

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-43-50>



Эффективность тофацитиниба в качестве «терапии спасения» у пациентов с язвенным колитом тяжелой степени

Подольская Д.В.¹, Шапина М.В.¹, Баранова Т.А.¹, Тишаева И.А.¹,
Александров Т.Л.¹, Князев О.В.^{1,2}, Нанаева Б.А.¹

¹ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина Департамента здравоохранения Москвы» (ул. шоссе Энтузиастов, д. 86, г. Москва, 111123, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: оценить эффективность применения тофацитиниба в качестве второй линии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: в исследование включено 12 пациентов, из них 4 (33,34%) мужчин и 8 (66,66%) женщин. Возраст больных составил, в среднем, 41 ± 5 лет. Все пациенты (100%) госпитализированы с тяжелой атакой язвенного колита, которая являлась критерием включения пациентов в данное исследование. Клинические проявления, лабораторные показатели, состояние слизистой оболочки толстой кишки, по данным эндоскопического исследования, оценивались на момент назначения тофацитиниба на 3 и 7 сутки, а также через 12 недель.

РЕЗУЛЬТАТЫ: быстрый клинический ответ на 3-й день лечения, характеризующийся урежением частоты стула, уменьшением примеси крови в стуле был отмечен у 10 (83,3%) из 12 пациентов. Через 7 дней от начала терапии ТФЦБ у всех пациентов (100%) отмечалось снижение активности тяжелой атаки до легкой, так же отмечалось снижение воспалительных маркеров анализов крови, нормализация уровня гемоглобина.

В ходе наблюдения в течение 12 недель у 100% пациентов выявлена положительная клинико-лабораторная динамика. У 10 (83,4%) пациентов была отмечена ремиссия воспалительного процесса или сохранение минимальной активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: полученные в нашем исследовании промежуточные результаты показывают, что применение ТФЦБ у гормонорезистентных пациентов может быть эффективным в качестве второй линии «терапии спасения».

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника, тофацитиниб, язвенный колит

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Подольская Д.В., Шапина М.В., Баранова Т.А., Тишаева И.А., Александров Т.Л., Князев О.В., Нанаева Б.А. Эффективность тофацитиниба в качестве «терапии спасения» у пациентов с язвенным колитом тяжелой степени. *Колопроктология*. 2021; т. 20, № 3, с. 43–50. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-43-50>

Efficacy of tofacitinib as a «rescue therapy» in patients with severe ulcerative colitis

Darya V. Podolskaya¹, Marina V. Shapina¹, Tatyana A. Baranova¹, Irina A. Tishaeva¹, Timofey L. Alexandrov¹, Oleg V. Knyazev^{1,2}, Bella A. Nanaeva¹

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov (shosse Entusiastov, 86, Moscow, 111123, Russia)

ABSTRACT **AIM:** to evaluate the effectiveness of tofacitinib as a second line treatment.

PATIENTS AND METHODS: the study included 12 patients, 4 (33.34%) males and 8 (66.66%) females. The median age was 41 ± 5 years. All patients admitted to the hospital with a severe flare-up of ulcerative colitis, which was the inclusion criterion in this study. Clinical manifestations, laboratory parameters, and colonoscopy were done at the time of administration of tofacitinib, on days 3 and 7, and after 12 weeks.

RESULTS: a fast clinical response on 3 day of treatment, reduction in stool frequency, decrease blood in stool was noted in 10 (83.3%) patients. After 7 days from the start of TFCS therapy, all patients showed a decrease from severe

activity to mild activity, as well as a decrease in inflammatory blood markers and hemoglobin levels. During the follow-up for 12 weeks, 100% of patients showed positive clinical and laboratory changes. In 10 (83.4%) patients, remission or maintenance of negligible minimal activity was noted.

CONCLUSION: the results obtained show that the use of TFTB in hormone-resistant patients can be effective as a second line of “rescue therapy”.

