство пациентов, включенных в исследование, имели длительный анамнез ЯК (более 5 лет), среднетяжелое (60,7%) и тяжелое (35,8%) течение заболевания, у 67,8% диагностировано тотальное поражение толстого кишечника, у 57,1% пациентов имелись ВКП, преимущественно с поражением суставов (32,1%) и кожи (25,0%).

Показанием для назначения ТФЦБ послужил непрерывный характер течения заболевания у 19 пациентов с ЯК (33,9%), стероидорезистентность – у 7 (12,5%), стероидозависимость – у 16 (28,6%), первичная неэффективность или потеря ответа к ГИБП – у 37 (66,1%) больных ЯК.

До начала исследования большинство больных получали препараты 5-АСК (98,2%), ИС (57,1%) и ГКС (73,2%). ГИБП получали более половины пациентов – 37 (66,1%),

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с язвенным колитом (n = 56)

● **Table 1.** Clinical characteristics of patients with ulcerative colitis (n = 56)

Показатель	Значение
Пол (мужчины/женщины), n (%)	32 (57,2)/24 (42,8)
Возраст, годы (M ± m)	37,6 ± 8,4
Возраст на момент постановки диагноза, (M ± m)	33,6 ± 5,4
Длительность заболевания, (M ± m)	5,1 ± 1,2
Оценка по общей шкале Мейо, n (%):	0 (0,0)
0–3	
4–6	
7–9	
10–12	
Характер течения, n (%):	
Острое	2 (3,6)
Хроническое рецидивирующее	35 (62,5)
Хроническое непрерывное	19 (33,9)
Протяженность поражения, n (%):	
Проктит	0 (0)
Левосторонний колит	18 (32,2)
Тотальный колит	38 (67,8)
Наличие кишечных осложнений, n (%)	2 (3,6)
Внекишечные проявления, n (%):	32 (57,1)
Всего	
Скелетно-мышечные поражения	
Поражение кожи и слизистых	14 (25,0)
Другое	2 (3,6)

- **Таблица 2.** Характеристика терапии у пациентов с язвенным колитом (n = 56) до включения в исследование
- **Table 2.** Characteristics of therapy in patients with ulcerative colitis (n = 56) before study inclusion

Показатель	Значение, n (%)
5-АСК	55 (98,2)
Иммуномодуляторы	32 (57,1)
Кортикостероиды	41 (73,2)
Стероидозависимость	16 (28,6)
Стероидорезистентность	7 (12,5)
Бионаивные	19 (33,9)
Генно-инженерные биологические препараты, в т. ч.:	37 (66,1)
Инфликсимаб	22 (39,3)
Адалимумаб	7 (12,5)
Голимумаб	5 (8,9)
Ведолизумаб	3 (5,3)
Количество генно-инженерных биологических препаратов в анамнезе:	
1	19 (33,9)
2	14 (25,0)
3	4 (7,1)

в т. ч. 18 (32,1%) – два или три ГИБП. Чаще назначался инфликсимаб (39,3%), другие ингибиторы ФНО- α применялись реже (8,9–12,5%), преимущественно во 2-й и 3-й линиях биологической терапии. Адалимумаб получали 7 (12,5%), ведолизумаб использовали у 3 (5,3%), голимумаб – у 5 (8,9%) пациентов с ЯК.

ТФЦБ назначали по стандартной схеме: для индукционного курса по 10 мг 2 раза в сутки в течение 8 нед. с последующим одномоментным снижением дозы до поддерживающей – по 5 мг 2 раза в сутки. Согласно инструкции по медицинскому применению, у пациентов с неполным ответом на индукционный курс возможно проведение дополнительных 8 нед. терапии в индукционной дозе 10 мг 2 раза в сутки.

Критерии оценки лечения:

- быстрый клинический ответ – уменьшение частоты стула и (или) уменьшение интенсивности клинических симптомов в течение недели;
- ранний клинический ответ – положительная динамика клинических симптомов и эндоскопической картины и ВКП после индукционного курса на 8-й неделе лечения;

- **Таблица 4.** Тяжесть атаки согласно индексу активности язвенного колитка (индексу Мейо)
- **Table 4.** The severity of attack according to ulcerative colitis activity index (Mayo score)

Значение индекса	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	на 1–2 в день больше обычной	на 3–4 в день больше обычной	на 5 в день больше обычной
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма	Легкая ранимость (1 балл по шкале Schroeder)	Умеренная ранимость (2 балла по шкале Schroeder)	Выраженная ранимость (3 балла по шкале Schroeder)
Общая оценка состояния врачом	Норма	Удовлетворительное состояние	Состояние средней тяжести	Тяжелое состояние

Примечание. ≤ 2 баллов – ремиссия, 3–5 баллов – легкое течение (низкая активность), 6–10 баллов – течение средней тяжести (умеренная активность), 11–12 баллов – тяжелое течение.

