

Эффективность тофацитиниба при псориатическом артрите: обзор литературы и клиническое наблюдение

Г.И. Гриднева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>, gigridneva@mail.ru

Е.С. Аронова, <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>, eugpozd@mail.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

Резюме

В статье представлены результаты поиска в базах данных PubMed и Google Scholar работ (метаанализы, систематические обзоры, клинические испытания и тематические исследования), в которых проводится оценка терапии псориатического артрита (ПсА) тофацитинибом (ТОФА) – препаратом из группы ингибиторов янус-киназ (JAK-киназ); особый интерес представляли данные, опубликованные за 2020–2023 гг. Обзор содержит наиболее актуальные сведения об эффективности и безопасности ТОФА, приведено краткое описание механизма действия ТОФА с упоминанием блокируемых им сигнальных внутриклеточных путей. Изложен спектр «ключевых» клинических проявлений псориатического артрита (ПсА), при которых наиболее полно раскрывается терапевтический потенциал ТОФА: периферический артрит, псориаз, энтезит и дактилит. Рассмотрены недавно опубликованные результаты основных рандомизированных контролируемых (OPAL Broaden и OPAL Beyond), постмаркетинговых исследований, а также результаты описательных исследований и клинических наблюдений, продемонстрирована высокая эффективность ТОФА для лечения ПсА у больных, не ответивших на терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и/или препаратами из группы ингибиторов фактора некроза опухоли (TNF inhibitors – TNFi). Изложены результаты (и их интерпретация) изучения безопасности длительного применения разных доз ТОФА – 5 мг 2 раза в сутки и 10 мг 2 раза в сутки, а также удержания («выживаемости») терапии с акцентом на нежелательные явления (НЯ) особого интереса (большие кардиологические события (major adverse cardiac events, MACE), онкологические заболевания, инфекции). Приведены результаты лечения ТОФА больных ПсА по данным общероссийского регистра больных. Особо подчеркивается выраженное положительное влияние ТОФА на параметры, которые определяются как «состояние здоровья, по мнению пациента» (patient-reported outcome – PRO): показатели усталости, самооценки, оценки пациентом своего состояния по ВАШ, оценки по HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire), SF-36 (неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента) и т. д. Представлено клиническое наблюдение, которое демонстрирует яркий лечебный эффект ТОФА в отношении артрита, энтезита, дактилита, клинических признаков спондилита, сакроилеита, а также кожного процесса у пациента с активным ПсА.

Ключевые слова: тофацитиниб, псориатический артрит, ингибиторы янус-киназ, JAK-ингибитор, эффективность, безопасность

Для цитирования: Гриднева ГИ, Аронова ЕС. Эффективность тофацитиниба при псориатическом артрите: обзор литературы и клиническое наблюдение. *Медицинский совет.* 2023;17(21):143–150. <https://doi.org/10.21518/ms2023-420>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of tofacitinib in psoriatic arthritis: literature review and case report

Galina I. Gridneva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>, gigridneva@mail.ru

Evgenia S. Aronova, <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>, eugpozd@mail.ru

Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

The article presents the results of a search in the PubMed and Google Scholar databases (meta-analyses, systematic reviews, clinical trials and case studies) evaluating the treatment of PsA with tofacitinib (TOFA). The review contains the most up-to-date information about the efficacy and safety of TOFA, a drug from the group of janus kinase inhibitors (JAKi), a brief description of the mechanism of action of TOFA is given, with mention of blocked signaling intracellular pathways. The spectrum of “key” clinical manifestations of psoriatic arthritis (PsA) is described, in which the therapeutic potential of TOFA (peripheral arthritis, psoriasis, enthesitis and dactylitis) is most fully revealed. The results of the main randomized controlled trials (OPAL Broaden and OPAL Beyond), postmarketing trials, descriptive studies and clinical observations are considered, and the high efficacy of TOFA for the treatment of PsA patients who did not respond to therapy with synthetic disease-modifying drugs and/or Tumor Necrosis Factor inhibitors (TNFi) is demonstrated. The results (and their interpretation) of studying the safety of long-term use of different doses of TOFA – 5 mg 2 times a day and 10 mg 2 times a day and retention (“survival”) are presented therapy, with an emphasis on adverse events of special interest (“large” cardiological events (MACE), oncologics, infections). The results of treatment with tofacitinib in patients with PsA according to the All-Russian register of patients are presented. The pronounced positive effect of TOFA on the parameters that are defined as “patient-reported outcome – PRO” is particular-

ly emphasized: indicators of fatigue, self-assessment, patient's assessment of his condition according to VAS, assessment by HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire), SF-36 (non-specific questionnaire for quality assessment patient's life), etc. A clinical observation is presented that demonstrates a vivid therapeutic effect on arthritis, enteritis, dactylitis, clinical signs of spondylitis, sacroiliitis, as well as the skin process in a patient with active PsA.

Keywords: tofacitinib, psoriatic arthritis, Janus kinase inhibitors, JAK inhibitor, efficacy, safety

For citation: Gridneva GI, Aronova ES. Efficacy of tofacitinib in psoriatic arthritis: literature review and case report. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(21):143–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-420>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз (ПсО) – иммуноопосредованное заболевание кожи, поражающее 1–3% населения планеты [1]. Примерно у 30% пациентов с ПсО развивается псориатический артрит (ПсА), который проявляется болью, скованностью и припухлостью суставов и может привести к выраженному эрозированию и деформации суставов и потери их функции [2]. Пациенты с ПсА имеют очень высокий риск метаболического синдрома, ишемической болезни сердца, инсульта, прочих аутоиммунных заболеваний, депрессии и других коморбидных состояний, усугубляющих тяжесть друг друга [3–5].

