

Место таргетных синтетических препаратов в лечении ревматических заболеваний: фокус на тофацитиниб

Д.Е. Каратеев✉, ORCID: 0000-0002-2352-4080, e-mail: dekar@inbox.ru

Е.Л. Лучихина, ORCID: 0000-0002-6519-1106, e-mail: eleluch@yandex.ru

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Резюме

Лечение иммуновоспалительных ревматических заболеваний значительно продвинулось за последние десятилетия в связи с разработкой биологических препаратов, которые, однако, не лишены недостатков. К ним относится иммуногенность, парентеральный путь введения, потенциально недостаточная стабильность состава препарата. Большие надежды возлагаются на относительно новый класс таргетных синтетических иммуномодулирующих препаратов, в настоящее время в ревматологии представленный ингибиторами JAK-киназ (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб) и ингибитором фосфодиэстеразы-4 (апремиласт). Наиболее активно развивается группа ингибиторов JAK-киназ, влияющих на один из важнейших сигнальных путей иммунной системы. В это семейство входит 4 субтипа: JAK1, JAK2, JAK3 и тирозин-киназа 2 (TYK2). JAK-киназы селективно связаны с цитоплазматическими доменами различных цитокиновых рецепторов, активация которых включает внутриклеточный сигнальный путь JAK-STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Белки STAT отвечают за передачу сигнала более чем 50 цитокинов, гормонов и факторов роста, регулирующих ключевые процессы, такие как выживание, пролиферация и дифференцировка иммунных клеток. Наибольший опыт практического применения накоплен в отношении тофацитиниба. Этот препарат зарегистрирован в России по нескольким показаниям: ревматоидный артрит, псориатический артрит, псориаз, неспецифический язвенный колит. Исследования III фазы из серии ORAL при ревматоидном артрите и OPAL при псориатическом артрите продемонстрировали высокую эффективность тофацитиниба в различных клинических ситуациях. В рамках Российского стратегического исследования РЕМАРКА на фоне лечения тофацитинибом наблюдалась очень быстрая положительная динамика показателей активности, 68,8% больных достигли состояния низкой активности или ремиссии к 6-му месяцу наблюдения. Российское открытое многоцентровое наблюдательное исследование тофацитиниба у 101 больного ревматоидным артритом с недостаточной эффективностью базисных и биологических препаратов продемонстрировало достижение низкой активности или ремиссии у 60% больных, а также достоверное улучшение качества жизни при очень низкой частоте отмен из-за нежелательных явлений (менее 2%).

Ключевые слова: JAK-киназы, таргетные синтетические препараты, ревматоидный артрит, псориатический артрит

Для цитирования: Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Место таргетных синтетических препаратов в лечении ревматических заболеваний: фокус на тофацитиниб. *Медицинский совет.* 2020;(2):83–94. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-83-94.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of targeted synthetic drugs in the treatment of rheumatic diseases: focus on tofacitinib

Dmitry E. Karateev✉, ORCID: 0000-0002-2352-4080, e-mail: dekar@inbox.ru

Elena L. Luchikhina, ORCID: 0000-0002-6519-1106, e-mail: eleluch@yandex.ru

Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Schepkina St., 129110, Moscow, Russia

Abstract

The treatment of immuno-inflammatory rheumatic diseases has advanced significantly in recent decades due to development of biological medications, which, however, are not without some weak points. They include immunogenicity, parenteral administration, and potentially insufficient stability of the composition of the drug. Great hopes are related to a relatively new class of targeted synthetic immunomodulatory drugs, currently represented in rheumatology by JAK kinase inhibitors (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib) and phosphodiesterase 4 inhibitor (apremilast). The most actively developed group is JAK inhibitors that influence one of the most important signal pathway of immune system. This family includes 4 subtypes: JAK1, JAK2, JAK3 and tyrosine-kinase 2 (TYK2). JAK-kinases selectively aggregate with cytoplasmic domains of different cytokine receptors, activation of which includes intracellular signal pathway JAK-STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). STAT proteins are responsible for transduction of the signals from more than 50 cytokines, hormones and growth factors that regulate key processes of survival, proliferation and differentiation of immune cells. The greatest practical experience achieved on tofacitinib. This medication approved in Russia for several indications: rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, psoriasis, ulcerative colitis. Clinical trials of III phase of ORAL series in rheumatoid arthritis and OPAL series in psoriatic arthritis showed high efficacy of Tofacitinib in different clinical situations. In Russian strategic trial

REMARKA after treatment with Tofacitinib very fast improvement of the signs of activity was observed, 68,8% patients achieved low disease activity or remission at 6th month of follow-up. Russian open multi-center observational study of Tofacitinib in 101 patients with rheumatoid arthritis and insufficient efficacy of basic and biologic drugs showed achievement of low disease activity or remission in 60% patients, as well as significant improvement of quality of life with a very low frequency of withdrawals due to adverse events (less than 2%).

Keywords: JAK-kinases, targeted synthetic drugs, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis

For citation: Karateev D.E., Luchikhina E.L. The role of targeted synthetic drugs in the treatment of rheumatic diseases: focus on tofacitinib. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):83–94. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-83-94.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

ТАРГЕТНЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Лечение иммуновоспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (ПсА), псориаз, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) остается серьезной терапевтической задачей. Это связано как с характером самой патологии, для которой характерно упорное прогрессирующее течение, нередко сопровождающееся множественной лекарственной резистентностью, так и повышением требований к результатам терапии. Если еще 15–20 лет назад удовлетворительным исходом признавалось улучшение состояния, то сейчас практически для всех основных воспалительных ревматических заболеваний, по примеру РА [1], основной целью признается достижение клинической ремиссии или как минимум низкой активности болезни, а кроме того, доведение качества жизни и ее продолжительности до популяционного уровня, а также предотвращение структурных повреждений, минимизация коморбидных состояний [2, 3]. Эти позиции отражены в международных и отечественных клинических рекомендациях [2, 4, 5].

Необходимо помнить, что подходы к ведению больных меняются в первую очередь в связи с появлением новых терапевтических возможностей. Лечение иммуновоспалительных заболеваний значительно продвинулось за последние десятилетия именно в связи с разработкой биологических (генно-инженерных биологических) препаратов (ГИБП), нацеленных на провоспалительные цитокины и другие мишени, представляя собой частный случай таргетной терапии. Позиционирование ремиссии как основной цели лечения существенно повышает роль современных методов медикаментозной терапии. При многолетнем течении заболевания практически у каждого больного с активным воспалительным процессом при РА, ПсА и других состояниях при обострении может возникнуть потребность в назначении ГИБП, что остро ставит проблему их доступности [6].

К сожалению, биологические препараты не лишены недостатков (табл. 1). В реальной практике приходится сталкиваться с первичной и вторичной (обусловленной, в частности, иммуногенностью препаратов) недостаточной эффективностью, проблемами, связанными с парен-

теральным введением [6–11], имеется возможность изменения состава препарата при изменении условий производства [12–14] и др. Поэтому, несмотря на продолжающееся активно развиваться направление биологической терапии ревматических заболеваний, другие направления патогенетической терапии весьма востребованы.

Относительно недавно существенный прогресс в лечении РА и других иммуновоспалительных заболеваний был достигнут с помощью ингибиторов Янус-киназы (Jak), относящихся к классу таргетных синтетических препаратов.

