

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-2-42-51>



Сравнительная оценка эффективности упадацитиниба и тофацитиниба в течение одного года при язвенном колите в реальной клинической практике

Баранова Т.А., Игнатенко М.А., Выкова Б.А., Александров Т.Л., Сергеева К.А.

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

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: сравнить эффективность в течение одного года упадацитиниба (УПА) и тофацитиниба (ТОФА) при среднетяжелой и тяжелой атаках язвенного колита (ЯК).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: проведен ретроспективный анализ электронной медицинской документации пациентов, которые были инициированы УПА и ТОФА для лечения ЯК в период с января 2022 по январь 2023 гг. В анализ включено 74 пациента (по 37 в каждой группе). У всех пациентов оценивались демографические показатели, проводился анализ тяжести атаки с учетом частичного индекса Мейо, лабораторных показателей, эндоскопических результатов на начало терапии (0 день), на 8-й, 26-й и 56-й неделе терапии, частоты и характера нежелательных реакций на период проведения терапии. С целью создания сопоставимых групп по эндоскопической активности до начала терапии был применен метод оптимального подбора пар.

РЕЗУЛЬТАТЫ: эндоскопический ответ зарегистрирован у 10/34 (29%) пациентов в группе ТОФА и 18/36 (50%) на УПА ($p = 0,08$) при оценке изменений эндоскопической картины между 8 и 0 неделями терапии; у 14/30 (47%) на ТОФА и 13/29 (45%) на УПА ($p = 0,9$) между 26 и 8 неделями; у 6/26 (23%) на ТОФА и 13/28 (46%) на УПА ($p = 0,09$) между 56 и 26 неделями, соответственно. В группах ТОФА и УПА эндоскопическая ремиссия к 56-й неделе была достигнута у 18/26 (69%) пациентов и 15/28 (54%) пациентов, соответственно. Анализ вторичных результатов не выявил статистически значимой разницы между 2 группами в отношении оптимизации терапии или необходимости хирургического лечения. Лабораторные показатели, как и тяжесть течения ЯК, не различались между группами во всех временных контрольных точках. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** эндоскопический ответ и ремиссия статистически не различались между двумя группами. Необходимо рандомизированное проспективное исследование для сравнения эффективности упадацитиниба с тофацитинибом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит, тофацитиниб, упадацитиниб

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ФИНАНСИРОВАНИЕ: источники финансирования отсутствуют

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Баранова Т.А., Игнатенко М.А., Выкова Б.А., Александров Т.Л., Сергеева К.А. Сравнительная оценка эффективности упадацитиниба и тофацитиниба в течение одного года при язвенном колите в реальной клинической практике. *Колопроктология*. 2025; т. 24, № 2, с. 42–51. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-2-42-51>

Effectiveness of upadacitinib and tofacitinib for one year in ulcerative colitis in real clinical practice

Tatiana A. Baranova, Maria A. Ignatenko, Bella A. Vykova, Timofey L. Alexandrov, Kristina A. Sergeeva

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

ABSTRACT

AIM: to compare the one-year efficacy of upadacitinib (UPA) and tofacitinib (TOFA) for moderate to severe attacks of ulcerative colitis (UC).

PATIENTS AND METHODS: a retrospective study included electronic medical records of patients who were initiated by UPA and TOFA for the treatment of UC between January 2022 and January 2023. It consisted of 74 patients (37 in each group). In all patients, demographic data were assessed, the severity of the attack was assessed using the partial Mayo index, laboratory data, endoscopy at the start of therapy (day 0), at the 8th, 26th and 56th week of therapy, the incidence and nature of adverse events for the period of therapy. In order to create comparable groups for endoscopic activity before the start of therapy, the method of optimal pairing was used.

RESULTS: endoscopic response was found in 10/34 (29%) patients in the TOFA group and 18/36 (50%) in the UPA group ($p = 0.08$) when assessing changes in the endoscopic picture between 8 and 0 weeks of therapy; 14/30 (47%) on TOFA and 13/29 (45%) on UPA ($p = 0.9$) between 26 and 8 weeks; 6/26 (23%) on TOFA and 13/28 (46%) on UPA ($p = 0.09$) between 56 and 26 weeks, respectively. In the TOFA and UPA groups, endoscopic remission by week 56 was achieved in 18/26 (69%) patients and 15/28 (54%) patients, respectively. Secondary outcomes data did not reveal a significant difference between the 2 groups regarding optimization of therapy or the need for surgery. Laboratory data, as well as the severity of UC, did not differ between groups at all time control points.

CONCLUSION: endoscopic response and remission were not statistically different between the two groups. A randomized, prospective study is needed to compare the efficacy of upadacitinib with tofacitinib.