Тофацитиниб (ТОФА) представляет собой небольшую таргетную синтетическую молекулу, является ингибитором янус-киназы (JAK-ингибитор, JAKi). ТОФА реализует свой механизм действия путем ингибирования внутриклеточных цитоплазматических нерецепторных тирозинкиназных ферментов JAK, которые участвуют в адаптивных и врожденных иммунных реакциях при иммунновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) [6].

Естественная роль внутриклеточных JAK заключается в фосфорилировании ферментов преобразователей сигналов и активаторов транскрипции (STAT), которые в дальнейшем влияют на экспрессию генов и оказывают воздействие на кроветворение и функцию иммунных клеток. Сигнальный путь JAK-STAT играет важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА) и ПсА. ТОФА блокирует фосфорилирование и внутриклеточную активацию преобразователей сигналов и активаторов транскрипции, еще больше уменьшая их воспалительные эффекты [7]. На сегодняшний день достоверно установлено, что ТОФА ингибирует JAK 1, 2, 3 и в меньшей степени – тирозинкиназу-2, ограничивая внутриклеточный фактор роста и опосредованные цитокинами сигналы, которые должны передаваться по пути JAK-STAT [7]. ТОФА одобрен FDA в апреле 2012 г. и показан для лечения РА, ПсА, анкилозирующего спондилоартрита (АС), бляшечного псориаза (ПсО), язвенного колита (ЯК), ювенильного идиопатического артрита (полиартрикулярный вариант), новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Применение ТОФА при активном ПсА было одобрено FDA после двух клинических исследований III фазы: OPAL Broaden, в которое включались пациенты, ранее не принимавшие TNFi, и OPAL Beyond, в которое включались пациенты с предшествующим недостаточным ответом на лечение TNFi [8–10].

Препарат зарегистрирован в форме таблеток по 5 и 10 мг для приема два раза в сутки, а также в форме таблеток с модифицированным высвобождением по 11 мг (для приема один раз в сутки), что эквивалентно приему двух таблеток по 5 мг в сутки. Учитывая известную фармакокинетику ТОФА, предпринималась попытка повысить биодоступность ТОФА посредством сочетанного приема половинной дозы с зарегистрированным ингибитором СYP3A (кобициклатом), однако фармакокинетическую биоэквивалентность в этом исследовании формально установить не удалось [11]. Согласно действующим российским клиническим рекомендациям, ТОФА назначается пациентам с активным артритом с неэффективностью и/или непереносимостью одного или нескольких иммунодепрессантов или метотрексата (МТ) в дозе 5 мг 2 раза в сутки в комбинации с МТ. При недостаточном эффекте возможно повышение дозы ТОФА до 10 мг 2 раза в сутки [12].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОФАЦИТИНИБА

ТОФА зарекомендовал себя эффективным препаратом для лечения ревматоидного артрита с быстрым наступлением эффекта и хорошим профилем безопасности [13]. В отношении ПсА в настоящее время идет активный набор данных об особенностях лечебного ответа у пациентов с различным фенотипом, об эффективности, безопасности, оптимальной лекарственной форме, удержании терапии при ее длительном применении [6, 14–16]. Так, L. Eder et al. провели апостериорный анализ данных OPAL Broaden, OPAL Beyond и долгосрочного расширенного исследования OPAL Balance и заключили, что эффективность ТОФА, а также безопасность лечения и выживаемость терапии в целом не различается у пациентов мужского и женского пола [17]. В исследовании OPAL Broaden были сопоставлены результаты лечения ТОФА и адалимумабом (АДА) в качестве активного препарата сравнения. У пациентов, ранее не принимавших TNFi, лечебный эффект ТОФА в отношении суставов и кожи был сходным с таковым у АДА (ответ ACR20 через 3 мес. был достигнут у 50% группы ТОФА в дозе 5 мг два раза в сутки, у 60% пациентов, принимавших ТОФА в дозе 10 мг два раза в сутки, и 52% в группе адалимумаба по сравнению с 33% в группе плацебо) [8]. Тем не менее, что немаловажно, значительное улучшение наблюдалось у пациентов, у которых ранее отмечался недостаточный ответ на лечение TNFi [9]. Примечательно, что более значительные изменения показателей активности заболевания зарегистрированы

у больных, включенных в OPAL Beyond, чем у пациентов, включенных в OPAL Broaden [18], но при этом в OPAL Beyond эффект по ACR70 и PASI75 был достоверно выше, чем в группе плацебо, только при использовании высокой дозы ТОФА (10 мг два раза в сутки) [14]. Данные регистров добавляют важную информацию к результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ), поскольку дают возможность оценить результаты лечения пациентов в реальной клинической практике. При анализе достижения целей терапии различными препаратами из группы JAKi по объединенным данным пяти скандинавских стран ТОФА не уступал АДА по достижению через 6 мес. лечения низкой активности заболевания по индексу DAPSA28 (Disease Activity Index for Reactive arthritis/PsA) [19]. Недавно опубликована работа Е.Ю. Логиновой и соавт. по результатам 24-недельного наблюдения 77 пациентов общероссийского регистра больных ПсА, из которых 41 получал ТОФА 5 мг 2 раза в сутки, а 36 – адалимумаб 40 мг 1 раз в 2 нед., исследование продемонстрировало высокую эффективность ТОФА и АДА в отношении всех клинических проявлений ПсА: по окончании периода наблюдения достижение MDA (минимальной активности заболевания) и ремиссия по DAPSA отмечались у большинства больных активным ПсА с недостаточностью ответа на предыдущую терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными противовоспалительными препаратами (ГИБП) [20].