- **Таблица 3.** Средние значения основных показателей активности воспалительного процесса до начала терапии тофацитинибом
- **Table 3.** Mean values of the main indicators of inflammatory process activity before therapy with tofacitinib

Показатели	M \pm m
Гемоглобин, г/л	113,1 \pm 1,1
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	12,4 \pm 0,4
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	425,1 \pm 12,7
СОЭ, мм/ч	22,2 \pm 0,8
СРБ, мг/л	15,5 \pm 0,9
Сывороточное железо, мкмоль/л	7,5 \pm 0,4
Фекальный кальпротектин, мкг/г	1167,68 \pm 65,9
Индекс Мейо (клинико-эндоскопический) до начала терапии, баллы	10,9 \pm 0,3

- констатация клинической ремиссии при исчезновении примеси крови в стуле и снижении частоты дефекаций до 3 раз в сутки и менее;
- достижение и поддержание клинической ремиссии (стойкая ремиссия) на протяжении 12 нед. после начала терапии;
- бесстероидная ремиссия – отмена терапии ГКС без повторного назначения в течение 4 нед. у пациентов, получающих их исходно.

Оценивалась динамика клинических симптомов и показателей активности воспалительного процесса на 8-й неделе лечения, через 24 нед., 24 и 36 мес. от начала терапии ТФЦБ.

Ответ на лечение оценивался как уменьшение индекса по шкале Мейо не менее чем на 30% от исходного, а ремиссия была определена как оценка по шкале Мейо 0–3 балла (*табл. 4*) [10]. Эндоскопическая ремиссия оценивалась по шкале оценки состояния слизистой оболочки по K.W. Schroeder [11].

Отсутствие значительного улучшения симптомов, прекращение лечения ТФЦБ или перевод на ГИБП определялись как неудача терапии. Оценивали необходимость пролонгации до 16 нед. индукционного курса ТФЦБ у пациентов с недостаточным клиническим ответом на 8-й неделе терапии (снижение частичного индекса Мейо менее 30%) и отсутствием нормализации лабораторных показателей (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), гемоглобин, ФКП).

Всем пациентам проводился клинико-лабораторный контроль для оценки динамики состояния с возможностью продолжения данной терапии. Лабораторные и инструментальные обследования проводили на современном специализированном лицензированном оборудовании, проходящем регулярную плановую поверку и находящемся в распоряжении соответствующих структурных подразделений Московского клинического научно-практического центра имени А.С. Логинова.

Статистический анализ выполняли с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 24.0, Microsoft Office Excel 2003, STASTICA 7.0, Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz 1998. Для определения значимости различий между средними величинами при нормальном распределении совокупностей применялся t-критерий Стьюдента.

Анализ качественных параметров проводился по частотам встречаемости. Для описания количественных переменных использованы методы описательной статистики: среднее (Mean), стандартное отклонение (Standard Deviation). Относительные риски (ОР) рассчитывали как события в одной группе к рискам события в другой группе с 95%-ми доверительными интервалами (ДИ) по таблицам сопряженности с использованием однофакторного логистического регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинический ответ

Первичная конечная точка – 2 недели

Всем больным назначен ТФЦБ в индукционной дозе 10 мг 2 раза в сутки. Ранний ответ на терапию ТФЦБ оценивался на 1-й неделе. Быстрый клинический ответ на 3-й день лечения, характеризующийся урежением частоты стула, уменьшением крови в стуле и улучшением общего самочувствия, был отмечен у 24 (42,8%) из 56 пациентов, включенных в исследование. Следует отметить, что 2 (3,6%) пациента с тяжелой атакой ЯК острого течения, которые ранее не получали терапию ГКС и ГИБП, ответили на индукционную терапию ТФЦБ в течение первых трех суток.

В первую неделю ранний клинический ответ, характеризующийся уменьшением частоты стула до 4–6 раз в сутки, уменьшением количества слизи и крови в стуле, зафиксирован у 36 (64,3%) пациентов, у 11 (19,6%) частота диареи уменьшилась только на 1/3, периодически в стуле отмечалась примесь крови и слизи (частичный ответ), у 9 (2,8%) пациентов отсутствовала какая бы то ни было значительная положительная динамика. Уменьшение показателей системной воспалительной реакции зарегистрировано у 47 (83,9%) пациентов: температура не превышала субфебрильных значений, улучшились лабораторные показатели, характеризующие активность воспалительного процесса: уровень гемоглобина, СОЭ, число лейкоцитов, тромбоцитов, показатели СРБ имели нормальные или субнормальные показатели. В последующем у 9 (2,8%) пациентов за 2 нед. терапии

ТФЦБ имелась слабopоложительная динамика, но потребовавшая усиления противовоспалительной терапии.

Таким образом, ранний клинический ответ на терапию ТФЦБ, характеризующийся урежением частоты стула, уменьшением патологических примесей, улучшением общего самочувствия и в целом уменьшением ИМ на 30% от исходного, получен у 47 (83,9%) пациентов с ЯК, у 9 (2,8%) индекс Мейо снизился менее чем на 30% от исходного в течение 2 нед. наблюдения.

Первичная конечная точка – 8 недель

Через 8 нед. после окончания индукционного курса терапии оценивали клиническую активность по индексу Мейо, динамику общеклинических и биохимических показателей сыворотки крови, а также переносимость препарата ТФЦБ.