Открытие многочисленных цитокинов, лежащих в основе патогенеза аллергических, воспалительных и аутоиммунных расстройств, послужило основой для разработки высокоэффективных терапевтических моноклональных антител и рекомбинантных белков – ГИБП, которые нацелены на ключевые провоспалительные цитокины или их рецепторы [15]. Таргетные синтетические препараты, также называемые «малыми

● **Таблица 1.** Проблемы, возникающие при применении генно-инженерных биологических препаратов в реальной практике [6–14]

● **Table 1.** Problems arising out of the use of genetically engineered biologic drugs in real practice [6–14]

	Проблемы
1	Особые требования в отношении хранения и транспортировки (холодильник)
2	Эффективность ГИБП в клинической практике ниже, чем в рандомизированных клинических исследованиях
3	Недостаточный эффект большинства ГИБП в монотерапии (в среднем не превышает эффективности метотрексата)*
4	Развитие вторичной неэффективности (вторичная резистентность, ускользание эффекта), развивающаяся, в частности, за счет иммуногенности – образования антител к препарату
5	Относительно высокая стоимость производства
6	Возможность нестабильности состава препарата при изменении условий производства (как следствие биосинтеза с применением живых культур клеток)
7	Парентеральный путь введения: возможность постинъекционных/постинфузионных реакций, неудобства для ряда пациентов
8	Дополнительные затраты на осуществление инфузий и инъекций

* За исключением ингибиторов биологических эффектов интерлейкина-6.

● **Таблица 2.** Механизмы действия и химическая структура таргетных синтетических препаратов, зарегистрированных в России для лечения ревматических заболеваний

● **Table 2.** Mechanisms of action and chemical structure of targeted synthetic drugs authorized to be marketed in Russia to treat rheumatic diseases

Механизм	Мишень	Название	Показания
Блокада Янус-киназ (JAK-STAT-сигнального пути)	JAK1, JAK3	Тофацитиниб (Яквинус)	Ревматоидный артрит, псориатический артрит, псориаз, ВЗК
	JAK1, JAK2	Барицитиниб (Олумиант)	Ревматоидный артрит
	JAK1	Упадацитиниб (Ранвэк)	Ревматоидный артрит
Сигнальный путь, связанный с синтезом циклического аденозинмонофосфата (цАМФ)	Фосфодиэстераза-4 (ФДЭ-4)	Апремиласт (Отесла)	Псориатический артрит, псориаз

молекулами», в отличие от ГИБП, целенаправленно воздействуют на внутриклеточные сигнальные пути, задействованные в осуществлении биологических эффектов провоспалительных цитокинов, а также влияющие на баланс про- и противовоспалительных медиаторов. В настоящее время в России при ревматических заболеваниях (РА, ПсА) зарегистрированы 4 препарата из класса «малых молекул» (таргетных синтетических противовоспалительных препаратов) – ингибиторы Jak-киназ тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб, а также ингибитор фосфодиэстеразы-4 апремиласт (табл. 2).

Ингибиторы Jak-киназ (часто в литературе называемые в английском произношении «джакинибами» – «Jakinibs») представляют собой синтетические пероральные базисные (модифицирующие болезнь) противоревматические препараты, обладающие схожей с биологическими препаратами эффективностью [16]. Первым «джакинибом», одобренным для лечения РА, был тофацитиниб, который продемонстрировал превосходство над метотрексатом и не уступал ингибиторам фактора некроза опухоли (и-ФНО). В последние годы представитель этой группы барицитиниб также продемонстрировал превосходство как над метотрексатом, так и над и-ФНО адалимумабом. Учитывая эти многообещающие результаты, ожидается, что ингибиторы Jak-киназ будут представлять собой лекарственные средства следующего поколения для лечения РА и других воспалительных заболеваний [17]. В последние годы было собрано большое количество доказательств, указывающих на потенциальную роль «джакинибов» при взаимодействии со специфическими элементами иммунной системы, следовательно, изменяя воспалительный ответ, блокада JAK-киназ предоставляет уникальную возможность блокировать биологические эффекты большинства ключевых провоспалительных цитокинов, обеспечивая глубокое воздействие на функционирование иммунной системы. Поскольку некоторые клинические данные указывают на то, что при особых обстоятельствах ингибиторы Jak-киназ могут превосходить биологические препараты при лечении РА, однако это предположение еще должно быть подтверждено в крупных клинических и обсервационных исследованиях [16].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ИММУНОПОСРЕДОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕРЕЗ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ JAK-STAT

Янус-киназы были открыты в начале 1990-х годов и названы сначала сокращенно JAK («Just Another Kinase» – «Просто Еще Одна Киназа»), а затем появился термин *Янус-киназы* в честь двуликого бога Януса (лат. Janus), римского бога дверей, различных проходов, который изображался всегда с двумя лицами [6]. Янус-киназы – белки-энзимы (молекулярная масса 120–130 кДа), ассоциированные с цитоплазматическим участком трансмембранных рецепторов цитокинов и ряда других биологически активных веществ. В семейство Янус-киназ входит 4 субтипа: JAK1, JAK2, JAK3 и тирозин-киназа2 (TYK2), при этом гены, кодирующие четыре JAK, локализируются на трех разных хромосомах [18]. Четыре Янус-киназы селективно связаны с цитоплазматическими доменами различных цитокиновых рецепторов, активация которых включает внутриклеточный сигнальный путь JAK-STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Белки STAT (представленные несколькими разновидностями) являются основными компонентами в экспрессии генов, зависящих от интерферона (ИФН), и отвечают за передачу сигнала более чем 50 цитокинов, гормонов и факторов роста, регулирующих ключевые клеточные процессы, такие как выживание, пролиферация и дифференцировка. Обычно белки STAT являются неактивными цитоплазматическими белками. Однако после активации рецепторов цитокинов, что хорошо иллюстрируется связыванием интерлейкина-6 (ИЛ-6) с комплексом IL-6R α /gp130, белки STAT при участии Янус-киназ фосфорилируются. Это способствует образованию димеров p-STAT22. Фактически, именно гомодимеры или гетеродимеры p-STAT обеспечивают первичный механизм для эффективных транслокаций белков STAT в ядро, где они активируют соответствующие участки ДНК и, таким образом, действуют как факторы транскрипции, стимулируя активацию клетки [19, 20].

Для осуществления своих биологических эффектов этот сигнальный путь «используют» такие провоспалительные цитокины, как ИФН, многие интерлейкины (в первую очередь ИЛ-6), колониестимулирующий фактор роста, а кроме того, такие факторы, как эритропоэтин, тромбopoэтин, гормон роста. Другие цитокины – ФНО,

интерлейкин-1, трансформирующий фактор роста β и макрофагальный колониестимулирующий фактор связываются с другими классами рецепторов и не используют сигнальный путь JAK-STAT [21–24].

Активация иммунных клеток с помощью Янус-киназ играет важнейшую роль при многих патологических процессах. Было показано, что аномальная активация передачи сигналов с помощью сигнального пути JAK-STAT является критической для индукции развития aberrантных гемопоэтических стволовых клеток, гематологических злокачественных новообразований, аутоиммунитета и некоторых синдромов иммунодефицита [25]. В связи с этим ингибиторы JAK-киназ изменяют активность Т-клеток, естественных клеток-киллеров и дендритных клеток, которые имеют непосредственное отношение к патогенезу и прогрессированию аутоиммунных нарушений [26]. Фармакологическое подавление активности Янус-киназ эффективно блокирует последующие события, связанные с активацией цитокинов I/II типа [27], что объясняет эффективность «джакинибов» при лечении множества иммуновоспалительных заболеваний, таких как РА, ПсА и ВЗК [28].