KEYWORDS: inflammatory bowel diseases, tofacitinib, ulcerative colitis

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Podolskaya D.V., Shapina M.V., Baranova T.A., Tishaeva I.A., Alexandrov A.L., Knyazev O.V., Nanaeva B.A. Efficacy of tofacitinib as a «rescue therapy» in patients with severe ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2021;20(3):43–50. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-43-50>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Подольская Д.В., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н.Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: dashamed2014@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Podolskaya D.V., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: dashamed2014@gmail.com

Дата поступления — 07.06.2021

Received — 07.06.2021

После доработки — 21.06.2021

Revised — 21.06.2021

Принято к публикации — 11.08.2021

Accepted for publication — 11.08.2021

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) — хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся диффузным воспалением слизистой оболочки толстой кишки и внекишечными (системными) проявлениями [1]. Эпидемиологические исследования последних десятилетий свидетельствуют о значительном росте заболеваемости ЯК, а также связан с большими расходами на лечение больных. По данным структуры госпитализированных пациентов, прирост ЯК с 2012 по 2015 г. составил 31,7% [2]. Выбор тактики ведения пациента основывается на тяжести атаки, протяженности поражения, наличии внекишечных проявлений, длительности заболевания, эффективности и безопасности ранее проводившейся терапии, а также риска развития осложнений ЯК. Пациентам с ЯК необходимо проведение постоянной противорецидивной терапии для сохранения клинико-эндоскопической ремиссии [3]. Хирургические вмешательства выполняются у 10–20% пациентов [4]. Внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в лечебную практику позволило эффективнее преодолевать гормонорезистентность и гормонозависимость ЯК, увеличить продолжительность безрецидивного периода, снизить риск развития рецидива, уменьшить частоту оперативных вмешательств и улучшить качество жизни больных [5]. Однако существует необходимость в разработке новых видов лекарственных препаратов для лечения больных ЯК, которые позволили бы добиться быстрой индукции клинической ремиссии, снизить риск иммуногенности и иных побочных эффектов [6] и иметь наименьшее число побочных эффектов [7]. Тофацитиниб (ТФЦБ) — пероральный неселективный ингибитор янус-киназы, который показал

эффективность и безопасность у пациентов с среднетяжелым и тяжелым течением язвенного колита в третьей фазе рандомизированного исследования OSTAVE [8,9]. В 2018 году препарат малых молекул был одобрен FDA и EMA для лечения ЯК среднетяжелого и тяжелого течения [10]. Ретроспективный анализ исследования OSTAVE выявил, что ТФЦБ оказывает быстрый эффект, существенно уменьшая частоту стула и количество крови в течение 3 дней от начала терапии [11]. Быстрое начало эффекта и выведение в короткие сроки препарата из организма позволяет применять ТФЦБ в качестве «терапии спасения» у пациентов с тяжелой атакой ЯК. В настоящее время внутривенная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) является терапией первой линии для пациентов с тяжелой атакой язвенного колита [12]. При отсутствии ответа на терапию ГКС, второй линией терапии является инфликсимаб (ИФЛ) или циклоспорин (ЦСП) [13]. В систематическом обзоре и метаанализе рандомизированных клинических исследований не было выявлено различий между ИФЛ и ЦСП в ответе на терапию и частоту выполнения колэктомии через 3 и 12 месяцев наблюдения, что демонстрирует равноценную эффективность этих препаратов [14]. У ряда пациентов с тяжелой атакой ЯК возможно последовательное применение данных препаратов [15]. Если консервативная терапия оказывается неэффективной или в случае фульминантного течения язвенного колита рассматривается вопрос о выполнении колэктомии [12]. Berinstein и соавт. в 2019 г. описали опыт эффективного и безопасного применения ТФЦБ в дозе 10 мг 3 р/сут. у 4 пациентов с тяжелым течением язвенного колита, позволившего избежать экстренную колэктомию [16]. Во всех 4 наблюдениях ранее отмечена неэффективность ГКС или ИФЛ [16]. В другой серии случаев Kotwani и др. оценивали

