

Применение тофацитиниба при псориатическом артрите (обзор литературы)

И.А. Шафиева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0475-8391>, ifabtdf@yandex.ru

С.В. Булгакова^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>, osteoporosis@gmail.com

Д.П. Курмаев², <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>, geriatry@mail.ru

Е.В. Тренева², <https://orcid.org/0000-0003-0097-7252>, geriatry@mail.ru

¹ Клиники Самарского государственного медицинского университета; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165б

² Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

³ Министерство здравоохранения Самарской области; 443010, Россия, Самара, ул. Ленинская, д. 73

Резюме

Введение. Псориатический артрит (ПсА) – хроническое системное иммуноопосредованное воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата, представляет собой сложную воспалительную артропатию с гетерогенным спектром проявлений. Стойкое воспаление может привести к разрушению суставов и инвалидизации, которые можно предотвратить при ранней диагностике и лечении. Несмотря на обширный терапевтический арсенал, контроль заболевания у значительной части пациентов является неоптимальным. Представляет интерес оценка эффективности ингибитора янус-киназы (JAK-киназа) тофацитиниба при лечении псoriasisа и ПсА.

Цель. Оценить возможности применения тофацитиниба при лечении псoriasisа и псориатического артрита.

Материалы и методы. Выполнен поиск литературы по данной тематике в базах электронных научных медицинских библиотек PubMed, PubMed Central, Scopus, eLibrary.Ru (до 29 февраля 2024 г.). Наша обзорная научная статья основана на ранее проведенных исследованиях и не содержит каких-либо исследований с участием животных или людей, проведенных кем-либо из авторов нашей статьи.

Результаты. Рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали высокую эффективность тофацитиниба при лечении ПсА. Тофацитиниб является современным эффективным лекарственным препаратом для лечения псoriasisа и ПсА с хорошим профилем эффективности и приемлемым профилем безопасности. Дальнейшие долгосрочные расширенные исследования и клинические данные помогут расширить роль тофацитиниба в лечении этих заболеваний.

Заключение. Литературные данные свидетельствуют о высокой эффективности тофацитиниба при лечении псoriasisа и псориатического артрита. Применение тофацитиниба является многообещающим в лечении пациентов с ПсА, особенно пациентов,отягощенных остаточными явлениями заболевания и болью.

Ключевые слова: ингибиторы янус-киназы, ингибиторы JAK, псориатический артрит, спондилоартрит, тофацитиниб, псoriasis

Для цитирования: Шафиева ИА, Булгакова СВ, Курмаев ДП, Тренева ЕВ. Применение тофацитиниба при псориатическом артрите (обзор литературы). *Медицинский совет.* 2024;18(12):114–122. <https://doi.org/10.21518/ms2024-230>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of tofacitinib in psoriatic arthritis (literature review)

Irina A. Shafieva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0475-8391>, ifabtdf@yandex.ru

Svetlana V. Bulgakova^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>, osteoporosis@gmail.com

Dmitriy P. Kurmaev², <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>, geriatry@mail.ru

Ekaterina V. Treneva², <https://orcid.org/0000-0003-0097-7252>, geriatry@mail.ru

¹ Clinics of the Samara State Medical University; 165b, Karl Marks St., Samara, 443079, Russia

² Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

³ Ministry of Health of the Samara Region; 73, Lenin St., Samara, 443010, Russia

Abstract

Introduction. Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic systemic immune-mediated inflammatory disease of the musculoskeletal system, and is a complex inflammatory arthropathy with a heterogeneous spectrum of manifestations. Persistent inflammation can lead to joint destruction and disability, which can be prevented with early diagnosis and treatment. Despite the extensive therapeutic arsenal, disease control in a significant proportion of patients is suboptimal. It is of interest to evaluate the effectiveness of the janus kinase inhibitor (JAK kinase) tofacitinib in the treatment of psoriasis and PsA.

Aim. Evaluate the possibilities of using tofacitinib in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis.

Materials and methods. We searched for literature on this topic in the databases of the electronic scientific medical libraries PubMed, PubMed Central, Scopus, eLibrary.Ru (until February 29, 2024). Our review scientific article is based on previously conducted research and does not contain any studies involving animals or humans conducted by any of the authors of our article.

Results. Randomized controlled trials have demonstrated the high efficacy of tofacitinib in the treatment of PsA. Tofacitinib is a modern effective drug for the treatment of psoriasis and PsA, with a good efficacy profile and an acceptable safety profile. Further long-term expanded research and clinical data will help expand the role of tofacitinib in the treatment of these diseases.

Conclusion. The literature data indicate the high efficacy of tofacitinib in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. The use of tofacitinib is promising in the treatment of patients with PsA, especially patients burdened with residual disease phenomena and pain.

Keywords: janus kinase inhibitors, JAK inhibitors, psoriatic arthritis, spondyloarthritis, tofacitinib, psoriasis

For citation: Shafieva IA, Bulgakova SV, Kurmaev DP, Treneva EV. Use of tofacitinib in psoriatic arthritis (literature review). *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(12):114–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-230>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – хроническое воспалительное заболевание кожи, поражающее до 3% населения во всем мире [1, 2]. Псориаз считается кожным фенотипом системного воспалительного заболевания, обозначаемого термином «псориазная болезнь» (ПсБ). ПсБ имеет несколько внекожных проявлений, таких как воспалительное поражение суставов, приводящее к псориазическому артриту (ПсА), и менее частые кишечные и глазные проявления [3]. Сообщалось об увеличении частоты сопутствующих заболеваний, таких как гипертония, сахарный диабет 2-го типа (СД2), дислипидемия, ожирение, метаболический синдром на фоне ПсБ [3–7]. ПсА – хроническое системное иммуноопосредованное воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата. ПсА может наблюдаться примерно у трети пациентов с псориазом, проявляясь дактилитом, энтезитом, поражением периферических и/или аксиальных суставов [8].

Разработаны и широко применяются в практике опросники для диагностики ПсА у пациентов с псориазом. Они представляют собой полезные инструменты для скрининга ПсА: Toronto Psoriatic Arthritis Screen II (ToPAS II), Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation (PASE), Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) и Early Arthritis for Psoriatic Patients (EARP) [9]. При верификации поражения суставов используются несколько комплексных показателей активности заболевания: комплексный индекс активности псориазического заболевания (Composite Psoriatic Disease Activity Index, CPDAI), влияние заболевания на ПсА (PsA Impact of Disease, PsAID), оценка активности заболевания псориазическим артритом (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score, PASDAS), индекс активности заболевания при псориазическом артрите (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis, DAPSA) [10].