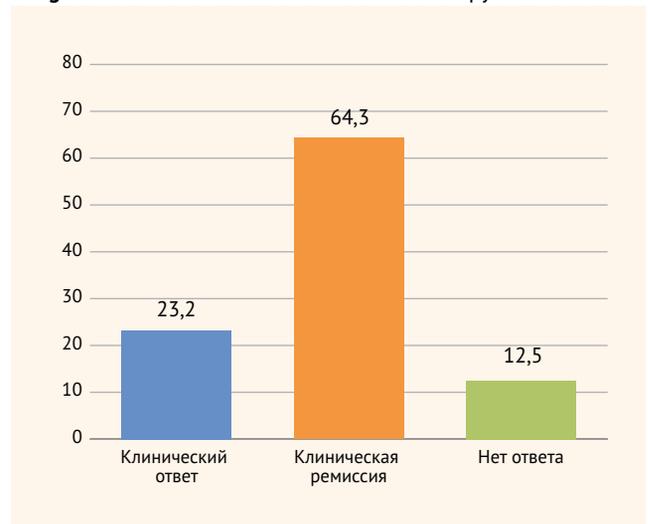
У 36 (64,3%) пациентов на 8-й неделе терапии была достигнута клиническая ремиссия по шкале Мейо, 13 (23,2%) пациентов достигли показателей клинического ответа, в т. ч. 2 (3,4%) пациента, у которых не было клинически значимого положительного ответа через 2 нед. от начала терапии, у 7 (12,5%) не было отмечено положительной динамики (рис. 1).

В связи с отсутствием ответа на проводимую терапию: сохраняющейся или незначительно уменьшившейся кровавой диареей, анемией, лейкоцитозом, сохраняющимся высоким уровнем СРБ, СОЭ и прокальцитонина и фекального кальпротектина, четырем пациентам, не ответившим на терапию ТФЦБ, были назначены ГИБП, трем пациентам были назначены ГКС по схемам в соответствии с клиническими рекомендациями [6].

Через 8 нед. оценивали необходимость пролонгации индукционного курса ТФЦБ до 16 нед. у пациентов с недостаточным клиническим ответом на 8-й неделе терапии (снижение частичного индекса Мейо менее 30%) и отсутствием нормализации лабораторных показателей (СОЭ, СРБ, гемоглобин, ФКП). Из 56 пациентов, получивших полный индукционный курс в дозе 20 мг в течение

● **Рисунок 1.** Клинические результаты терапии тофацитинибом через 8 недель

● **Figure 1.** Clinical results of tofacitinib therapy after 8 weeks



- **Таблица 5.** Динамика клинико-лабораторных показателей через 8 недель от начала терапии тофацитинибом
- **Table 5.** Dynamics of clinical and laboratory parameters after 8 weeks from the beginning of tofacitinib therapy

Показатели	До начала терапии	Через 8 недель после начала терапии	p
Индекс Мейо (клинико-эндоскопический), баллы	10,9 ± 0,3	2,6 ± 0,3	< 0,001
Гемоглобин, г/л	113,1 ± 1,1	120,2 ± 1,5	< 0,05
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	12,4 ± 0,4	8,4 ± 0,3	< 0,001
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	425,1 ± 12,7	299,1 ± 10,6	< 0,001
СОЭ, мм/час	22,2 ± 0,8	15,7 ± 0,8	< 0,001
СРБ, мг/л	15,5 ± 0,9	7,2 ± 0,6	< 0,001
Сывороточное железо, мкмоль/л	7,5 ± 0,4	14,1 ± 0,7	< 0,001
Фекальный кальпротектин, мкг/г	1167,68 ± 65,9	390,3 ± 52,2	< 0,001

8 нед., среди 19 (33,9%) больных ЯК, не получавших ранее анти-ФНО-α препараты, необходимость в пролонгированном индукционном курсе ТФЦБ не потребовалась ни у одного пациента (0%). Из 37 пациентов (66,1%), получавших ранее терапию анти-ФНО-α или антиинтегриновыми препаратами, пролонгированный индукционный курс ТФЦБ потребовался 10 (17,8%) пациентам ($\chi^2 - 4,545$; $p = 0,034$). Таким образом, необходимость в пролонгировании до 16 нед. индукционного курса ТФЦБ статистически значимо выше у пациентов, получавших ранее один или несколько ГИБП.

После проведенного индукционного курса у подавляющего большинства пациентов отмечена значительная положительная динамика лабораторных показателей воспаления в толстой кишке: уровень ФКП снизился в три раза, уровень СРБ в сыворотке крови – в два раза.

Динамика основных лабораторных показателей представлена в *табл. 5*.

НЯ на фоне приема препарата ТФЦБ, которые потребовали бы его отмены, ни в одном случае клинического наблюдения не было.

Клиническая ремиссия

Вторичная конечная точка – через 24 недели

Поддерживающая терапия. После проведенного индукционного курса 8 нед. 39 (69,6%) пациентам и 4 (7,1%) пациентам, которые получили пролонгированный индукционный курс 16 нед., ответившим на терапию ТФЦБ, была назначена поддерживающая терапия по 5 мг 2 раза в сутки. Из 10 (17,8%) пациентов с ЯК, которым потребовался пролонгированный индукционный курс ТФЦБ, 6 (10,7%) продолжали принимать ТФЦБ в дозе 20 мг более 16 нед.