Как известно, ИФН- γ и интерлейкин-22 (ИЛ-22) глубоко вовлечены в патогенез псориаза, поскольку они усиливают экспрессию воспалительных генов и изменяют пролиферативные и дифференцирующие программы в кератиноцитах. ИФН- γ и ИЛ-22 активируют внутриклеточные сигнальные пути JAK1/JAK2-STAT1 и JAK1/TYK2-STAT3, которые aberrантно активируются при псориазе, что подчеркивается специфическими сигнатурами STAT1 и STAT3 при псориазических поражениях кожи. Чтобы ограничить вредные последствия чрезмерной стимуляции ИФН- γ и ИЛ-22, псориазические кератиноциты активируют супрессор передачи сигналов цитокинов SOCS1 и SOCS3, которые, в свою очередь, ослабляют передачу сигналов от молекул путем ингибирования JAK1 и JAK2. Таким образом, целенаправленное воздействие на Янус-киназы представляется разумной стратегией для лечения псориаза [29]. Кроме псориаза, многочисленные воспалительные дерматозы развиваются при непосредственном участии растворимых медиаторов воспаления, которые зависят от передачи сигналов JAK-STAT, и ингибирование этого пути с использованием ингибиторов JAK может быть полезной терапевтической стратегией для этих заболеваний. Все больше данных свидетельствуют о том, что ингибиторы JAK эффективны при atopическом дерматите, очаговой алопеции и витилиго [31].

Недавние исследования сигнального пути JAK-STAT выявили aberrантную передачу сигналов STAT при системной красной волчанке (СКВ). Исследования геномных ассоциаций предоставили доказательства того, что различия в гене STAT4 связаны с развитием СКВ у людей. STAT3 играет решающую роль в дифференцировке Th17-клеток, Т-хелперов и В-клеток. Белки STAT выступают критическим модулятором развития и функционирования Т-регуляторных клеток (Treg). STAT5 и STAT3 в человеческих Т-клетках при СКВ вовлечены в дисрегуляцию экспрессии интерлейкина-10. Поэтому ингибирование

STAT3 может представлять собой возможную будущую терапевтическую мишень при СКВ [30]. STAT3, играя ведущую роль в формировании и осуществлении биологических функций Treg-клеток (CD4(+)CD25(+)FOXP3(+)), непосредственно вовлечен в процессы иммунологической толерантности при пересадке органов [32].

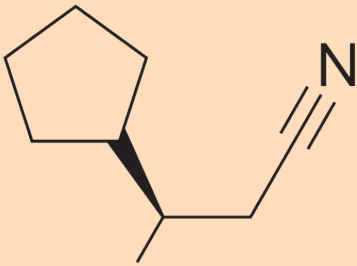
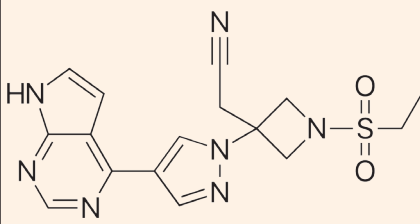
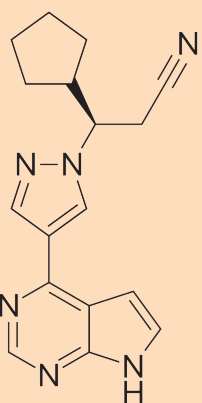
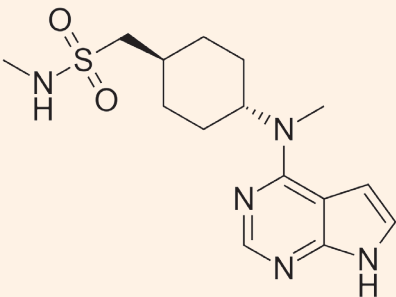
Отдельной темой является роль Jak-STAT сигнального пути при гематологических и онкологических заболеваниях. В частности, aberrантная активность STAT3 выявляется при разных опухолях, выполняя множество проонкогенных функций. STAT3 широко рассматривается как онкоген и является объектом интенсивных трансляционных исследований [33]. Недавние исследования показали, что STAT3 может функционировать через альтернативные неканонические пути как в нормальных клетках, так и во время развития и прогрессирования рака [34].

Таким образом, ингибиторы Янус-киназ – это бурно развивающийся новый класс лекарственных препаратов для лечения широкого спектра иммуопосредованных заболеваний. В Российской Федерации к настоящему времени в клиническую практику введены 4 препарата, с успехом применяющиеся в ревматологии, дерматологии, гастроэнтерологии, гематологии и даже ветеринарии (табл. 3). Необходимо отметить, что разные ингибиторы Янус-киназ могут обладать различной специфичностью в отношении разных изоформ фермента, в связи с чем они могут обладать значительными различиями в спектре своего воздействия на различные патологические процессы. Так, блокада Jak-1 и Jak-3 в большей степени влияет на биологические эффекты провоспалительных цитокинов, поэтому препараты с преимущественным влиянием на эти изоферменты обладают свойствами базисных противовоспалительных препаратов и применяются при иммуновоспалительных заболеваниях. Ингибирование Jak-2 уменьшает последствия гиперпродукции факторов роста (эритропоэтин, колониестимулирующие факторы и др.), в связи с чем препараты с такой специфичностью могут быть эффективны при гематологических заболеваниях, в т. ч. гемобластозах, при некоторых видах рака. Большое количество «джакинибов» в настоящее время находится на разных стадиях клинических испытаний (табл. 4), большинство из них апробируется при ревматических заболеваниях (РА) и гематологической патологии.

ТОФАЦИТИНИБ – ПЕРВЫЙ ИНГИБИТОР ЯНУС-КИНАЗ В РЕВМАТОЛОГИИ: ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Наибольший опыт применения в клинической практике среди всех ингибиторов Янус-киназ накоплен для препарата тофацитиниб. Тофацитиниб – пероральный обратимый конкурент АТФ-связывающего сайта JAK с преимущественным воздействием на изоферменты Jak-1 и Jak-3. В клиническую практику он был введен в 2012 г. в США, первоначально при ревматоидном артрите. В России Тофацитиниб зарегистрирован в 2013 г. (Яквинус®, Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия, рег. удостоверение ЛП-002026 от 16.03.2013) для лечения

● **Таблица 3.** Ингибиторы Янус-киназы, разрешенные к применению в России
 ● **Table 3.** Janus kinase inhibitors approved for use in Russia

Препарат	Формула	Селективность	Место и год регистрации	Показания
Тофацитиниб (Яквинус, Xeljanz)		JAK1, JAK3, TYK2	США, 2012 Россия, 2013 Евросоюз, 2017	Ревматоидный артрит. Бляшечный псориаз. Псориатический артрит. НЯК
Барицитиниб (Олумиант)		JAK1, JAK2	Евросоюз, США, 2017 Россия, 2018	Ревматоидный артрит
Руксолитиниб (Джакави)		JAK1, JAK2	США, 2011 Евросоюз, 2012 Россия, 2013	Миелофиброз. Истинная полицитемия
Оклатиниб (Апоквел) Ветеринарный препарат		JAK1	США, 2013 Россия, 2016	Атопический дерматит у собак

среднетяжелого и тяжелого активного РА у взрослых пациентов с неадекватным ответом на один или несколько синтетических базисных противовоспалительных препаратов (с-БПВП), включая метотрексат (МТ). Сейчас список показаний к Тофацитинибу существенно расширен и включает также бляшечный псориаз, ПСА, неспецифический язвенный колит¹ [35]. ТОФА назначается внутрь в дозе 5 мг 2 раза в день, с возможностью при недостаточном ответе повышения дозы до 10 мг 2 раза в день,

может назначаться как в сочетании с МТ, так и в монотерапии.

