

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОФАЦИТИНИБА В ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Белоусова Е.А.<sup>1</sup>, Абдулганиева Д.И.<sup>2</sup>, Алексеева О.П.<sup>3</sup>, Бакулин И.Г.<sup>4</sup>,  
Васильева О.В.<sup>5</sup>, Веселов А.В.<sup>1,2</sup>, Каграманова А.В.<sup>6</sup>, Кашников В.Н.<sup>1,2</sup>,  
Князев О.В.<sup>6</sup>, Королева М.В.<sup>7</sup>, Мищенко Е.В.<sup>8</sup>, Никитина Н.В.<sup>1</sup>,  
Николаева Н.Н.<sup>9</sup>, Ткачев А.В.<sup>10</sup>, Чашкова Е.Ю.<sup>11</sup>, Шапина М.В.<sup>12</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», г. Нижний Новгород, Россия

<sup>4</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> ГБУЗ Областная клиническая больница, г. Владимир, Россия

<sup>6</sup> ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Россия

<sup>7</sup> ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25», г. Волгоград, Россия

<sup>8</sup> Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, г. Белгород, Россия

<sup>9</sup> ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия

<sup>10</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

<sup>11</sup> ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», г. Иркутск, Россия

<sup>12</sup> ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва, Россия

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Тофацитиниб (ТОФА) – первый представитель нового класса таргетных синтетических противовоспалительных препаратов, зарегистрированный для лечения язвенного колита (ЯК), является перспективной терапевтической опцией в стратегии терапии воспалительных заболеваний кишечника и других иммуновоспалительных заболеваний. В статье представлен первый российский опыт применения ТОФА для лечения умеренного и тяжелого ЯК в условиях реальной клинической практики.

**ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** 85 пациентам с ЯК (средний возраст  $41,4 \pm 14,7$  года, средняя длительность болезни –  $9,6 \pm 5,3$  года, легкий ЯК – 3 (3,5%), среднетяжелый ЯК – 35 (41,2%), тяжелый ЯК – 45 (52,9%), сверхтяжелый ЯК – 2 (2,4%)), резистентных к терапии кортикостероидами – 31 (36,5%) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) – 52 (61,2%), был назначен ТОФА в индукционной дозе 10 мг 2 раза в день с последующим снижением дозы до поддерживающей (5 мг 2 раза в сутки). Оценивались раннее достижение клинического ответа (первая неделя терапии), достижение клинической и эндоскопической ремиссии, распространенность и динамика внекишечных проявлений на 8 и 12 неделе лечения, а также параметры безопасности и переносимости.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Из 85 пациентов, включенных в исследование, 68 завершили индукционный курс ТОФА терапии в течение 8 недель, остальные продолжают получать лечение в рамках индукционного курса. Быстрый ответ в течение одной недели был зафиксирован у 41 (50,6%) пациента, в среднем, на 5 день терапии. По окончании индукции 52 (76,5%) пациента достигли клинической ремиссии, 3 (4,4%) достигли клинического ответа, 13 (19,1%) пациентов не продемонстрировали положительной динамики. Из 53 пациентов, наблюдавшихся в течение 12 недель, у 41 (77,4%) была отмечена клиническая ремиссия, у 6 (11,3%) было клиническое улучшение, и 6 (11,3%) пациентов не ответили на терапию. Динамика внекишечных проявлений была положительной: на 8 неделе терапии у 55,2%, а на 12 неделе – у 77,8% пациентов отмечено уменьшение клинических симптомов, в основном суставного синдрома. Один эпизод инфекции опоясывающего герпеса, один случай анемии были отмечены в период 12 недель наблюдения пациентов.

**ВЫВОДЫ.** Применение ТОФА при ЯК эффективно в отношении достижения быстрого клинического ответа, клинической ремиссии и заживления слизистой у больных, недостаточно отвечающих на терапию базисными, а также биологическими препаратами. Назначение препарата позволяет контролировать активность ЯК при достаточной безопасности и хорошей переносимости, добиться клинического ответа и ремиссии у большинства больных, в том числе у пациентов с множественной лекарственной резистентностью.

