

Применение тофацитиниба в лечении язвенного колита: реальная клиническая практика и перспективы

Д.И. Трухан, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

Распространение в мире язвенного колита, иммуновоспалительного заболевания, характеризующегося язвенно-деструктивными процессами в слизистой оболочке толстой кишки, продолжает расти, особенно в развитых странах, приводя к инвалидности и смерти. Ключевую роль в патогенезе играют цитокины – белки, выделяемые активизированными иммунными клетками, которые влияют на активность, дифференциацию или пролиферацию других клеток. Повышение эффективности медикаментозной терапии язвенного колита в настоящее время связано с добавлением к традиционной терапии генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных иммуносупрессоров ингибиторов янус-киназы (тофацитиниб). По сравнению с ГИБП тофацитиниб имеет ряд преимуществ, включая его пероральный прием, быстрое начало действия, быстрое выведение и отсутствие иммуногенности. Тофацитиниб был одобрен FDA в 2012 г. для лечения ревматоидного артрита, в 2017 г. – для лечения псориазического артрита, а в мае 2018 г. – для лечения язвенного колита. В настоящее время тофацитиниб занимает важное место в Федеральных клинических рекомендациях по язвенному колиту 2024 г. В информационных базах Pubmed и Scopus был проведен поиск статей, посвященных применению тофацитиниба при язвенном колите, опубликованных в текущем десятилетии, с акцентом на публикации последнего года и публикации, не вошедшие в ранее опубликованные отечественные обзоры. Найденные исследования подтверждают эффективность применения тофацитиниба в лечении язвенного колита среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов в различных географических регионах. В ряде исследований отмечена фармакоэкономическая эффективность тофацитиниба по сравнению с ГИБП. В действующих клинических рекомендациях по язвенному колиту для детского возраста тофацитиниб не представлен, однако целый ряд исследований свидетельствует о перспективах его интеграции в педиатрические протоколы.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лечение, ингибитор янус-киназы, тофацитиниб, генерик

Для цитирования: Трухан ДИ. Применение тофацитиниба в лечении язвенного колита: реальная клиническая практика и перспективы. *Медицинский совет.* 2024;18(15):200–208. <https://doi.org/10.21518/ms2024-344>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Tofacitinib in the treatment of ulceral colitis: real-world clinical practice and prospects

Dmitry I. Trukhan, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract

Ulcerative colitis is an immune-inflammatory disease characterized by ulcerative-destructive processes in the colon mucosa. Cytokines, proteins secreted by activated immune cells that affect the activity, differentiation, or proliferation of other cells, play a key role in pathogenesis. Improving the effectiveness of drug therapy for ulcerative colitis is currently associated with the addition of genetically engineered biological drugs (GEBD) and targeted immunosuppressants, Janus kinase inhibitors (tofacitinib), to traditional therapy. Compared with GEBD, tofacitinib has a number of advantages, including its oral administration, rapid onset of action, rapid elimination, and lack of immunogenicity. Tofacitinib was approved by the FDA in 2012 for the treatment of rheumatoid arthritis and in 2017 for the treatment of psoriatic arthritis, and in May 2018 for the treatment of ulcerative colitis. Currently, tofacitinib occupies an important place in the Federal Clinical Guidelines for Ulcerative Colitis of 2024. The Pubmed and Scopus databases were searched for articles on the use of tofacitinib in ulcerative colitis published in the current decade, with an emphasis on publications of the last year and publications not included in previously published domestic reviews. The studies found confirm the effectiveness of tofacitinib in the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in patients in various geographic regions. A number of studies have noted the pharmacoeconomic effectiveness of tofacitinib compared to GEBD. Tofacitinib is not presented in the current clinical guidelines for ulcerative colitis for children, but a number of studies indicate the prospects for its integration into pediatric protocols.

Keywords: rheumatoid arthritis, treatment, janus kinase inhibitor, tofacitinib, generic

For citation: Trukhan DI. Tofacitinib in the treatment of ulceral colitis: real-world clinical practice and prospects. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(15):200–208. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-344>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки с эрозивно-геморрагическими и язвенно-деструктивными изменениями слизистой прямой и ободочной кишки, прогрессирующим течением и осложнениями (сужение, перфорация, кровотечения, сепсис и др.) [1]. При ЯК поражается только толстая кишка (за исключением ретроградного илеита), в процесс обязательно вовлекается прямая кишка, воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой (за исключением острого тяжелого колита) и носит диффузный характер [2]. Этиология ЯК не установлена, в его развитии предполагается сочетание нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, нарушения кишечной микрофлоры и влияние факторов окружающей среды [1, 2].

Ключевую роль в патогенезе играют цитокины – белки, выделяемые активизированными иммунными клетками, которые влияют на активность, дифференциацию или пролиферацию других клеток [1]. Результатом взаимного влияния генетических и предрасполагающих факторов является активация различных субпопуляций Т-лимфоцитов: Т-хелперов 1-, 2-, 17-го типов и регуляторных Т-лимфоцитов на разных этапах воспаления, что ведет к гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), интерлейкинов 1, 12, 17, 23 (ИЛ 1, ИЛ 12, ИЛ 17, ИЛ 23) и др. и молекул клеточной адгезии. Вследствие этих нарушений формируется воспалительная лимфоплазмочитарная инфильтрация и деструкция слизистой оболочки толстой кишки с характерными для ЯК макроскопическими изменениями [2].

Лечебные мероприятия при ЯК включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургическое лечение, психосоциальную поддержку и диетические рекомендации. Повышение эффективности медикаментозной терапии ЯК в настоящее время связано с добавлением к уже традиционной терапии производных 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), системных глюкокортикостероидов (ГКС) и традиционных иммуносупрессантов (азатиоприн, меркаптопурин, метотрексат), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных иммуносупрессоров (ТИС) [2, 3]. К ГИБП относятся моноклональные антитела, прежде всего к ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб) и к другим антигенам (ведолизумаб, устекинумаб), и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты, ингибирующие активность янус-киназы (тофацитиниб, упадацитиниб), которые назначаются в виде таблеток, но по действию они близки к ГИБП.

В систематическом обзоре метаанализов (31 метаанализ) международной группы ученых [4] показано, что все четыре биологические препарата (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб) и тофацитиниб превосходили плацебо по эффективности. Аналогичные данные получены в систематическом обзоре с сетевым метаанализом [5] рандомизированных плацебо-контролируемых или прямых исследований, оценивающих тофацитиниб

и биологические препараты в качестве индукционной и/или поддерживающей терапии при умеренном и тяжелом ЯК. По сравнению с ГИБП тофацитиниб явно обладает несколькими уникальными характеристиками и интересными преимуществами, включая его пероральный прием, быстрое начало действия, быстрое выведение и отсутствие иммуногенности [6].