Заживление слизистой оболочки толстой кишки. Большинство пациентов, достигших клинической ремиссии на 8-й и 12-й неделях, достигли также заживления СОТК на 24-й неделе. На 8-й неделе эндоскопическое исследование было проведено 18 пациентам, из данной группы у 11 (61,1%) была диагностирована эндоскопическая ремиссия. На 12-й неделе обследовано 32 пациента

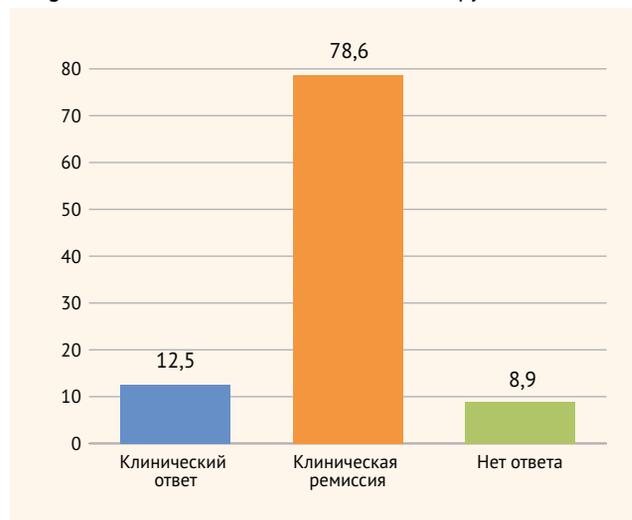
на предмет заживления СОТК (6 пациентам колоноскопия выполнялась повторно), и у 22 (68,7%) из них зафиксировано заживление СОТК. Таким образом, из 44 пациентов, которым была проведена колоноскопия, клинико-эндоскопическая ремиссия достигнута у 33 (58,9%) больных ЯК. Среди 11 пациентов, которым не удалось достичь полной клинико-эндоскопической ремиссии, большинство ранее получали ГИБП – 9 (16,1%). Таким образом, показателей клинической и клинико-эндоскопической ремиссии через 24 нед. достигли 44 (78,6%) пациента, клинического ответа – 7 (12,5%) пациентов, 5 (8,9%) не ответили на проводимую терапию ТФЦБ (*рис. 2*). Следует отметить, что все пациенты, достигшие эндоскопической ремиссии после индукционного курса, сохранили ее к 24-й неделе.

Из 10 пациентов, которым потребовалось пролонгирование индукционного курса до 16 нед., 6 (10,7%) продолжали принимать 20 мг ТФЦБ более 16 нед.

Через 24 нед. у всех пациентов ($n = 51$), ответивших на терапию ТФЦБ, индекс Мейо в группе в среднем снизился с $10,9 \pm 0,3$ до $2,2 \pm 0,2$ баллов.

- **Рисунок 2.** Клинические результаты терапии тофацитинибом через 24 недели

- **Figure 2.** Clinical results of tofacitinib therapy after 24 weeks



Бесстероидная ремиссия

В период наблюдения из 56 (100%) больных ЯК, получавших ТФЦБ, не ответили на терапию 5 (8,9%) пациентов. Пролонгированный индукционный курс в дозе 20 мг ТФЦБ потребовался 10 (17,9%) пациентам, ранее получавшим анти-ФНО- α препараты. Все пациенты на момент инициации получали ГКС в средней терапевтической дозе 40 мг. После индукционного курса ГКС были отменены у 49 (100%) ответивших на лечение пациентов. Все пациенты в течение 12 мес. терапии достигли ремиссии (индекс Мейо ≤ 2). Повторное назначение ГКС по поводу обострения или ускользания ответа на ТФЦБ потребовалось 11 (22,4%) из 49 пациентов. Бесстероидная ремиссия у больных ЯК, получающих ТФЦБ в течение 12 мес., в реальной клинической практике составляет 77,6%.

Внекишечные проявления

ВКП ЯК до начала терапии ТФЦБ были отмечены у 32 (57,1%) из 56 пациентов. Из большинства пациентов, имеющих ВКП, у 18 (32,1%) имелись скелетно-мышечные проявления (артралгии, периферические артриты, аксиальные поражения), у 14 (25,0%) пациентов имелись поражения кожи и слизистых, у одного (1,8%) – заболевание печени (первичный склерозирующий холангит) и у одного (1,8%) – аутоиммунный гепатит. На 8-й неделе терапии уменьшение симптомов суставных проявлений отмечено у 12 (66,7%) из 18 пациентов, регресс признаков поражения кожи и слизистых у 8 (57,1%) из 14 пациентов, без динамики – у 6 (33,3%) и 6 (42,9%) пациентов соответственно. Таким образом, регресс ВКП зафиксирован у 20 (62,5%) пациентов с ЯК.

К 24-й неделе положительная динамика, характеризующаяся уменьшением болевого суставного синдрома и кожных проявлений, наблюдалась уже у 77,8 (14 из 18) и 71,4% пациентов (10 из 14) соответственно (рис. 3). Утяжеления симптомов ВКП любой локализации не наблюдалось ни у одного пациента.

● **Рисунок 3.** Динамика внекишечных проявлений на 8-й и 24-й неделях

● **Figure 3.** Dynamics of extraintestinal manifestations at weeks 8 and 24



Выживаемость терапии тофацитинибом у пациентов с язвенным колитом

Через 24 мес. от начала терапии ТФЦБ из 49 (100%) пациентов, которые достигли клинической и клинко-эндоскопической ремиссии, а также клинического ответа, у 3 (6,1%) произошел рецидив заболевания, потребовавший перехода на терапию ГИБП. Все три пациента относились к группе больных ЯК, не достигших клинко-эндоскопической ремиссии через 24 нед., 1 (2,0%) пациент принимал 20 мг ТФЦБ. Таким образом, через 2 года терапии ТФЦБ ремиссия ЯК сохранялась у 46 (82,1%) пациентов из 56, включенных в аналитическую группу.