[Ключевые слова: язвенный колит; воспалительные заболевания кишечника; тофацитиниб; ингибиторы янус-киназ]

Для цитирования: Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Бакулин И.Г., Васильева О.В., Веселов А.В., Каграманова А.В., Кашников В.Н., Князев О.В., Королева М.В., Мищенко Е.В., Никитина Н.В., Николаева Н.Н., Ткачев А.В., Чашкова Е.Ю., Шапина М.В. Опыт применения тофацитиниба в терапии язвенного колита в условиях реальной клинической практики. *Колопроктология*. 2019; т. 18, № 4(70), с. 86-99.

## EXPERIENCE OF TOFACITINIB USING IN THERAPY OF ULCERATIVE COLITIS IN REAL CLINICAL PRACTICE

Belousova E.A.<sup>1</sup>, Abdulganieva D.I.<sup>2</sup>, Alekseeva O.P.<sup>3</sup>, Bakulin I.G.<sup>4</sup>, Vasilyeva O.V.<sup>5</sup>, Veselov A.V.<sup>1,2</sup>, Kagramanova A.V.<sup>6</sup>, Kashnikov V.N.<sup>1,2</sup>, Knyazev O.V.<sup>6</sup>, Koroleva M.V.<sup>7</sup>, Mishchenko E.V.<sup>8</sup>, Nikitina N.V.<sup>1</sup>, Nikolaeva N.N.<sup>9</sup>, Tkachev A.V.<sup>10</sup>, Chashkova E.Yu.<sup>11</sup>, Shapina M.V.<sup>12</sup>

**AIM:** to demonstrate the first Russian experience with the use of tofacitinib (TOFA) for the treatment of moderate and severe UC in real clinical practice.

**PATIENTS AND METHODS:** eighty-five patients with UC (aged 41.38±14.69 years, average disease duration 9.55±5.27 years, mild UC – 3.5%, moderate UC – 41.2%, severe – 52.9%, acute severe UC – 2.6%), resistant to corticosteroid therapy (36.5%) and biological agents (61.2%), were prescribed with TOFA at an induction dose of 10 mg 2 times a day, followed by a decrease in the dose to a maintenance dose (5 mg 2 times a day). Early clinical response, clinical and endoscopic remission, prevalence and dynamic of extraintestinal manifestations were assessed at 8 and 12 weeks of treatment, as well as safety and tolerability.

**RESULTS:** Sixty-eight (80.0%) patients completed induction treatment with TOFA for 8 weeks, other patients continue to receive TOFA. A quick response within one week was detected in 41 (50.6%) patients, on average, on the 5th day of therapy. At the end of induction, 52 (76.5%) patients achieved clinical remission, 3 (4.4%) achieved a clinical response, 13 (19.1%) patients showed no positive changes. Of the 53 patients observed over 12 weeks, 41 (77.4%) had clinical remission, 6 (11.3%) had clinical improvement, and 6 (11.3%) patients had no response to the treatment. The changes of extraintestinal manifestations were positive: 55.2% of patients at week 8 and 77.8% of patients at week 12 showed clinical improvement, mainly in relation to the joint syndrome. One episode of herpes zoster infection, one case of anemia, were identified during 12 weeks of follow-up.

**CONCLUSION:** TOFA in UC is effective in achieving a rapid clinical response, clinical remission and mucosal healing in patients who do not adequately respond to therapy with basic as well as biological drugs. Tofacitinib is an effective and safe therapeutic option for this challenging patient population.

[Key words: Ulcerative colitis, Inflammatory bowel disease, Tofacitinib, JAK inhibitors]

For citation: Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Bakulin I.G., Vasilyeva O.V., Veselov A.V., Kagramanova A.V., Kashnikov V.N., Knyazev O.V., Koroleva M.V., Mishchenko E.V., Nikitina N.V., Nikolaeva N.N., Tkachev A.V., Chashkova E.Yu., Shapina M.V. Experience of tofacitinib using in therapy of ulcerative colitis in real clinical practice. *Koloproktologia*. 2019; v. 18, no. 4(70), pp. 86-99.