Ингибиторы янус-киназы

Одним из наиболее интересных направлений терапии ЯК представляется использование модулирования внутриклеточных сигнальных путей. Если ГИБП воздействуют преимущественно на цитокины, их рецепторы или другие биологически активные молекулы, находящиеся снаружи или на поверхности клеток, то внутриклеточные сигнальные пути связаны с передачей сигнала через цитоплазму клетки к ее ядру [7, 8].

Разработан новый класс противовоспалительных и иммуномодулирующих препаратов, представляющих собой низкомолекулярные (<1 кДа) химически синтезированные вещества (small molecules), предназначенные для перорального приема. Их точка приложения – киназы, ферменты, участвующие в регуляции внутриклеточной сигнализации, определяющей биологическую активность цитокинов. Янус-киназы (JAK – Janus kinase) получили свое название благодаря наличию в одной молекуле двух киназных доменов, обращенных в разные стороны, подобно изображениям древнеримского бога Януса, представляют собой семейство внутриклеточных, нерецепторных тирозинкиназ, которые трансдуцируют цитокин-опосредованные сигналы через путь JAK-STAT [9]. JAK являются частью внутриклеточной сигнальной системы JAK-STAT, состоящей из янус-киназ и сигнального белка-трансдуктора и активатора транскрипции STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) [10].

Уникальный механизм действия ингибиторов JAK заключается в обратимом подавлении сигнализации широкого спектра провоспалительных цитокинов, что обеспечивают быстрый и стабильный эффект при различных фенотипах и эндотипах иммуновоспалительных заболеваний за счет влияния на ведущие патогенетические механизмы, лежащие в основе их развития [9–11]. Использование ингибиторов JAK является новым подходом в терапии воспалительных заболеваний с иммунной основой [12].

Сигнальный путь JAK-STAT представляет собой цепь взаимодействий между белками в клетке и участвует в таких процессах, как иммунитет, деление клеток, гибель клеток и образование опухолей. Этот путь передает информацию от химических сигналов вне клетки к ядру клетки, что приводит к активации генов в процессе транскрипции. Нарушение передачи сигналов JAK-STAT может привести к различным заболеваниям, прежде всего к иммунным [13]. Семейство JAK состоит из 4 белков: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. Ферменты из группы JAK ассоциированы с рецепторами цитокинов. При соединении цитокина с рецептором JAK фосфорилируют сигнальные молекулы STAT с участием аденозинтрифосфата (АТФ). Активированные таким образом белки STAT проникают в ядро клетки, где

самостоятельно или с участием других белковых факторов индуцируют транскрипцию тех генов, которые должны индуцироваться данным цитокином [14]. Таким образом, посредством сигнального пути JAK-STAT-система передает информацию от внеклеточных сигналов через трансмембранные рецепторы непосредственно к промоторам генов-мишеней в ядре клетки. В целом их функция заключается в передаче сигналов от интерферонов и цитокинов и обеспечении ответа на эти сигналы функциональной активации клеток-мишеней – пролиферации, дифференциации, миграции, апоптоза и др. [15]. Молекулярные механизмы действия ингибиторов JAK подробно описаны в обзорах [8, 16–18]. В целом они заключаются в модуляции внутриклеточной сигнализации более 50 цитокинов, интерферонов (ИФН), факторов роста, которые, связываясь с клеточными цитокиновыми рецепторами типов I и II, интегрированными с молекулами сигнального пути JAK-STAT, принимают участие в поляризации T- и B-клеточного иммунного ответа, развитии воспаления, клеточной пролиферации, адипогенезе и контроле гемопоэза.

ТОФАЦИТИНИБ (ТОФА)

ТОФА – низкомолекулярное вещество, пероральный обратимый конкурент АТФ-связывающего сайта JAK, обладает химической структурой, подобной АТФ. ТОФА обратимо ингибирует JAK1, -2, -3 и в меньшей степени тирозинкиназу 2 [19]. В тех клетках, где JAK передают сигнал парами, тофациитиниб предпочтительно ингибирует передачу сигнала гетеродимерных рецепторов, связанных с JAK3 и/или JAK1, обладая функциональной селективностью в отношении рецепторов, которые передают сигналы через пары JAK2. Ингибирование JAK1 и JAK3 под действием тофациитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих гамма-цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ 2, ИЛ 4, ИЛ 7, ИЛ 9, ИЛ 15 и ИЛ 21. Тем самым обеспечивается прерывание сигнального пути с участием JAK-STAT-системы; сигнал, подаваемый цитокином, не передается в ядро клетки и биологические эффекты цитокина не осуществляются. Эти цитокины выполняют интегрирующую роль в процессах активации и пролиферации лимфоцитов, их функционирования и торможения передачи сигнала, что приводит к модулированию разнообразных аспектов иммунного ответа. Кроме того, ингибирование JAK1 приводит к ослаблению передачи сигнала под действием дополнительных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и гамма-интерферон [19, 20].

ТОФА был одобрен FDA в 2012 г. для лечения ревматоидного артрита и в 2017 г. – для лечения псориатического артрита [20–22]. Ингибитор JAK ТОФА в текущем десятилетии достойно отметил 10-летний юбилей применения в клинической ревматологической практике [22–24].

В мае 2018 г. FDA¹ [25] одобрило ТОФА для лечения взрослых пациентов в США с умеренно или сильно

активным ЯК. В пресс-релизе отмечено, что доказательства с высокой степенью достоверности предполагают, что ТОФА превосходит плацебо в индукции клинической и эндоскопической ремиссии на 52-й нед. у участников с умеренным и тяжелым ЯК, у которых был клинический ответ после восьми недель индукционного лечения ТОФА (10 мг два раза в день) или плацебо. Доказательства с высокой степенью достоверности свидетельствуют об отсутствии повышенного риска побочных эффектов при приеме ТОФА по сравнению с плацебо² [25]. В последующем ТОФА был включен в международные и национальные рекомендации по лечению язвенного колита [25–28]. Эффективность ТОФА при лечении ЯК средней и тяжелой степени отмечена в отечественных обзорах [3, 29–31] и исследованиях [32–35].