Боль является одним из наиболее распространенных симптомов у пациентов с ПсА и негативно влияет на качество жизни пациентов [11]. Боль – это один из основных признаков воспаления (наряду с покраснением, отеком, жаром и потерей функции) [12]. При прогрессировании ПсА боль может возникать в результате структурного повреждения сустава, в т. ч. из-за развития вторичного остеоартрита [13]. Однако значительный процент пациентов, достигших низкой активности заболевания или ремиссии, продолжают сообщать об «остаточной боли» даже при отсутствии структурных повреждений суставов [14].

Наличие остаточной боли, несмотря на прекращение воспаления, предполагает присутствие дополнительных невоспалительных процессов, но лежащие в основе остаточной боли механизмы до конца не изучены [13].

F.R. Nieto et al. была выдвинута гипотеза, что центральная сенсibilизация, обусловленная микроглией (исследованная на модели грызунов), может играть определенную роль в возникновении боли [15].

Кроме того, в развитии болевого синдрома при ПсА оказывает влияние сопутствующая фибромиалгия [16]. Следует отметить, что потенциальное воздействие местного воспаления на периферические нервные окончания может способствовать гипералгезии в пораженных суставах [13].

Современные лекарственные препараты для лечения ПсА должны купировать воспаление, болевой синдром, в т. ч. остаточную боль, и улучшать качество жизни пациентов в целом. Изучение провоспалительных внутриклеточных путей JAK/STAT, участвующих в патогенезе псориаза, облегчило идентификацию и разработку новых терапевтических молекул, способных ингибировать/уменьшать сигнальные эффекты множества цитокинов и фактора роста на клетки-мишени.

Тофацитиниб представляет собой современный лекарственный препарат из группы ингибиторов JAK-киназ, который успешно применяется в лечении ПсА [17–19]. Тофацитиниб – это синтетическая малая молекула, которая является пероральным ингибитором янус-киназ. Этот препарат был одобрен для применения Американской ассоциацией по питанию и лекарственным препаратам (FDA) в апреле 2012 г. для лечения ревматоидного артрита (РА), ПсА, язвенного колита, ювенильного идиопатического артрита с полиартикулярным течением [20]. Тофацитиниб выпускается в форме таблеток в дозировках 5 и 10 мг и в лекарственной форме пролонгированного действия (XR) в дозе 11 мг для перорального приема взрослыми, а также в виде раствора для приема внутрь в дозе 1 мг/мл для детей в возрасте 2 лет и старше [20]. **Целью** работы будет являться оценка возможности применения тофацитиниба при лечении псориаза и псориазического артрита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполняли поиск литературы по данной тематике в базах электронных научных медицинских библиотек PubMed, PubMed Central, Scopus, eLibrary.Ru (до 29 февраля 2024 г.). Ключевые слова и термины MESH для поиска: Janus kinase inhibitors, JAK inhibitors, Psoriatic arthritis; Spondyloarthritis; Tofacitinib, psoriasis. После поиска были отобраны типы статей: метаанализы, обзоры литературы, клинические испытания, отчеты о клинических случаях из практики. Наша обзорная научная статья основана на ранее проведенных исследованиях и не содержит каких-либо исследований с участием животных или людей, проведенных кем-либо из авторов нашей статьи.

ПАТОГЕНЕЗ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

ПсБ имеет сложные и до сих пор окончательно не выясненные патофизиологические механизмы [3]. Отличительной чертой псориаза является длительное воспаление с вовлечением множества врожденных и адаптивных клеточных путей, которые приводят к неконтролируемой пролиферации и дисфункциональной дифференцировке кератиноцитов [21, 22].

Наиболее частым клиническим проявлением псориаза, составляющим 80–90% всех случаев, является бляшечный псориаз (обыкновенный псориаз), который характеризуется четко очерченными папуло-плоскоклеточными бляшками, поражающими чаще всего колени, локти, туловище, волосистую часть головы и ногти [23]. Псориазные поражения кожи часто сопровождаются зудом, болью, ощущением жжения, шелушением. При тяжелом течении кожные проявления псориаза могут оказывать значительное негативное влияние на качество жизни пациентов [9, 24, 25]. У пациентов с ПсА нарушение физических функций может привести к снижению трудоспособности, что усугубляет экономическое бремя заболевания [16].

На фоне ПсБ может происходить отягощение сопутствующей хронической неинфекционной патологии. Так, рядом авторов отмечены ассоциации ПсБ с метаболическим синдромом, СД2 и сердечно-сосудистой патологией [4, 5]. Еще в 2020 г., в разгар пандемии новой коронавирусной инфекции, С. Marasca et al. предположили взаимосвязь между перенесенным COVID-19 и хроническими иммуновоспалительными заболеваниями кожи [6]. В 2022 г. была опубликована работа А. Ruggiero et al. «The impact of COVID-19 infection on patients with psoriasis treated with biologics: an Italian experience», в которой подчеркивалась негативная роль новой коронавирусной инфекции в качестве триггера, запускающего каскад воспалительных реакций у пациентов с псориазом [23]. Связь между псориазом и сопутствующими заболеваниями считается долгосрочным следствием системного воспаления; следовательно, псориаз требует адекватного и своевременного лечения с целью контроля не только кожных, но и внекожных проявлений и системного воспаления [3].

Было обнаружено, что несколько цитокинов играют ключевую роль в развитии и поддержании воспалительных процессов, лежащих в основе псориазных поражений. В частности, считается, что ось IL-23/Th17 играет центральную роль [26]. W.H. Voehncke, M.P. Schön отмечено, что IL-23 стимулирует дифференцировку и пролиферацию клеток Th17, которые продуцируют высокие уровни IL-17 и IL-22, вызывая пролиферацию кератиноцитов и другие типичные признаки псориаза [1].

Однако псориаз нельзя считать заболеванием, ограниченным только поражениями кожи. Псориаз – это мультисистемное расстройство, при котором поражение кожи представляет собой наиболее клинически очевидную часть генерализованного воспалительного состояния. Современные научные данные показывают, что воспаление

при псориазе затрагивает организм на более глубоком уровне, чем кожа. При псориазе средней и тяжелой степени повышенные уровни провоспалительных маркеров и цитокинов, таких как TNF- α , IL-6, IL-17, IL-23, были обнаружены не только в кожных бляшках, но и в крови [2, 3, 10]. Цитокины действуют как стимуляторы развития кожных поражений, а также способствуют системному течению псориаза и, таким образом, связывают локальную иммунную дисрегуляцию с генерализованным воспалительным состоянием [1–3].