KEYWORDS: ulcerative colitis, tofacitinib, upadacitinib

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Baranova T.A., Ignatenko M.A., Vykhova B.A., Alexandrov T.L., Sergeeva K.A. Effectiveness of upadacitinib and tofacitinib for one year in ulcerative colitis in real clinical practice. *Koloproktologia*. 2025;24(2):42–51. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-2-42-51>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИШКИ: Баранова Татьяна Алексеевна, ФГБУ «НМИЦ имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: baranova_ta@gnck.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Tatiana A. Baranova, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str. 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: baranova_ta@gnck.ru

Дата поступления — 11.12.2024

Received — 11.12.2024

После доработки — 05.03.2025

Revised — 05.03.2025

Принято к публикации — 29.04.2025

Accepted for publication — 29.04.2025

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) — хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [1]. Традиционные стратегии лечения, включающие такие препараты, как аминосалицилаты, кортикостероиды и иммуносупрессоры, зачастую являются неэффективными [2]. Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в частности ингибиторов фактора некроза опухоли, произвело революцию в лечении ЯК, но не стало универсально эффективным, в связи с чем всё ещё остается необходимость изучения новых терапевтических возможностей [3]. В последние годы более глубокие знания патофизиологии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) привели к существенному расширению терапевтического арсенала. Так, ингибиторы JAK представляют собой семейство малых молекул, блокирующих одну или несколько внутриклеточных тирозинкиназ, включая JAK-1, JAK-2, JAK-3. Они, в свою очередь, играют ключевую роль в передаче сигналов цитокинов и иммунной регуляции [4]. Ингибирование JAK представляет собой целенаправленный подход к модуляции иммунных реакций, вовлеченных в патогенез иммуновоспалительных заболеваний. Ингибиторы JAK нарушают каскады сигналов различных провоспалительных цитокинов, вовлеченных в патогенез ЯК, таких как интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-12, ИЛ-23 и интерферон-гамма [5], что оказывает противовоспалительное действие, предлагая новую терапевтическую стратегию для пациентов с ЯК, у которых

неэффективна базисная терапия или биологические препараты [6].

В Российской Федерации для лечения ЯК средней и тяжелой степени одобрены два ингибитора JAK-киназы, упадацитиниб (УПА) и тофацитиниб (ТОФА) [1]. ТОФА, неселективный ингибитор JAK с преимущественным действием на JAK-1 и -3 и, в меньшей степени, на JAK-2 и тирозинкиназу 2 (TYK-2), УПА является селективным ингибитором JAK-1 [7]. Стоит отметить, что данный класс препаратов примечателен скоростью наступления ответа на терапию [9,10], влиянием на широкий спектр цитокинов, отсутствием иммуногенности [8]. Клинические исследования сравнения эффективности и безопасности этих препаратов при ЯК в литературе немногочисленны, в связи с чем актуальным является сравнительный анализ с оценкой клинического ответа, клинической ремиссии, эндоскопического ответа, эндоскопической ремиссии, а также безопасности терапии у пациентов с ЯК в течение 56 недель лечения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ электронной медицинской документации пациентов, которые были инициированы УПА и ТОФА для лечения ЯК в период с января 2022 г. по январь 2023 г. Из анализа были исключены пациенты, у которых в течение короткого периода наблюдения развились осложнения, потребовавшие хирургического вмешательства, а также пациенты, которым терапия УПА и ТОФА проводилась

по показаниям, не связанным с ЯК. Исходно в группу ТОФА входило 50 пациентов, УПА — 37.

У всех пациентов, включенных в анализ, оценивались демографические показатели, проводился анализ тяжести атаки с учетом частичного индекса Мейо, лабораторных показателей на начало терапии (0 день), на 8-й, 26-й и 56-й неделе терапии, частоты и характера нежелательных реакций на период проведения терапии. Оценивался характер ранее проводимой терапии, в том числе глюкокортикоидами с анализом частоты развития стероидозависимости и стероидорезистентности. Назначение препаратов осуществлялось по стандартной схеме с проведением индукционного курса и далее поддерживающей терапии. Для УПА индукционный курс по 45 мг в сутки в течение 8 недель, с последующим снижением дозы до поддерживающей (30 или 15 мг в сутки в зависимости от характера течения заболевания). Для ТОФА индукционный курс 20 мг в сутки в течение 8 недель с последующим снижением дозы до поддерживающей 10 мг в сутки.

Первичной конечной точкой было достижение эндоскопического ответа (по шкале оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder < 1 балл) на 8 неделе терапии. Оно определялось с использованием следующих многоуровневых критериев на основе доступной медицинской документации: 1) частичная оценка по шкале Мейо и 2) тяжесть атаки (по критериям Truelove-Witts).

Вторичными точками были эндоскопический ответ (по шкале оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder < 1 балл) и эндоскопическая ремиссия (шкале оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder = 0) на 26-й и 56-й неделе.

С целью создания сопоставимых групп по эндоскопической активности до начала терапии был применен метод оптимального подбора пар (optimal matching); по другим исходным характеристикам подбор пар не проводился. Таким образом, в анализ вошло по 37 пациентов в каждой группе с исходно сопоставимой эндоскопической активностью воспалительного процесса.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена в RStudio (R v. 4.3.2 (R CoreTeam, Vienna, Austria)) с применением библиотек dplyr, gtsummary, MatchIt, survival, survminer, ggplot2. Все количественные величины представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me (Q1; Q3)), для некоторых указано минимальное и максимальное значения (Min-Max); сравнение групп проводили критерием суммы рангов Уилкоксона для несвязанных выборок; оценка изменения значений показателя в рамках одной группы между 2 временными точками

проводилась критерием Уилкоксона для связанных выборок. Результаты по качественным признакам приводили в виде абсолютных и относительных частот (n (%) или n/N (%)). Сравнение групп проводили χ^2 Пирсона при ожидаемых значениях > 10 для таблиц 2×2 и > 5 для многопольных; при меньших значениях двусторонним точным критерием Фишера. С целью оценки выживаемости терапии были построены кривые Каплана-Мейера (в качестве исхода принималась отмена препарата). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Характеристика групп