В Федеральных клинических рекомендациях 2024 г. [2] ТОФА упоминается 56 раз, уступая по частоте лишь инфликсимабу (57), и чаще, чем другие ГИБП, – ведолизумаб (44), голимумаб (20), адалимумаб (31) и ингибитор JAK упадацитиниб (34). В соответствии с клиническими рекомендациями применение ТОФА у взрослых пациентов показано при левостороннем и тотальном ЯК (среднетяжелая атака) в следующих ситуациях: 1) для достижения ремиссии пациентам при отсутствии эффекта от ГКС в течение 2 нед. в виде индукционного (инициирующего) курса и поддерживающей терапии. Для ТОФА 8-недельный индукционный (инициирующий) курс в дозе 10 мг х 2 раза в сутки, затем 5 мг х 2 раза в сутки в качестве поддерживающей терапии. Пациентам при эффективности индукционного курса ТОФА рекомендуется проводить противорецидивную терапию в соответствии с инструкцией по применению в течение как минимум 2 лет для поддержания ремиссии; 2) для достижения ремиссии при первичной неэффективности или потере ответа на любой из ингибиторов ФНО-α – смена терапии на ТОФА для достижения ремиссии; 3) при потере ответа на ингибиторы ФНО-α в 1-й линии терапии (рецидив ЯК на фоне ранее достигнутой ремиссии); 4) при потере ответа на ведолизумаб или устекинумаб; 5) при рецидиве, возникшем на фоне поддерживающей терапии азатиоприном или меркаптопуринном; 6) при потере ответа на ТОФА в стандартной дозе 10 мг в день – оптимизация терапии до 20 мг в день [2].

При левостороннем и тотальном ЯК (тяжелая атака) применение ТОФА показано: 1) при развитии стероидорезистентности, если нет непосредственной угрозы жизни или тяжелых осложнений, требующих немедленного оперативного вмешательства, в качестве «терапии спасения» на фоне сохраняющегося лечения ГКС, т. е. усиление консервативной терапии, которая проводится ТОФА (20 мг/сут в рамках индукционного курса в течение 8 нед.); 2) при невозможности назначения инфликсимаба (допустимо назначение ТОФА с учетом скорости достижения эффекта). При сверхтяжелом ЯК любой протяженности назначение ТОФА показано в случае стероидорезистентности, если нет непосредственной угрозы жизни пациента или

¹ FDA approves new treatment for moderately to severely active ulcerative colitis*. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (Press release). 2018-05-30. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-moderately-severely-active-ulcerative-colitis>.

² FDA approves new treatment for moderately to severely active ulcerative colitis*. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (Press release). 2018-05-30. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-moderately-severely-active-ulcerative-colitis>.

развития тяжелых осложнений, требующих немедленно-го оперативного вмешательства, данной группе пациентов в качестве терапии «второй линии» – ТОФА 20 мг/сут в рамках индукционного курса в течение 8 нед. В случае достижения ремиссии на ТОФА рекомендуется продолжить поддерживающую терапию ТОФА в дозе 10 мг/сут [2].

ОБЗОР ПОСЛЕДНИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ТОФАЦИНИБУ

Международная программа клинической оценки эффективности ТОФА включала в себя 3 исследования 3-й фазы: OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, OCTAVE Sustain, а также долгосрочное расширенное исследование OCTAVE Open. Полученные в этих исследованиях результаты подробно освещены в отечественных обзорах [3, 29, 30].

В информационных базах Pubmed и Scopus был проведен поиск статей, посвященных применению ТОФА при ЯК, опубликованных в текущем десятилетии, с акцентом на публикации последнего года и публикации, не вошедшие в опубликованные обзоры.

Эффективность и значение ингибиторов JAK в современной терапии ЯК отмечается в испанском [36] и итальянском [37] метаанализах реальных наблюдательных исследований, британском обзоре [38], в индийском экспертном консенсусе [39], в проспективном многоцентровом американском реальном регистре ответа на ТОФА при ЯК [40].

Целью ретроспективного международного многоцентрового совместного исследования [41] было изучение эффективности и безопасности ТОФА при умеренном и тяжелом ЯК, остром тяжелом ЯК (ASUC). Полученные результаты показали, что ТОФА эффективен при обоих изученных показаниях. Лечение ТОФА привело к высоким показателям ремиссии без стероидов в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Более высокая исходная активность заболевания и предыдущие биологические терапии снижали эффективность ТОФА. Никаких новых сигналов побочных эффектов не обнаружено.

При оценке многоцентрового опыта [42] индийскими гастроэнтерологами отмечено, что ТОФА высокоэффективен при первичном применении у пациентов с умеренно тяжелым ЯК, ранее не имевшим биологических методов лечения.

В рандомизированном контролируемом исследовании [43] при остром тяжелом язвенном колите (TACOS) сочетание ТОФА и ГКС улучшило ответ на лечение и снизило потребность в неотложной терапии. В проспективном открытом рандомизированном пилотном исследовании (ORCHID) у пациентов с умеренно активным ЯК не было выявлено различий в эффективности и безопасности ТОФА и в сравнении с пероральным преднизолоном для индукции ремиссии через 8 нед. [44]. Серьезных побочных эффектов или основных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании ТОФА не наблюдалось.

В ходе ретроспективного когортного исследования, проведенного в Национальной системе здравоохранения по делам ветеранов США [45], авторы оценили эффективность лечения ЯК у пожилых (≥ 65) и молодых (< 65)

пациентов, которым была начата терапия ТОФА. Среди 158 пациентов (53 пожилых, 105 молодых) эффективность ТОФА через 12 мес. составила 50,94% у пожилых и 33,33% – у молодых ($P = 0,032$). В американском исследовании [46] проведена оценка снижения дозы ТОФА у пациентов с умеренной и тяжелой формой ЯК. Среди 162 пациентов 52% продолжили прием 10 мг два раза в день, а 48% прошли деэскалацию дозы до 5 мг два раза в день. Кумулятивные показатели обострения ЯК за 12 мес. были схожи у пациентов с деэскалацией дозы и без нее (56% против 58%; $P = 0,81$). К возможным факторам, связанным с рецидивом ЯК после деэскалации дозы, включали продолжительность индукционного курса менее 16 нед. и наличие активной эндоскопической картины через 6 мес. после начала. В американско-израильском проспективном исследовании [47] ТОФА продемонстрировал эффективность в качестве препарата выбора для лечения умеренного и тяжелого ЯК, а ультразвуковое исследование кишечника, проведенное на 8-й нед., точно дифференцировало ответ на лечение от отсутствия ответа.