ПсА является наиболее распространенным сопутствующим заболеванием при псориазе, он развивается у 30% больных псориазом [8].

Важную роль в патогенезе ПсА играет семейство путей JAK/STAT. Оно состоит из четырех цитоплазматических тирозинкиназ (JAK1, JAK2, JAK3 и Tyk2) и семи сигнальных трансдукторов (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b и STAT6), регулирующих сигнальные эффекты множества цитокинов и факторов роста на клетки [22].

JAK представляют собой внутриклеточные киназы, которые опосредуют передачу сигналов ключевых цитокинов (например, IL-23 и интерферонов I типа), участвующих в патогенезе иммуноопосредованных заболеваний, включая бляшечный псориаз и ПсА. Дисфункции пути JAK/STAT приводят к пролиферации и регуляции важнейших патогенетических клеток, включая кератиноциты, лимфоциты Th17 и гамма-дельта-T-клетки [27]. JAK/STAT действуют как ключевые передатчики как провоспалительных, так и противовоспалительных сигналов при иммунорегуляции, а патогенные пути прямо и косвенно опосредуются JAK-зависимыми цитокинами [28]. Нарушение регуляции нескольких молекул, включая провоспалительные интерлейкины (IL), интерфероны (IFN), факторы роста и колониестимулирующие факторы (CSF), действует как лиганды рецепторов, связанных с интрацитоплазматическими JAK. Следовательно, JAK активируют белки STAT, которые транслоцируются в ядро, тем самым вызывая экспрессию синтеза ядерного фактора воспаления [29].

Многие исследователи подчеркивают, что пути JAK/STAT играют центральную роль в развитии и патогенезе воспалительных состояний, связанных с псориазом, а также при ПсА [29–32].

S. Singh et al. считают, что ключевую роль в патогенезе псориаза играет рецептор IL-23, который использует гетеродимер JAK2 и TYK2 для передачи сигнала [29].

Существует гормональное влияние на развитие заболевания. Эстрогены оказывают провоспалительное действие, поскольку они повышают уровень цитокинов, таких как TNF, IL-6 и IL-1. Напротив, тестостерон и прогестерон оказывают противовоспалительное действие, повышая уровень IL-4, IL-5 и IL-10. Кроме того, влияние уровня тестостерона действительно обратное коррелировало с активностью заболевания ПсА у мужчин, но эстрадиол не коррелировал с активностью заболевания [30].

А. Azuaga et al. полагают, что предрасполагающий генетический фон, инфекции, ожирение или биомеханические факторы действуют как триггеры и ускоряют начало заболевания. Цитокины взаимодействуют со своими

трансмембранными рецепторами, способствуя высвобождению еще большего количества цитокинов и привлекая эндотелиальные клетки, макрофаги, фибробласты, кератиноциты, дендритные клетки, эпителиальные клетки, хондроциты, остеокласты и остеобласт-зависимые клетки. Активация иммунной системы приводит к синовиту, энтезиту, эрозиям и поражениям суставного хряща и кожи [30].

Имеются данные о повышенной активации JAK1/STAT3/STAT1, которая может стимулировать воспалительный процесс в суставах, характеризующийся увеличением количества эффекторных клеток Th17 в синовиальной жидкости суставов у пациентов с активным ПсА [33].

Механическая нагрузка является важным фактором поддержания здоровья опорно-двигательного аппарата. Сухожилиям и связкам требуются физиологические уровни механической нагрузки для развития и поддержания структуры тканей. С другой стороны, патологические уровни нагрузки представляют собой биологический (механический) стресс, который вызывает опосредованный иммунной системой путь восстановления тканей в сухожилиях и связках. В настоящее время механический стресс также считается возможным пусковым механизмом для некоторых форм хронического воспалительного артрита, включая ПсА [30].

Энтезис – это анатомическое место, где сухожилия, связки и суставная капсула прикрепляются к кости, и оно подвергается биомеханической перегрузке, будучи восприимчивым к механическому стрессу (микротравме), который вызывает высвобождение цитокинов и факторов роста, приводящих к вторичному синовиту. Энтезит характеризует группу спондилоартритов, включая ПсА. Отмечено, что пациенты с псориазом с предшествующей травмой кости имели повышенный риск развития ПсА по сравнению с пациентами с псориазом без травмы [30].

В целом патогенез ПсА очень сложен, и его понимание все еще далеко от ясности из-за гетерогенности тканей и вовлеченных патогенных путей, несопоставимых клинических проявлений, переменного прогрессирования и различных реакций на лечение.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Терапия псориаза состоит из поэтапного подхода как местного, так и системного лечения: местная терапия в основном показана при легкой форме псориаза, системная терапия – при среднетяжелой и тяжелой формах. Местная терапия и фототерапия хотя и могут обеспечить эффективное облегчение локализованных кожных симптомов, но мало влияют на основные причины заболевания. Поэтому псориаз легкой степени обычно хорошо контролируется местной терапией, при формах средней и тяжелой степени требуется системное лечение [34]. Достижения в области патогенеза ПсА выявили несколько воспалительных путей, управляемых цитокинами, на которые были успешно нацелены специфические ингибиторы [30].

Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) доказали эффективность

и безопасность различных местных средств при псориазических поражениях кожи: синтетические противоревматические препараты, модифицирующие заболевание (synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, csDMARDs), биологические противоревматические препараты (biological disease-modifying anti-rheumatic drugs, bDMARDs), а также ингибитор фосфодиэстеразы-4 (phosphodiesterase-4, PDE-4) апремиласт, одобренный для лечения кожных и суставных проявлений псориаза [23, 35].

Рекомендации по лечению как Европейской лиги борьбы с ревматизмом (EULAR), так и Группы по исследованию и оценке псориаза и псориазического артрита (GRAPPA) рекомендуют использовать обычные синтетические противоревматические препараты, модифицирующие заболевание (csDMARDs), в качестве лечения первой линии, за которыми следует апремиласт, биологическая терапия или использование целевых синтетических DMARDs, таких как ингибиторы янус-киназы (JAK) [30].

Системные препараты включают циклоспорин, ацитретин, метотрексат и фумараты. Однако их применение часто ограничено противопоказаниями (например, сердечно-сосудистыми заболеваниями, печеночной или почечной недостаточностью и т. д.) и риском нежелательных явлений [34, 36]. Так, циклоспорин противопоказан пациентам с артериальной гипертензией и почечной недостаточностью, а также имеет ряд неблагоприятных лекарственных взаимодействий на фоне полипрагмазии; ацитретин является тератогеном и может вызывать ухудшение липидного профиля; метотрексат токсичен, может ухудшать гемопоэз и повышать активность печеночных трансаминаз [3].