БЫСТРОЕ ДЕЙСТВИЕ ТОФАЦИТИНИБА

Эффективное лечение, начатое как можно в более ранние сроки от начала заболевания, эффективно купирует воспаление, предотвращает эрозирование суставов, снижает бремя сопутствующей патологии и улучшает качество жизни [21]. Скорость наступления эффекта – чрезвычайно важный фактор для установления адекватного контроля над заболеванием. Показано, что среднее время до первоначального ответа по шкале HAQ-DI составляло всего 29 дней в группе больных, получавших ТОФА 5 мг 2 раза в день. В среднем время до достижения значимого (первоначального) ответа по общему баллу FACIT-F (The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – шкала оценки утомления) было меньшим у пациентов, получавших ТОФА в дозе 5 мг два раза в день (31 день), по сравнению с другими группами (84–92 дня) [22].

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Связь между дерматологическими симптомами и качеством жизни у пациентов с ПсА всесторонне изучена в контролируемых исследованиях [23, 24]. ПсО оказывает существенное влияние на качество жизни большинства пациентов. Большую роль в этом играют высокий уровень усталости и снижение аспектов самооценки. При интерпретации результатов лечения, оцениваемых с помощью композитных индексов, необходимо помнить, что одним из значимых компонентов в формуле всегда

является субъективная оценка, будь то PASDAS (PsA Disease Activity Score), DAPSA, оценка MDA или CPDAI (Composite Psoriatic Disease Activity Index). Поэтому достижение целевых показателей по этим индексам у пациентов, леченных ТОФА, закономерно ассоциируется с улучшением по HAQ-DI и SF-36, причем уже к шестому месяцу терапии [25]. Получены убедительные данные о том, что имеется линейная зависимость между улучшением оценки по опроснику качества жизни SF-36v2 и оценкам ISI/PGA-PsO/PGJS-VAS-PsO (Itch Severity Item/Physician's Global Assessment of Psoriasis (PGA-PsO)/Patient's Global Joint and Skin Assessment-Visual Analog Scale-Psoriasis question), обычно используемых для суммарной оценки активности ПсА. Эти данные были получены при анализе данных пациентов, включенных в OPAL Broaden [8] и OPAL Beyond [9].

МНОЖЕСТВО ТОЧЕК ПРИЛОЖЕНИЯ ТОФАЦИТИНИБА

Разнообразие клинических проявлений при ПсА диктует необходимость использовать терапию, направленно действующую на максимальное количество точек приложения.

Недавно опубликованные результаты РКИ фазы III показали эффективность ТОФА 5 мг 2 раза в сутки у больных АС [26]. Предполагается, что ТОФА эффективен и при спондилоартрите, ассоциированном с ПсА, хотя подтверждение в специализированных клинических исследованиях было бы весьма желательно. Одно продолжающееся в настоящий момент исследование (PASTOR) оценивает эффективность ТОФА в отношении уменьшения воспаления по данным МРТ, а также улучшения клинической картины у пациентов с аксиальным ПсА [27]. Хотя крупные РКИ при аксиальном ПсА не проводились, имеются данные наблюдательных исследований, оценивавших эффективность ТОФА у больных активным сакроилитом, по данным МРТ при ПсА [28]. Имеются данные, подтверждающие превосходство тофацитиниба над плацебо в отношении энтезита при спондилоартрите [29], в т. ч. ассоциированном с ПсА. Эффективность ТОФА при энтезите у больных ПсА также установлена при анализе объединенных данных РКИ OPAL Broaden и OPAL Beyond (n = 771), причем действие ТОФА не зависело от исходной тяжести энтезита [30]. А.М. Orbai et al. сравнили динамику клинической картины у 373 больных с дактилитом и 337 больных без дактилита (из числа пациентов, включенных в OPAL Broaden и OPAL Beyond). Лечение ТОФА приводило к стойкому улучшению течения дактилита независимо от его локализации, с единичными случаями возникновения нового дактилита [31]. Изучение этой же когорты больных показало, что наиболее яркий эффект ТОФА отмечен в отношении кожного зуда, уровня СРБ и уменьшения признаков энтезита [32]. Показан также хороший эффект ТОФА остаточной боли [33]. Наряду с другими JAKi, лечение ТОФА значительно превосходит плацебо по всем параметрам, оцениваемым при ПсА, по данным опубликованного в октябре 2022 года систематического обзора [34].

Пациент с псориатическим артритом в большинстве случаев сложен для курации по причине часто развивающегося поражения внутренних органов (сердца, почек, желудочно-кишечного тракта), которые в разное время рассматривались и как часто сочетающиеся с ПсА заболевания с «самостоятельным» патогенезом (коморбидные состояния), и как компоненты общей «псориатической болезни» [35]. Описан случай успешного лечения ТОФА в комбинации с лефлуномидом пациента с ПсА и IgA-нефропатией с практически полным купированием суставного синдрома и значительным улучшением функции почек [36]. Эти данные внушают определенный оптимизм, однако влияние ТОФА на коморбидные состояния при ИВРЗ еще предстоит изучить.