эффективность и безопасность ТФЦБ у 4 пациентов с тяжелым течением язвенного колита с высоким риском колэктомии [17]. Пациенты, включенные в исследование, имели в анамнезе до госпитализации неэффективность двух биологических препаратов, включая анти-ФНО- α препарат (инфликсимаб и/или адалимумаб) и антиинтегриновый препарат (ведолизумаб), а также резистентность к терапии ГКС [17]. Согласно рекомендациям, пациенты на первом этапе получали терапию ГКС, и в случае развития гормональной резистентности в условиях стационара в течение 21 дня проводилась терапия препаратом ТФЦБ 10 мг 2 р/сут. перорально [18]. В течение 90 дней наблюдения ни у одного пациента не возникло необходимости в проведении колэктомии [18]. Схожие данные были получены в ряде других, основанных на небольшом количестве клинических наблюдений, исследований [22–24]. Несколько исследований показали, что ТФЦБ оказался эффективным в достижении ремиссии, как у анти-ФНО- α -наивных пациентов, так и у пациентов с отсутствием ответа на терапию анти-ФНО- α препаратами в анамнезе. Многочисленными исследованиями показано, что высокие дозы внутривенных ГКС являются первой линией терапии больных с тяжелой атакой язвенного колита, как у анти-ФНО- α -наивных, так и с отсутствием эффекта от анти-ФНО- α терапии в анамнезе. Бионаивным пациентам с отсутствием эффекта от терапии стероидами рекомендовано применение ИФЛ и ЦСП. Результаты последних исследований демонстрируют, что ТФЦБ может быть эффективной терапией второй линии, также как и ИФЛ и ЦСП, но применение ТФЦБ следует обсуждать в мультидисциплинарной команде в центрах ВЗК с учетом персонализированного подхода, после тщательной оценки соотношения риск–польза [25].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Приведены результаты применения ТФЦБ в качестве второй линии терапии. Из 12 пациентов, включенных в исследование, было 4 (33,3%) мужчин и 8 (66,7%) женщин. Возраст больных составил, в среднем, 41 ± 5 лет. Диагноз язвенного колита у пациентов верифицирован с помощью колоноскопии и патоморфологического заключения в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению язвенного колита [1]. У всех пациентов (100%) на момент госпитализации в стационар отмечалась клиническая картина тяжелой атаки язвенного колита, которая являлась критерием включения пациентов в данное исследование. Оценка степени тяжести клинической картины проводилась согласно критериям Truelove-Witts. Основные демографические,

Таблица 1. Клинические характеристики больных
Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n (%)	4 (33,3)/8 (66,7)
Средний возраст, годы (M + m)	41 \pm 5
Длительность заболевания	7,67 \pm 0,95
Возраст на момент постановки диагноза, (M \pm m)	25 \pm 5
Курение	
Да	0 (0)
Нет	10 (83,4)
Курил ранее	2 (16,6)
ИМТ	
< 18,5	1 (8,3)
18,5–25,0	10 (83,4)
\geq 25,0	1 (8,3)
Средняя длительность заболевания	
< 5 лет	2 (16,6)
\geq 5 лет	10 (83,4)
Протяженность поражения, n (%)	
Проктит	0 (0)
Левосторонний колит	2 (16,6)
Тотальный колит	10 (83,4)
Наличие кишечных осложнений, n (%)	
	4 (25,0)

M + m — средняя \pm стандартная отклонение

Таблица 2. Характеристика лекарственной терапии до назначения тофацитиниба

Table 2. Treatment before Tofacitinib

Препараты	Значение, n (%)
5-АСК, n (%)	12 (100,0)
Иммуномодуляторы, n (%)	7 (58,3)
Кортикостероиды, n (%)	12 (100,0)
Бионаивные, n (%)	10 (83,4)
ГИБП, n (%), в том числе:	
Инфликсимаб, n (%)	1 (8,3)
Адалимумаб, n (%)	1 (8,3)
Голимумаб, n (%)	1 (8,3)
Ведолизумаб, n (%)	1 (8,3)

клинические и лабораторные характеристики больных ЯК представлены в таблицах 1–2.