Проводился анализ 74 пациентов в группах ТОФА, УПА. В группу ТОФА входило 18/37 (49%) женщин, 19/37 (51%) мужчин, в то время как в группе УПА преобладали лица мужского пола — 25/37 (68%) по сравнению с женщинами — 12/37 (32%), однако статистически достоверных отличий по полу в анализируемых группах не было ($p = 0,2$). Относительно других демографических показателей достоверных отличий в группах также не обнаружено (Табл. 1). По протяженности поражения группы были сопоставимы, у большинства пациентов определялся распространенный воспалительный процесс. Также у 4/37 (11%) пациентов в обеих группах были диагностированы внекишечные проявления (скелетно-мышечные и кожные в равной мере). В таблице 1 представлен анализ данных наличия стероидозависимости и стероидорезистентности пациентов, и на момент начала терапии статистически достоверных отличий в группах по данным показателям выявлено не было ($p = 0,6$ и $p = 0,5$, соответственно) (Табл. 1). Стоит отметить, что 17/37 (46%) пациентов на ТОФА и 16/37 (43%) на УПА были биоинвазивными, в то время как 1/37 (2,7%) в группе ТОФА и 3/37 (8,1%) в группе УПА анамнестически получали различные ГИБП и имели неэффективность 3 и более препаратов. На момент начала терапии одновременное применение стероидов наблюдалось в обеих группах, однако отличалось практически вдвое (27/37 (73%) в группе ТОФА по сравнению с 15/37 (41%) в группе УПА, $p = 0,005$) (Табл. 1). Таким образом, анализируемая группа в большей степени представлена пациентами со среднетяжелой формой ЯК, с распространенным воспалительным процессом, с наличием стероидозависимости или стероидорезистентности, а также неэффективностью ранее проведенной терапии, в том числе биологической.

Оценка эффективности терапии в анализируемых группах на 8-й неделе

На 8-й неделе от начала лечения пациентам обеих групп проведена оценка эффективности

Таблица 1. Клинико-демографические данные пациентов
Table 1. Clinical and demographic data of patients

Параметры	Тофацитиниб, N = 37	Упадацитиниб, N = 37	p-value
Пол			0,2
Женский	18 (49%)	12 (32%)	
Мужской	19 (51%)	25 (68%)	
Возраст дебюта, лет	27 (23; 37) 18–62	31 (22; 45) 18–62	0,6
Стероидозависимость	12 (32%)	14 (38%)	0,6
Стероидорезистентность	6 (16%)	4 (11%)	0,5
Биологические препараты в анамнезе	20 (54%)	21 (57%)	0,8
Инфликсимаб в анамнезе	13 (35%)	9 (24%)	0,3
Адалимумаб в анамнезе	7 (19%)	3 (8,1%)	0,2
Голимумаб в анамнезе	5 (14%)	2 (5,4%)	0,4
Ведолизумаб в анамнезе	2 (5,4%)	12 (32%)	0,003
Тофацитиниб в анамнезе	¾	5 (14%)	¾
Устекинумаб в анамнезе	0	1 (2,7%)	1,0
Количество биологических препаратов в анамнезе			0,4
0	17 (46%)	16 (43%)	
1	13 (35%)	13 (35%)	
2	7 (19%)	5 (14%)	
3	0	3 (8,1%)	
ЦМВ в анамнезе	5 (14%)	3 (8,1%)	0,7
Тяжесть атаки (по критериям Truelove-Witts)			0,2
Легкая	6 (16%)	12 (32%)	
Умеренная	23 (62%)	17 (46%)	
Тяжелая	8 (22%)	8 (22%)	
Частичная оценка по шкале Мейо	6 (5; 7) 3–9	5 (4; 7) 2–8	0,11
Внекишечные проявления	4 (11%)	4 (11%)	1,0
Протяженность поражения			0,4
Левостороннее	8 (22%)	5 (14%)	
Тотальное	29 (78%)	32 (86%)	
Эндоскопическая активность (по Schroeder)			0,2
Минимальная	3 (8,1%)	5 (14%)	
Умеренная	12 (32%)	6 (16%)	
Выраженная	22 (59%)	26 (70%)	
Гемоглобин, г/л	113 (101; 123) 51–151	116 (104; 131) 84–153	0,3
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,5 (6,7; 11,7) 4,4–24,0	7,7 (6,4; 11,0) 4,0–16,6	0,2
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	376 (339; 494) 170–777	365 (310; 517) 136–753	0,4
Альбумин, г/л	36 (31; 40) 21–46	37 (32; 40) 28–45	0,6
Фибриноген, г/л	3,50 (3,08; 4,20) 2,10–5,80	3,69 (3,20; 4,22) 2,22–4,93	0,8
СРБ, мг/л	22 (8; 92) 0–441	17 (6; 25) 1–111	0,3
Индукция ГК	27 (73%)	15 (41%)	0,005

Примечание: ЦМВ — цитомегаловирусная инфекция, СРБ — С-реактивный белок, ГК — глюкокортикостероиды

индукционного курса. При сравнительной оценке неполного индекса Мейо отмечено статистически достоверное снижение значения индекса в обеих группах по сравнению с исходными данными (Табл. 2). При проведении контрольного эндоскопического исследования эндоскопическая ремиссия была достигнута у 11/34 (32%) и 11/36 (31%) пациентов обеих групп ТОФА и УПА, соответственно

($p = 0,09$). Эндоскопический ответ зарегистрирован у 10/34 (29%) на ТОФА и 18/36 (50%) пациентов на УПА ($p = 0,08$).