УДЕРЖАНИЕ ТЕРАПИИ ТОФАЦИТИНИБОМ

Удержание, или выживаемость терапии, – один из важнейших аспектов, определяющих выбор лечебной тактики для конкретного больного. В небольшой работе, по данным общероссийского регистра больных РА, нами было показано, что при данной нозологии выживаемость терапии ТОФА максимальна, если он был назначен в качестве терапии третьей и четвертой линии [37]. Опубликованная в 2023 г. работа по данным Датского регистра DANBIO и DERMBIO (с ноября 2009 г. по ноябрь 2019 г.), в которой были проанализированы данные 2 551 пациента с ПсА, демонстрирует, что полученное значение выживаемости терапии ТОФА в этой работе уступает ГИБП. Однако эти результаты следует интерпретировать с осторожностью. Помимо неэффективности, может быть несколько причин прекращения приема (нежелательные явления, стоимость, предпочтения пациентов, т. н. «профиль риска» пациента, достижение стойкой ремиссии и т. д.), которые в данном исследовании не учитывались, поэтому такие результаты не должны служить заменой результатов РКИ [38].

БЕЗОПАСНОСТЬ ТОФАЦИТИНИБА

Говоря об эффективности ТОФА и прогнозируя его длительное применение, нельзя не упомянуть об основных вопросах безопасности лечения этим препаратом. В настоящее время активно обсуждаются предварительные результаты клинического исследования ORAL, касающиеся безопасности 5-летнего применения ТОФА по 5 и 10 мг два раза в день в сравнении с TNFi (этанерцепт и АДА). Сравнительный анализ результатов лечения ТОФА (5 мг два раза в сутки и 10 мг два раза в сутки) и TNFi показал, что в группе больных с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (АСССЗ) в анамнезе, принимавших ТОФА в дозе 10 мг два раза в сутки, риск развития ССС был выше, чем в других группах. При этом больные РА были старше 50 лет и изначально имели как минимум один фактор сердечно-сосудистого риска (курение, артериальную гипертензию, дислипидемию, сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе и др.). Среди пациентов без анамнеза АСССЗ, даже при наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболева-

ний, риск MACE не отличался при приеме ТОФА в дозе 5 мг два раза в день по сравнению с TNFi [39]. Считается, что риск образования тромбов увеличивается при применении ТОФА в дозе 10 мг два раза в сутки [40, 41]. В исследовании Е.Ю. Логиновой и соавт. 5 пациентов получали эту дозу в течение 3 мес., однако тромбозов за такой короткий срок наблюдения не отмечено [20]. Наконец, при длительном применении риск злокачественных новообразований (за исключением немеланомного рака кожи) был повышен при приеме ТОФА по сравнению с TNFi, а частота выявления онкопатологии была самой высокой у пациентов с АСССЗ или повышенным сердечно-сосудистым риском, что, вероятнее всего, может быть связано с общими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и рака [42]. При длительном наблюдении относительный риск всех инфекций, в т. ч. серьезных, был выше при применении ТОФА (причем ожидаемо выше для дозы 10 мг два раза в сутки) по сравнению с TNFi. Для серьезных инфекций ОР (95% ДИ) для ТОФА в дозе 5 и 10 мг два раза в день, по сравнению с TNFi, соответственно, составил 1,17 (0,92–1,50) и 1,48 (1,17–1,87). Увеличение относительного риска инфекций было более выраженным у пациентов в возрасте старше 65 лет. Примечательно, что риск серьезных инфекций был неодинаков на протяжении лечения: вероятность этих НЯ увеличивалась до 6-го и после 18-го мес. и месяца при приеме тофацитиниба в дозе 5 и 10 мг два раза в день по сравнению с TNFi соответственно. Вероятность несерьезных инфекций увеличилась до 6-го мес. при применении обеих доз ТОФА по сравнению с TNFi. Наиболее важными прогностическими факторами были возраст и исходное употребление опиоидов [43]. Масштабных исследований длительного применения ТОФА при ПсА, подобных ORAL, нет, поэтому на данном этапе с некоторыми оговорками результаты могут быть экстраполированы на популяцию больных ПсА. Чтобы получить информацию о реальном профиле безопасности ТОФА при ПсА, были оценены отчеты о НЯ, представленные в базу данных безопасности компании-производителя (конечными точками были НЯ, серьезные НЯ, НЯ, представляющие особый интерес (серьезные инфекции, опоясывающий герпес, сердечно-сосудистые события, злокачественные новообразования, венозная тромбоэмболия) и фатальные случаи. Полученные результаты анализа рисков при применении ТОФА из представленных отчетов о НЯ не различались по частоте среди больных ПсА и РА и соответствовали уже известному при лечении РА профилю безопасности [44]. L.E. Kristensen et al. провели апостериорный анализ данных трех исследований фазы III/долгосрочного продления (LTE) у пациентов с ПсА и семь исследований фазы II/III/LTE у пациентов с ПсО, получавших ≥ 1 дозу ТОФА, и пришли к выводу, что при повышенном риске АСССЗ и наличии метаболического синдрома до начала приема ТОФА повышают риск MACE и злокачественных новообразований, что подтверждает необходимость оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с ПсА и ПсО и предполагают усиление мониторинга рака у пациентов с повышенным риском АСССЗ [45].

Как показали X. Leng et al. в 6-месячном двойном слепом исследовании фазы 3 у 204 пациентов с активным ПСА и неадекватным ответом на один и более БПВП, применение ТОФА 5 мг два раза в день не способствовало развитию немеланомного рака кожи, МАСЕ или тромбозов [15].