Тофацитиниб прошел тщательную апробацию при РА на этапе клинических испытаний [23]. Было проведено множество международных многоцентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ) III–IV фаз для оценки эффективности и безопасности терапии ТОФА при использовании препарата в разных клинических ситуациях, возникающих в практике ревматолога при лечении больных РА, при разных схемах лечения и режимах дозирования (табл. 5).

¹ Госреестр лекарственных средств. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.

- **Таблица 4.** Ингибиторы Янус-киназы в процессе клинических испытаний
- **Table 4.** Janus kinase inhibitors in the process of clinical trials

Название (код)	Мишень	Основные показания
Filgotinib (G-146034, GLPG-0634)	JAK1	РА, болезнь Крона
Cerdulatinib (PRT062070)	SYK/JAK	гемобласты
Gandotinib (LY-2784544)	JAK2	миелопролиферативные заболевания
Lestaurtinib (CEP-701)	JAK2	миелолейкоз
Momelotinib (GS-0387, CYT-387)	JAK1, JAK2	миелопролиферативные заболевания, метастатический рак поджелудочной железы
Pacritinib (SB1518)	JAK2	лимфомы, миелопролиферативные заболевания, миелодиспластический синдром
PF-04965842	JAK1	атопический дерматит, псориаз
Upadacitinib (ABT-494)	JAK1	РА
Peficitinib (ASP015K, JNJ-54781532)	JAK3	РА
Fedratinib (SAR302503)	JAK2	миелофиброз, полицитемия

Исследования ORAL SOLO [35] и ORAL START [36] показали эффективность применения тофацитиниба в монотерапии, при этом было доказано, что он превосходит МТ при первичном назначении обоих препаратов в отношении снижения воспалительной активности, улучшения функции и прогрессирования структурных изменений. В связи с этим в российских и международных клинических рекомендациях ингибиторы Янус-киназы, наряду с ингибиторами рецепторов к ИЛ-6, предлагаются как препараты первого выбора в случае необходимости монотерапии без метотрексата.

Исследования ORAL SCAN [39, 40] и ORAL SYNC [41] продемонстрировали эффективность тофацитиниба у больных РА в комбинации с МТ и другими синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), включая торможение рентгенологического прогрессирования. Протокол ORAL STEP [37] был посвящен применению тофацитиниба в комбинации с МТ у больных с безуспешным применением как минимум одного ГИБП из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (и-ФНО-α). Тофацитиниб был высокоэффективен в этой группе больных в отношении активности болезни и улучшения функции.

Наконец, в исследовании ORAL STANDARD [38] по применению тофацитиниба у больных с активным РА и

- **Таблица 5.** Основные исследования тофацитиниба 3-й фазы при ревматоидном артрите [36–42]
- **Table 5.** Landmark phase III trials of tofacitinib in rheumatoid arthritis [36–42]

Исследование	Популяция пациентов с РА	Число больных и длительность лечения	Препараты сравнения	Основные результаты
ORAL SOLO	Больные с недостаточным ответом или непереносимостью как минимум одного синтетического или биологического БПВП	610 больных РА с наличием факторов неблагоприятного прогноза [*] , 6 мес.	Тофацитиниб против плацебо (3 мес. с последующим переходом на активный препарат)	Тофацитиниб 10 и 20 мг/сут достоверно превышал плацебо по достижению критериев ответа ACR и улучшения функции по HAQ. После перехода с плацебо на тофацитиниб в группе плацебо аналогичная динамика
ORAL START	Больные с активным РА без опыта применения МТ	958 больных РА с наличием факторов неблагоприятного прогноза [*] , 24 мес.	Тофацитиниб 10–20 мг/сут против МТ 10–20 мг/нед	Тофацитиниб 10 и 20 мг/сут достоверно превосходил МТ в отношении ответа на лечение по критериям ACR и динамике индекса DAS28 (включая достижение ремиссии). Наблюдалось торможение рентгенологического прогрессирования в группе тофацитиниба по сравнению с МТ ($p < 0,0001$)
ORAL STEP	Больные с неэффективностью и/или непереносимостью как минимум одного и-ФНО-α	399 больных РА, 6 мес.	Тофацитиниб 10–20 мг/сут + МТ против МТ + плацебо (3 мес. с последующим переходом на активный препарат)	Тофацитиниб 10 и 20 мг/сут достоверно превышал МТ + плацебо по достижению ответа по ACR и улучшения функции по HAQ. После перехода с плацебо на тофацитиниб в группе плацебо аналогичная динамика
ORAL SCAN	Больные с активным РА и недостаточным ответом на МТ	797 больных РА, 24 мес.	Тофацитиниб 10–20 мг/сут + МТ против МТ + плацебо (3 мес. с последующим переходом на активный препарат)	Тофацитиниб 10 и 20 мг/сут достоверно превышал МТ по достижению ACR20 и ремиссии по DAS28. Рентгенологическое прогрессирование было менее выражено на тофацитинибе по сравнению с МТ
ORAL SYNC	Больные с активным РА и недостаточным ответом на БПВП	792 больных РА, 12 мес.	Тофацитиниб 10–20 мг/сут + БПВП против БПВП + плацебо	Тофацитиниб 10 и 20 мг/сут достоверно превышал БПВП по достижению критериев ответа ACR и улучшения функции по HAQ
ORAL STANDARD	Больные с активным РА и недостаточным ответом на МТ	717 больных РА, 12 мес.	Тофацитиниб 10–20 мг/сут + МТ против МТ + плацебо либо МТ + адалимумаб	Тофацитиниб 10 и 20 мг/сут достоверно превышал МТ по достижению критериев ответа ACR и улучшения функции по HAQ. Эффективность тофацитиниба была сопоставимой с эффективностью адалимумаба в комбинации с МТ

^{*} ≥ 3 рентгенологических эрозий в кистях и стопах либо положительные тесты на ревматоидный фактор или антицитруллиновые антитела, ≥ 6 болезненных и ≥ 6 припухших суставов, СОЭ > 28 мм/ч или СРБ > 7 мг/л.
 МТ – метотрексат, БПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты, и-ФНО-α – ингибитор фактора некроза опухоли альфа, ACR – Американская коллегия ревматологов, HAQ – анкета оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire).