Адрес для переписки: Шапина М.В., ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адиля, д. 2, Москва, 1234234, Россия;

e-mail: shapina.mv@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), представляют собой одну из наиболее серьезных и нерешенных проблем в современной гастроэнтерологии. Медикаментозное лечение ЯК включает препараты 5-аминосалициловой кислоты

(5-АСК), системные и/или местные глюкокортикостероиды (ГКС), иммуномодуляторы (азатиоприн, 6-меркаптопурин и циклоспорин) и биологические препараты, в том числе антитела к фактору некроза опухоли альфа (анти-ФНО) (инфликсимаб, голимумаб и адалимумаб) и антиинтегрины (ведолизумаб) [1]. Несмотря на широкий арсенал лекарственных препаратов, возможности медикаментозного лечения сред-

нетяжелого и тяжелого ЯК остаются ограниченными. Значительная доля пациентов является первичными неответчиками на терапию биологическими агентами и от 10% до 20% пациентов утрачивает ответ в течение года, что приводит к необходимости оптимизации дозы или перехода на другой препарат [2-4]. Отсутствие или потеря ответа на кортикостероиды при ВЗК в сумме отмечены практически у половины пациентов в России [5]. Это послужило стимулом к разработке новых подходов к фармакотерапии ВЗК, среди которых – использование низкомолекулярных синтетических препаратов (так называемые малые молекулы), ингибирующих JAK (Janus) киназы, действие которых основано на других патофизиологических механизмах [6-9]. Первым представителем нового класса ингибиторов янус-киназ стал тофацитиниб (ТОФА), зарегистрированный впервые в мире в России в мае 2018 года для лечения пациентов с умеренным и тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью кортикостероидов, азатиоприна, 6-меркаптопурина или ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО).

Высокая эффективность ТОФА у разных категорий больных язвенным колитом у «бионаивных» пациентов и у пациентов с неадекватным ответом на ФНО была показана в рамках обширной программы регистрационных клинических исследований [10-12], в том числе, в продленных фазах [13]. Кроме того, уже опубликован ряд работ, касающихся применения ТОФА в клинической практике [14-16].

Тем не менее, сейчас мы находимся на начальном этапе изучения ТОФА при ЯК, поскольку практический опыт его использования в России и в мире невелик. Данная работа представляет собой первое многоцентровое, открытое, проспективное, неконтролируемое, когортное исследование эффективности и безопасности ТОФА у больных активным ЯК.

## ЦЕЛЬ

Оценить эффективность и безопасность терапии ТОФА в реальной клинической практике у больных активным ЯК, не ответивших на различные варианты базисной и биологической терапии.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

*Характеристика исследования:* многоцентровое, открытое, проспективное, неконтролируемое, когортное исследование.

*Характеристика пациентов:* в группу наблюдения в период с июня 2018 года по июнь 2019 года включе-

но 85 пациентов с активным ЯК из 12 исследовательских центров в 10 городах Российской Федерации. Демографические, клинические, лабораторные и эндоскопические данные были получены с помощью анализа Регистра пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на территории Российской Федерации (ROSMED.INFO – российская онлайн-платформа, направленная на улучшение качества оказываемой медицинской помощи пациентам различных терапевтических профилей). Следующие характеристики были проанализированы: особенности пациента (возраст пациента на момент начала терапии ТОФА, возраст на момент постановки диагноза), особенности заболевания (длительность заболевания, тяжесть и протяженность ЯК, эндоскопическая активность, наличие осложнений, наличие и локализация внекишечных проявлений) (Табл. 1), предшествующее лечение (терапия препаратами 5-АСК, иммуномодуляторами, глюкокортикоидами, биологическими агентами и причины их отмены) (Табл. 2).

*Характеристика лечения:* показанием для назначения ТОФА служили стероидорезистентность – у 31 (36,5%) пациента, стероидозависимость – у 59 (69,4%), первичная неэффективность или потеря ответа к генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП) – у 52 (61,2%). ТОФА назначали по стандартной схеме: для индукционного курса по 10 мг × 2 раза в сутки в течение 8 недель, с последующим снижением дозы до поддерживающей (5 мг × 2 раза в сутки).