В ретроспективном неинтервенционном многоцентровом (23 финских центра) исследовании (FinToFUC) ТОФА оказался эффективным в достижении клинической ремиссии без ГКС у трети пациентов, ранее получавших терапию ГТБП, в течение одного года. Большинство пациентов, находящихся в ремиссии на 16-й нед., также находились в ремиссии в течение одного года [48].

В японском исследовании [49] оценивалась эффективность и безопасность лечения ТОФА у азиатских пациентов с ЯК. Показатели клинического ответа и ремиссии составили 66,3% и 50,5% на 8-й нед. и 47,1% и 43,5% – на 48-й нед. соответственно. Общий кумулятивный показатель клинической ремиссии составил 61,7% на 48-й нед., а история использования препаратов против ФНО- α не имела никакого влияния ($P = 0,25$). В индийском исследовании [50] отмечено, что эффективность ТОФА в индукции и поддержании клинической ремиссии была выше у пациентов с язвенным проктитом по сравнению с левосторонним колитом и панколитом. Клиническая ремиссия была достигнута соответственно у 47, 24 и 43% пациентов на 8-й нед., у 56, 37 и 56% пациентов – на 16-й нед. и у 59, 38 и 24% пациентов – на 48-й нед. В многоцентровом (17 центров) когортном французском исследовании (GETAID) у пациентов с язвенным проктитом, рефрактерным к анти-ФНО- α [51], после назначения ТОФА достигли ремиссии без стероидов и клинического ответа 42,9% и 60,0% пациентов соответственно. Через 1 год показатели клинической ремиссии без стероидов и клинического ответа составили 39,4% и 45,5% соответственно, а 51,2% продолжали лечение ТОФА. Авторы считают, что ТОФА может стать вариантом выбора терапии для пациентов с рефрактерной формой язвенного проктита.

Во франко-бельгийском ретроспективном многоцентровом когортном исследовании [52] отмечено, что ТОФА индуцировал гистологическую ремиссию у одной четверти пациентов с ЯК, у которых ранее была неэффективной терапия анти-ФНО- α и/или ведолизумабом после индукции ремиссии (длительной или нет).

Таким образом, исследования последнего года подтверждают эффективность применения ТОФА в лечении ЯК среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов в различных географических регионах.

БЕЗОПАСНОСТЬ ТОФАЦИТИНИБА

В аргентинском систематическом обзоре и метаанализе [53] рассматривалась безопасность ингибиторов JAK у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника или другими иммуопосредованными заболеваниями. Авторы обнаружили только повышенный риск заражения опоясывающим герпесом (относительный риск [ОР] 1,57; 95%-ный доверительный интервал [ДИ] 1,04–2,37) среди пациентов с иммуопосредованными заболеваниями, лечившихся ингибиторами JAK. Общая смертность не увеличилась у пациентов, получавших ингибиторы JAK, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо или активный компаратор (ОР 0,72; 95% ДИ 0,40–1,28).

В анализе безопасности ТОФА при ЯК по результатам завершенной глобальной программы клинических исследований с применением препарата в течение 9,2 года [54, 55], проведенных международной группой ученых, отмечено, что опоясывающий герпес и серьезные оппортунистические инфекции являются единственными событиями, частота которых превышает символический порог 1 на 100 пациенто-лет (что означает 10%-ный риск при 10-летнем воздействии), и что профиль безопасности существенно не меняется при длительном воздействии (до 9 лет).

У большинства из 1 157 пациентов, получавших ТОФА в исследовательской программе UC OCTAVE [56], был низкий исходный 10-летний риск атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (ASCVD). Серьезные нежелательные сердечно-сосудистые события (MACE) были более частыми у пациентов с предшествующим ASCVD и более высоким исходным сердечно-сосудистым риском (CV). Этот анализ показывает потенциальные связи между исходным риском CV и MACE у пациентов с ЯК, что предполагает необходимость индивидуальной оценки возможного сердечно-сосудистого риска в клинической практике.

В итальянском многоцентровом наблюдательном исследовании TOFA-UC [57] отмечено, что ТОФА безопасен и эффективен у пациентов с ЯК, в т. ч. у тех, у кого в анамнезе были многочисленные неудачи при применении биологической терапии. В другом итальянском многоцентровом исследовании [58], наблюдая за взрослыми пациентами с умеренно тяжелым ЯК, начавшими принимать ТОФА после неудачи анти-ФНО- α в течение 52-недельного периода, ТОФА оказался эффективным средством профилактики колэктомии и индукции клинической и эндоскопической ремиссии на 52-й нед. с хорошим профилем безопасности. Только 10,3% пациентам была выполнена колэктомия. Нежелательные явления у 3,4% пациентов привели к отмене ТОФА.

В многоцентровом ретроспективном наблюдательном исследовании (TOFA-roSTOP) у пациентов с ЯК,

перенесших тотальную колэктомию по поводу фармако-резистентного заболевания [59], предоперационное лечение ТОФА продемонстрировало послеоперационный профиль безопасности, сопоставимый с биологическими препаратами у пациентов с ЯК, перенесших колэктомию.

В отечественном обзоре, посвященном безопасности ТОФА в ревматологии, отмечено, что при применении ТОФА в длительные сроки отмечается устойчивый эффект без нарастания риска нежелательных явлений [60].

Японский анализ фармакоэкономической эффективности ТОФА [61], по сравнению с биологическими препаратами (ведолизумаб, инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и устекинумаб) у пациентов с ЯК средней и тяжелой степени тяжести, ранее не получавших биологические препараты, показал, что схема лечения с ТОФА является экономически эффективной альтернативой биологическим препаратам для пациентов с ЯК средней и тяжелой степени. С точки зрения Национальной службы здравоохранения Испании [62], ТОФА может стать доминирующим методом лечения (менее затратным и более эффективным) по сравнению с ведолизумабом, с соответствующей экономией затрат и аналогичным приростом индекса QALY (Quality-adjusted life years – добавленные годы жизни с поправкой на качество). Аналогичные результаты приводят и греческие исследователи [63]: ТОФА был оценен ими как доминирующий по сравнению со всеми препаратами сравнения (инфликсимабом (оригинал), ведолизумабом, инфликсимабом (биоаналог) и голимумабом).