Всем пациентам на момент госпитализации проводилась внутривенная терапия системными ГКС. В случае отсутствия положительного ответа на 3-е сутки, как альтернатива хирургическому вмешательству, пациентам назначалась терапия синтетическим таргетным препаратом ТФЦБ. Целью данной терапии являлось достижение клинической и эндоскопической ремиссии. Нами проводилась оценка скорости достижения клинического ответа на 3 и 7 сутки, а также возможность поддержания клинического ответа на терапию. Всем пациентам проводился клиничко-лабораторный контроль для оценки динамики состояния с возможностью продолжения данной терапии. Лабораторные и инструментальные обследования выполнялись на современном специализированном лицензированном

Таблица 3. Исходные клинические и лабораторные характеристики больных ЯК до начала терапии тофацитинибом
Table 3. Initial clinical and laboratory characteristics of patients with UC before Tofacitinib

№ п/п	Индекс Мейо (клинико-эндоскопический), баллы	Гемоглобин г/л	Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	Палочкоядерные нейтрофилы, %	Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	СОЭ мм/ч	Общий белок г/л	Альбумин г/л	СРБ мг/л
1	11	99,0	8,99	1,0	262,0	30,0	55,0	33,0	9,5
2	11	94,5	6,61	5,0	383,5	34,0	68,0	40,0	5,8
3	10	118,0	11,28	2,0	314,0	29,0	55,0	30,0	81,8
4	11	104,0	11,51	1,0	345,0	17,0	51,0	34,0	7,2
5	10	96,0	14,5	3,0	557,0	25,0	61,0	31,0	4,6
6	12	97,0	13,41	1,0	369,0	14,0	57,0	33,0	9,4
7	10	103,0	19,64	3,0	542,2	30,0	54,0	34,0	3,4
8	10	110,0	5,6	2,0	254,7	12,0	55,0	29,0	0,6
9	11	94,6	4,2	2,0	242,6	17,0	50,0	30,0	8,6
10	11	101,0	8,74	4,0	281,0	22,0	61,0	33,0	6,1
11	10	108,0	6,63	1,0	273,0	12,0	55,0	33,0	9,5
12	11	98,3	11,3	1,0	505,0	6,0	52,0	30,0	13,3

Таблица 4. Клинические и лабораторные характеристики больных ЯК через 7 дней от начала терапии тофацитинибом
Table 4. Clinical and laboratory characteristics of patients with UC after 7 days of Tofacitinib use

№ п/п	Индекс Мейо (клинико-эндоскопический), баллы	Гемоглобин г/л	Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	Палочкоядерные нейтрофилы, %	Тромбоциты ×10 ⁹ /л	СОЭ мм/ч	Общий белок г/л	Альбумин мг/л	СРБ мг/л
1	5	111,0	7,27	1,0	339,0	3,0	56,0	36,0	1,5
2	5	101,0	5,8	1,0	324,0	13,0	69,0	39,0	1,4
3	4	126,0	6,83	1,0	362,0	11,0	60,0	38,0	1,0
4	5	123,0	7,2	1,0	323,0	12,0	56,0	39,0	1,1
5	5	113,0	8,4	4,0	320,0	22,0	67,0	35,0	1,4
6	4	111,9	11,2	1,0	350,0	12,0	65,0	39,0	1,9
7	4	114,0	11,8	5,0	421,3	16,0	64,0	38,0	1,3
8	2	122,0	6,41	2,0	231,3	15,0	59,0	33,0	0,5
9	5	102,0	4,44	2,0	213,5	3,0	51,0	30,0	1,8
10	5	101,0	11,7	4,0	303,0	20,0	69,0	37,0	1,1
11	4	111,0	7,2	1,0	339,0	3,0	55,0	33,0	1,5
12	4	106,0	8,25	1,0	277,0	6,0	55,0	34,0	0,1

оборудовании, проходящем регулярную плановую поверку и находящемся в распоряжении соответствующих структурных подразделений ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. Так же пациентам выполнялось эндоскопическое исследование на момент назначения терапии для оценки состояния слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) и определения «окна возможности» проведения консервативной терапии и далее через 12 недель для оценки достижения эндоскопической ремиссии. Клиническая оценка тяжести состояния проводилась согласно индексу Мейо. Статистический анализ выполняли с использованием пакета прикладных программ 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам изначального клинического, лабораторного и эндоскопического обследования у всех 12 пациентов выявлена тяжелая атака ЯК (Табл. 3). Всем больным был назначен ТФЦБ в индукционной дозе 10 мг 2 раза в сутки. Быстрый клинический ответ на 3-й день лечения, характеризующийся урежением частоты стула, уменьшением примеси крови в кале был отмечен у 10 (83,3%) из 12 пациентов. Скорость достижения клинического ответа в нашей серии пациентов коррелирует с данными, полученными при анализе опросников пациентов, включенных в исследование OCTAVE [11,27].