*Критерии оценки лечения:*

- а) быстрый клинический ответ (частота уменьшения или исчезновения клинических симптомов после первой недели лечения),
- б) ранний клинический ответ (динамика клинических симптомов и эндоскопической картины и внекишечных проявлений после индукционного курса на 8 неделе лечения),
- в) динамика клинических симптомов и эндоскопической картины на 12 неделе лечения.

Таким образом, большинство пациентов, включенных в исследование, имели длительный анамнез ЯК (более 9 лет), высокую клиническую и эндоскопическую активность заболевания, у 78,8% диагностировано тотальное поражение кишечника, у трети пациентов отмечались внекишечные проявления.

В табл. 2 представлена терапия, применявшаяся для лечения ЯК до включения пациентов в исследование. До начала исследования большинство больных получали препараты 5-АСК, иммуносупрессоры и кортикостероиды. При этом, стероидозависимость отмечена у 69,4% пациентов, а резистентность к гормональной терапии – у 36,5%. Различные ГИБП в анамнезе получали более половины пациентов – 52 (62,2%), в том числе, 23 (27,2%) — два или три препарата. Наиболее

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с ЯК ( $n=85$ )

Показатель	Значение
Возраст, годы ( $M \pm s$ )*	41,4 $\pm$ 14,7
Возраст на момент постановки диагноза, ( $M \pm s$ )	31,9 $\pm$ 15,4
Длительность заболевания, ( $M \pm s$ )	9,6 $\pm$ 5,3
Оценка по общей шкале Мейо, $n$ (%)	
0-3	8 (9,4)
4-6	24 (28,2)
7-9	42 (49,4)
10-12	11 (12,9)
Оценка по эндоскопической субшкале Мейо, $n$ (%)	
0	2 (2,4)
1	7 (8,2)
2	40 (47,1)
3	36 (42,3)
Степень тяжести заболевания, $n$ (%)	
Легкая	3 (3,5)
Среднетяжелая	35 (41,2)
Тяжелая	45 (52,9)
Сверхтяжелая	2 (2,4)
Протяженность заболевания, $n$ (%)	
Левосторонний колит	18 (21,2)
Тотальный колит	67 (78,8)
Наличие кишечных осложнений, $n$ (%)	5 (5,9)
Внекишечные проявления, $n$ (%)	
Всего	29 (34,1)
Мышечно-скелетные	17 (20,0)
Поражение кожи и слизистых	6 (7,1)
Поражение ЖКТ	6 (7,1)

\* $M$  – среднее значение,  $s$  – стандартное отклонение.

**Таблица 2.** Характеристика терапии у пациентов с ЯК ( $n=85$ ) до включения в исследование

Показатель	Значение
5-АСК, $n$ (%)	84 (98,8%)
Иммуномодуляторы, $n$ (%)	71 (83,5%)
Кортикостероиды, $n$ (%)	82 (96,5%)
Стероидозависимость, $n$ (%)	59 (69,4%)
Стероидрезистентность, $n$ (%)	31 (36,5%)
ГИБП, $n$ (%) в том числе:	52 (61,2%)
Инфликсимаб	35 (41,2%)
Адалимумаб	17 (20,0%)
Голimumаб	21 (24,7%)
Ведолизумаб	5 (5,9%)
Количество ГИБП в анамнезе, $n$ (%)	
1	29 (34,1)
2	19 (22,3)
3	4 (4,8)

часто назначался инфликсимаб (42,6%), другие ингибиторы ФНО применялись вдвое реже (22,1-23,5%), в основном во 2 и 3 линиях биологической терапии. Ведолизумаб использовался у 4 (5,9%) пациентов. Среди причин отмены биологических агентов потеря терапевтического эффекта была наиболее распространена при лечении инфликсимабом (48,1%), как первого ГИБП в большинстве случаев, тогда как при использовании других ингибиторов ФНО $\alpha$  – адалимумаба и голimumаба – составила 26,7% и 37,5%, соответственно. Первичная неэффективность в каче-

стве причины прекращения терапии инфликсимабом была указана у 22,2% пациентов, в то время как для адалимумаба и голimumаба доля таких пациентов была почти в два раза выше (47,6% и 43,7%, соответственно). У большинства пациентов эти препараты применялись во 2-3 линии лечения, что, вероятно, обусловило снижение терапевтического ответа. Нежелательные явления послужили причиной отмены биологических препаратов у 6 (11,5%) пациентов. Кроме того, значительная часть пациентов (17,3%,  $n=9$ ) прекратила терапию по административным причинам.