Несмотря на широкий спектр доступных вариантов лечения псориазической болезни, существует несколько проблем с современными методами лечения. Во-первых, фототерапия псориаза требует нескольких процедур в неделю, что может быть неудобно для пациентов, и она не является широкодоступной. Во-вторых, пероральная системная терапия может быть связана с органной токсичностью и межлекарственными взаимодействиями. В-третьих, биологические препараты являются дорогостоящими, их эффективность со временем может снижаться, и некоторые пациенты предпочитают неинъекционные способы введения лекарств. Таким образом, существует потребность в новых методах лечения для пациентов с ПсА.

Новый класс препаратов, которые в настоящее время исследуются для лечения различных аутоиммунных заболеваний, включая псориаз и ПсА, известен как ингибиторы янус-киназы. Новые препараты обеспечивают ингибирование JAK, что может подавлять/уменьшать сигнальные эффекты множества цитокинов и фактора роста на клетки-мишени [30].

ИНГИБИТОРЫ JAK-КИНАЗ

За последние годы фармакологические стратегии лечения ПсБ значительно расширились [3, 16, 37]. Терапевтический арсенал для лечения ПсА, как и других аутоиммунных воспалительных состояний, претерпел смену парадигмы

с появлением биологических противоревматических препаратов, модифицирующих заболевание (bDMARDs). Ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО, TNF) были первыми лицензированными моноклональными антителами для лечения ПсА. Несмотря на относительное изобилие доступных одобренных терапевтических средств и относительно успешное применение ингибиторов ФНО, остается ряд сложностей в лечении ПсА. Из-за многогранного клинического спектра ПсА, до 40% пациентов не реагируют на современные методы лечения или испытывают лишь частичный ответ [16, 38].

Кроме того, bDMARDs должны вводиться либо внутривенно, либо подкожно, учитывая их большую молекулярную массу, что создает потенциальные проблемы с соблюдением требований и удобством лечения. Следовательно, существует потребность в альтернативном, эффективном и удобно вводимом средстве для лечения всех ключевых областей ПсА при сохранении переносимости и безопасности [16].

Среди достижений в лекарственной терапии особое место занимает создание препаратов нового класса – ингибиторов JAK-киназ, которые в 2022 г., по словам Е.Л. Насонова, отметили 10-летний юбилей применения в ревматологии [38]. Действительно, в терапевтический арсенал были добавлены ингибиторы янус-киназ, тофацитиниб и упадацитиниб для лечения ПсА и девкравацитиниб для лечения псориаза. Эти пероральные средства воздействуют непосредственно на воспалительные механизмы, лежащие в основе заболевания, как антагонисты внутриклеточного сигнального пути JAK и путем фосфорилирования STAT ингибируют транскрипцию провоспалительных цитокинов [38–40]. Естественная роль внутриклеточных янус-киназ заключается в фосфорилировании сигнальных преобразователей и активаторов транскрипционных ферментов (STATs), которые дополнительно влияют на экспрессию генов и кроветворение и функцию иммунных клеток [41]. Янус-киназы относятся к четырем подтипам тирозинкиназ (JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2) [41].

Тофацитиниб проявляет свой механизм действия путем ингибирования внутриклеточных цитоплазматических нерецепторных ферментов тирозинкиназы JAK, которые участвуют в адаптивных и врожденных иммунных реакциях в процессе иммуноопосредованных воспалительных заболеваний [41]. Тофацитиниб проявляет свои ингибирующие эффекты более избирательно в отношении ферментов JAK1 и JAK3, дополнительно ограничивая передачу внутриклеточного фактора роста и опосредованных цитокинами сигналов по пути JAK-STAT. Подобно другим ингибиторам JAK, тофацитиниб блокирует фосфорилирование и внутриклеточную активацию сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции, дополнительно уменьшая их воспалительные эффекты [41].

Рекомендуемая доза тофацитиниба при лечении ПсА составляет 5 мг два раза в день или препарата пролонгированного действия (XR) 11 мг один раз в день. Пациентам с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени или умеренной печеночной недостаточностью рекомендуется принимать 5 мг один раз в день [20, 42].

Как и другие ингибиторы JAK, тофацитиниб метаболизируется печеночной системой цитохрома P450 (CYP), главным образом ферментом CYP3A4, в печени (70%) и выводится почками (30%). Период полувыведения тофацитиниба составляет 3 ч, а период полувыведения тофацитиниба XR – 6 ч [20, 43].

Эффективность и безопасность тофацитиниба были подтверждены в 12-недельном исследовании пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени с варьированием доз препарата. Частота ответа PASI75 была значительно выше во всех группах тофацитиниба: 25,0% (2 мг; $p < 0,001$), 40,8% (5 мг; $p < 0,0001$) и 66,7% (15 мг; $p < 0,0001$) по сравнению с плацебо (2,0%) [44]. Таким образом, тофацитиниб показал свою высокую эффективность при лечении бляшечного псориаза.

Ингибиторы JAK привлекают все большее внимание ревматологов в связи с их возможным использованием при лечении спондилоартрита, в т. ч. псориазической этиологии [28]. Спондилоартриты включают группу хронических воспалительных заболеваний, включая ПсА и аксиальный спондилоартрит [28]. Синовиальную мембрану можно считать хорошей тканью-мишенью для лечебного эффекта ингибиторов JAK. Эти препараты способны уменьшать синовиальное воспаление и применяются в лечении ПсА. Взаимодействуя с внутриклеточным доменом рецепторов, связанных с JAK и STAT, тофацитиниб модулирует передачу сигнала, опосредованную различными цитокинами, такими как IL-6, IL-22, IL-23, гамма-интерферон и др. Предварительные данные свидетельствуют о влиянии тофацитиниба на фибробластоподобные синовиоциты пациентов с ПсА, снижая их проинвазивные и провоспалительные свойства [33].

Важное значение при терапии ПсА имеет купирование болевого синдрома. Доклинические данные нескольких исследований подчеркивают роль сигнального пути JAK/STAT в ноцицепции; например, данные, полученные на моделях нейропатической боли *in vivo*, показывают, что путь JAK/STAT3 может регулировать пролиферацию астроцитов позвоночника и поддержание нейропатической боли у грызунов [45].

M. Tsuda et al. в исследовании на модели животных (лабораторные крысы) наблюдали ядерную транслокацию STAT3 в астроцитах дорсального рога спинного мозга после повреждения нерва. Было обнаружено, что индуцированная повреждением пролиферация астроцитов требует активации сигнального пути JAK/STAT3. Авторы показали, что ингибирование JAK уменьшает количество пролиферирующих астроцитов дорсального рога и восстанавливает тактильную аллодинию (признак невропатической боли) [45].