Через 7 дней от начала терапии ТФЦБ у всех пациентов (100%) отмечалось снижение активности тяжелой атаки до легкой, так же отмечались снижение воспалительных маркеров анализов крови, нормализация

Таблица 5. Динамика клинико-лабораторных показателей через 7 дней от начала терапии тофацитиниба
Table 5. Changes in clinical and laboratory parameters after 7 days of Tofacitinib use

№ п/п	Показатели	До начала терапии	Через 7 дней от начала терапии	p
1	Индекс Мейо (клинико-эндоскопический), баллы (M + m)	10,67 ± 0,2	4,33 ± 0,27	p < 0,001
2	Гемоглобин, г/л (M + m)	102,02 ± 2,14	111,83 ± 2,57	p < 0,001
3	Лейкоциты, ×10 ⁹ /л (M + m)	10,2 ± 1,31	8,04 ± 0,71	p < 0,001
4	Тромбоциты, ×10 ⁹ /л (M + m)	360,75 ± 34,53	316,97 ± 16,98	p < 0,001
5	СОЭ, мм/час (M + m)	20,67 ± 2,69	11,3 ± 1,96	p < 0,001
6	СРБ, мг/л (M + m)	13,32 ± 6,58	1,17 ± 0,17	p < 0,001

M + m — средняя ± стандартная отклонение

уровня гемоглобина (Табл. 4). Через 7 дней у всех пациентов, ответивших на терапию ТФЦБ, индекс Мейо в группе, в среднем, снизился с 10,67 ± 0,20 до 4,33 ± 0,27 (Табл. 5).

У 11 (91,6%) пациентов на 8 неделе терапии была отмечена клиническая ремиссия по шкале Мейо, в 1 (8,3%) наблюдении — выявлена положительная динамика в виде снижения индекса Мейо с 11 баллов до 5, но стабильного клинического ответа достигнуто не было. Из 12 пациентов, получивших полный индукционный курс в течение 8 недель, 10 (83,3%) не получали ранее анти-ФНО-α препараты. Необходимость в пролонгированном индукционном курсе ТФЦБ потребовалась у одного пациента (8,3%). В ходе наблюдения в течение 12 недель у 100% пациентов выявлена положительная клинико-лабораторная динамика. У 10 (83,4%) пациентов была отмечена ремиссия воспалительного процесса или сохранение минимальной активности. Индекс Мейо составил 0,67 ± 0,23 баллов.

Через 12 недель средние показатели гемоглобина — 124,7 ± 3,05; лейкоцитов — 5,68 ± 0,59, палочкоядерных нейтрофилов — 1,33 ± 0,15; тромбоцитов — 296,2 ± 19,96; СОЭ — 7,67 ± 2,15; СРБ — 1,88 ± 0,35, достоверно отличающиеся от исходных.

Одной (8,3%) пациентке, в связи с нарастанием кишечной симптоматики при переходе на поддерживающую терапию ТФЦ 10 мг/сутки, была оптимизирована доза до индукционной — 10 мг 2 раза в сутки с положительным эффектом в виде нормализации клинико-лабораторных показателей. При принятии решения о возврате к индукционной дозе мы учли опыт, накопленный в рамках 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 недель. Через 14 дней продолженной индукции у пациентки достигнута клинико-лабораторная ремиссия. Еще в одном наблюдении (8,3%) сохранялась умеренная эндоскопическая и клиническая активность воспалительного процесса, в связи с чем, учитывая неэффективность проводимой всей базисной терапии и наличие

повышенных рисков осложнений (в том числе длительный анамнез ЯК), определены показания для планового хирургического вмешательства. Следует отметить, что у данной пациентки в анамнезе была подтверждена неэффективность лечения несколькими биологическими препаратами (в том числе ведолизумабом, адалимумабом, голимумабом). На фоне применения ТФЦБ, отмечалась положительная клиническая и эндоскопическая динамика (купирование тяжелой атаки язвенного колита), однако достичь клинико-эндоскопической ремиссии не удалось, что было расценено как неудача проводимой терапии. Таким образом, в группе пациентов (n = 12), получавших ТФЦ, пролонгированный индукционный курс ТФЦБ потребовался только у 1 (8,3%) пациента.