Таким образом, исследуемая группа представлена, в основном, пациентами со среднетяжелым и тяжелым язвенным колитом, у большинства пациентов – тотальным, с высокой эндоскопической активностью, у трети пациентов – с развившейся стероидрезистентностью, а также неэффективностью предшествующей терапии, в том числе, биологической.

Примечательно, что характеристики пациентов в изучаемой когорте сопоставимы с аналогичными у пациентов, включенных в клиническую программу OCTAVE [10].

Ответ на лечение оценивался как уменьшение оценки по шкале Мейо не менее, чем на 30%, а ремиссия была определена как оценка по шкале Мейо 0-3 баллов. Эндоскопическая ремиссия оценивалась как значения эндоскопической подшкалы Мейо 0 баллов. Отсутствие значительного улучшения симптомов, прекращение лечения тофацитинибом или оперативное вмешательство определялось как неудача терапии.

Статистический анализ проводили с помощью компьютерной программы IBM SPSS Statistics 24.0. Анализ качественных параметров проводился по частотам встречаемости. Количественные переменные были проверены на нормальность распределения. Для описания количественных переменных использованы методы описательной статистики: среднее (Mean), стандартное отклонение (Std. Deviation).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Всем больным был назначен ТОФА в индукционной дозе 10 мг 2 раза в сутки. Ранний ответ на терапию тофацитинибом оценивался на 1 неделе. Быстрый клинический ответ на первой неделе лечения был отмечен у 41 (50,6%) из 85 пациентов, включенных в исследование, в среднем, эффект наступал на 5 день приема препарата. 68 (80,0%) из 85 пациентов завершили индукционный курс лечения, остальные 17 пациентов продолжают индукционный курс и в дальнейший анализ пока не включены.

У 52 (76,5%) пациентов на 8 неделе терапии была отмечена клиническая ремиссия, 3 (4,4%) пациента

достигли клинического ответа, у 13 (19,1%) – не выявлено положительной динамики (Рис. 1).

Из 68 пациентов, получивших полный индукционный курс, 53 (62,3%) пациента к моменту анализа данных завершили 3 месяца терапии. Из них у 41 (77,4%) – сохранялась достигнутая клиническая ремиссия, у 6 (11,3%) – отмечен клинический эффект, у 6 (11,3%) – клиническая картина не улучшилась (Рис. 1).

Большинство пациентов с клинической ремиссией на 8 и 12 неделе достигли также заживления слизистой оболочки. На 8 неделе эндоскопическое исследование было проведено 38 пациентам, из них у 24 (63,2%) была диагностирована ремиссия. На 12 неделе обследовано 36 пациентов, и у 22 (61,1%) из них зафиксировано заживление слизистой (Рис. 2). Следует отметить, что все пациенты, достигшие эндоскопической ремиссии после индукционного курса, сохранили ее к 12 неделе.

Внекишечные манифестации ЯК до начала терапии ТОФА были отмечены у 29 (34,1%) из 85 пациен-

тов. У большинства (17 пациентов, 20,0%) это были мышечно-скелетные проявления (периферические артриты, аксиальные поражения), по 6 (7,1%) пациентов имели поражения кожи и слизистых и заболевания печени (первичный склерозирующий холангит (ПСХ), аутоиммунный гепатит (АИГ)). На 8 неделе терапии уменьшение симптомов внекишечных проявлений отмечено у 16 (55,2%) из 29 пациентов, без динамики – у 13 (44,8%) пациентов. К 12 неделе положительная динамика наблюдалась уже у 77,8% пациентов (14 из 18), не отмечено улучшения у 4 (22,2%) из 18 пациентов. Утяжеления симптомов внекишечных проявлений любой локализации не наблюдалось ни у одного пациента (Рис. 3).