● **Таблица 6.** Российские исследования тофацитиниба при РА [6, 47–50]
 ● **Table 6.** Russian studies of tofacitinib in RA [6, 47–50]

Исследование	Популяция больных и длительность лечения	Достижение низкой активности (DAS28-СОЭ \leq 3,2) к 6 мес. лечения	Достижение «функциональной ремиссии» (HAQ \leq 0,5) к 6 мес. лечения	Частота отмен препарата из-за нежелательных явлений	Дополнительные результаты
Российское исследование метотрексата и биологических препаратов при раннем активном артрите (РЕМАРКА)	41 больной активным РА с недостаточным ответом на подкожный МТ и ГИБП	68,8%	65,6%	7,3%	При сравнении с результатами терапии ГИБП выявлено, что степень снижения активности и частота достижения ремиссии при лечении тофацитинибом сопоставима с и-ФНО- α и достоверно выше, чем при лечении абатацептом
Российское открытое многоцентровое наблюдательное исследование тофацитиниба при РА	101 больной активным РА с недостаточным ответом на БПВП и ГИБП	60%	30,1%	1,98%	Тофацитиниб был эффективен в комбинации с МТ и в монотерапии, достоверно улучшал качество жизни
Регистр ОРЕЛ	212 больных активным РА с недостаточным ответом на БПВП и ГИБП	76,4%	НД	5,2%	-

МТ – метотрексат, БПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, DAS28-СОЭ – индекс активности болезни (Disease activity score) с оценкой 28 суставов и скорости оседания эритроцитов, HAQ – анкета оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire), и-ФНО- α – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа.

недостаточным ответом на МТ в одной из подгрупп препаратом сравнения был ГИБП из группы и-ФНО- α – адалимумаб, применявшийся по стандартной схеме (в комбинации с МТ). Тофацитиниб 10 и 20 мг в сутки был достоверно эффективнее, чем МТ, по влиянию на активность болезни и функцию и сопоставим по эффективности с адалимумабом.

Во всех вышеуказанных исследованиях, согласно метаанализу данных [42], суммарные риски развития серьезных нежелательных явлений на терапии тофацитиниба были не выше, чем в случае лечения ГИБП.

В нашей стране вопросы применения ингибиторов Янус-киназ в ревматологии сразу вызвали большой интерес [22, 43]. К настоящему времени имеется значительный отечественный опыт применения тофацитиниба при ревматоидном артрите (табл. 6), включающий наблюдательные исследования и данные Общероссийского регистра больных артритом [44–49].

В рамках Российского стратегического исследования «Российское исследование метотрексата и биологических препаратов при раннем активном артрите» (РЕМАРКА) [44], посвященного возможности применения международных рекомендаций «Лечение до достижения цели» («Treat to target» – T2T) [1] в реальной практике в нашей стране, тофацитиниб был включен в перечень лекарственных средств, применяемых в рамках исследования РЕМАРКА. Целью данного фрагмента исследования было: определить эффективность и безопасность терапии, проводимой с применением тофацитиниба в комбинации с МТ в реальной клинической практике. В исследовании [46] был включен 41 пациент с активным РА, несмотря на применение высоких доз подкожного МТ и ГИБП (у 12 больных). На фоне лечения ТОФА наблюдалась очень быстрая положительная динамика показателей активности РА, включая число болезненных и припухших

суставов, СОЭ и С-реактивный белок, а также индексы активности. 68,8% больных достигли состояния низкой активности или ремиссии начиная с 6 месяцев наблюдения, очень близкий результат (65,6%) был получен в отношении нормализации функциональной способности больных в повседневной жизни (достижение значений индекса HAQ \leq 0,5, что соответствует значениям в популяции без РА).

Поскольку исследование РЕМАРКА включало также возможность при недостаточной эффективности МТ переходить на комбинацию МТ с ГИБП, был проведен не прямой сравнительный анализ [49] результатов лечения больных РА, недостаточно отвечавших на МТ, в течение 12 месяцев комбинацией МТ + тофацитиниб (n = 41), комбинацией МТ + и-ФНО- α (n=88) и комбинацией МТ + абатацепт (n = 34). Во всех группах наблюдалось достоверное снижение активности РА, более выраженное в группах больных, получавших тофацитиниб и и-ФНО- α (адалимумаб или цертолизумаба пэгол). Ремиссия по строгим критериям (индекс SDAI < 3,3) была достигнута у 35,7% больных на тофацитинибе, у 28,4% – на и-ФНО- α и у 14,7% – на абатацепте. Не было выявлено достоверных различий между препаратами по переносимости.

Российское открытое многоцентровое наблюдательное исследование тофацитиниба при РА [47] у 101 больного с недостаточной эффективностью БПВП и ГИБП продемонстрировало достижение низкой активности или ремиссии у 60% больных, а также достоверное улучшение качества жизни [48] при очень низкой частоте отмен из-за нежелательных явлений (менее 2%). При этом часть больных получала препарат в монотерапии (без МТ). Эти результаты были подтверждены клинической практикой по данным Общероссийского регистра ОРЕЛ [6].

ТОФАЦИТИНИБ ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

Псориатический артрит (ПсА) занимает в ревматологической практике значительное место, сопоставимое с РА, по частоте и тяжести течения. ПсА является хроническим, системным иммуновоспалительным заболеванием с широким спектром клинических проявлений, включающих периферический артрит, энтезит, дактилит, спондилит, псориатическое поражение кожи и ногтей. Хотя традиционно для лечения ПсА, так же как при РА, используют БПВП (в первую очередь МТ), многие варианты ПсА требуют раннего подключения ГИБП [50]. В связи с этим использование ингибиторов Янус-киназ при ПсА представляется обоснованным и перспективным. Имеется значительный позитивный опыт применения тофацитиниба в дерматологической практике при псориазе [51, 52].

При ПсА опубликованы данные 2 РКИ (OPAL BROADEN и OPAL BEYOND), а также предварительные результаты открытого длительного исследования с акцентом на безопасность OPAL BALANCE [53, 54]. Основные характеристики и результаты исследований тофацитиниба при ПсА представлены в *табл. 7*.

OPAL BROADEN представляет собой РКИ III фазы клинических исследований, проводившихся в 126 центрах по всему миру, 422 больных ПсА, недостаточно отвечавших на синтетические БПВП [55]. Пациенты получали либо тофацитиниб в 2 стандартных дозах (5 и 10 мг 2 раза в день внутрь), либо плацебо, либо препарат сравнения – адалимумаб. 20%-ное улучшение по критериям Американской Коллегии Ревматологов (ACR) было достигнуто к 3 мес. у 50% на фоне лечения тофацитинибом в дозе 5 мг 2 раза в день и 61% на дозе 10 мг 2 раза в день, по сравнению с 33% в группе плацебо ($p < 0,05$) и 52% в группе адалимумаба. Наблюдалось достоверное улучшение функции по индексу HAQ в группах тофацитиниба и адалимумаба.

В РКИ OPAL BEYOND [56] было включено 395 больных активным ПсА, недостаточно ответивших на и-ФНО- α .

20%-ный ответ на терапию по критериям ACR был достигнут к 3 мес. у 50% на фоне лечения тофацитинибом в дозе 5 мг 2 р/день и 47% на дозе 10 мг 2 р/день, по сравнению с 24% в группе плацебо ($p < 0,001$ для обоих сравнений). Эффективность тофацитиниба не зависела от количества и-ФНО- α в анамнезе и наличия в анамнезе неудачного лечения ГИБП с иными механизмами действия. Наблюдалось достоверное улучшение функции по индексу HAQ.

Исследования OPAL BROADEN и OPAL BEYOND также продемонстрировали достоверное улучшение состояния больных по данным их анкетирования в отношении боли, ощущения усталости, качества жизни и других ключевых показателей субъективной оценки своего состояния пациентами [57, 58].