Эксперты ACR предлагают практикующим ревматологам следующую памятку для персонализированного назначения ТОФА:

- Обеспечьте соответствующий возрасту скрининг рака до начала и на протяжении всего использования.
- Соблюдайте осторожность у пациентов с ≥ 2 родственниками первой линии, больными раком, если возраст < 60 лет, и/или у пациентов с известным злокачественным новообразованием.
- С осторожностью применяйте у пациентов старше 65 лет, пациентов с метаболическим синдромом или другими сердечно-сосудистыми факторами риска.
- Используйте с осторожностью у пациентов с предшествующей венозной тромбозом и активных или бывших курильщиков; рассмотрите возможность совместного принятия решений у пациентов, которым в настоящее время назначают ЗГТ/ОК.
- Назначайте при неадекватном ответе или непереносимости одного или нескольких биологических препаратов
- Используйте минимально необходимую дозировку для показаний/контроля основного заболевания [46].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент 1966 г. рождения, мужчина, обратился в ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой в сентябре 2018 г. с жалобами на боль и скованность в суставах кистей, стоп, плечевых, коленных, голеностопных суставах, боль в области локтевых суставов, пятках, наружной поверхности бедер, при движении в тазобедренных суставах, тугоподвижность пальцев кистей, боль и скованность в шее, пояснице и крестце в ночные и утренние часы, несколько уменьшающиеся после выполнения гимнастики, ограничение подвижности в грудном отделе позвоночника. Из анамнеза известно, что боль и припухлость коленных суставов, а также боль в спине «воспалительного» ритма беспокоят более 10 лет, значительно усилились в течение последних 12 мес. после перенесенной ОРВИ. Явления полиартрита, дактилита, энтезита отмечены в течение последних 15 мес. Страдает псориазом кожи с 18-летнего возраста, получал лечение: ПУВА-терапия, препараты кальция, топические стероиды. В предоставленных анализах из поликлиники по месту жительства обращали на себя внимание: повышение «острофазовых» показателей (СОЭ – 38 мм/ч, С-реактивный белок – 15,2 мг/л), в общеклиническом анализе крови – тромбоцитоз (430 тыс/мкл), остальные показатели общеклинического анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи – без клинически значимых отклонений от нормы. Ревматоидный фактор отрицательный. Выявлен HLA-B27Ag. По месту жительства проведен онкопоиск, включая ЭГДС и колоноскопию, патологии не выявлено.

Семейный анамнез осложнен по псориазу и псориатическому артриту. Сопутствующая патология: хронический панкреатит, вне обострения.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Рост 184 см, вес 92 кг, t тела – 36,3 °С. Отеков нет. Периферические лимфоузлы, доступные пальпации, не увеличены, безболезненны. Кожные покровы: распространенный псориаз, BSA 39%, PASI 29,6. Псориатическая ониходистрофия. Число болезненных суставов 33 из 68, число припухших суставов 29 из 68, дактилит 4-го пальца правой кисти и 4 пальцев обеих стоп, болезненность при пальпации энтезисов, проекции КПС, ротация в шейном отделе позвоночника и боковые сгибания туловища ограничены из-за боли. Оценка состояния пациентом по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 9 см. DAPSA – 82, что соответствует высокой активности ПСА. BASDAI – 9,9, что соответствует высокой активности спондилита. При сравнительной перкуссии легких – ясный звук над всеми отделами. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания – 17 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС – 72 в минуту. АД – 125/70 мм рт. ст. Живот симметричный, равномерно участвует в дыхании; при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Перкуторные размеры печени и селезенки не изменены. Печень и селезенка не пальпируются, симптом поколачивания по пояснице отрицательный с обеих сторон. Пациент был госпитализирован в стационар, при дообследовании выявлены рентгенографические признаки двустороннего сакроилеита, энтезопатии, хронического неэрозивного артрита мелких суставов кистей, начальные эрозивные изменения головок плюсневых костей. При УЗИ суставов – признаки двустороннего пролиферативного коксита, синовита коленных суставов. МРТ в режиме STIR выявила спондилит на шейном уровне. Назначена терапия метотрексатом с постепенной эскалацией дозы с 10 до 25 мг в неделю, диклофенак 100 мг в сутки в связи с явлениями спондилита, проведена локальная терапия глюкокортикоидами с временным положительным эффектом в отношении суставного синдрома и кожного процесса. При повторном осмотре через 4 мес. отмечено ухудшение в виде усиления боли, прогресса кожной симптоматики. Контрольный анализ на С-реактивный белок (СРБ) в марте 2019 г. – 42,2 мг/л, кроме того, на фоне применения 25 мг МТ отмечалась выраженная тошнота, АЛТ – 153 Ед/л, АСТ – 94 Ед/л. В связи с недостаточной эффективностью проводимой терапии, быстрым развитием эрозивных изменений в суставах стоп, значительным повышением «острофазовых» показателей было принято решение об эскалации терапии. В связи с административными причинами и с учетом предпочтений пациента (неудобство применения инъекционных форм препаратов в связи с длительными командировками) препаратом выбора стал ТОФА 5 мг 2 раза в сутки в сочетании с МТ 15 мг в неделю перорально с апреля 2019 г. Через 6 мес. терапии отмечалось значительное уменьшение активности заболевания как в отношении опорно-двигательного аппарата, так и в отношении кожного процесса. BSA – 11%, PASI – 7,1.