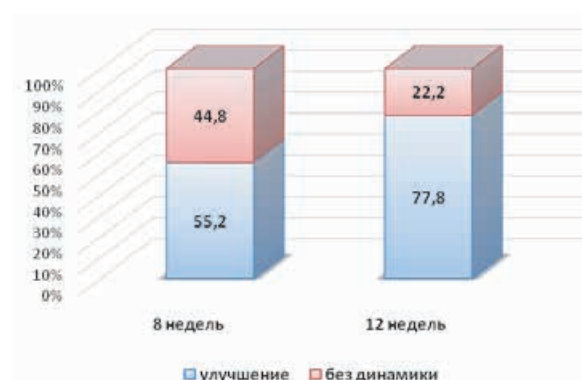
В целом препарат характеризовался хорошей переносимостью. Нежелательные явления стали причиной отмены препарата в рамках 12 недель у 2 (2,9%) из 68 пациентов: у одного – герпетическая инфекция, у второго – снижение уровня гемоглобина ниже 80 г/л.



**Рисунок 1.** Клинические результаты терапии ТОФА (8 и 12 недель)



**Рисунок 2.** Эндоскопическая ремиссия на фоне терапии ТОФА на 8 и 12 неделе



**Рисунок 3.** Динамика внекишечных проявлений на 8 и 12 неделе



## ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование ТОФА у больных ЯК показало достаточно высокую эффективность препарата у больных со стероидозависимостью и стероидорезистентностью, недостаточной эффективностью базисной и биологической терапии. У значительного числа больных клинический ответ был отмечен уже на первой неделе (в среднем, на 5 день лечения) и характеризовался существенным уменьшением основных симптомов – снижением частоты стула и ректального кровотечения. Скорость достижения клинического ответа в нашем анализе коррелирует с данными, полученными при анализе анкет пациентов, включенных в исследование OStAVE Induction 1,2 – на 3 день терапии статистически значимо ниже были показатели частоты стула и ректального кровотечения у пациентов, получавших ТОФА по сравнению с получавшими плацебо [17]. Положительная динамика после индукционного курса была отмечена у большинства (80,9%) пациентов, в том числе, у 76,5% наступила клиническая ремиссия. Более половины больных (63,1%) достигли также эндоскопической ремиссии в рамках индукции и сохранили ее к 3 месяцу терапии. К 12 неделе терапии общее количество ответивших на лечение увеличилось до 88,7%, из них достигших клинической ремиссии было 77,4%. Из 13 пациентов, не ответивших на стандартный режим индукции, 7 (53,8%) пациентов в дальнейшем достигли клинического ответа, а 3 пациента из них также и ремиссии на 12 неделе. Это согласуется с данными клинической программы OStAVE, в которой пациентов, не ответивших на индукцию, переводили в открытую фазу исследования (OStAVE Open), и они получали тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки еще 8 недель. Через 2 недели продолженной индукции 60,1%, 25,7% и 16,2% пациентов достигли клинического ответа, ремиссии и заживления слизистой, соответственно [18]. 2 (15,4%) пациента не ответили на терапию к 12 неделе и продолжили ее получать, 2 (15,4%) пациента пока не закончили 12 недель терапии, и у 2 (15,4%) пациентов препарат был отменен вследствие нежелательных явлений (анемия, активация вируса герпеса). Двум пациентам после потери эффекта при переводе на поддерживающую дозу потребовалась оптимизация терапии до 10 мг 2 раза в сутки. Данные опубликованных в настоящее время наблюдений в условиях реальной клинической практики не позволяют провести сравнение с нашим анализом, в связи с различиями в популяциях пациентов и анализируемых параметров эффективности [14-16].

В отношении уменьшения симптомов внекишечных проявлений отмечалась положительная динамика у 56,7% пациентов – через 8 недель и у 72,2% – через

12 недель.