Через 36 мес. от начала терапии ТФЦБ из 46 (100%) пациентов, которые достигли и сохраняли клиническую и клинко-эндоскопическую ремиссию в течение 2 лет, рецидив заболевания произошел у 1 (2,1%) пациента. Через 3 года терапии ТФЦБ ремиссия ЯК сохранялась у 45 (80,3%) пациентов из 56, которым была начата терапия ТФЦБ.

Кумулятивный эффект выживаемости лечения ТФЦБ при ЯК составил 87,5% через 6 мес. и сохранялся в течение года, 82,1 – через 2 года, 80,3 – через 3 года.

Основной и единственной причиной отмены ТФЦБ у пациентов с ЯК явилась потеря ответа на терапию и ни в одном случае – НЯ. Шесть пациентов (10,7%) получают поддерживающую терапию в дозе 20 мг в сутки более 24 мес. На фоне длительной поддерживающей терапии ТФЦБ в дозе 20 мг ни в одном случае не было НЯ, которые потребовали бы либо отмены препарата, либо уменьшения дозы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Скорость достижения клинического ответа в течение недели в нашем исследовании сопоставима с данными, полученными при анализе опросников пациентов, включенных в исследование OStAVE Induction 1, 2: на 3-й день терапии статистически значимо ниже были показатели частоты стула и ректального кровотечения у пациентов, получавших ТФЦБ по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [12]. ТФЦБ – первый быстродействующий пероральный препарат, имеющий очень короткий период полувыведения (3,3 ч) и высокий уровень биодоступности в кишечнике, что обеспечивает быстрый противовоспалительный эффект [13].

В рамках оценки эффективности ТФЦБ в качестве терапии спасения двум пациентам с тяжелой атакой ЯК, которые ранее не получали терапию ГКС и ГИБП, была начата терапия ТФЦБ, на которую был получен ответ в течение первых трех суток. Результаты нашего клинического наблюдения соответствуют результатам анализа случаев, представленных J.A. Berinstein et al., которые включали 4 пациентов, у которых впервые была доказана эффективность и безопасность применения ТФЦБ в дозе 10 мг 3 раза в сутки при тяжелом течении ЯК, что снизило риск экстренной колэктомии [14]. P. Kotwani et al. также оценивали эффективность и безопасность ТФЦБ у 4 пациентов с тяжелым течением ЯК с высоким риском колэктомии [15]. Пациенты, включенные в исследование, имели в анамнезе до госпитализации неэффективность двух биологических препаратов, включая анти-ФНО- α препарат (инфликсимаб и (или) адалимумаб) и анти-

интегриновый препарат (ведолизумаб), а также резистентность к терапии ГКС [15]. В качестве первой линии терапии пациенты получали ГКС, и в случае отсутствия эффекта им назначалась терапия препаратом ТФЦБ 10 мг 2 раза в сутки перорально [15]. Все пациенты были выписаны из стационара через 21 день приема индукционного курса ТФЦБ, и в течение 90 дней наблюдения необходимости в проведении колэктомии не было [15].

ТФЦБ оказался эффективным в лечении пациентов с тяжелым течением ЯК, что снижало риск оперативного лечения, несмотря на то что данные получены из небольших ретроспективных исследований [16–18].

Из 37 пациентов (66,1%), получавших раннее лечение анти-ФНО- α или антиинтегриновыми препаратами, пролонгированный индукционный курс ТФЦБ потребовался 10 (17,8%). Через 24 нед. клинической и клинико-эндоскопической ремиссии достигли 44 (78,6%) пациента, клинического ответа – 7 (12,5%), 5 (8,9%) не ответили на проводимую терапию ТФЦБ. Все пациенты, достигшие эндоскопической ремиссии после индукционного курса, сохранили ее к 24-й неделе.

Это согласуется с данными клинического исследования OUSTAVE, в которой пациентов, не ответивших на индукцию, переводили в открытую фазу исследования (OUSTAVE Open), и они получали ТФЦБ в дозе 10 мг 2 раза в сутки еще 8 нед. Через 2 нед. продолженной индукции 60,1, 25,7 и 16,2% пациентов достигли клинического ответа, ремиссии и заживления слизистой соответственно [19]. Это может быть обусловлено тем, что доза препарата (концентрации в плазме) и эффективность ТФЦБ имели прямую корреляцию [20].

Так как данные прямых сравнительных исследований лекарственных препаратов для терапии ВЗК крайне ограничены, мы можем сравнивать эффективность и безопасность препаратов по результатам метаанализов. Метаанализ 2018 г. продемонстрировал сопоставимость ТФЦБ с ГИБП [21]. Другой метаанализ показал, что ТФЦБ ассоциировался с наибольшей эффективностью в фазе поддержания ремиссии, в то время как инфликсимаб был наиболее эффективен для индукции ремиссии [22]. Имеются также данные, что ТФЦБ является наилучшим вариантом для индукции клинической ремиссии у пациентов с предшествующей терапией анти-ФНО- α препаратами [23]. В исследованиях OUSTAVE ТФЦБ был столь же

эффективен у бионаивных пациентов, как и у пациентов, получавших анти-ФНО- α препараты [24].

В нашем исследовании 77,6% пациентов с ЯК, получающие ТФЦБ в течение 12 мес., достигли бесстероидной ремиссии, что в 2,8 раза больше, чем в исследовании OUSTAVE Sustain – 27,7% [24].