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ТОФАЦИТИНИБА

В действующих клинических рекомендациях по ЯК для детского возраста ТОФА не представлен [64]. Международной группой [65] проведен анализ ретроспективного многоцентрового опыта (16 педиатрических центров) применения ТОФА при язвенном колите у детей (101 ребенок), который оказался эффективен по меньшей мере у 16% пациентов с высокорекрефрактерным ЯК к 8-й нед. Нежелательные явления были незначительными и во многом соответствовали данным по взрослым пациентам. Исследователи из Колумбии [66] изучили серию случаев детей с ЯК, получавших лечение ТОФА в индукционной фазе в течение 8 нед., а затем поддерживающую терапию в период с ноября 2021 г. по февраль 2023 г. Авторы отметили эффективность и безопасность ТОФА у педиатрических пациентов. В контексте тяжелого острого ЯК ТОФА может играть роль потенциальной спасательной терапии благодаря своему быстрому действию.

Канадские гастроэнтерологи [67] провели ретроспективный обзор своих медицинских электронных записей детей с острым тяжелым ЯК (ASC) и отметили, что реакция на ТОФА была быстрой и эффективной у детей, страдающих от ASC, а профиль безопасности ТОФА, по-видимому, сопоставим или лучше, чем у других доступных методов лечения. Авторы считают, что в будущем ТОФА следует интегрировать в педиатрические протоколы [67].

Безопасность и эффективность тофацитиниба при болезни Крона (БК) изучались в двух исследованиях II фазы у пациентов с БК средней и тяжелой степени тяжести, при этом не было выявлено никаких новых нежелательных явлений, но и не было выявлено существенной разницы с плацебо в первичной конечной точке эффективности клинического ответа, хотя были получены доказательства незначительного эффекта лечения [68]. Однако ретроспективные анализы и более мелкие исследования наблюдали клинический и биологический ответ на ТОФА у пациентов с БК [69]. Таким образом, возможность применения ТОФА при БК остается перспективным направлением и требует дальнейшего изучения [30, 70].

В период пандемии COVID-19 установлено, что ТОФА и другие ингибиторы JAK могут привести к улучшению клинического исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 и являются безопасным средством при лечении COVID-19 [24, 71]. Так, в греческом метаанализе рандомизированных клинических исследований показано, что лечение ингибитором JAK, по сравнению с контролем, привело к значительному снижению риска смерти от COVID-19 на 43%, а также к значительному снижению риска начала искусственной вентиляции легких или экстракорпоральной мембранной оксигенации – на 36% [72].

ВЫБОР ПРЕПАРАТА ТОФАЦИТИНИБА

Проблема выбора оригинального или генерического препарата во многом искусственно создана фармацевтическими компаниями и является одним из инструментов фармацевтического маркетинга продвижения лекарственных препаратов. В начале XXI в. фармацевтические компании – производители оригинального препарата резко негативно отзывались о качестве генерических препаратов, а сегодня они не стесняются производить одновременно, наряду с оригинальным, генерические препараты с тем же МНН [73]. В отечественные клинические рекомендации по ЯК [2] впервые внесено положение о биосимилярах – биологических лекарственных средствах, содержащих версию активного вещества уже разрешенного оригинального биологического лекарственного средства (эталонного препарата) [74]. Отмечено, что применение биосимиляров (биоаналогов) снижает экономическую нагрузку на систему здравоохранения и тем самым значительно расширяет возможности использования и доступность ГИБП. ЕССО (Европейская организация по изучению ВЗК) в 2017 г. декларировала позицию по использованию биосимиляров (биоаналогов) при ВЗК, в которой подчеркивается, что после регистрации биосимиляр

считается таким же эффективным препаратом, как и оригинальный продукт, а для оценки его долговременной эффективности и безопасности требуются большие наблюдательные исследования [75]. В систематическом обзоре (90 исследований, 14 225 пациентов) отмечено, что в подавляющем большинстве исследований, проведенных при 14 различных иммуновоспалительных заболеваниях, не наблюдалось различий в безопасности, эффективности или иммуногенности между оригинальными препаратами и соответствующими биосимилярами, что свидетельствует о сохранении хорошего профиля «польза – риск» при переходе с оригинального препарата на биосимиляр [76].

Для лекарств с малым молекулярным весом на протяжении многих лет развивалась надежная система регулирования. Эта система гарантирует высокое и постоянное качество генерических лекарств. Фармацевтическая эквивалентность и оценка биоэквивалентности являются столпами этой системы [77]. В 2022 г. в Российской Федерации компания «АксельФарм» зарегистрировала генерик тофацитиниба³. Регистрация препарата была проведена после сравнения фармакокинетики и биоэквивалентности 5 мг тофацитиниба (ООО «АксельФарм», Россия) с 5 мг оригинального препарата в рамках открытого рандомизированного перекрестного клинического исследования (протокол ТОФА-AXEL-2021)⁴. Эффективность генерического препарата отмечена в обзоре [3], посвященном актуальным вопросам лечения ЯК, и клинических наблюдениях при ревматоидном артрите [78].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тофацитиниб в лечении среднетяжелого и тяжелого ЯК занимает важное место в отечественных клинических рекомендациях [2]. Клинические исследования текущего десятилетия подтверждают его эффективность и безопасность. Присутствие на российском фармацевтическом рынке качественного отечественного генерика тофацитиниба компании «АксельФарм» повышает доступность эффективной и безопасной терапии ЯК и ряда других иммуновоспалительных заболеваний.



Поступила / Received 25.07.2024

Поступила после рецензирования / Revised 12.08.2024

Принята в печать / Accepted 14.08.2024

³ Регистрационное удостоверение №ЛП-№(001513)-(PF-RU), форма выпуска – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозе 5 и 10 мг. Режим доступа: <https://axelpharm.ru/upload/iblock/b4a/kkxkni0ogq9k8eecghzw8iggykg1gazq.pdf>.

⁴ Отчет о результатах клинического исследования. Протокол ТОФА-AXEL-2021 «Открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Тофацитиниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг (ООО «АксельФарм», Россия) и Яквинус, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг («Пфайзер Инк», США)». 2021. Режим доступа: <https://clinline.ru/reestrklinicheskikh-issledovaniy/289-08.06.2021.html>.