Проведенные систематические обзоры и мета-анализы показали, что частота побочных эффектов и серьезных нежелательных явлений не различалась между тофацитинибом и другими методами лечения [19-21]. В нашем анализе профиль безопасности ТОФА был приемлемым, частота и спектр нежелательных явлений соответствовал данным, ранее полученным в регистрационных исследованиях и клинической практике [10, 14-16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тофацитиниб, как первый зарегистрированный для терапии ЯК препарат в классе ингибиторов янускиназ, представляет собой новую перспективную альтернативу в лечении ЯК. Данные нашего исследования продемонстрировали высокую эффективность препарата в индукционной и поддерживающей терапии в когорте больных с тяжелыми и среднетяжелыми, резистентными к базисным и генно-инженерным препаратам формами ЯК. Лечение ТОФА характеризовалось хорошей переносимостью. Новых, ранее не зарегистрированных сигналов по безопасности выявлено не было. Необходимы дальнейшие исследования для изучения долгосрочной эффективности и безопасности ТОФА в реальной клинической практике.

### УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Концепция и дизайн исследования – Белоусова Е.А., Шапина М.В.

Сбор материала – В программе приняли участие 14 гастроэнтерологов из 12 городов Российской Федерации.

Организация сбора и обработки данных – Веселов А.В., Кашников В.Н.

Обработка материала – Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И.

Статистическая обработка – Белоусова Е.А., Шапина М.В.

Написание текста – Белоусова Е.А., Шапина М.В.

Редактирование – Белоусова Е.А., Шапина М.В.

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О. и соавт. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; №28(3), с. 54-62. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62.
2. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106:644-659 (quiz 660).
3. Шапина М.В., Халиф И.Л., Головенко А.О. и соавт. Особенности течения язвенного колита на фоне терапии инфликсимабом. *Фарматека*. 2015; № 15, с. 40-43.
4. Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, et al. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:310-321.
5. Белоусова Е.А., Халиф И.Л., Абдулганиева Д.И. с соавт. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018; №46(6), с. 445-463. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-6-445-463.
6. Banerjee S, Biehl A, Gadina M et al. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs*. 2017;77(5):521-546. doi: 10.1007/s40265-017-0701-9.
7. Neurath M. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:269-78.
8. Шапина М.В., Халиф И.Л. Эффективность и безопасность тофацитиниба при язвенном колите (обзор литературы). *Колопроктология*. 2018; № 3, с. 94-102. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-3-94-102>.
9. Насонов Е.Л., Абдулганиева Д.И., Файрушина И.Ф. Место тофацитиниба в лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Терапевтический архив*. 2019; № 91(2), с. 101-108. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000155.
10. Sandborn WJ, Su C, Sands BE et al. OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1723-1736.
11. Panes J, Su C, Bushmakin AG, Capperelli JC, et al. Randomized trial of tofacitinib in active ulcerative colitis: analysis of efficacy based on patient-reported outcomes. *BMC Gastroenterol*. 2015; 15(1): 15:14.
12. Panes J, Vermeire S, Lindsay JO et al. Tofacitinib in patients with ulcerative colitis: health-related quality of life in Phase 3 randomized controlled induction and maintenance studies. *J Crohns Colitis*. 2017; 12(2):145-156.
13. Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR et al. Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8):1541-1550. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.035.
14. Weisshof R, Aharoni Golan M, Sossenheimer PH et al. Real-World Experience with Tofacitinib in IBD at a Tertiary Center. *Dig Dis Sci*. 2019;64(7):1945-1951. doi: 10.1007/s10620-019-05492-y. Epub 2019 Feb 7.
15. Ungaro R, Fenster M, Dimopoulos C et al. Real-world effectiveness of tofacitinib in ulcerative colitis: a multi-centre study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;13:S274-S275, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy222.468>.
16. Lair-Mehiri L, Stefanescu S, Vaysse T et al. Real-world tofacitinib effectiveness and safety in patients with refractory ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019; 13:S478-S479, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy222.839>.
17. Hanauer S, Panaccione R, Danese S 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. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018;12:S046-S048, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.061>.
18. Feagan BG, Dubinsky MC, Lukas 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 non-responders. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018; 12:S050, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.064>.
19. Rubin DT, Ashaye AO, Zhang Y et al. Comparative efficacy and safety of tofacitinib and biologics as induction therapy for moderately-to-severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Presented at: 25th United European Gastroenterology Week 2017*. Barcelona, Spain, 28 October, 2017(1).
20. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G et al. 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. doi:10.1111/apt.14449. Epub 2017 Dec 4.
21. Singh S, Fumery M, Sandborn W et al. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(2):162-175. doi: 10.1111/apt.14422. Epub 2017 Dec 4.