При анализе лабораторных данных проводилась оценка основных показателей, связанных с активным воспалительным процессом. При оценке уровня гемоглобина в группе ТОФА в динамике отмечалось статистически значимое его повышение со

Таблица 2. Данные эффективности терапии в группах ТОФА и УПА через 8 недель от начала терапии
Table 2. Data on the effectiveness of therapy in the TOFA and UPA groups 8 weeks after the start of therapy

Параметры	Тофациитиб, N = 34	Упадацитиб, N = 36	p-value
Тяжесть атаки (по критериям Truelove-Witts)			0,008
Легкая	19 (56%)	30 (86%)	
Умеренная	11 (32%)	5 (14%)	
Тяжелая	4 (12%)	0	
Эндоскопическая активность (по Schroeder)			0,2
Ремиссия	11 (32%)	11 (31%)	
Минимальная активность	10 (29%)	18 (50%)	
Умеренная активность	9 (26%)	4 (11%)	
Выраженная активность	4 (12%)	3 (8,3%)	

113 (101; 123) г/л на момент начала терапии до 121 (112;136) г/л через 8 недель ($p = 0,027$); данная тенденция сохранялась на 26 и 56 неделях ($p(0-26 \text{ недель}) = 0,002$ и $p(0-56 \text{ недель}) < 0,001$ (Рис. 1). Стоит отметить, что в группе УПА при анализе данного показателя достиг статистически значимого улучшения только к 56 неделе терапии ($p = 0,004$).

Что касается маркера воспаления с контролем СРБ, уровень данного показателя на момент начала терапии превышал нормальные значения и составлял 22 (8; 92) мг/л в группе ТОФА и 17 (6; 25) мг/л — в группе УПА ($p = 0,3$). К моменту завершения индукционного курса в обеих группах отмечено снижение уровня СРБ с достижением значений — 7 (2; 14) мг/л в группе ТОФА и 4 (2; 6) мг/л — в группе УПА ($p = 0,2$)

(Рис. 2). По другим лабораторным показателям между группами отличий не получено.

Частичный (неполный) индекс Мейо на момент начала терапии превышал нормальные значения и составлял 9 (0–9) баллов в группе ТОФА и 5 (0–9) баллов — в группе УПА. К моменту завершения индукционного курса в обеих группах отмечено снижение индекса Мейо с достижением значений 3 (0–9) балла в группе ТОФА и 2 (0–9) балла — в группе УПА (Рис. 3). Тенденция к нормализации уровня индекса Мейо наблюдалась также на 26 и 56 неделе терапии в равной мере в обеих группах.

С учетом сохраняющейся активности воспалительного процесса на 8-й неделе терапии 23/34 (67%) пациентам в группе ТОФА потребовалось продолжение

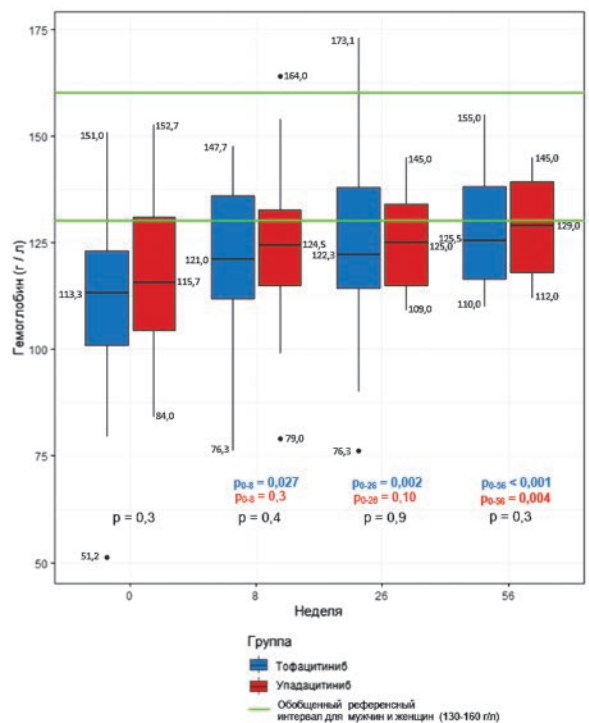


Рисунок 1. Диаграмма размаха и сравнение показателей гемоглобина в группах ТОФА и УПА на 0, 8, 26, 56 неделях терапии

Figure 1. Scale diagram and comparison of hemoglobin indices in the TOFA and UPA groups at 0, 8, 26, 56 weeks of therapy