Положительная динамика, характеризующаяся уменьшением симптомов ВКП, отмечалась у 62,5% пациентов через 8 нед. и у 77,8% – через 24 нед., что сопоставимо с предыдущим анализом оценки эффективности и безопасности ТФЦБ у пациентов с ЯК [8].

Кумулятивный эффект выживаемости лечения ТФЦБ, который составил 80,3% через 3 года наблюдения, свидетельствует о небольших рисках развития вторичной потери ответа на проводимую терапию ТФЦБ ввиду отсутствия потенциала иммуногенности у препарата. Подобные данные по результатам долгосрочной эффективности в условиях реальной клинической практики в настоящее время в опубликованных исследованиях отсутствуют [7].

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что препарат имел удовлетворительную переносимость. Ни в одном случае не отмечено развития НЯ, которые могли бы послужить причиной отмены препарата, даже у тех пациентов, которые получали поддерживающую терапию в дозе 20 мг на протяжении 3 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТФЦБ как первый зарегистрированный для терапии ЯК препарат в классе ингибиторов янус-киназ представляет собой новую перспективную альтернативу ГИБП и расширяет возможности лечения пациентов с ЯК.

В отсутствие прямых сравнительных клинических исследований, демонстрирующих явное превосходство одного лекарственного препарата над другими, выбор лечения должен зависеть от профиля пациентов с учетом их коморбидности и предпочтений. Дальнейшие долгосрочные наблюдения для оценки эффективности, безопасности и выживаемости терапии ТФЦБ в реальной клинической практике должны определить место ТФЦБ в алгоритмах лечения больных ЯК.



Поступила / Received 17.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 06.09.2021

Принята в печать / Accepted 07.09.2021

Список литературы

- Хатьков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В., Михайлянц Г.С., Атрощенко А.О., Ручкина И.Н. *Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга*. М.: Вита-ПРЕСС; 2017. 120 с.
- Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I. et al. Worldwide Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in the 21st century: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–2778. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32448-0).
- Gisbert J.P., Marín A.C., McNicholl A.G., Chaparro M. Systematic Review with Meta-Analysis: the Efficacy of a Second Anti-TNF in Patients with Inflammatory Bowel Disease Whose Previous Anti-TNF Treatment Has Failed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(7):613–623. <https://doi.org/10.1111/apt.13083>.
- Gordon J.P., McEwan P.C., Maguire A., Sugrue D.M., Puellas J. Characterizing Unmet Medical Need and the Potential Role of New Biologic Treatment Options in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review and Clinician Surveys. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(7):804–812. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000378>.
- López-Sanromán A., Esplugues J.V., Domènech E. Pharmacology and Safety of Tofacitinib in Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44(1):39–48. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.04.012>.
- Colombel J.F., Osterman M.T., Thorpe A.J., Salese L., Nduaka C.I., Zhang H. et al. Maintenance of Remission with Tofacitinib Therapy in Patients with Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;S1542-3565(20)31389-6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.10.004>.
- Taxonera C., Olivares D., Alba C. Real-World Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: Systematic Review with Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;izab011. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab011>.
- Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Бакулин И.Г., Васильева О.В., Веселов А.В. и др. Опыт применения тофацитиниба в терапии язвенного колита в условиях реальной клинической практики. *Колонпроктология*. 2019;18(4):86–99. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-86-99>.
- Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., Бордин Д.С., Лишинская А.А., Корнеева И.А. и др. Эффективность и безопасность тофацитиниба при

- язвенном колите средней и тяжелой степени в реальной клинической практике. *Фарматека*. 2020;27(2):10–19. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.2.38-44>.
10. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.А., Ачкасов С.И. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019;18(4):7–36. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36>.
 11. 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>.
 12. Hanauer S., Panaccione R., Danese S., Cheifetz A.S., Reinisch W., Higgins P.D.R. et al. Tofacitinib Achieves Symptomatic Improvement within 3 Days in Moderately to severely Active Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Tumour Necrosis Factor Inhibitor Treatment Status: Results from OCTAVE Induction 1 and 2. *J Crohns Colitis*. 2018;12:S046–S048. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.061>.
 13. Dowty M.E., Lin J., Ryder T.F., Wang W., Walker G.S., Vaz A. et al. The Pharmacokinetics, Metabolism, and Clearance Mechanisms of Tofacitinib, a Janus Kinase Inhibitor, in Humans. *Drug Metab Dispos*. 2014;42(4):759–773. <https://doi.org/10.1124/dmd.113.054940>.
 14. Berinstein J.A., Steiner C.A., Regal R.E., Allen J.L., Kinnucan J.A.R., Stidham R.W. et al. Efficacy of Induction Therapy With High-Intensity Tofacitinib in 4 Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(5):988.e1–990.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.11.022>.
 15. Kotwani P., Terdiman J., Lewin S. Tofacitinib for Rescue Therapy in Acute Severe Ulcerative Colitis: A Real-World Experience. *J Crohns Colitis*. 2020;14(7):1026–1028. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa018>.
 16. Paschos P., Katsoula A., Giouleme O., Sarigianni M., Liakos A., Athanasiadou E. et al. Tofacitinib for Induction of Remission in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(5):572–582. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0276>.
 17. Lohan C., Diamantopoulos A., LeReun C., Wright E., Bohm N., Sawyer L.M. Tofacitinib for the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: A Systematic Review, Network Meta-Analysis and Economic Evaluation. *BMJ Open Gastroenterol*. 2019;6(1):e000302. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000302>.
 18. 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;18(10):2179.e6–2191.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.008>.
 19. Feagan B.G., Dubinsky M.C., Quirk L.D., Nduaka C.I., Maller E.S. et al. Efficacy and Safety of an Additional 8 Weeks of Tofacitinib Induction Therapy: Results of the OCTAVE Open Study for Tofacitinib 8-Week Induction Nonresponders. *J Crohns Colitis*. 2018;12:S050. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.064>.
 20. Mukherjee A., Hazra A., Smith M.K., Martin S.W., Mould D.R., Su C., Niezychowski W. Exposure-Response Characterization of Tofacitinib Efficacy in Moderate to Severe Ulcerative Colitis: Results from a Dose-Ranging Phase 2 Trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(6):1136–1145. <https://doi.org/10.1111/bcp.13523>.
 21. Bonovas S., Lytras T., Nikolopoulos G., Peyrin-Biroulet L., Danese S. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Assessment of Tofacitinib and Biological Therapies for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(4):454–465. <https://doi.org/10.1111/apt.14449>.
 22. Trigo-Vicente C., Gimeno-Ballester V., Garcia-López S., López-Del Val A. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Treatment for Moderate-To-Severe Ulcerative Colitis. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(6):1411–1419. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0743-4>.
 23. Singh S., Fumery M., Sandborn W.J., Murad M.H. Systematic Review with Network Meta-Analysis: First- and second-Line Pharmacotherapy for Moderate-Severe Ulcerative Colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(2):162–175. <https://doi.org/10.1111/apt.14422>.
 24. Sandborn W.J., Su C., Sands B.E., D'Haens G.R., Vermeire S., Schreiber S. et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723–1736. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606910>.