Результаты этих экспериментальных исследований подтверждают важную роль сигнального пути JAK/STAT в ноцицепции. Данные об участии пути JAK/STAT в развитии ноципластической боли отсутствуют; однако, учитывая роль JAK/STAT и их зависимых и независимых цитокинов в центральной сенсibilизации, можно предположить положительное влияние ингибиторов JAK на центральную хроническую боль [15, 45]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы продемонстрировать эту гипотезу.

По мнению пациентов, именно быстрый и стойкий контроль боли является наиболее важным показателем эффективности противовоспалительной терапии, хотя механизмы противоболевого действия ингибиторов JAK полностью не изучены [38].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ряде исследований показано благоприятное влияние тофацитиниба на болевой синдром при анкилозирующем спондилоартрите. Так, результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с использованием тофацитиниба при анкилозирующем спондилите продемонстрировали быстрое и стойкое облегчение боли [46].

Тофацитиниб был оценен A. Deodhar et al. при анализе третьей фазы двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, включавшего 269 пациентов с анкилозирующим спондилоартритом и неадекватным ответом/непереносимостью НПВП. Уже на 16-й нед. в группе тофацитиниба наблюдался более высокий ответ по критериям Международного общества по спондилоартриту (Assessment in SpondyloArthritis International Society, ASAS20) по сравнению с группой плацебо (56,4% по сравнению с 29,4%; $p < 0,001$) [47].

При оценке влияния тофацитиниба на уменьшение болевого синдрома при спондилоартрите A. Ogdie et al. проанализировали результаты исследования, в котором приняли участие 3 330 пациентов с анкилозирующим спондилоартритом. Авторы сообщили об уменьшении боли в группе тофацитиниба по сравнению с плацебо к 12-й нед. В частности, изменение по сравнению с исходным уровнем показателя телесной боли опросника SF-36 значительно улучшилось у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с группой плацебо на 12-й нед. Кроме того, по опроснику качества жизни на фоне анкилозирующего спондилита (ASQoL) доля пациентов, ответивших «да» на 9-й («У меня невыносимая боль») или 14-й вопрос («Боль всегда присутствует»), уменьшилась по сравнению с исходным уровнем к 12-й нед. [8].

M. Dougados et al. провели апостериорный (post-hoc) анализ объединенных данных девяти рандомизированных контролируемых исследований для оценки влияния тофацитиниба на остаточную боль при лечении РА и ПсА у пациентов с купированным воспалением. В аналитическую работу были включены пациенты, которые получали ≥ 1 дозы тофацитиниба по 5 мг два раза в день, адалимумаб или плацебо с применением или без применения обычных синтетических противоревматических препаратов, модифицирующих заболевание. Медиана остаточной боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) на 3-м мес. терапии составила 17,0, 19,0 и 33,5 у пациентов с РА, получавших тофацитиниб, адалимумаб или плацебо, и 24,0, 21,0 и 27,0 у пациентов с ПсА соответственно. Авторы показали, что у пациентов как с РА, так и с ПсА с купированным воспалением, получавших тофацитиниб/адалимумаб, наблюдалось большее уменьшение остаточной боли по сравнению с плацебо на 3-м мес. лечения [13]. M. Dougados et al.

доказывают, что обезболивающий эффект тофацитиниба может быть использован для купирования остаточных болевых симптомов у пациентов с РА или ПсА [13].

Большой интерес представляют опубликованные в 2024 г. P.J. Mease et al. результаты обсервационного исследования по изучению эффективности тофацитиниба у пациентов с ПсА – регистр псориатического артрита/спондилоартрита CorEvitas. В это исследование были включены пациенты с ПсА, получавшие тофацитиниб в период с декабря 2017 г. по декабрь 2021 г. в качестве монотерапии или на фоне пероральных системных препаратов (метотрексат/лефлуномид/сульфасалазин/апремиласт). Из 222 пациентов с ПсА, которым назначили тофацитиниб, 60,8% получали монотерапию тофацитинибом. Средний возраст пациентов составил 56,3 года, 59,7% – женщины; длительность ПсА с момента постановки диагноза составляла 8,2 года, а 25,7% пациентов не получали bDMARD до начала исследования CorEvitas. При применении тофацитиниба наблюдалось улучшение показателей DAPSA, PASDAS, CPDAI, количества болезненных/опухших суставов, усталости пациента, боли. Через 6 ± 3 мес. у 25,0% пациентов, получавших тофацитиниб, было достигнуто уменьшение активности заболевания; у 7,8% – ремиссия, определенная по DAPSA [16].

Действительно, рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали эффективность тофацитиниба при ПсА. Необходимы дальнейшие исследования, оценивающие влияние тофацитиниба на ноницептивные типы боли, чтобы понять различные механизмы боли при ПсА и их значимость для прогнозирования реакции на лечение.

Интересно отметить, что в исследовании K. de Vlam et al. на фоне лечения ПсА тофацитинибом более быстрые сроки улучшения наблюдались у пациентов с более высокой исходной болью [48].

P. Nash et al. в 2020 г. опубликовали результаты OPAL Balance, открытого долгосрочного расширенного исследования безопасности и эффективности тофацитиниба у пациентов с активным ПсА. Пациенты в OPAL Balance принимали тофацитиниб по 5 мг два раза в день, но, если симптомы ПсА не улучшались через 1 мес., они могли принимать по 10 мг два раза в день. Впоследствии доза тофацитиниба могла быть снижена обратно до 5 мг/сут из соображений безопасности. Пациенты также могли дополнительно принимать другие лекарства: пероральные кортикостероиды (≤ 10 мг преднизолона в день или эквивалента) или нестероидные противовоспалительные препараты, или ингибиторы циклооксигеназы-2. Эффективность тофацитиниба у пациентов с ПсА сохранялась до 30-го мес. лечения. Таким образом, результаты OPAL Balance подтверждают долгосрочную безопасность и эффективность тофацитиниба у пациентов с активным ПсА в дозе 5 и 10 мг дважды в сутки [17].