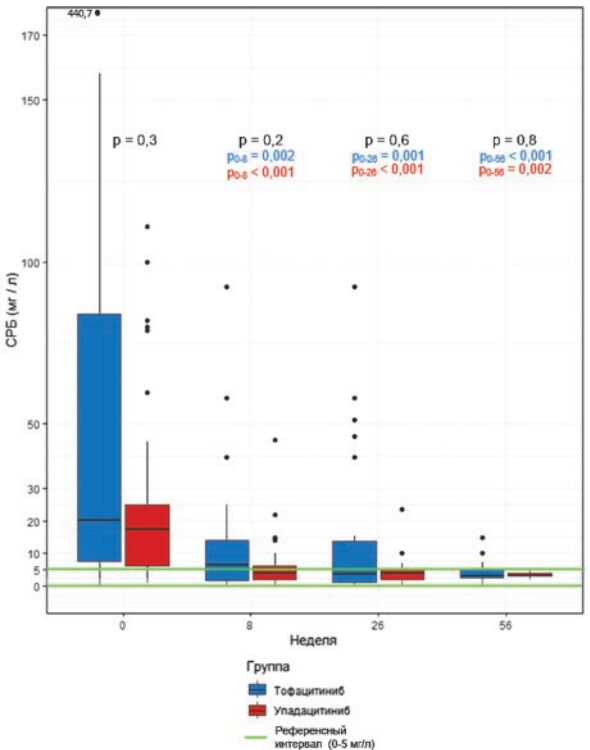


Рисунок 2. Диаграмма размаха и сравнение показателей СРБ в группах ТОФА и УПА на 0, 8, 26, 56 неделях терапии

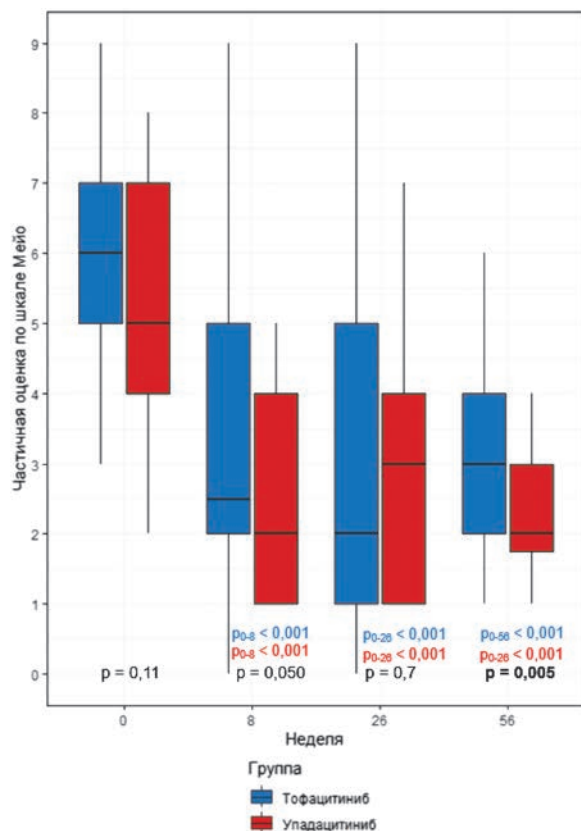
Figure 2. A diagram of the scope and comparison of CRP indicators in the TOFA and UPA groups at 0, 8, 26, 56 weeks of therapy

Таблица 3. Дозировка препаратов в группах ТОФА и УПА через 8 недель от начала терапии**Table 3.** Dosage of drugs in the TOFA and UPA groups 8 weeks after the start of therapy

Параметры	Упадацитиниб		Тофацитиниб	
	15 мг	30 мг	10 мг	20 мг
Дозировка препарата	19 (53%)	17 (47%)	12 (35%)	22 (65%)

Таблица 4. Данные эффективности терапии в группах ТОФА и УПА через 26 недель от начала терапии.**Table 4.** Data on the effectiveness of therapy in the TOFA and UPA groups 26 weeks after the start of therapy

Параметры	Тофацитиниб, N = 30	Упадацитиниб, N = 29	p-value
Тяжесть атаки (по критериям Truelove-Witts)			0,3
Легкая	19 (63%)	24 (83%)	
Умеренная	8 (27%)	4 (14%)	
Тяжелая	3 (10%)	1 (3,4%)	
Эндоскопическая активность (по Schroeder)			0,9
Ремиссия	10 (33%)	12 (41%)	
Минимальная активность	14 (47%)	13 (45%)	
Умеренная активность	4 (13%)	3 (10%)	
Выраженная активность	2 (6,7%)	1 (3,4%)	

**Рисунок 3.** Сравнение частичного индекса по шкале Мейо в группах ТОФА и УПА

Примечание: Частичный (неполный) индекс Мейо без данных эндоскопии: 0–1 балл клиническая ремиссия (при этом параметр «ректальное кровотечение» = 0 баллов); 1–2 балла легкая атака; 3–5 баллов среднетяжелая атака; ≥ 6 баллов: тяжелая атака

Figure 3. Comparison of the partial index on the Mayo scale in the TOFA and UPA groups

терапии в индукционной дозировке 20 мг в сутки. В группе УПА 25 (69%) были переведены на поддерживающую дозировку 30 мг в сутки (Табл. 3).

Результаты на 26 неделе терапии

Среди пациентов групп ТОФА и УПА эндоскопическая ремиссия на 26 неделе была достигнута у 10/30 (33%) пациентов и 12/29 (41%) пациентов, соответственно, при этом эндоскопическое улучшение у 14/30 (47%) против 13/29 (45%), соответственно, $p = 0,9$. По остальным показателям группы на 26 неделе не отличались (Табл. 4).

Результаты на 56-й неделе терапии

В группах пациентов, получающих ТОФА либо УПА, осталось 26 и 28 человек, соответственно, после исключения тех, которым требовалось изменение терапии или колэктомия в течение года после назначения терапии (Табл. 5).