Список литературы / References

1. Тарасова ЛВ, Трухан ДИ. *Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение*. СПб.: СпецЛит; 2022. 222 с.
2. Абдуганиева ДИ, Алексеева ОП, Ачкасов СИ, Бакулин ИГ, Барышева ОЮ, Белоусова ЕА и др. *Язвенный колит: клинические рекомендации*. М.; 2024. 130 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/193_2.
3. Гриневич ВБ, Першко АМ, Волга НВ, Иванюк ЕС, Селиверстов ПВ. Актуальные вопросы терапии пациентов с язвенным колитом. *Медицинский совет*. 2023;17(23):149–154. <https://doi.org/10.21518/ms2023-481>.
4. Grinevich VB, Pershko AM, Volga NB, Ivanyuk ES, Seliverstov PV. Topical issues of therapy for patients with ulcerative colitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;17(23):149–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-481>.
5. Pantavou K, Yiallourou AI, Piovani D, Evripidou D, Danese S, Peyrin-Biroulet L et al. Efficacy and safety of biologic agents and tofacitinib in moderate-to-severe ulcerative colitis: A systematic overview of meta-analyses. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(10):1285–1303. <https://doi.org/10.1177/2050640619883566>.

5. 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>.
6. Magro F, Esteveinho MM. Is tofacitinib a game-changing drug for ulcerative colitis? *United European Gastroenterol J.* 2020;8(7):755–763. <https://doi.org/10.1177/2050640620935732>.
7. O'Shea JJ, Laurence A, McInnes IB. Back to the future: oral targeted therapy for RA and other autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(3):173–182. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.7>.
8. O'Shea JJ, Holland SM, Straudt LM. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency and cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(2):161–170. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1202117>.
9. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem.* 2014;57(12):5023–5038. <https://doi.org/10.1021/jm401490p>.
10. Roskoski Jr. Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of neoplastic and inflammatory disorders. *Pharmacol Res.* 2022;183:106362. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106362>.
11. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиторы янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(1):8–16. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-8-16>.
Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects. *Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):8–16 (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-8-16>.
12. López-Sanromán A, Esplugues JV, 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>.
13. Xin P, Xu X, Deng C, Liu S, Wang Y, Zhou X et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol.* 2020;80:106210. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106210>.
14. Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol.* 2017;18(4):374–384. <https://doi.org/10.1038/ni.3691>.
15. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs.* 2017;77(5):521–546. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0701-9>.
16. McLornan DP, Pope JE, Gotlib J, Harrison CN. Current and future status of JAK inhibitors. *Lancet.* 2021;398(10302):803–816. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00438-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00438-4).
17. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayama S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: A mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(3):133–145. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00726-8>.
18. Fortelny N, Farlik M, Fife V, Gorki AD, Lassnig C, Maurer B et al. JAK-STAT signaling maintains homeostasis in T cells and macrophages. *Nat Immunol.* 2024;25(5):847–859. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-01804-1>.
19. Padda IS, Bhatt R, Parmar M. Tofacitinib. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34283514>.
20. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(2):209–221. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-209-221>.
Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):209–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-209-221>.
21. Каратеев ДЕ. Ингибиторы киназ при ревматоидном артрите: реальность и перспективы. *Медицинский совет.* 2013;(12):90–96. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-12-90-96>.
Karateyev DE. Kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: reality and prospects. *Meditsinskiy Sovet.* 2013;(12):90–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-12-90-96>.
22. Spinelli FR, Meylan F, O'Shea JJ, Gadina M. JAK inhibitors: Ten years after. *Eur J Immunol.* 2021;51(7):1615–1627. <https://doi.org/10.1002/eji.202048922>.
23. Liu C, Kieleyka J, Fleischmann R, Gadina M, O'Shea JJ. A decade of JAK inhibitors: What have we learned and what may be the future? *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(12):2166–2178. <https://doi.org/10.1002/art.41906>.
24. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ. Ингибиторы янус-киназ при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(2):131–148. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-131-148>.
Nasonov EL, Korotaeva TV. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory diseases: 10 years of clinical practice in rheumatology. *Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(2):131–148 (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-131-148>.
25. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68(Suppl 3):s1–s106. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>.
26. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S. 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>.
27. Nwaogu A, Bond A, Smith PJ. Guideline review: Tofacitinib for adults with moderately to severely active ulcerative colitis – NICE guidance. *Frontline Gastroenterol.* 2020;12(2):133–136. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2020-101502>.
28. Amiot A, Bouguen G, Bonnaud G, Bouhnik Y, Hagege H, Peyrin-Biroulet L. French National Consensus Clinical guidelines for the management of IBD study group. Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus. *Dig Liver Dis.* 2021;53(1):35–43. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.10.018>.
29. Шапина МВ, Халиф ИЛ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при язвенном колите (обзор литературы). *Колонпроктология.* 2018;(3):94–102. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-3-94-102>.
Khalif IL, Shapina MV. Efficacy and safety of tofacitinib in ulcerative colitis (review). *Kolonproktologia.* 2018;(3):94–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-3-94-102>.
30. Насонов ЕЛ, Абдулганиева ДИ, Файрушина ИФ. Место тофацитиниба в лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):8–108. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000155>.
Nasonov EL, Abdulganieva DI, Fairushina IF. The use of Tofacitinib in the treatment of inflammatory bowel disease. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2019;91(2):8–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000155>.
31. Мордасова ВИ, Копылова ДВ, Добросотских ГВ. Тактика ведения пациентов с язвенным колитом, не ответивших на лечение анти-ФНО. *Эффективная фармакотерапия.* 2021;17(39):80–86. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-39-80-86>.
Mordasova VI, Kopylova DV, Dobrosotskih GV. Management of patients with ulcerative colitis who did not respond to anti-tnf treatment. 2021;17(39):80–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-39-80-86>.
32. Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Бакулин ИГ, Васильева ОВ, Веселов АВ и др. Опыт применения тофацитиниба в терапии язвенного колита в условиях реальной клинической практики. *Колонпроктология.* 2019;18(4):86–99. <https://doi.org/10.33878/2307-3586-2019-18-4-86-99>.
Belousova EA, Abdulganieva DI, Alekseeva OP, Bakulin IG, Vasilyeva OV, Veselov AV et al. Experience of tofacitinib using in therapy of ulcerative colitis in real clinical practice. *Kolonproktologia.* 2019;18(4):86–99 (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-86-99>.
33. Князев ОВ, Шкурко ТВ, Каграманова АВ, Лишинская АА, Бордин ДС, Парфенов АИ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при язвенном колите средней и тяжелой степеней в реальной клинической практике: открытое наблюдательное проспективное исследование. *Фарматека.* 2020;27(2):38–44. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.2.38-44>.
Knyazev OV, Shkurko TV, Kagramanova AV, Lishchinskaya AA, Bordin DS, Parfyonov AI. Efficacy and safety of tofacitinib for moderate and severe ulcerative colitis in real clinical practice: an open observational prospective study. *Farmateka.* 2020;27(2):38–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.2.38-44>.
34. Подольская ДВ, Шапина МВ, Баранова ТА, Тишаева ИА, Александров ТЛ, Князев ОВ, Нанаева БА. Эффективность тофацитиниба в качестве «терапии спасения» у пациентов с язвенным колитом тяжелой степени. *Колонпроктология.* 2021;20(3):43–50. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-43-50>.
Podolskaya DV, Shapina MV, Baranova TA, Tishaeva IA, Alexandrov AL, Knyazev OV, Nanaeva BA. Efficacy of tofacitinib as a "rescue therapy" in patients with severe ulcerative colitis. *Kolonproktologia.* 2021;20(3):43–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-43-50>.
35. Князев ОВ, Каграманова АВ, Лишинская АА, Ли ИА, Подольская ДВ, Шкурко ТВ и др. 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>.
Knyazev OV, Kagramanova AV, Lishchinskaya AA, Li IA, Podolskaya DV, Shkurko TV et al. Efficacy and safety of tofacitinib in moderate and severe ulcerative colitis in real clinical practice: three years of observation. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(15):20–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-20-29>.
36. 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.* 2022;28(1):32–40. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab011>.