## REFERENCE

1. Khalif I.L., Shapina M.V., Golovenko A.O. et al. Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (Results of multicenter population-based one-stage observational study). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018; no. 28(3), pp. 54-62. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62>. (In Russ.).
2. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106:644-659 (quiz 660).
3. Shapina M.V., Khalif I.L., Golovenko A.O. et al. Features of the course of ulcerative colitis during therapy with infliximab. *Farmateka*. 2015; no. 15, pp. 40-43. (In Russ.).
4. Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, et al. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:310-321.
5. Belousova E.A., Khalif I.L., Abdulganieva D.I. et al. Socio-demographic characteristics, features of the course and treatment patterns for inflammatory bowel diseases in Russia. The results of two multicenter studies. *Almanach of Clinical Medicine*. 2018; no. 46 (6), pp. 445-463. doi: 10.18786 / 2072-0505-2018-46-6 – 445-463. (In Russ.).
6. Banerjee S, Biehl A, Gadina M et al. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs*. 2017;77(5):521-546. doi: 10.1007/s40265-017-0701-9.
7. Neurath M. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:269-78.
8. Shapina M.V., Khalif I.L. Efficacy and safety of tofacitinib in ulcerative colitis (review). *Koloproktologia*. 2018; no. 3, pp. 94-102.

DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-94-102. (In Russ.)

9. Nasonov E.L., Abdulganieva D.I., Fairushina I.F. The use of Tofacitinib in the treatment of inflammatory bowel disease. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (2): 26–. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000155. (In Russ.).
10. Sandborn WJ, Su C, Sands BE et al. OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1723–1736.
11. Panes J, Su C, Bushmakina AG, Capperelli JC, et al. Randomized trial of tofacitinib in active ulcerative colitis: analysis of efficacy based on patient-reported outcomes. *BMC Gastroenterol*. 2015; 15(1): 15:14.
12. Panes J, Vermeire S, Lindsay JO et al. Tofacitinib in patients with ulcerative colitis: health-related quality of life in Phase 3 randomized controlled induction and maintenance studies. *J Crohn's Colitis*. 2017; 12(2):145–156.
13. Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR et al. Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8):1541–1550. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.035.
14. Weissshof R, Aharoni Golan M, Sossenheimer PH et al. Real-World Experience with Tofacitinib in IBD at a Tertiary Center. *Dig Dis Sci*. 2019;64(7):1945–1951. doi:10.1007/s10620-019-05492-y. Epub 2019 Feb 7.
15. Ungaro R, Fenster M, Dimopoulos C et al. Real-world effectiveness of tofacitinib in ulcerative colitis: a multi-centre study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;13:S274–S275, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy222.468>.
16. Lair-Mehiri L, Stefanescu S, Vaysse T et al. Real-world tofacitinib effectiveness and safety in patients with refractory ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019; 13:S478–S479, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy222.839>.
17. Hanauer S, Panaccione R, Danese S 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. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018;12:S046–S048, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.061>.
18. Feagan BG, Dubinsky MC, Lukas 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 non-responders. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018; 12:S050, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.064>.
19. Rubin DT, Ashaye AO, Zhang Y et al. Comparative efficacy and safety of tofacitinib and biologics as induction therapy for moderately-to-severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Presented at: 25th United European Gastroenterology Week 2017*. Barcelona, Spain, 28 October, 2017(1).
20. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G et al. 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. doi:10.1111/apt.14449. Epub 2017 Dec 4.
21. Singh S, Fumery M, Sandborn W et al. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(2):162–175. doi: 10.1111/apt.14422. Epub 2017 Dec 4.