При совместном анализе данных исследований OPAL BROADEN и OPAL BEYOND было показано, что тофацитиниб достоверно эффективнее плацебо в отношении четырех основных проявлений ПсА – периферического артрита, псориаза, энтезита и дактилита [59], а также при применении разных систем оценки активности болезни [60].

Исследование открытой продленной фазы OPAL BALANCE, куда были включены 686 больных из РКИ OPAL BROADEN и OPAL BEYOND [61, 62] продолжительностью 36 мес., было акцентировано на аспектах безопасности и переносимости. За 3 года более $\frac{3}{4}$ первично включенных больных продолжили лечение, которое сохраняло свою эффективность на протяжении всего периода наблюдения. Частота серьезных нежелательных реакций составила 10,5%, частота отмен из-за нежелательных реакций – 7,6%. Новых сигналов в отношении безопасности выявлено не было.

Таким образом, высокую эффективность и достаточную безопасность тофацитиниба в отношении разных проявлений ПсА можно считать доказанной.

В заключение необходимо подчеркнуть, что, несомненно, позиционирование ингибиторов Янус-киназ в целом как класса лекарственных средств и тофацитиниба, в част-

● **Таблица 7.** Основные исследования тофацитиниба 3-й фазы при псориатическом артрите (ПсА) [36–42]

● **Table 7.** Landmark phase III trials of tofacitinib in psoriatic arthritis (PsA) [36–42]

Название препарата	Популяция больных и длительность лечения	Число больных и длительность лечения	Основные результаты
OPAL BROADEN	Больные ПсА, недостаточно отвечавшие на БПВП, с активным препаратом сравнения (адалимумаб)	422 больных, 12 мес. (3 мес. – двойная слепая фаза, далее все больные получали активный препарат)	Обе дозы тофацитиниба (10 и 20 мг/сут) и адалимумаб были эффективнее плацебо в отношении ответа на лечение, достоверное улучшение после перехода с плацебо на активный препарат через 3 месяца от начала лечения. Обе дозы тофацитиниба купировали артрит, энтезиты и дактилиты, задерживали рентгенологическое прогрессирование
OPAL BEYOND	Больные ПсА, недостаточно отвечавшие на и-ФНО- α	395 больных, 6 мес. (3 мес. – двойная слепая фаза, далее все больные получали активный препарат)	ТОФА был значительно эффективнее плацебо независимо от количества и-ФНО- α в анамнезе и наличия в анамнезе неудачного лечения ГИБП с иными механизмами действия
OPAL BALANCE	Открытое исследование с акцентом на безопасность	686 больных из исследований OPAL BROADEN и OPAL BEYOND, 3 года	В течение 36 месяцев 77,3% продолжили лечение, профиль безопасности тофацитиниба у пациентов с активным ПсА в целом был аналогичен таковому в основных исследованиях. Никаких новых сигналов безопасности обнаружено не было. Эффективность в отношении различных проявлений ПсА поддерживалась в течение периода наблюдения

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, и-ФНО- α – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа.

ности, пока еще находится в состоянии оценки и обсуждения, хотя в последних версиях клинических рекомендаций по лечению больных РА «джакинибы» стоят в одном ряду с ГИБП [2]. Принципиально ингибиторы Янус-киназ имеют потенциальные преимущества по сравнению с ГИБП [24]: уникальный механизм действия, который является более универсальным, чем действие ГИБП, что может позитивно сказываться на эффективности при разных состояниях и в определенной степени может предохранять от характерных для ГИБП парадоксальных реакций [63]; превосходство над метотрексатом в монотерапии, что, с одной стороны, позволяет применять тофацитиниб и другие препараты этой группы без метотрексата при необходимости, а с другой – делает JAK-ингибиторы потенциально препаратами первого ряда при ранних стадиях РА и ПСА; отсутствие иммуногенности (низкомолекулярные препараты) и потенциально – отсутствие феномена ускользания эффекта; удобство применения (прием внутрь, не требуют холодильника для хранения); стоимость производства ниже, чем для ГИБП, что создает возможности для повышения доступности современных видов терапии.

Еще сложнее определить пути дальнейшего развития ингибиторов Янус-киназ, поскольку этот класс лекарственных средств находится в начале своего развития. Пока создание новых препаратов идет по пути повышения селективности, который предполагает, с одной стороны, большую «таргетность» и предсказуемость эффекта, а с другой стороны, может ограничивать терапевтический спектр [64]. Сейчас группа ингибиторов Jak-киназ насчитывает уже несколько препаратов, зарегистрированных по разным показаниям для лечения иммуопосредованных заболеваний в разных областях медицины, включая применяемый в гематологии Руксолитиниб (Джакави) и зарегистрированный в ветеринарии Оклацитиниб (Апоквел). Одно можно сказать совершенно определенно: ингибиторы Янус-киназ в ревматологии – это всерьез и надолго, что хорошо иллюстрирует успех первого представителя этого класса – препарата тофацитиниб.



Поступила / Received 14.01.2020
 Поступила после рецензирования / Revised 30.01.2020
 Принята в печать / Accepted 03.02.2020