В отечественном исследовании «Влияние терапии тофацитинибом на динамику активного сакроилеита у больных псориатическим артритом» (41 пациент), опубликованном Е. Губарь с соавт., была показана высокая эффективность тофацитиниба. Пациентам проводилась МРТ

крестцово-подвздошных суставов. Активный сакроилеит при МРТ диагностировался в режиме STIR при выявлении отека костного мозга (ОКМ) как минимум на двух последовательных срезах или при наличии 2 и более зон ОКМ на одном срезе. Всем больным, включенным в исследование, назначался тофацитиниб в таблетках по 5 мг два раза в сутки с возможным увеличением дозы после 12 нед. терапии до 10 мг два раза в сутки. В конце исследования, через 24 нед. после начала лечения, 35 больным повторно была проведена МРТ крестцово-подвздошных суставов. На фоне приема тофацитиниба отмечалось существенное снижение активности спондилита. Авторы доказали, что тофацитиниб оказывает значимое влияние на динамику активного сакроилеита у больных аксиальным псориатическим артритом и является эффективным препаратом для лечения пациентов с высокой активностью спондилита [49].

Таким образом, применение тофацитиниба является многообещающим в лечении пациентов с ПсА, особенно пациентов, отягощенных остаточными болевыми явлениями.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТОФАЦИТИНИБА

В рамках лекарственной терапии тофацитинибом следует отметить возможные побочные эффекты этого лекарственного препарата.

По данным R. Bissonnette et al., G. Schmieder et al., M. Megna et al., ингибиторы JAK-киназ достаточно безопасны, их побочные эффекты проявляются, как правило, назофарингитом и головной болью, без статистических различий в частоте нежелательных эффектов по сравнению с группами плацебо [3, 50, 51].

В исследовании, проведенном H. Bachelez et al., частота нежелательных явлений была одинаковой в группах тофацитиниба в дозе 5 мг, тофацитиниба в дозе 10 мг, этанерцепта и плацебо [52]. K. Papp et al. сообщают, что тофацитиниб продемонстрировал приемлемую безопасность. Иногда отмечались легкие и умеренные побочные явления: назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, головная боль и желудочно-кишечные симптомы (диарея, тошнота, рвота и запор) [53].

По данным I. Padda, R. Bhatt, M. Parmar, некоторые из зарегистрированных побочных эффектов тофацитиниба включают: инфекции верхних дыхательных путей (от 4 до 6%); назофарингит (от 4 до 14%); диарею (от 2 до 5%); гастроэнтерит (4%); тошноту (от 1 до 4%); головную боль (от 4 до 9%); повышение уровня холестерина (от 5 до 9%); повышение уровня креатинфосфокиназы в крови (от 3 до 7%); сыпь (от 3 до 6%); гипертонию (от 2 до 9%); анемию (4%); опоясывающий герпес (от 1 до 5%) [20].

Тофацитиниб в комбинации с умеренными или сильными ингибиторами СYP3A4 (кетоназол, флуконазол) и индукторами СYP3A4 (рифампицин) следует применять с осторожностью, поскольку могут наблюдаться нарушения фармакокинетики препарата, а также повышение или понижение концентрации препарата в плазме крови [54].

Терапия тофацитинибом у беременных женщин может вызвать риск для развивающегося плода. Женщинам,

которые кормят грудью и получают лечение тофацитинибом, рекомендуется не кормить грудью в течение 18–36 ч после приема последней дозы [20]. Требуется осторожность при применении тофацитиниба у пожилых пациентов в возрасте от 50 лет при наличии повышенного сердечно-сосудистого риска [3]. Тофацитиниб не рекомендуется применять в комбинации с сильными иммунодепрессантами (циклоспорин, азатиоприн, такролимус) или биологическими препаратами (инфликсимаб, этанерцепт, ритуксимаб, абатацепт, адалимумаб). Введение живых вакцин непосредственно перед приемом тофацитиниба или одновременно с ним не рекомендуется [20].

Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) и Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) опубликовали заявление, предупреждающее от использования всех ингибиторов JAK в качестве первого варианта у пациентов старше 65 лет, курильщиков и лиц с сердечно-сосудистыми факторами риска, тромбозными явлениями в анамнезе или наличием злокачественных новообразований в анамнезе [30].

Будущие исследования эффективности тофацитиниба должны оценивать не только клинические проявления ПсА, но и гистохимические. По мнению K. Winthrop et al., поскольку ПсА является сложным, системным и гетерогенным заболеванием, в которое вовлечено множество тканей и клинических областей, существует необходимость основывать диагностику, классификацию и ведение заболевания на иммунофенотипической основе клинических областей на тканевом уровне, а не только на клинических проявлениях [55].

T. Kuwert et al. рекомендуют применять современные методы позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для диагностики сложных случаев ПсА с целью т. н. молекулярной визуализации и точной диагностики псориатической патологии [56].

По мнению M. Durgöz et al., новые схемы клинических испытаний, основанных на молекулярной патологии, при ПсА могли бы улучшить результаты текущей таргетной терапии и приблизить лечение к тактике персонализированной медицины [30, 57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о высокой эффективности тофацитиниба при лечении псориаза и ПсА. Тофацитиниб (компания ООО «Аксель-Фарм») является современным эффективным лекарственным препаратом для лечения псориаза и ПсА с хорошим профилем эффективности и приемлемым профилем безопасности. Дальнейшие долгосрочные расширенные исследования и клинические данные помогут расширить роль тофацитиниба в лечении этих заболеваний. Применение тофацитиниба является многообещающим в лечении пациентов с ПсА, особенно пациентов, отягощенных остаточными явлениями заболевания и болью.



Поступила / Received 21.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 26.04.2024
Принята в печать / Accepted 15.05.2024