37. Macaluso FS, Maida M, Ventimiglia M, Orlando A. Effectiveness and safety of tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: A single-arm meta-analysis of observational studies. *Dig Liver Dis.* 2022;54(2):183–191. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.04.018>.
38. Honap S, Agorogianni A, Colwill MJ, Mehta SK, Donovan F, Pollok R et al. JAK inhibitors for inflammatory bowel disease: recent advances. *Frontline Gastroenterol.* 2023;15(1):59–69. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2023-102400>.
39. Banerjee R, Sharma V, Patel R, Jena A, Pal P, Raghunathan N et al. Tofacitinib use in ulcerative colitis: An expert consensus for day-to-day clinical practice. *Indian J Gastroenterol.* 2024;43(1):22–35. <https://doi.org/10.1007/s12664-023-01507-9>.
40. Herfarth HH, Afzali A, Fischer M, Hudesman D, Abdalla M, McCabe R et al. Clinical Long-Term Outcomes of Patient-Reported Outcomes in the Prospective Real-World Tofacitinib Response in Ulcerative Colitis Registry. *Clin Transl Gastroenterol.* 2024;15(3):e00669. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000669>.
41. Resál T, Bacsur P, Keresztes C, Bálint A, Bor R, Fábrián A et al. Real-Life Efficacy of Tofacitinib in Various Situations in Ulcerative Colitis: A Retrospective Worldwide Multicenter Collaborative Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2024;30(5):768–779. <https://doi.org/10.1093/ibd/izad135>.
42. Giri S, Bhrugumalla S, Kamuni A, Mishra D, Pati GK, Agrawal D et al. Upfront tofacitinib in patients with biological-naïve ulcerative colitis – An Indian multicentric experience. *Indian J Gastroenterol.* 2024;43(1):237–243. <https://doi.org/10.1007/s12664-023-01434-9>.
43. Singh A, Goyal MK, Midha V, Mahajan R, Kaur K, Gupta YK et al. Tofacitinib in Acute Severe Ulcerative Colitis (TACOS): A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol.* 2024;119(7):1365–1372. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002635>.
44. Singh A, Midha V, Kaur K, Mahajan R, Singh D, Kaur R et al. Tofacitinib Versus Oral Prednisolone for Induction of Remission in Moderately Active Ulcerative Colitis: A Prospective, Open-Label, Randomized, Pilot Study. *J Crohns Colitis.* 2024;18(2):300–307. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad153>.
45. Khan N, Sundararajan R, Patel M, Trivedi C, Yang YX. Effectiveness of Tofacitinib in Patients With Ulcerative Colitis: A Nationwide Veterans Administration Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2024;119(8):1632–1635. <https://doi.org/10.14309/ajg.00000000000002761>.
46. Yu A, Ha NB, Shi B, Cheng YW, Mahadevan U, Beck KR. Real-World Experience With Tofacitinib Dose De-Escalation in Patients With Moderate and Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(12):3115–3124.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.05.001>.
47. Ollech JE, Eran-Banai H, Goren I, Sharar Fischler T, Avni-Biron I, Snir Y et al. Tofacitinib is an effective treatment for moderate to severe ulcerative colitis, and intestinal ultrasound can discriminate response from non-response: a pragmatic prospective real-world study. *Ann Med.* 2024;56(1):2358183. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2358183>.
48. Molander P, Kosunen M, Eronen H, Tillonen J, Käräjämäki A, Heikkinen M et al. Tofacitinib real-world experience in ulcerative colitis in Finland (FinToFUC): a retrospective non-interventional multicenter patient chart data study. *Scand J Gastroenterol.* 2024;59(4):425–432. <https://doi.org/10.1080/00365521.2023.2298361>.
49. Kojima K, Watanabe K, Kawai M, Yagi S, Kaku K, Ikenouchi M et al. Real-world efficacy and safety of tofacitinib treatment in Asian patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2024;30(13):1871–1886. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i13.1871>.
50. Singh A, Mahajan R, Midha V, Kaur K, Singh D, Kaur R et al. Effectiveness of Tofacitinib in Ulcerative Proctitis Compared to Left Sided Colitis and Pancolitis. *Dig Dis Sci.* 2024;69(4):1389–1402. <https://doi.org/10.1007/s10620-024-08276-1>.
51. Uzzan M, Nachury M, Nuzzo A, Amiot A, Caron B, Benezech A et al. Tofacitinib for Patients with Anti-TNF Refractory Ulcerative Proctitis: A Multicenter Cohort Study from the GETAID. *J Crohns Colitis.* 2024;18(3):424–430. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad169>.
52. Vieuejean S, Laharie D, Buisson A, Roblin X, Fumery M, Nancey S et al. Histological healing induced by tofacitinib in ulcerative colitis: A multicenter study. *Dig Liver Dis.* 2024;56(4):613–621. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.11.022>.
53. Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1554–1573.e12. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.001>.
54. Panés J, D'Haens GR, Sands BE, Ng SC, Lawendy N, Kulisek N et al. Analysis of tofacitinib safety in ulcerative colitis from the completed global clinical developmental program up to 9.2 years of drug exposure. *United European Gastroenterol J.* 2024;12(6):793–801. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12584>.
55. Beaugier L. Safety of tofacitinib in IBD: A tricky puzzle. *United European Gastroenterol J.* 2024;12(6):658–659. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12587>.
56. Schreiber S, Rubin DT, Ng SC, Peyrin-Biroulet L, Danese S, Modesto I et al. Major Adverse Cardiovascular Events by Baseline Cardiovascular Risk in Patients with Ulcerative Colitis Treated with Tofacitinib: Data from the OCTAVE Clinical Programme. *J Crohns Colitis.* 2023;17(11):1761–1770. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad104>.
57. Macaluso FS, D'Antonio E, Fries W, Viola A, Ksisa O, Cappello M et al. Safety and effectiveness of tofacitinib in ulcerative colitis: Data from TOFA-UC, a SN-IBD study. *Dig Liver Dis.* 2024;56(1):15–20. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.08.061>.
58. Carvalhas Gabrielli AM, Ferretti F, Monaco CM, Tombetti E, Maconi G, Romeo S et al. Effect of Tofacitinib on One-Year Colectomy Risk in Anti-TNF Refractory Ulcerative Colitis: A Prospective Multicenter Italian Study. *Dig Dis Sci.* 2024;69(5):1785–1792. <https://doi.org/10.1007/s10620-024-08394-w>.
59. Dragoni G, Innocenti T, Amiot A, Castiglione F, Melotti L, Festa S et al. Rates of Adverse Events in Patients With Ulcerative Colitis Undergoing Colectomy During Treatment With Tofacitinib vs Biologics: A Multicenter Observational Study. *Am J Gastroenterol.* 2024;119(8):1525–1535. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002676>.
60. Чичасова НВ. Тофацитиниб: эффективность и безопасность при длительном применении. *Медицинский совет.* 2019;1(1):64–71. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-64-71>. Chichasova NV. Tofacitinib: efficiency and safety in long-term use. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;1(1):64–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-64-71>.
61. Kobayashi T, Hoshi M, Yuasa A, Arai S, Ikeda M, Matsuda H et al. Cost-Effectiveness Analysis of Tofacitinib Compared with Biologics in Biologic-Naïve Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis in Japan. *Pharmacoeconomics.* 2023;41(5):589–604. <https://doi.org/10.1007/s40273-023-01254-x>.
62. Taxonera C, de Andrés-Nogales F, García-López S, Sánchez-Guerrero A, Menchén B, Peral C et al. Cost-effectiveness analysis of using innovative therapies for the management of moderate-to-severe ulcerative colitis in Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2022;22(1):73–83. <https://doi.org/10.1080/14737167.2021.1880324>.
63. Vellopoulou K, Stefanou G, Tzanetakos K, Boubouchairopoulou N, Nakou M, Gourzoulidis G, Kourlaba G. Cost-effectiveness of tofacitinib for the treatment of moderate to severe active ulcerative colitis in Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(3):325–333. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001916>.
64. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Разумовский АЮ, Хавкин АИ, Бельмер СВ, Боровик ТЭ и др. *Язвенный колит: клинические рекомендации.* М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/391_2.
65. Ledder O, Dolinger M, Dubinsky MC, Stein R, Vellanki S, Buckok R et al. Tofacitinib in Pediatric Ulcerative Colitis: A Retrospective Multicenter Experience. *Inflamm Bowel Dis.* 2024;izae112. <https://doi.org/10.1093/ibd/izae112>.
66. Parra-Izquierdo V, Frías-Ordoñez JS, Cuadros C, Vargas M, Vera Chamorro JF, Romero Sanchez C, Flórez-Sarmiento C. Tofacitinib in the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in Colombian pediatric patients: Real world experience. *Gastroenterol Hepatol.* 2024;47(6):574–581. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2023.09.013>.
67. Costaguta GA, Girard C, Groleau V, Grzywacz K, Dirks MH, Deslandres C. The Role of Tofacitinib in the Treatment of Acute Severe Colitis in Children. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2023;7(2):196–203. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwad042>.
68. Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, Sands BE, Vermeire S, D'Haens G et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut.* 2017;66(6):1049–1059. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312735>.
69. Fenster M, Alayo QA, Khatiwada A, Wang W, Dimopoulos C, Gutierrez A et al. Real-World Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Crohn's Disease and IBD-U: A Multicenter Study From the TROPIC Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(10):2207–2209.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.10.025>.
70. Biemans VB, Verstockt B. Tofacitinib, two-faced Janus in ulcerative colitis and Crohn's disease? *United European Gastroenterol J.* 2020;8(7):753–754. <https://doi.org/10.1177/2050640620942641>.
71. Ортенберг ЭА. Ингибиторы янус-киназ и COVID-19 – место в алгоритмах фармакотерапии. *Лекарственный вестник.* 2021;83(3):21–27. Режим доступа: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1632749394-drugs-bulletin-2021-3-3968.pdf>.
72. Patoulas D, Doumas M, Papadopoulos C, Karagiannis A. Janus kinase inhibitors and major COVID-19 outcomes: time to forget the two faces of Janus! A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol.* 2021;40(11):4671–4674. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05884-4>.