References

1. Khatkov I.E., Parfenov A.I., Knyazev O.V., Mikhailyants G.S., Atroshchenko A.O., Ruchkina I.N. *Inflammatory Bowel Disease in the Practice of a Therapist and Surgeon*. Moscow: Vita-PRESS; 2017. 120 p. (In Russ.).
2. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I. et al. Worldwide Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in the 21st century: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–2778. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32448-0).
3. Gisbert J.P., Marin A.C., McNicholl A.G., Chaparro M. Systematic Review with Meta-Analysis: the Efficacy of a Second Anti-TNF in Patients with Inflammatory Bowel Disease Whose Previous Anti-TNF Treatment Has Failed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(7):613–623. <https://doi.org/10.1111/apt.13083>.
4. Gordon J.P., McEwan P.C., Maguire A., Sugrue D.M., Puelles J. Characterizing Unmet Medical Need and the Potential Role of New Biologic Treatment Options in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review and Clinician Surveys. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(7):804–812. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000578>.
5. López-Sanromán A., Espinosa J.V., Domènech E. Pharmacology and Safety of Tofacitinib in Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44(1):39–48. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.04.012>.
6. Colombel J.F., Osterman M.T., Thorpe A.J., Salese L., Nduaka C.I., Zhang H. et al. Maintenance of Remission with Tofacitinib Therapy in Patients with Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;S1542-3565(20)31389-6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.10.004>.
7. Taxonera C., Olivares D., Alba C. Real-World Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: Systematic Review with Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;izab011. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab011>.
8. Belousova E.A., Abdulganieva B.I., Alekseeva O.P., Bakulin I.G., Vasilyeva O.V., Veselov A.V. et al. Experience of Tofacitinib Using in Therapy of Ulcerative Colitis in Real Clinical Practice. *Koloproktologia = Coloproctology*. 2019;18(4): 86–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-86-99>.
9. Knyazev O.V., Shkurko T.V., Kagramanova A.V., Bordin D.S., Lishchinskaya A.A., Korneeva I.A. et al. Efficacy and Safety of Tofacitinib for Moderate and Severe Ulcerative Colitis in Real Clinical Practice: An Open Observational Prospective Study. *Farmateka*. 2020;27(2):10–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.2.38-44>.
10. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.A., Achkasov S.I. et al. Project of Clinical Guidelines for the Diagnostics and Treatment of Ulcerative Colitis. *Koloproktologia = Coloproctology*. 2019;18(4): 7–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36>.
11. 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>.
12. Hanauer S., Panaccione R., Danese S., Cheifetz A.S., Reinisch W., Higgins P.D.R. et al. Tofacitinib Achieves Symptomatic Improvement within 3 Days in Moderately to severely Active Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Tumour Necrosis Factor Inhibitor Treatment Status: Results from OCTAVE Induction 1 and 2. *J Crohns Colitis*. 2018;12:S046–S048. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.061>.
13. Dowty M.E., Lin J., Ryder T.F., Wang W., Walker G.S., Vaz A. et al. The Pharmacokinetics, Metabolism, and Clearance Mechanisms of Tofacitinib, a Janus Kinase Inhibitor, in Humans. *Drug Metab Dispos*. 2014;42(4):759–773. <https://doi.org/10.1124/dmd.113.054940>.
14. Berinstein J.A., Steiner C.A., Regal R.E., Allen J.L., Kinnucan J.A.R., Stidham R.W. et al. Efficacy of Induction Therapy With High-Intensity Tofacitinib in 4 Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(5):988.e1–990.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.11.022>.
15. Kotwani P., Terdiman J., Lewin S. Tofacitinib for Rescue Therapy in Acute Severe Ulcerative Colitis: A Real-World Experience. *J Crohns Colitis*. 2020;14(7):1026–1028. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa018>.
16. Paschos P., Katsoula A., Giouleme O., Sarigianni M., Liakos A., Athanasiadou E. et al. Tofacitinib for Induction of Remission in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(5):572–582. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0276>.
17. Lohan C., Diamantopoulos A., LeReun C., Wright E., Bohm N., Sawyer L.M. Tofacitinib for the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: A Systematic Review, Network Meta-Analysis and Economic Evaluation. *BMJ Open Gastroenterol*. 2019;6(1):e000302. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000302>.
18. 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;18(10):2179.e6–2191.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.008>.
19. Feagan B.G., Dubinsky M.C., Quirk L.D., Nduaka C.I., Maller E.S. et al. Efficacy and Safety of an Additional 8 Weeks of Tofacitinib Induction Therapy: Results of the OCTAVE Open Study for Tofacitinib 8-Week Induction Nonresponders. *J Crohns Colitis*. 2018;12:S050. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.064>.
20. Mukherjee A., Hazra A., Smith M.K., Martin S.W., Mould D.R., Su C., Niezychowski W. Exposure-Response Characterization of Tofacitinib Efficacy in Moderate to Severe Ulcerative Colitis: Results from a Dose-Ranging Phase 2 Trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(6):1136–1145. <https://doi.org/10.1111/bcp.13523>.
21. Bonovas S., Lytras T., Nikolopoulos G., Peyrin-Biroulet L., Danese S. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Assessment of Tofacitinib and Biological Therapies for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(4):454–465. <https://doi.org/10.1111/apt.14449>.
22. Trigo-Vicente C., Gimeno-Ballester V., Garcia-López S., López-Del Val A. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Treatment for Moderate-To-Severe Ulcerative Colitis. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(6):1411–1419. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0743-4>.
23. Singh S., Fumery M., Sandborn W.J., Murad M.H. Systematic Review with Network Meta-Analysis: First- and second-Line Pharmacotherapy for Moderate-Severe Ulcerative Colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(2):162–175. <https://doi.org/10.1111/apt.14422>.
24. Sandborn W.J., Su C., Sands B.E., D'Haens G.R., Vermeire S., Schreiber S. et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723–1736. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606910>.