Список литературы

- Smolen J., Aletaha D., Bijlsma J.W.J., et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–637. doi: 10.1136/ard.2009.123919.
- Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960–977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
- Burmester G.R., Bijlsma J.W.J., Cutolo M., McInnes I.B. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases – past, present and future. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(7):443–448. doi: 10.1038/nrrheum.2017.95.
- Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е., Лукина Г.В., Жилиев Е.В., Амирджанова В.Н., Муравьев Ю.В., Чичасова Н.В. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(5):477–494. Режим доступа: https://rheumatolog.su/media/media/2018/08/20/npr_1_2014.pdf.
- Smolen J.S., Schöls M., Braun J. et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):3–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Мисиюк А.С. Российский и международный опыт применения ингибитора Янус-киназ при ревматоидном артрите. *Медицинский совет.* 2017;1(10):87–92. doi: 10.21518/2079-701X-2017-10-87-92.
- Pincus T., Yazici Y., van Vollenhoven R. Why are only 50% of courses of anti-tumor necrosis factor agents continued for only 2 years in some set-tings? Need for longterm observations in standard care to complement clinical trials. *J Rheumatol.* 2006;33(12):2372–2375. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17143975>.
- Boers M. Cost-effectiveness of biologics as first-line treatment of rheumatoid arthritis: Case closed? *Ann Intern Med.* 2009;151(9):668–669. doi: 10.1059/0003-4819-151-9-200911030-00013.
- Каратеев Д.Е. Факторы, определяющие длительный успех терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. *Современная ревматология.* 2015;9(3):54–60. doi: 10.14412/1996-7012-2015-3-54-60.
- Wolbink G.J., Aarden L.A., Dijkmans B.A. Dealing with immunogenicity of biologics: Assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(3):211–215. doi: 10.1097/bor.0b013e328329ed8b.
- Каратеев Д.Е. Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика. *Современная ревматология.* 2009;3(1):67–72. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosy-immunogennosti-biologicheskikh-preparatov-teoriya-i-praktika>.
- Kay J. Biosimilars: a regulatory perspective from America. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:112. doi: 10.1186/ar3310.
- Castañeda-Hernández G., Szekancz Z., Mysler E., Azevedo V.F., Guzman R., Gutierrez M., Rodriguez W., Karateev D. Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia, and India: innovators, biosimilars, and intended copies. *Joint Bone Spine.* 2014;81(6):471–477. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.03.019.
- Насонов Е.Л. Биоаналоги в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(6):628–640. doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640.
- Schwartz D.M., Kanno Y., Villarino A., Ward M., Gadina M., O'Shea J.J. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(12):843–862. doi: 10.1038/nrd.2017.201.
- Kotyla P.J. Are Janus Kinase Inhibitors Superior over Classic Biological Agents in RA Patients? *Biomed Res Int.* 2018;2018:7492904. doi: 10.1155/2018/7492904.
- Yamaoka K. Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Chem Biol.* 2016;32:29–33. doi: 10.1016/j.cbpa.2016.03.006.
- Ghoreschi K., Laurence A., O'Shea J. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunological Reviews.* 2009;228(1):273–287. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x.
- Darnell J.R., Jr. STATs and gene regulation. *Science.* 1997;277(5332):1630–1635. doi: 10.1126/science.277.5332.1630.
- Malemud C.J. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018;10(5–6):117–127. doi: 10.1177/1759720X18776224.
- O'Shea J.J., Holland S.M., Staudt L.M. JAKs and STATs in Immunity, Immunodeficiency, and Cancer. *The New England journal of medicine.* 2013;368(2):161–170. doi: 10.1056/NEJMr1202117.
- Насонов Е.Л., Denisov L.N., Stanislav M.I. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: ингибиторы малых молекул. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(2):66–75. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1276.
- Каратеев Д.Е. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназ тофацитиниб. *Современная ревматология.* 2014;8(1):39–44. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-39-44.
- Fleischmann R., Kremer J., Cush J., Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2012; 367:495–507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071.
- Meyer S.C., Levine R.L. Molecular pathways: molecular basis for sensitivity and resistance to JAK kinase inhibitors. *Clin Cancer Res.* 2014;20(8):2051–2059. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0279.
- McLornan D.P., Khan A.A., Harrison C.N. Immunological consequences of JAK inhibition: friend or foe? *Curr Hematol Malig Rep.* 2015;10(4):370–379. doi: 10.1007/s11899-015-0284-z.
- Schwartz D.M., Bonelli M., Gadina M., et al. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(1):25–36. doi: 10.1038/nrheum.2015.167.
- Kontzias A., Kotlyar A., Laurence A., et al. Jakinibs: a new class of kinase inhibitors in

- cancer and autoimmune diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12(4):464–470. doi: 10.1016/j.coph.2012.06.008.
29. Morelli M, Scarponi C, Mercurio L et al. Selective Immunomodulation of Inflammatory Pathways in Keratinocytes by the Janus Kinase (JAK) Inhibitor Tofacitinib: Implications for the Employment of JAK-Targeting Drugs in Psoriasis. *J Immunol Res.* 2018;2018:7897263. doi: 10.1155/2018/7897263.
 30. Goropevšek A, Holcar M, Avčin T. The Role of STAT Signaling Pathways in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;52(2):164–181. doi: 10.1007/s12016-016-8550-y.
 31. Damsky W, King B.A. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):736–744. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.005.
 32. Pallandre J.R., Brillard E., Créhanche G. et al. Role of STAT3 in CD4+CD25+FOXP3+ regulatory lymphocyte generation: implications in graft-versus-host disease and antitumor immunity. *J Immunol.* 2007;179(11):7593–7604. doi: 10.4049/jimmunol.179.11.7593.
 33. Avallé L., Camporeale A., Camperi A., Poli V. STAT3 in cancer: A double edged sword. *Cytokine.* 2017;98:42–50. doi: 10.1016/j.cyt.2017.03.018.
 34. Srivastava J., DiGiovanni J. Non-canonical Stat3 signaling in cancer. *Mol Carcinog.* 2016;55(12):1889–1898. doi: 10.1002/mc.22438.
 35. Fleischmann R., Kremer J., Cush J. et al; for the ORAL Solo Investigators. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367:495–507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071.
 36. Lee E.B., Fleischmann R., Hall S., Wilkinson B., Bradley J.D., et al; ORAL Start Investigators. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2377–2386. doi: 10.1056/NEJMoa1310476.
 37. Burmester G.R., Blanco R., Charles-Schoeman C., Wollenhaupt J., et al; ORAL Step investigators. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9865):451–460. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X.
 38. van Vollenhoven R.F., Fleischmann R., Cohen S., Lee E.B., Meijide J.A.G., Wagner S., et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *NEJM.* 2012;367(6):508–519. doi: 10.1056/NEJMoa1112072.
 39. van der Heijde D., Tanaka Y., Fleischmann R. et al; ORAL Scan Investigators. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):559–570. doi: 10.1002/art.37816.
 40. Fleischmann R., Mease P.J., Schwartzman S., Hwang L.-J., Soma K., Connell C.A., Takiya L., Bananis E. Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by background methotrexate dose group. *Clin Rheumatol.* 2017;36(1):15–24. doi: 10.1007/s10067-016-3436-1.
 41. Kremer J., Zhan-Guo Li, Hall S., et al. Tofacitinib in Combination With Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):253–261. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006.
 42. Strand V., Ahadieh S., French J. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:362. doi: 10.1186/s13075-015-0880-2.
 43. Каратеев Д.Е. Ингибиторы киназ при ревматоидном артрите: реальность и перспективы. *Медицинский Совет.* 2013;(12):90–96. doi: 10.21518/2079-701X-2013-12-90-96.
 44. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Муравьев Ю.В., Демидова Н.В., Grineva G.I., Новикова Д.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Смирнов А.В., Волков А.В., Avdeyeva A.S., Lopareva E.V., Олюнин Ю.А., Лукина Г.В., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(2):117–125. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637.
 45. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Сатыбалдыев А.М., Лучихина Е.Л., Лукина Г.В., Николенко М.В., и соавт. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(5):472–484. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484.
 46. Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Демидова Н.В., Мисиюк А.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Смирнов А.В., Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность терапии тофацинитом у больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: предварительные результаты открытого клинического исследования. *Современная ревматология.* 2016;10(2):17–23. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-17-23.
 47. Каратеев Д.Е., Абдулганиева Д.И., Бабаева А.Р., Баранов А.А., Евстигнеева Л.П., Иванова О.Н., Лукина Г.В., Лучихина Е.Л., Мазуров В.И., Мисиюк А.С., Семагина О.В., Сизиков А.Э., Сороцкая В.Н. Применение тофацинитоба для лечения больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования). *Современная ревматология.* 2016;10(3):52–61. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-52-61.
 48. Каратеев Д.Е., Абдулганиева Д.И., Бабаева А.Р., Баранов А.А., Евстигнеева Л.П., Иванова О.Н., Лукина Г.В., Лучихина Е.Л., Мазуров В.И., Мисиюк А.С., Семагина О.В., Сизиков А.Э., Сороцкая В.Н. Влияние тофацинитоба на показатели функции и качества жизни у больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования). *Современная ревматология.* 2017;11(1):12–18. doi: 10.14412/1996-7012-2017-1-12-18.
 49. Luchikhina L., Karateev D., Borisova M., Loukina G., Demidova N., Nasonov E. Comparative efficacy of tofacitinib and biologic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis with insufficient response to subcutaneous methotrexate in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(Suppl 2):A1403. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.7306.
 50. Coates L.C., Kavanaugh A., Mease P.J., Soriano E.R., 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. doi: 10.1002/art.39573.
 51. Kuo C.M., Tung T.H., Wang S.H., Chi C.C. Efficacy and safety of tofacitinib for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(3):355–362. doi: 10.1111/jdv.14695.
 52. Fleming P. Tofacitinib: a new oral Janus kinase inhibitor for psoriasis. *Br J Dermatol.* 2019;180(1):13–14. doi: 10.1111/bjd.17323.
 53. Wang T.S., Tsai T.F. Tofacitinib in psoriatic arthritis. *Immunotherapy.* 2017;9(14):1153–1163. doi: 10.2217/imt-2017-0087.
 54. Paik J., Deeks E.D. Tofacitinib: A Review in Psoriatic Arthritis. *Drugs.* 2019;79(6):655–663. doi: 10.1007/s40265-019-01091-3.
 55. Mease P., Hall S., Fitzgerald O., van der Heijde D., Merola J.F., Avila-Zapata F., et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2017;377:1537–1550. doi: 10.1056/NEJMoa1615975.
 56. Gladman D., Rigby W., Azevedo V.F., 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;377:1525–1536. doi: 10.1056/NEJMoa1615977.
 57. Strand V., de Vlam K., Covarrubias-Cobos J.A., Mease P.J. et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from OPAL Broaden-a phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. *RMD Open.* 2019;5(1):e000806. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000806.
 58. Strand V., de Vlam K., Covarrubias-Cobos J.A., Mease P.J. et al. Effect of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors in the phase III, randomised controlled trial: OPAL Beyond. *RMD Open.* 2019;5(1):e000808. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000808.
 59. Nash P., Coates L.C., Fleischmann R., Papp K.A. et al. Efficacy of Tofacitinib for the Treatment of Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies. *Rheumatol Ther.* 2018;5(2):567–582. doi: 10.1007/s40744-018-0131-5.
 60. Helliwell P., Coates L.C., FitzGerald O., Nash P. et al. Disease-specific composite measures for psoriatic arthritis are highly responsive to a Janus kinase inhibitor treatment that targets multiple domains of disease. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):242. doi: 10.1186/s13075-018-1739-0.
 61. Nash P., Coates L.C., Kivitz A.J., Mease P.J., et al. Safety and Efficacy of Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, up to 36 Months in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Data from the Second Interim Analysis of OPAL Balance, an Open-Label, Long-Term Extension Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(suppl 10). Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/safety-and-efficacy-of-tofacitinib-an-oral-janus-kinase-inhibitor-up-to-36-months-in-patients-with-active-psoriatic-arthritis-data-from-the-third-interim-analysis-of-opal-balance-an-open-label-lo/>.
 62. Nash P., Coates L., Kivitz A., et al. SAT0293 Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, up to 36 months in patients with active psoriatic arthritis: data from the third interim analysis of opal balance, an open-label, long-term extension study. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2018;77:1010–1011. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.3115.
 63. Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(1):8–16. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16.
 64. Virtanen A.T., Haikarainen T., Raivola J., Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs.* 2019;33(1):15–32. doi: 10.1007/s40259-019-00333-w.