Большинство пациентов с клинической ремиссией на 8 и 12 неделе достигли также заживления слизистой оболочки. На 8 неделе была проведена клинико-лабораторная оценка динамики состояния, из них у 11 (91,6%) была диагностирована клиническая ремиссия. На 12 неделе обследовано 12 пациента, и у 10 (83,3%) из них зафиксировано заживление СОТК. Следует отметить, что пациенты, не достигшие эндоскопической ремиссии (полного заживления слизистой оболочки), ранее получали препараты ГИБП. Следует отметить, что все пациенты, достигшие эндоскопической ремиссии после индукционного курса, сохранили ее к 12 неделе.

Через 26 недель наблюдения у 7 (58,3%) пациентов на фоне продолжающейся терапии ТФЦБ в дозе 5 мг 2 раза в сутки сохранялся клинический ответ, так же была подтверждена ремиссия воспалительного процесса по данным лабораторных и эндоскопических исследований. Одному (8,3%) пациенту понадобилась оптимизация дозы ТФЦБ 10 мг 2 раза в сутки с достижением клинического ответа через 7 дней от начала терапии. Следует подчеркнуть, что наш начальный опыт применения ТФЦБ продемонстрировал удовлетворительную переносимость. Ни в одном случае не отмечено появление нежелательных явлений, которые могли бы послужить причиной отмены препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

В диагностике и лечении язвенного колита был достигнут значительный прогресс, но остается необходимость в новых терапевтических возможностях, которые могут помочь уменьшить неблагоприятные клинические последствия заболевания, повысить качество жизни пациентов, снизить экономические расходы, связанные с заболеванием, и в идеальном случае изменить естественное течение болезни. Тофацитиниб, как первый зарегистрированный для терапии ЯК препарат в классе ингибиторов янус-киназ, представляет собой новую перспективную альтернативу в лечении тяжелой атаки ЯК.

Традиционным методом лечения больных ЯК с тяжелой атакой является назначение внутривенно ГКС в дозе, эквивалентной 125 мг преднизолона. При наличии гормональной резистентности продолжение гормональной монотерапии или увеличение дозы ГКС не показано. Если нет непосредственной угрозы жизни больного или развития тяжелых осложнений, требующих немедленного оперативного вмешательства, рекомендовано назначать терапию «второй линии» (в англоязычной литературе «терапию спасения»), которая включает следующие варианты лечения: ИФЛ или ЦСП. В случае назначения последнего, необходим мониторинг показателей функции почек и определением концентрации препарата в крови. Однако мы имеем клиническое подтверждение, что у пациентов, ранее получавших терапию препаратами анти-ФНО- α и не отвечавших на внутривенную терапию ГКС, помимо применения ЦСП, тофацитиниб может быть хорошей альтернативой [25].

Однако для подтверждения данной гипотезы требуется проведение рандомизированных контролируемых исследований для выяснения возможности применения тофацитиниба вместо ИФЛ или ЦСП в качестве терапии второй линии при лечении тяжелого язвенного колита. Полученные в нашем исследовании промежуточные результаты показывают, что применение ТФЦБ

у гормонорезистентных пациентов может быть эффективным в качестве второй линии «терапии спасения». В настоящий момент исследование продолжается, а также осуществляется поиск прогностических параметров для оценки эффективности ТФЦБ.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Подольская Д.В., Князев О.В., Шапина М.В.

Сбор и обработка материалов: Подольская Д.В., Баранова Т.А., Тишаева И.А., Александров Т.Л., Нанаева Б.А.

Статистическая обработка: Подольская Д.В.

Написание текста: Подольская Д.В.