73. Трухан ДИ. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. *Справочник поликлинического врача*. 2012;(4):32–36. Режим доступа: <https://www.indap.info/assets/files/indap2.pdf>.
Trukhan DI. Originals and generics: Rebooting in the light of the economic crisis. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2012;(4):32–36. (In Russ.) Available at: <https://www.indap.info/assets/files/indap2.pdf>.
74. Krämer I. Biosimilars. *Ther Umsch*. 2011;68(11):659–666. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000227>.
75. Danese S, Fiorino G, Raine T, Ferrante M, Kemp K, Kierkus J et al. ECCO position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease—an update. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):26–34. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/fjw198>.
76. Cohen H, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching reference medicines to biosimilars: a systematic literature review of clinical outcomes. *Drugs*. 2018;78(4):463–478. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0881-y>.
77. Crommelin DJ, Shah VP, Klebovich I, McNeil SE, Weinstein V, Flühmann B et al. The similarity question for biologicals and non-biological complex drugs. *Eur J Pharm Sci*. 2015;76:10–17. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.04.010>.
78. Башкова ИБ, Мадьянов ИВ. Тофациитиниб как средство оптимизации лечения ревматоидного артрита на амбулаторном этапе (клинические наблюдения). *Медицинский совет*. 2024;18(3):139–147. <https://doi.org/10.21518/ms2024-083>.
Bashkova IB, Madyanov IV. Tofacitinib as a means of optimizing the treatment of rheumatoid arthritis at the outpatient stage (clinical cases). *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(3):139–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-083>.

Информация об авторе:

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; dmitry_trukhan@mail.ru

Information about the author:

Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; dmitry_trukhan@mail.ru