Список литературы / References

- Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983–994. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61909-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61909-7).
- Napolitano M, Caso F, Scarpa R, Megna M, Patri A, Balato N, Costa L. Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(8):1893–1901. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3295-9>.
- Megna M, Potestio L, Ruggiero A, Cacciapuoti S, Maione F, Tasso M et al. JAK Inhibitors in Psoriatic Disease. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:3129–3145. <https://doi.org/10.2147/CCID.S433367>.
- Caso F, Del Puente A, Oliviero F, Peluso R, Girolimetto N, Bottiglieri P et al. Metabolic syndrome in psoriatic arthritis: the interplay with cutaneous involvement. Evidences from literature and a recent cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(3):579–586. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3975-0>.
- Toussiro E, Gallais-Sérézal I, Aubin F. The cardiometabolic conditions of psoriatic disease. *Front Immunol*. 2022;13:970371. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.970371>.
- Marasca C, Ruggiero A, Annunziata MC, Fabbrocini G, Megna M. Face the COVID-19 emergency: measures applied in an Italian dermatologic clinic. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):e249. <https://doi.org/10.1111/jdv.16476>.
- Ruggiero A, Megna M, Fabbrocini G, Martora F. Video and telephone teledermatology consultations during COVID-19 in comparison: patient satisfaction, doubts and concerns. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(10):1863–1864. <https://doi.org/10.1111/ced.15286>.
- Ogdie A, Gelfand JM. Clinical risk factors for the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: a review of available evidence. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(10):64. <https://doi.org/10.1007/s11926-015-0540-1>.
- Mishra S, Kancharla H, Dogra S, Sharma A. Comparison of four validated psoriatic arthritis screening tools in diagnosing psoriatic arthritis in patients with psoriasis (COMPAQ Study). *Br J Dermatol*. 2017;176(3):765–770. <https://doi.org/10.1111/bjd.14929>.
- Tucker LJ, Coates LC, Helliwell PS. Assessing Disease Activity in Psoriatic Arthritis: a Literature Review. *Rheumatol Ther*. 2019;6(1):23–32. <https://doi.org/10.1007/s40744-018-0132-4>.
- Gossec L, de Wit M, Kiltz U, Braun J, Kalyoncu U, Scivo R et al. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the psoriatic arthritis impact of disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1012–1019. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205207>.
- Punchard NA, Whelan CJ, Adcock I. The Journal of inflammation. *J Inflamm*. 2004;1:1. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-1-1>.
- 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>.
- Kilic G, Kilic E, Nas K, Kamanli A, Tekeoglu İ. Residual symptoms and disease burden among patients with psoriatic arthritis: is a new disease activity index required? *Rheumatol Int*. 2019;39:73–81. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4201-3>.
- Nieto FR, Clark AK, Grist J, Hathway GJ, Chapman V, Malcangio M. Neuron-immune mechanisms contribute to pain in early stages of arthritis. *J Neuroinflammation*. 2016;13:96. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0556-0>.
- Mease PJ, Young P, Fallon L, Mundayat R, Dina O, Blachley T et al. Effectiveness of Tofacitinib in Patients Initiating Therapy for Psoriatic Arthritis: Results from the CorEvas Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *Rheumatol Ther*. 2024;11(2):313–329. <https://doi.org/10.1007/s40744-023-00631-4>.
- Nash P, Coates LC, Kivitz AJ, Mease PJ, Gladman DD, Covarrubias-Cobos JA et al. Safety and efficacy of tofacitinib in patients with active psoriatic arthritis: interim analysis of OPAL balance, an open-label, long-term extension study. *Rheumatol Ther*. 2020;7(3):553–580. <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00209-4>.
- Winthrop KL, Cohen SB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(5):301–304. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00767-7>.
- Burmester GR, Nash P, Sands BE, Papp K, Stockert L, Jones TV et al. Adverse events of special interest in clinical trials of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ulcerative colitis and psoriasis with 37 066 patient-years of tofacitinib exposure. *RMD Open*. 2021;7(2):e001595. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001595>.
- Padda IS, Bhatt R, Parmar M. Tofacitinib. 2023 Jul 3. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572148>.
- Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:66–73. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.008>.
- Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475. <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>.
- Ruggiero A, Martora F, Picone V, Potestio L, Camela E, Battista T et al. The impact of COVID-19 infection on patients with psoriasis treated with biologics: an Italian experience. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(12):2280–2282. <https://doi.org/10.1111/ced.15336>.
- Bhosle MJ, Kulkarni A, Feldman SR, Balkrishnan R. Quality of life in patients with psoriasis. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:35. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-4-35>.
- Potestio L, Camela E, Cacciapuoti S, Fornaro L, Ruggiero A, Martora F et al. Biologics for the management of erythrodermic psoriasis: an updated review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:2045–2059. <https://doi.org/10.2147/CCID.S407813>.
- Camela E, Potestio L, Fabbrocini G, Pallotta S, Megna M. The holistic approach to psoriasis patients with comorbidities: the role of investigational drugs. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023;32(6):537–552. <https://doi.org/10.1080/13543784.2023.2219387>.
- Zeng R, Spolski R, Casas E, Zhu W, Levy DE, Leonard WJ. The molecular basis of IL-21-mediated proliferation. *Blood*. 2007;109(10):4135–4142. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-054973>.
- Selmi C, Chimenti MS, Novelli L, Parikh BK, Morello F, de Vlam K, Ciccia F. Pain in axial spondyloarthritis: role of the JAK/STAT pathway. *Front Immunol*. 2024;15:1341981. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1341981>.
- Singh S, Pradhan D, Puri P, Ramesh V, Aggarwal S, Nayek A, Jain AK. Genomic alterations driving psoriasis pathogenesis. *Gene*. 2019;683:61–71. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.09.042>.
- Azuaga AB, Ramírez J, Cañete JD. Psoriatic arthritis: pathogenesis and targeted therapies. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4901. <https://doi.org/10.3390/ijms24054901>.
- Ishizaki M, Muromoto R, Akimoto T, Sekine Y, Kon S, Diwan M et al. Tyk2 is a therapeutic target for psoriasis-like skin inflammation. *Int Immunol*. 2014;26(5):257–267. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxt062>.
- Caso F, Costa L, Chimenti MS, Navarini L, Punzi L. Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Crit Rev Immunol*. 2019;39(5):361–377. <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.2020033243>.
- Fiocco U, Accordi B, Martini V, Oliviero F, Facco M, Cabrelle A et al. JAK/STAT/PKC δ molecular pathways in synovial fluid T lymphocytes reflect the in vivo T helper-17 expansion in psoriatic arthritis. *Immunol Res*. 2014;58(1):61–69. <https://doi.org/10.1007/s12026-013-8481-0>.
- Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):2461–2498. <https://doi.org/10.1111/jdv.16915>.
- Yang F, Lu C, Wang Y, Liu H, Leng X, Zeng X. Efficacy and safety of Janus kinase inhibitors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2023;42(6):1593–1605. <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06529-4>.
- Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(2):281–317. <https://doi.org/10.1111/jdv.16926>.
- Spinelli FR, Meylan F, O'Shea JJ, Gadina M. JAK inhibitors: Ten years after. *Eur J Immunol*. 2021;51(7):1615–1627. <https://doi.org/10.1002/eji.202048922>.
- Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8–16. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-8-16>.
- Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-8-16>.
- Caso F, Costa L, Triggianese P, Maione F, Bertolini N, Vastarella M et al. Recent developments for new investigational JAK inhibitors in psoriatic arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023;32(5):361–371. <https://doi.org/10.1080/13543784.2023.2207737>.
- Navarini L, Currado D, Costa L, Tasso M, Chimenti MS, Caso F. Experimental and investigational pharmacotherapy for psoriatic arthritis: drugs of the future. *J Exp Pharmacol*. 2020;12:487–502. <https://doi.org/10.2147/JEP.S265633>.
- Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, Lee JL, Ghosh S, Alsup 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>.
- Leung YY, Korotaeva T, Candia L, Pedersen SJ, Molano WB, Ruderman EM et al. Management of peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: an updated literature review informing the 2021 GRAPPA treatment recommendations. *J Rheumatol*. 2022;49(12):1. <https://doi.org/10.3899/jrheum.220315.C1>.
- Dowty ME, Lin J, Ryder TF, Wang W, Walker GS, Vaz A et al. The pharmacokinetics, metabolism, and clearance mechanisms of tofacitinib, a janus kinase inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2014;42(4):759–773. <https://doi.org/10.1124/dmd.113.054940>.
- Papp KA, Menter A, Strober B, Langley RG, Buonanno M, Wolk R et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a Phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol*. 2012;167(3):668–676. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11168.x>.