Число болезненных суставов – 6 из 68 (мелкие суставы стоп), число припухших суставов – 1 из 68, болезненность при пальпации энтезисов отсутствовала, дактилит не определялся, проекция КПС была безболезненна, ротация в шейном отделе позвоночника была безболезненной и составляла 70 градусов в обе стороны, боковые сгибания туловища также безболезненны, 17 см в обе стороны. Тест Шобера – 10–14 см. Оценка состояния пациентом по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 2 см. В контрольных анализах: общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови – без клинически значимых отклонений от нормы, СРБ – 0,2 мг/л. DAPSA – 11, что соответствовало низкой активности ПсА. BASDAI – 1,65, что соответствовало низкой активности спондилита. НЯ на фоне лечения не отмечено. Терапия продолжалась в течение 9 мес., после чего ТОФА был отменен по административным причинам. Пациент продолжал получать МТ 15 мг/нед перорально в течение еще 3 мес., затем самостоятельно отменил в связи с хорошим самочувствием. Наблюдение за пациентом продолжалось не менее двух лет после отмены ТОФА, сохранялась низкая активность ПсА без существенной отрицательной динамики в отношении кожного процесса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический пример демонстрирует яркий лечебный эффект в отношении артрита, энтезита, дактилита, клинических признаков спондилита, сакроилеита, а также кожного процесса у пациента с активным ПсА, несмотря на то что ТОФА был назначен в качестве препарата второй линии, пациент не имел опыта предшествующего применения TNFi. Обращает на себя внимание также длительность безлекарственной ремиссии, индуцированной применением ТОФА в течение 9 мес. Слабой стороной этого клинического наблюдения является отсутствие данных МРТ крестцово-подвздошных суставов и позвоночника в динамике, поэтому не представляется возможным в полной мере

судить об эффекте ТОФА в отношении спондилита и сакроилеита, при этом динамика клинического индекса BASDAI была положительной. Приведенный клинический случай иллюстрирует, возможно, нередкую ситуацию прекращения лечения ТОФА по причине достижения хорошего эффекта, что должно быть соответствующим образом зафиксировано в регистрах пациентов ПсА для устранения искажений понимания информации о выживаемости терапии антиревматическими препаратами, в т. ч. ТОФА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, преимуществами ТОФА являются эффективность в отношении ключевых проявлений ПсА, быстрое начало действия, эффективность при тяжелых формах кожного процесса [46], удобство приема (таблетированная форма) и простые условия хранения. При соблюдении известной осторожности при лечении пациентов старше 65 лет с АСССЗ в анамнезе и имеющимися факторами риска неблагоприятных кардиологических событий риск возникновения НЯ при лечении ТОФА сопоставим с другими препаратами «второй линии» для лечения ПсА. Полученные результаты подтверждают возможность использования ТОФА наравне с ГИБП в лечении больных с активным ПсА [20]. Terra incognita для ТОФА остается вопрос ключевых иммунологических факторов, которые позволили бы прогнозировать эффективность ТОФА и индукцию безлекарственной ремиссии при ПсА. С этой целью еще в апреле 2018 г. было запущено многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование III фазы, инициированное исследователем TOFA-PREDICT [47], и можно выразить надежду на то, что результаты этой работы помогут медицинскому сообществу сделать еще один шаг на пути персонализированного назначения терапии больным ПсА.

Поступила / Received 20.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 09.10.2023
Принята в печать / Accepted 13.10.2023

Список литературы / References

1. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2004;9(2):136–139. <https://doi.org/10.1046/j.1087-0024.2003.09102.x>.
2. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl 2):ii14–ii17. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.032482>.
3. Mahler R, Jackson C, Ijau H. The burden of psoriasis and barriers to satisfactory care: results from a Canadian patient survey. *J Cutan Med Surg.* 2009;13(6):283–293. <https://doi.org/10.2310/7750.2009.08083>.
4. Strober B, Karki C, Mason M, Guo N, Holmgren SH, Greenberg JD, Lebwohl M. Characterization of disease burden, comorbidities, and treatment use in a large, US-based cohort: Results from the Corrona Psoriasis Registry. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):323–332. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.10.012>.
5. Kaine J, Song X, Kim G, Hur P, Palmer JB. Higher Incidence Rates of Comorbidities in Patients with Psoriatic Arthritis Compared with the General Population Using U.S. Administrative Claims Data. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(1):122–132. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.17421>.
6. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лила АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(1):62–79. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-62-79>.
7. Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(1):62–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-62-79>.
8. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, Lee JL, Ghosh S, Alsop JW et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol.* 2011;186(7):4234–4243. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003668>.
9. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1537–1550. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615975>.
10. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1525–1536. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615977>.
11. Padda IS, Bhatt R, Parmar M. Tofacitinib. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572148/>.
12. van der Toft CJT, Verhoeve LM, van den Bermt BIF, den Broeder N, Ter Heine R, den Broeder AA. Pharmacokinetic boosting to enable a once-daily reduced dose of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis (the PRACTICAL study). *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X221142277. <https://doi.org/10.1177/1759720X221142277>.