Редактирование: Князев О.В.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Darya V. Podolskaya, Oleg V. Knyazev, Marina V. Shapina, Bella A. Nanaeva

Collection and processing of the material: Darya V. Podolskaya, Tatyana A. Baranova, Irina A. Tishaeva, Timofey L. Alexandrov, Bella A. Nanaeva

Statistical processing: Darya V. Podolskaya

Writing of the text: Darya V. Podolskaya

Editing: Oleg V. Knyazev

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Подольская Д.В. — 0000-0001-5694-1051

Шапина М.В. — 0000-0003-1172-6221

Баранова Т.А. — 0000-0003-2013-8798

Александров Т.Л. — 0000-0002-8803-7566

Князев О.В. — 0000-0001-7250-0977

Нанаева Б.А. — 0000-0003-1697-4670

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Darya V. Podolskaya — 0000-0001-5694-1051

Marina V. Shapina — 0000-0003-1172-6221

Tatyana A. Baranova — 0000-0003-2013-8798

Timofei L. Alexandrov — 0000-0002-8803-7566

Oleg V. Knyazev — 0000-0001-7250-0977.

Bella A. Nanaeva — 0000-0003-1697-4670

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019;18(4):7–36. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36
- Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., и соавт. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):72–79. DOI: 10.17116/dokgastro2020902172
- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *Journal of Crohn's and*

Colitis. Volume 6, Issue 10, 1 December 2012. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.002

4. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008. 400 с.

5. Князев О.В., Чурикова А.А. Антицитокиновая терапия и качество жизни больных воспалительными заболеваниями кишечника. *Доказательная гастроэнтерология*. 2014;2:17–23.

6. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:685–98.

7. Peyrin-Biroulet L. et al. Treatment satisfaction, preferences and perception gaps between patients and physicians in the ulcerative colitis CARES study: a real world-based study. *Dig Liver Dis*.

2016;48(6):601–7.

8. D'Amico F, Parigi TL, Fiorino G. et al. Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety from clinical trials to real-world experience. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819848631.
9. 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;376:1723–36.
10. Food and Drug Administration. FDA Approves New Treatment for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. <http://www.fda.gov/newsevents/press-announcements/fda-approves-new-treatment-moderatelyseverely-active-ulcerative-colitis> Accessed January 21, 2020. Czarska-thorley D. Xeljanz. *European Medicines Agency.* <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/xeljanz> Accessed January 21, 2020.
11. Hanauer S, Panaccione R, Danese S. et al. Tofacitinib induction therapy reduces symptoms within 3 days for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:139–47.
12. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D. et al. Third European evidence based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J Crohns Colitis.* 2017;11:769–84.
13. Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP. AGA technical review on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2020, Jan 13. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.007. [Epub ahead of print.]
14. Narula N, Marshall JK, Colombel JF. et al. Systematic review and meta-analysis: infliximab or cyclosporine as rescue therapy in patients with severe ulcerative colitis refractory to steroids. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:477–91.
15. Narula N, Fine M, Colombel JF, Marshall JK, Reinisch W. Systematic review: sequential rescue therapy in severe ulcerative colitis: do the benefits outweigh the risks? *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1683–94.
16. Berinstein JA, Steiner CA, Regal RE. et al. Efficacy of induction therapy with high-intensity tofacitinib in 4 patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:988–90.e1.
17. Kotwani P, Terdiman J, Lewin S. Tofacitinib for rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: a real-world experience. *J Crohns Colitis.* 2020, Feb 5. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa018. [Epub ahead of print.]
18. Paschos P, Katsoula A, Giouleme O. et al. Tofacitinib for induc-

- tion of remission in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2018;31:572–82.
19. Lohan C, Diamantopoulos A, LeReun C. et al. 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:e000302.
20. Singh S, Murad MH, Fumery M. et al. First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.01.008
21. Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP. AGA technical review on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2020, Jan 13. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.007
22. Food and Drug Administration. Safety Trial Finds Risk of Blood Clots in the Lungs and Death With Higher Dose of Tofacitinib [Xeljanz, Xeljanz XR] in Rheumatoid Arthritis Patients; FDA to Investigate. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/safety-trial-finds-risk-blood-clots-lungs-and-death-higher-dose-tofacitinib-xeljanz-xeljanz-xr> Accessed January 21, 2020.
23. Белоусова Е.А., Абдуганиева Д.И., Алексеева О.П., и соавт. Опыт применения тофацитиниба в терапии язвенного колита в условиях реальной клинической практики. *Колопроктология.* 2019;18(4):86–99.
24. 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 Feb 15;izab011. DOI: 10.1093/ibd/izab011
25. D'Amico F, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Tofacitinib for Acute Severe Colitis: When the going Gets Tough, the Tough Get Going. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2020:1–3. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa028
26. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE. et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1324–1338.
27. 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. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjxl80.061

REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abduganieva D.I. et al. Project: clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia.* 2019;18(4):7–36. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36 (in Russ.).
2. Knyazev O.V., Shkurko T.V., Fadeyeva N.A. et al. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease. Yesterday, today, tomorrow. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya.* 2017;139(3):4–12. (in Russ.).
3. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis.* Volume 6, Issue 10, 1 December 2012. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.002
4. Vorobev G.I., Khalif I.L. Non-specific inflammatory bowel disease. M.: Miklosh, 2008; 400 p. (in Russ.).
5. Knyazev O.V., Churikova A.A. Anti-cytokine therapy and the quality of life in the patients presenting with inflammatory intestinal disorders. *Dokazatel'naya gastroenterologiya.* 2014;2:17–23. (in Russ.).
6. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:685–98.
7. Peyrin-Biroulet L. et al. Treatment satisfaction, preferences and

- perception gaps between patients and physicians in the ulcerative colitis CARES study: a real world-based study. *Dig Liver Dis.* 2016;48(6):601–7.
8. D'Amico F, Parigi TL, Fiorino G. et al. Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety from clinical trials to real-world experience. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819848631.
9. 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;376:1723–36.
10. Food and Drug Administration. FDA Approves New Treatment for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. <http://www.fda.gov/newsevents/press-announcements/fda-approves-new-treatment-moderatelyseverely-active-ulcerative-colitis> Accessed January 21, 2020. Czarska-thorley D. Xeljanz. *European Medicines Agency.* <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/xeljanz> Accessed January 21, 2020.
11. Hanauer S, Panaccione R, Danese S. et al. Tofacitinib induction therapy reduces symptoms within 3 days for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:139–47.
12. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D. et al. Third European evi-

- dence based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2017;11:769–84.
13. Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP. AGA technical review on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2020, Jan 13. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.007. [Epub ahead of print.]
14. Narula N, Marshall JK, Colombel JF. et al. Systematic review and meta-analysis: infliximab or cyclosporine as rescue therapy in patients with severe ulcerative colitis refractory to steroids. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:477–91.
15. Narula N, Fine M, Colombel JF, Marshall JK, Reinisch W. Systematic review: sequential rescue therapy in severe ulcerative colitis: do the benefits outweigh the risks? *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1683–94.
16. Berinstein JA, Steiner CA, Regal RE. et al. Efficacy of induction therapy with high-intensity tofacitinib in 4 patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:988–90.e1.
17. Kotwani P, Terdiman J, Lewin S. Tofacitinib for rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: a real-world experience. *J Crohns Colitis*. 2020, Feb 5. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa018. [Epub ahead of print.]
18. Paschos P, Katsoula A, Giouleme O. et al. Tofacitinib for induction of remission in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2018;31:572–82.
19. Lohan C, Diamantopoulos A, LeReun C, et al. 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:e000302.
20. Singh S, Murad MH, Fumery M. et al. First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.01.008
21. Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP. AGA technical review on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2020, Jan 13. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.007
22. Food and Drug Administration. Safety Trial Finds Risk of Blood Clots in the Lungs and Death With Higher Dose of Tofacitinib [Xeljanz, Xeljanz XR] in Rheumatoid Arthritis Patients; FDA to Investigate. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/safety-trial-finds-risk-blood-clots-lungs-and-death-higher-dose-tofacitinib-xeljanz-xeljanz-xr> Accessed January 21, 2020.
23. Belousova E.A., Abduganieva B.I., Alekseeva O.P. et al. Experience of tofacitinib using in therapy of ulcerative colitis in real clinical practice. *Koloproktologia*. 2019;18(4):86–99. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-86-99 (in Russ.).
24. 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 Feb 15;izab011. DOI: 10.1093/ibd/izab011
25. D'Amico F, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Tofacitinib for Acute Severe Colitis: When the going Gets Tough, the Tough Get Going. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020, 1–3. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa028
26. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE. et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1324–1338.
27. 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. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx180.061