В группах ТОФА и УПА эндоскопическая ремиссия была достигнута у 18/26 (69%) пациентов и 15/28 (54%) пациентов, соответственно. Также при этом эндоскопическое улучшение отмечалось в группе ТОФА в 6/26 (23%) случаях, и 13/28 (46%) — в УПА, соответственно, на 56 неделе ($p = 0,09$). Анализ вторичных результатов не выявил статистически значимых различий между 2 группами в отношении изменения терапии или необходимости хирургического лечения (Табл. 5). Не было выявлено различий по лабораторным показателям между группами на 56 неделе терапии.

Важно отметить, что за анализируемый период в связи с неэффективностью проводимой терапии, хирургическое лечение потребовалось 5/37 (14%) пациентам на ТОФА (3/37 (8%) были бионаивными пациентами) и в 2/37 (5,4%) случаях на УПА ($p = 0,4$). При анализе

Таблица 5. Данные эффективности терапии в группах ТОФА и УПА через 56 недель от начала терапии
Table 5. Data on the effectiveness of therapy in the TOFA and UPA groups after 56 weeks from the start of therapy

Параметры	Тофацитиниб, N = 26	Упадацитиниб, N = 28	p-value
Тяжесть атаки (по критериям Truelove-Witts)			1,0
Легкая	25 (96%)	27 (96%)	
Умеренная	1 (3,8%)	1 (3,6%)	
Эндоскопическая активность (по Schroeder)			0,1
Ремиссия	18 (69%)	15 (54%)	
Минимальная активность	6 (23%)	13 (46%)	
Умеренная активность	1 (4%)	0	
Выраженная активность	1 (4%)	0	

Таблица 6. Сравнение показателей развития НЯ и колэктомии в группах УПА, ТОФА
Table 6. Comparison of indicators of the development of NS and colectomy in the groups of UPA, TOFA

Параметры	Тофацитиниб, N = 37	Упадацитиниб, N = 37	p-value
Первичная неэффективность	11 (30%)	4 (11%)	0,081
НЯ* (герпетическая инфекция)	0	2 (5,4)	0,5
Потеря ответа	2 (5,4%)	1 (3,1%)	1,0
Колэктомия	5 (14%)	2 (5,4%)	0,4

Примечание: НЯ — нежелательное явление

частоты нежелательных явлений (НЯ) в группах было установлено 2 случая в группе на УПА: 2 случая развития герпетической инфекции. Оба нежелательных события зарегистрированы на индукционной дозе 45 мг сутки (Табл. 6).

Анализ первичной неэффективности терапии показал статистически значимые различия между группами ТОФА 11 (30%) и УПА 4 (11%) ($p = 0,081$). При анализе общей выживаемости терапии в течение года (Рис. 4) не было получено статистически значимых различий между ТОФА и УПА ($p = 0,66$). В обеих группах медиана дожития достигнута не была. Стоит отметить, что все наблюдения были полными (цензурированные наблюдения отсутствовали). Таким образом, к 56 неделе ТОФА получили 26/37 (70%), УПА — 28/37 (76%) пациентов ($p = 0,6$).

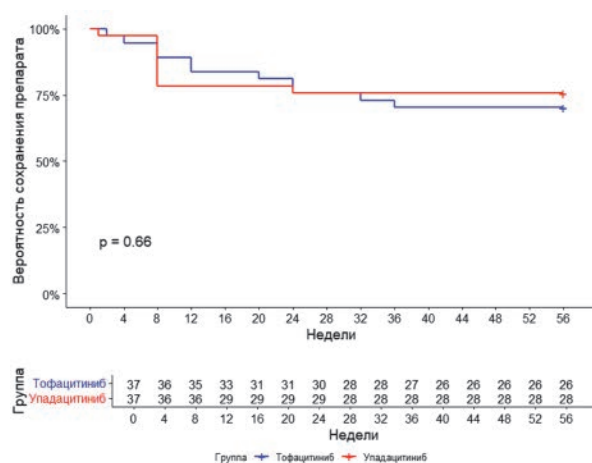


Рисунок 4. Кривые выживаемости терапии в течение года
Figure 4. Treatment survival curves during the year

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных показал более высокую частоту достижения эндоскопического ответа и ремиссии на терапии УПА на 26 и 56 неделе для ЯК. Эффективность в лечении была выше в группе УПА, несмотря на большее количество предшествующих биологических препаратов. Данные свидетельствуют о том, что УПА может быть более эффективным для достижения и эндоскопического ответа и ремиссии ЯК в течении 1 года терапии по сравнению с ТОФА, хотя эти результаты должны быть подтверждены в более крупных проспективных рандомизированных исследованиях.

Схожие результаты получены другими исследователями. Недавнее исследование с участием 81 пациента, получавших упадацитиниб, показало значительно более высокие шансы достижения клинической ремиссии без стероидов (ОШ 3,01, 95% ДИ 1,39–6,55) по сравнению с ТОФА; однако не определялось никаких различий в эндоскопическом ответе или ремиссии [12]. Boneschansker et al. сравнивали эффективность ТОФА и УПА для индукции ремиссии при среднетяжелой и тяжелой атаке ЯК. Используя данные электронных историй болезни, исследование включало 119 пациентов с ЯК, получавших ТОФА, и 35 пациентов с ЯК, получавших упадацитиниб. УПА продемонстрировал эффективность с более высокой долей пациентов, достигших клинической ремиссии (40% против 18%, $p = 0,006$), и более низким показателем отсутствия ответа (9% против 34%, $p = 0,004$) по сравнению с ТОФА [11]. Однако в исследовании рассматривалась только индукционная фаза лечения в отношении ЯК поскольку продолжительность наблюдения составляла 8–10 недель.