45. Tsuda M, Kohro Y, Yano T, Tsujikawa T, Kitano J, Tozaki-Saitoh H et al. JAK-STAT3 pathway regulates spinal astrocyte proliferation and neuropathic pain maintenance in rats. *Brain*. 2011;134(4):1127–1139. <https://doi.org/10.1093/brain/awr025>.
46. Navarro-Compán V, Wei JCC, Van den Bosch F, Magrey M, Wang L, Fleishaker D et al. Effect of tofacitinib on pain, fatigue, health-related quality of life and work productivity in patients with active ankylosing spondylitis: results from a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *RMD Open*. 2022;8(2):e002253. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002253>.
47. 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>.
48. de Vlam K, Ogdie A, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Fleischmann R, Taylor PC et al. Median time to pain improvement and the impact of baseline pain severity on pain response in patients with psoriatic arthritis treated with tofacitinib. *RMD Open*. 2021;7(2):e001609. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001609>.
49. Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ, Глухова СИ, Коротаева ТВ. Влияние терапии тофацитинибом на динамику активного сакроилиита у больных псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):134–140. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-134-140>.
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>.
50. Bissonnette R, Luchi M, Fidelus-Gort R, Jackson S, Zhang H, Flores R et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of the safety and efficacy of INCB039110, an oral janus kinase 1 inhibitor, in patients with stable, chronic plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(4):332–338. <https://doi.org/10.3109/09546634.2015.1115819>.
51. Schmieder GJ, Draeos ZD, Pariser DM, Banfield C, Cox L, Hodge M et al. Efficacy and safety of the Janus kinase 1 inhibitor PF-04965842 in patients with moderate-to-severe psoriasis: phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 2018;179(1):54–62. <https://doi.org/10.1111/bjd.16004>.
52. Bachelez H, van de Kerkhof PC, Strohal R, Kubanov A, Valenzuela F, Lee JH et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386(9993):552–561. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62113-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62113-9).
53. Papp KA, Krueger JG, Feldman SR, Langley RG, Thaci D, Torii H et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: long-term efficacy and safety results from 2 randomized phase-III studies and 1 open-label long-term extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):841–850. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.01.013>.
54. Walton A, Paik J, Quebe A, Kanno CL, Choong C, Anderson S et al. Frequency of Prescription Claims for Drugs that May Interact with Janus Kinase Inhibitors Among Patients with Rheumatoid Arthritis in the US. *Rheumatol Ther*. 2021;8(1):599–607. <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00275-8>.
55. Winthrop KL, Isaacs JD, Mease PJ, Boumpas DT, Baraliakos X, Gottenberg JE et al. Unmet need in rheumatology: reports from the Advances in Targeted Therapies meeting, 2022. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(5):594–598. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223528>.
56. Kuwert T, Schmidkonz C, Prante O, Schett G, Ramming A. FAPI PET Opens a New Window to Understanding Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *J Nucl Med*. 2022;63(8):1136–1137. <https://doi.org/10.2967/jnumed.122.263922>.
57. Duruöz MT, Gezer HH, Nas K, Kılıç E, Sargin B, Kasman SA et al. Gender-related differences in disease activity and clinical features in patients with peripheral psoriatic arthritis: A multi-center study. *Joint Bone Spine*. 2021;88(4):105177. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105177>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Булгакова, И.А. Шафиева

Написание текста – Д.П. Курмаев, С.В. Булгакова

Сбор и обработка материала – Д.П. Курмаев, Е.В. Тренева

Обзор литературы – Д.П. Курмаев, И.А. Шафиева, Е.В. Тренева

Анализ материала – И.А. Шафиева, С.В. Булгакова

Редактирование – С.В. Булгакова, И.А. Шафиева

Утверждение окончательного варианта статьи – И.А. Шафиева, С.В. Булгакова, Д.П. Курмаев, Е.В. Тренева

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana V. Bulgakova, Irina A. Shafieva

Text development – Dmitriy P. Kurmaev, Svetlana V. Bulgakova

Collection and processing of material – Dmitriy P. Kurmaev, Ekaterina V. Treneva

Literature review – Dmitriy P. Kurmaev, Irina A. Shafieva, Ekaterina V. Treneva

Material analysis – Irina A. Shafieva, Svetlana V. Bulgakova

Editing – Svetlana V. Bulgakova, Irina A. Shafieva

Approval of the final version of the article – Irina A. Shafieva, Svetlana V. Bulgakova, Dmitriy P. Kurmaev, Ekaterina V. Treneva

Информация об авторах:

Шафиева Ирина Алексеевна, к.м.н., врач-ревматолог высшей квалификационной категории, заведующая отделением эндокринологии и остеопороза, Клиники Самарского государственного медицинского университета; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165б; ifabtdf@yandex.ru

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; главный внештатный специалист по гериатрии, Министерство здравоохранения Самарской области; 443010, Россия, Самара, ул. Ленинская, д. 73; osteoporosis@gmail.com

Курмаев Дмитрий Петрович, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; geriatry@mail.ru

Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; geriatry@mail.ru

Information about the authors:

Irina A. Shafieva, Cand. Sci. (Med.), Rheumatologist of the Highest Qualification Category, Head of the Department of Endocrinology and Osteoporosis, Clinics of the Samara State Medical University; 165b, Karl Marks St., Samara, 443079, Russia; ifabtdf@yandex.ru

Svetlana V. Bulgakova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; Chief Freelance Specialist in Geriatrics, Ministry of Health of the Samara Region; 73, Lenin St., Samara, 443010, Russia; osteoporosis@gmail.com

Dmitriy P. Kurmaev, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; geriatry@mail.ru

Ekaterina V. Treneva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; geriatry@mail.ru