Информация об авторах:

Князев Олег Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лечения воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86; профессор научно-образовательного отдела, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саяма Адила, д. 2; ведущий специалист организационно-методического отдела по колопроктологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115184, Россия, Москва, ул. Большая Татарская, д. 30; SPIN-код: 3268-0360; <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>; oleg7@bk.ru

Каграманова Анна Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86; SPIN-код: 4086-6745; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6205>; kagramanova@me.com

Лищинская Альбина Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86; SPIN-код: 9369-9674; <https://orcid.org/0000-0001-7891-2702>; albib@inbox.ru

Ли Ирина Алексеевна, д.м.н., главный врач, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-9508-7502>; i.li@mknc.ru

Подольская Дарья Владимировна, младший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саяма Адила, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5694-1051>; dashamed2014@gmail.com

Шкурко Татьяна Всеволодовна, к.м.н., заведующая организационно-методическим отделом по колопроктологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Большая Татарская, д. 30; <https://orcid.org/0000-0002-7502-2437>; shkurkotania@yandex.ru

Нанаева Белла Александровна, к.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саяма Адила, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-1697-4670>; nanaeva1987@mail.ru

Александров Тимофей Леонидович, младший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саяма Адила, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8803-7566>; alexandrov_tl@mail.ru

Баранова Татьяна Алексеевна, младший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саяма Адила, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2013-8798>; taty-ar@yandex.ru

Тишаева Ирина Алексеевна, младший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саяма Адила, д. 2; tishaeva.i@yandex.ru

Звяглова Мария Юрьевна, младший научный сотрудник отделения воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-7937-2346>; zwmr306@mail.ru

Парфенов Асфольд Иванович, д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-9782-4860>; asfold@mail.ru

Information about the authors:

Oleg V. Knyazev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Professor of the Scientific and Educational Department, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; Leading Specialist of the Organizational and Methodological Department for coloproctology, Research Institute of Health Organization and Medical Management; 30, B. Tatarskaya St., Moscow, 115088, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>; oleg7@bk.ru

Anna V. Kagramanova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6205>; kagramanova@me.com

Albina A. Lishchinskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7891-2702>; albib@inbox.ru

Irina A. Li, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9508-7502>; i.li@mknc.ru

Darya V. Podolskaya, Junior Researcher, Department of Gastroenterology, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5694-1051>; dashamed2014@gmail.com

Tatiana V. Shkurko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Organizational and Methodological Department for Coloproctology, Research Institute of Health Organization and Medical Management; 30, B. Tatarskaya St., Moscow, 115088, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7502-2437>; shkurkotania@yandex.ru

Bella A. Nanaeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Gastroenterology, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1697-4670>; nanaeva1987@mail.ru

Timofey L. Aleksandrov, Junior Researcher, Department of Gastroenterology, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8803-7566>; alexandrov_tl@mail.ru

Tatyana A. Baranova, Junior Researcher, Department of Gastroenterology, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2013-8798>; taty-ar@yandex.ru

Irina A. Tishaeva, Junior Researcher, Department of Gastroenterology, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; tishaeva.i@yandex.ru

Maria Yu. Zvyaglova, Junior Researcher, Department of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7937-2346>; zwmr306@mail.ru

Asfold I. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Intestinal Pathology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9782-4860>; asfold@mail.ru