В исследовании Pannacione et al. рассмотрели эффективность лечения умеренного и тяжелого ЯК с помощью сетевого метаанализа, который также включал УПА и ТОФА. Авторы обнаружили, что УПА был наиболее эффективным методом лечения как для индукции, так и для поддержания клинического ответа, клинической ремиссии и эндоскопического улучшения у пациентов с умеренной и тяжелой атакой ЯК, независимо от предшествующей биологической терапии. В отношении побочных эффектов не было выявлено значительной разницы между группами лечения [13]. Другой систематический обзор и сетевой метаанализ в нескольких странах были проведены Juan S Lasa и соавт. УПА значительно превосходил остальные препараты для индукции клинической ремиссии и достижения эндоскопической ремиссии [14].

Мы наблюдали более низкое использование внутривенных стероидов, а также более низкую частоту колэктомий для группы УПА по сравнению с группой ТОФА в течение 12 месяцев. Стоит заметить, что на фоне терапии УПА были зарегистрированы серьезные нежелательные явления, такие как герпетическая инфекция у двоих пациентов. На фоне терапии ТОФА серьезных НЯ не отмечено, что соответствует данным ранее описанных исследований реальной клинической практики [26,27]. При этом стоит отметить, что в данной группе было меньшее число пациентов, у которых проводилась терапия в комбинации со стероидами, вероятно, это может быть обусловлено тем, что исходно в данной группе атака ЯК была менее тяжелой.

Недавние публикации подчеркивают важность долгосрочных оценок безопасности ингибиторов JAK [15]. Это особенно актуально в свете новых данных, предполагающих потенциальные различия в профилях безопасности различных ингибиторов JAK [16]. Информация относительно безопасности применения JAK была в основном получена в исследованиях пациентов с ревматоидным артритом [17–20]. Возможность экстраполировать данные безопасности из исследований ревматоидного артрита на ЯК часто подвергается сомнению в связи с различным этиопатогенезом заболеваний. Более того, в недавнем метаанализе не было отмечено повышенного риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ), тромбоэмболии легочной артерии и тромбоза глубоких вен у пациентов с иммуопосредованными воспалительными заболеваниями, принимающих ингибиторы JAK [21]. Параллельно с этим, новые данные наблюдательных исследований подчеркивают важность индивидуальных подходов к лечению [22]. В клинических испытаниях упадацитиниба III фазы частота назофарингита составляла 5–14%,

артралгии — 2–6%, головных болей — 2–3%, а серьезных нежелательных явлений — 3–7% в зависимости от режимов терапии. У 4% пациентов развился опоясывающий лишай, а у 1% — немеланомный рак кожи. У 1% пациентов развилась ВТЭ, и ни у одного пациента не было серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений в исследовании U-ACHIEVE [23].

Различия, наблюдаемые в результатах между группами пациентов, находящихся на терапии упадацитинибом или тофацитинибом, подчеркивают важность понимания различий в механизмах действия препаратов. Возможным объяснением клинического превосходства упадацитиниба над тофацитинибом является то, что селективность упадацитиниба к JAK1 позволяет использовать более высокие дозировки без влияния на безопасность [24]. Следует отметить, что почти во всех сетевых метаанализах, проведенных на сегодняшний день, более высокие дозы упадацитиниба были эффективнее, чем другие препараты [12,13]. Зависимость доза-реакция для ингибиторов JAK была описана ранее при других иммуновоспалительных заболеваниях [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что наше исследование, в котором использовались реальные данные, показало, что в течение 12 месяцев после начала приема ингибитора JAK применение упадацитиниба по сравнению с тофацитинибом не показало статистически значимых различий между группами в терапии среднетяжелой и тяжелой атак язвенного колита. Отличительной стороной нашего исследования была комплексная оценка клинических, эндоскопических результатов терапии. Эндоскопический ответ и ремиссия статистически не различались между двумя группами. Учитывая небольшое число пациентов в каждой группе исследования, ретроспективный анализ данных, результаты следует считать предварительными, а не окончательными. Необходимо рандомизированное проспективное исследование для сравнения эффективности упадацитиниба с тофацитинибом для лечения ЯК.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Баранова Т.А.*
Сбор и обработка материала: *Баранова Т.А., Сергеева К.А.*

Статистическая обработка: *Игнатенко М.А.*

Написание текста: *Баранова Т.А., Выкова Б.А., Александров Т.Л.*

Редактирование: *Выкова Б.А.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Tatiana A. Baranova*
 Collection and processing of material: *Tatiana A. Baranova, Kristina A. Sergeeva*
 Statistical processing: *Maria A. Ignatenko*
 Text writing: *Tatiana A. Baranova, Bella A. Vykova, Timofey L. Aleksandrov*
 Editing: *Bella A. Vykova*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Баранова Татьяна Алексеевна — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ORCID 0000-0003-2013-8798
 Игнатенко Мария Андреевна — специалист отдела планирования и организации научных исследований ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ORCID 0009-0005-1182-419X
 Александров Тимофей Леонидович — к.м.н., научный сотрудник отдела по изучению воспалительных