12. Кубанов АА, Насонов ЕЛ, Бакулев АЛ, Знаменская ЛФ, Карамова АЭ, Коротаева ТВ и др. Псориаз артропатический. Псориапатический артрит: клинические рекомендации. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/562_2.
13. Чичасова НВ, Лила АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба в лечении ревматоидного артрита: итоги 10-летнего применения. *Медицинский совет*. 2022;16(21):139–145. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-139-145>.
14. Chichasova NV, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: results of 10 years of use. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(21):139–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-139-145>.
15. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лила АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть II). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):214–224. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-214-224>.
16. Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immunemediated inflammatory rheumatic diseases (PART II). *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):214–224. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-214-224>.
17. Leng X, Lin W, Liu S, Kanik K, Wang C, Wan W et al. Efficacy and safety of tofacitinib in Chinese patients with active psoriatic arthritis: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *RMD Open*. 2023;9(1):e002559. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002559>.
18. Yang Y, Kragstrup TW, McMaster C, Reid P, Singh N, Haysen SR et al. Managing Cardiovascular and Cancer Risk Associated with JAK Inhibitors. *Drug Saf*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01333-0>.
19. Eder L, Gladman DD, Mease P, Pollock RA, Luna R, Aydin SZ et al. Sex differences in the efficacy, safety and persistence of patients with psoriatic arthritis treated with tofacitinib: a post-hoc analysis of phase 3 trials and long-term extension. *RMD Open*. 2023;9(1):e002718. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002718>.
20. Coates LC, Bushmakina AG, Fitzgerald O, Gladman DD, Fallon L, Cappelleri JC et al. Relationships between psoriatic arthritis composite measures of disease activity with patient-reported outcomes in phase 3 studies of tofacitinib. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):94. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02474-2>.
21. Glinthorg B, Di Giuseppe D, Wallman JK, Nordström DC, Gudbjörnsson B, Hetland ML et al. Uptake and effectiveness of newer biological and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis: results from five Nordic biologics registries. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(6):820–828. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223650>.
22. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Глухова СИ, Василенко ЕА и др. Сравнительная эффективность тофацитиниба и адалимумаба у пациентов с псориапатическим артритом в реальной клинической практике. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориапатическим артритом. *Современная ревматология*. 2021;15(3):35–42. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-3-35-42>.
23. Loginova EYu, Korotaeva TV, Gubar EE, Korsakova YuL, Glukhova SI, Vasilenko EA et al. Comparative efficacy of tofacitinib and adalimumab in patients with psoriatic arthritis in real clinical practice. Data from the Russian nationwide register of patients with psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2021;15(3):35–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-3-35-42>.
24. Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10012):2489–2498. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00347-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00347-5).
25. Gladman DD, Coates LC, Wu J, Fallon L, Bacchi ED, Cappelleri JC et al. Time to response for clinical and patient-reported outcomes in patients with psoriatic arthritis treated with tofacitinib, adalimumab, or placebo. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):40. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02721-0>.
26. Merola JF, Shrom D, Eaton J, Dworkin C, Krebsbach C, Shah-Manek B, Birt J. Patient Perspective on the Burden of Skin and Joint Symptoms of Psoriatic Arthritis: Results of a Multi-National Patient Survey. *Rheumatol Ther*. 2019;6(1):33–45. <https://doi.org/10.1007/s40744-018-0135-1>.
27. Taylor PC, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Young P, Germino R, Merola JF, Yosipovitch G. Relationships of dermatologic symptoms and quality of life in patients with psoriatic arthritis: analysis of two tofacitinib phase III studies. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(5):2614–2620. <https://doi.org/10.1080/09546634.2022.2060924>.
28. Schneberger EE, Citera G, Nash P, Smolen JS, Mease PJ, Soriano ER et al. Comparison of disease activity index for psoriatic arthritis (DAPSA) and minimal disease activity (MDA) targets for patients with psoriatic arthritis: A post hoc analysis of data from phase 3 tofacitinib studies. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;58:152134. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.152134>.
29. Deodhar A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):1004–1013. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219601>.
30. Proft F, Torgutalp M, Muche B, Rios Rodriguez V, Verba M, Poddubnyy D. Efficacy of tofacitinib in reduction of inflammation detected on MRI in patients with Psoriatic Arthritis presenting with axial involvement (PASTOR): protocol of a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *BMJ Open*. 2021;11(11):e048647. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-048647>.
31. Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ, Глухова СИ, Коротаева ТВ. Влияние терапии тофацитинибом на динамику активного сакроилиита у больных псориапатическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):134–140. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-134-140>.
32. Gubar EE, Korsakova YuL, Loginova EYu, Smirnov AV, Glukhova SI, Korotaeva TV. Effect of tofacitinib treatment on active MRI sacroiliitis in psoriatic arthritis patients. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):134–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-134-140>.
33. Jubber A, Tahir H, Moorthy A. Clinical efficacy of JAK inhibitors on enthesitis in spondyloarthritis: A scoping literature review. *Musculoskeletal Care*. 2023. <https://doi.org/10.1002/msc.1802>.
34. Mease PJ, Orbai AM, Fitzgerald O, Bedaiwi M, Fleishaker DL, Mundayat R et al. Efficacy of tofacitinib on enthesitis in patients with active psoriatic arthritis: analysis of pooled data from two phase 3 studies. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):153. <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03108-5>.
35. Orbai AM, Mease PJ, Helliwell PS, Fitzgerald O, Fleishaker DL, Mundayat R, Young P. Effect of tofacitinib on dactylitis and patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis: post-hoc analysis of phase III studies. *BMC Rheumatol*. 2022;6(1):68. <https://doi.org/10.1186/s41927-022-00298-4>.
36. de Vlam K, Mease PJ, Bushmakina AG, Fleischmann R, Ogdie A, Azevedo VF et al. Identifying and Quantifying the Role of Inflammation in Pain Reduction for Patients With Psoriatic Arthritis Treated With Tofacitinib: A Mediation Analysis. *Rheumatol Ther*. 2022;9(5):1451–1464. <https://doi.org/10.1007/s40744-022-00482-5>.
37. Dougados M, Taylor PC, Bingham CO 3rd, Fallon L, Brault Y, Roychoudhury S et al. The effect of tofacitinib on residual pain in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2022;8(2):e002478. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002478>.
38. Harkins P, Burke E, Swales C, Silman A, Conway R. Are Janus kinase inhibitors safe and effective in treating the key clinical domains of psoriatic arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2023;26(1):31–42. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14447>.
39. Бадюкин ВВ. Псориапатический артрит (клиника, диагностика, лечение). *Научно-практическая ревматология*. 2006;44(25):65–77. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2006-1433>.
40. Badokina VV. Psoriatic arthritis (clinical, diagnostics, treatment). *Rheumatology Science and Practice*. 2006;44(25):65–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2006-1433>.
41. Xue H, Ci X, Luo M, Wu L, Du X, Li L, Lu X. Tofacitinib combined with leflunomide for treatment of psoriatic arthritis with IgA nephropathy: a case report with literature review. *Clin Rheumatol*. 2022;41(7):2225–2231. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06113-2>.
42. Грднева ГИ, Аронова ЕС, Белов БС. Удержание на терапии тофацитинибом пациентов с ревматоидным артритом (данные реальной клинической практики). *Современная ревматология*. 2022;16(6):32–37. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-32-37>.
43. Gridneva GI, Aronova ES, Belov BS. Retention on tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis (real clinical practice data). *Sovremennaya Revmatologiya*. 2022;16(6):32–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-32-37>.
44. Egeberg A, Rosenø NAL, Aagaard D, Lørup EH, Nielsen ML, Nyman L et al. Drug survival of biologics and novel immunomodulators for rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis – A nationwide cohort study from the DANBIO and DERMIBIO registries. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;53:151979. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.151979>.
45. Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, Bhatt DL, Giles JT, Ytterberg SR 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):119–129. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-222259>.
46. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):1060–1071. <https://doi.org/10.1002/art.39573>.
47. Merola JF, Lockshin B, Mody EA. Switching biologics in the treatment of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(1):29–37. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.02.001>.
48. Curtis JR, Yamaoka K, Chen YH, Bhatt DL, Gunay LM, Sugiyama N et al. Malignancy risk with tofacitinib versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(3):331–343. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-222543>.