и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ORCID 0000-0002-8803-7566
 Выкова Бэлла Александровна — к.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ORCID 0000-0003-1697-4670
 Сергеева Кристина Анатольевна — младший научный сотрудник отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ORCID 0009-0000-8634-731X

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Tatiana A. Baranova — 0000-0003-2013-8798
 Maria A. Ignatenko — 0009-0005-1182-419X
 Timofey L. Aleksandrov — 0000-0002-8803-7566
 Bella A. Vykova — 0000-0003-1697-4670
 Kristina A. Sergeeva — 0009-0000-8634-731X

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Язвенный колит. 2024-2025-2026 (29.05.2024). Утверждены Минздравом РФ. http://disuria.ru/_ld/14/1421_kr24K51MZ.pdf / Clinical recommendations. Ulcerative colitis. 2024-2025-2026 (05/29/2024). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.). http://disuria.ru/_ld/14/1421_kr24K51MZ.pdf
2. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, et al. Systematic review with network meta-analysis: First- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(2):162–75.
3. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG clinical guideline: Ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):384–413.
4. O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, et al. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(Suppl 2):ii111–ii115.
5. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases [published correction appears in *Nat Rev Drug Discov.* 2017 Dec 28;17(1):78]. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(12):843–62
6. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1723–36.
7. Núñez P, Quera R, Yarur AJ. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Diseases. *Drugs.* 2023 Mar;83(4):299–314. doi: [10.1007/s40265-023-01840-5](https://doi.org/10.1007/s40265-023-01840-5) Epub 2023 Mar 13. PMID: 36913180; PMCID: PMC10010235.
8. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2017;66(2):199–209
9. Dowty ME, Lin J, Ryder TF, et al. The pharmacokinetics, metabolism, and clearance mechanisms of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2014;42(4):759–773.
10. Mohamed MF, Camp HS, Jiang P, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of ABT-494, a novel selective JAK 1 inhibitor, in healthy volunteers and subjects with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(12):1547–1558.
11. Boneschansker L, Ananthakrishnan AN. Massachusetts General

- Hospital Crohn's and Colitis Center Collaborators. Comparative effectiveness of upadacitinib and tofacitinib in inducing remission in ulcerative colitis: Real-world data. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(9):2427–9.e1.
12. Dalal RS, Kallumkal G, Cabral HJ, et al. One-year comparative effectiveness of upadacitinib vs tofacitinib for ulcerative colitis: A multicenter cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2024 Apr 1. doi: [10.14309/ajg.0000000000002746](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002746)
13. Panaccione R, Collins EB, Melmed GY, et al. Efficacy and safety of advanced therapies for moderately to severely active ulcerative colitis at induction and maintenance: An indirect treatment comparison using Bayesian network meta-analysis. *Crohn's Colitis.* 2023;5(2):otad009.
14. Lasa JS, Olivera PA, Danese S, et al. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(2):161–70.
15. Din S, Selinger C, Black C, et al. Systematic review with network meta-analysis: Risk of herpes zoster with biological therapies and small molecules in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;57(6):666–75.
16. Herrera-deGuise C, Serra-Ruiz X, Lastiri E, et al. JAK inhibitors: A new dawn for oral therapies in inflammatory bowel diseases. *Front Med.* 2023;10:1089099.
17. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2022;386(4):316–26.
18. Yang V, Kragstrup TW, McMaster C, et al. Managing cardiovascular and cancer risk associated with JAK inhibitors. *Drug Saf.* 2023;46(11):1049–71.
19. Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: A post hoc analysis from ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):119–29.
20. Curtis JR, Yamaoka K, Chen YH, et al. Malignancy risk with tofaci-

tinib versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: Results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(3):331–43.

21. Yates M, Mootoo A, Adas M, et al. Venous thromboembolism risk with JAK inhibitors: A meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(5):779–88.

22. Afzali A, Lukanova R, Hennessy F, et al. Unmet needs in real-world advanced therapy-naïve and -experienced patients with moderately to severely active ulcerative colitis in the United States. *Adv Ther*. 2023;40(10):4321–38.

23. Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: Results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials [published correction appears in *Lancet*. 2022 Sep 24;400(10357):996]. *Lancet*. 2022;399(10341):2113–28.

24. Danese S, Argollo M, Le Berre C, et al. JAK selectivity for inflammatory bowel disease treatment: Does it clinically matter? *Gut*. 2019;68(10):1893–9.

25. Fensome A, Ambler CM, Arnold E, et al. Dual inhibition of TYK2 and JAK1 for the treatment of autoimmune diseases: Discovery

of ((S)-2,2-difluorocyclopropyl) ((1 R,5 S)-3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo [3.2.1] octan-8-yl) methanone (PF-06700841). *J Med Chem*. 2018;61(19):8597–612.

26. Белоусова Е.А., Абдулганиева 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. doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-4-86-99](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-86-99) / Belousova E.A., Abdulganieva D.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. (In Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-4-86-99](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-86-99)

27. Подольская Д.В., Шапина М.В., Баранова Т.А., и соавт. Эффективность тофацитиниба в качестве «терапии спасения» у пациентов с язвенным колитом тяжелой степени. *Колопроктология*. 2021;20(3):43–50. doi: [10.33878/2073-7556-2021-20-3-43-50](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-43-50) / Podolskaya D.V., Shapina M.V., Baranova T.A., et al. Efficacy of tofacitinib as a «rescue therapy» in patients with severe ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2021;20(3):43–50. (In Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2021-20-3-43-50](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-43-50)