43. Balanescu AR, Citera G, Pascual-Ramos V, Bhatt DL, Connell CA, Gold D et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(11):1491–1503. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-222405>.
44. Burmester GR, Coates LC, Cohen SB, Tanaka Y, Vranic I, Nagy E et al. Post-Marketing Safety Surveillance of Tofacitinib over 9 Years in Patients with Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2023;10(5):1255–1276. <https://doi.org/10.1007/s40744-023-00576-8>.
45. Kristensen LE, Strober B, Poddubnyy D, Leung YY, Jo H, Kwok K et al. et al. Association between baseline cardiovascular risk and incidence rates of major adverse cardiovascular events and malignancies in patients with psoriatic arthritis and psoriasis receiving tofacitinib. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2023;15:1759720X221149965. <https://doi.org/10.1177/1759720X221149965>.
46. Elmariam SB, Smith JS, Merola JF. JAK in the (Black) Box: A Dermatology Perspective on Systemic JAK Inhibitor Safety. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(4):427–431. <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00701-3>.
47. Kleinrensink NJ, Pertont FT, Pouw JN, Vincken NLA, Hartgring SAY, Jansen MP et al. TOFA-PREDICT study protocol: a stratification trial to determine key immunological factors predicting tofacitinib efficacy and drug-free remission in psoriatic arthritis (PsA). *BMJ Open*. 2022;12(10):e064338. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-064338>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.И. Гриднева, Е.С. Аронова
 Концепция и дизайн исследования – Г.И. Гриднева, Е.С. Аронова
 Написание текста – Г.И. Гриднева, Е.С. Аронова
 Сбор и обработка материала – Г.И. Гриднева, Е.С. Аронова
 Обзор литературы – Г.И. Гриднева, Е.С. Аронова
 Перевод на английский язык – Г.И. Гриднева
 Анализ материала – Г.И. Гриднева, Е.С. Аронова
 Редактирование – Г.И. Гриднева, Е.С. Аронова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Г.И. Гриднева, Е.С. Аронова

Contribution of authors:

Concept of the article – Galina I. Gridneva, Evgenia S. Aronova
 Study concept and design – Galina I. Gridneva, Evgenia S. Aronova
 Text development – Galina I. Gridneva, Evgenia S. Aronova
 Collection and processing of material – Galina I. Gridneva, Evgenia S. Aronova
 Literature review – Galina I. Gridneva, Evgenia S. Aronova
 Translation into English – Galina I. Gridneva
 Material analysis – Galina I. Gridneva, Evgenia S. Aronova
 Editing – Galina I. Gridneva, Evgenia S. Aronova
 Approval of the final version of the article – Galina I. Gridneva, Evgenia S. Aronova

Информация об авторах:

Гриднева Галина Игоревна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики отдела воспалительных заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; gigridneva@mail.ru
Аронова Евгения Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики отдела воспалительных заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; eugrozdz@mail.ru

Information about the authors:

Galina I. Gridneva, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccination of the Department of Inflammatory Diseases of the Joints, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; gigridneva@mail.ru
Evgenia S. Aronova Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccination of the Department of Inflammatory Diseases of the Joints, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; eugrozdz@mail.ru