References

- Smolen J., Aletaha D., Bijlsma J.W.J., et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–637. doi: 10.1136/ard.2009.125919.
- Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960–977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
- Burmester G.R., Bijlsma J.W.J., Cutolo M., McInnes I.B. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases – past, present and future. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(7):443–448. doi: 10.1038/nrrheum.2017.95.
- Nasonov E.L., Mazurov V.I., Karateev D.E., Lukina G.V., Zhilyaev E.V., Amirzhanova V.N., Muraviyov Y.V., Tchichasova N.V. Project: Recommendations On Treatment Of Rheumatoid Arthritis Developed By All-Russian Public Organization «Association Of Rheumatologists Of Russia» – 2014 (Part 1). *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):477–494. (In Russ.) Available at: https://rheumatolog.su/media/media/2018/08/20/npr_1_2014.pdf.
- Smolen J.S., Schöls M., Braun J. et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):3–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734.
- Karateev D.E., Luchikhina E.L., Misiyuk A.S. Russian And International Experience In The Application Of The Janus-Kinases Inhibitor In Rheumatoid arthritis. *Meditsinsky sovet = Medical Council.* 2017;10(8):87–92. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-10-87-92.
- Pincus T., Yazici Y., van Vollenhoven R. Why are only 50% of courses of anti-tumor necrosis factor agents continued for only 2 years in some set-tings? Need for longterm observations in standard care to complement clinical trials. *J Rheumatol.* 2006;33(12):2372–2375. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17143975>.
- Boers M. Cost-effectiveness of biologics as first-line treatment of rheumatoid arthritis: Case closed? *Ann Intern Med.* 2009;151(9):668–669. doi: 10.1059/0003-4819-151-9-200911030-00013.
- Karateev D.E. Factors determining long-term success of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(3):54–60. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2015-3-54-60.
- Wolbink G.J., Aarden L.A., Dijkmans B.A. Dealing with immunogenicity of biologics: Assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(3):211–215. doi: 10.1097/bor.0b013e328329ed8b.
- Karateev D.E. The problems of THE immunogenicity of biologics: theory and practice. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern rheumatology.* 2009;3(1):67–72. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosy-immunogenosti-biologicheskikh-preparatov-teoriya-i-praktika>.
- Kay J. Biosimilars: a regulatory perspective from America. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:112. doi: 10.1186/ar3310.
- Castañeda-Hernández G., Szekanez Z., Mysler E., Azevedo V.F., Guzman R., Gutierrez M., Rodriguez W., Karateev D. Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia, and India: innovators, biosimilars, and intended copies. *Joint Bone Spine.* 2014;81(6):471–477. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.03.019.
- Nasonov E.L. Biosimilars In Rheumatology. *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(6):628–640. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640.
- Schwartz D.M., Kanno Y., Villarino A., Ward M., Gadina M., O'Shea J.J. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(12):843–862. doi: 10.1038/nrd.2017.201.
- Kotyla P.J. Are Janus Kinase Inhibitors Superior over Classic Biologic Agents in RA Patients? *Biomed Res Int.* 2018;2018:7492904. doi: 10.1155/2018/7492904.
- Yamaoka K. Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Chem Biol.* 2016;32:29–33. doi: 10.1016/j.cbpa.2016.03.006.
- Ghoreschi K., Laurence A., O'Shea J. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunological Reviews.* 2009;228(1):273–287. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x.
- Darnell J.R., Jr. STATs and gene regulation. *Science.* 1997;277(5332):1630–1635. doi: 10.1126/science.277.5332.1630.
- Malemud C.J. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018;10(5–6):117–127. doi: 10.1177/1759720X18776224.
- O'Shea J.J., Holland S.M., Staudt L.M. JAKs and STATs in Immunity, Immunodeficiency, and Cancer. *The New England journal of medicine.* 2013;368(2):161–170. doi: 10.1056/NEJMr1202117.
- Nasonov E.L., Denisov L.N., Stanislav M.I. New aspects of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: small molecule inhibitors. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(2):66–75. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2012-1276.
- Karateev D.E. A new trend in pathogenetic treatment of rheumatoid arthritis: tofacitinib, the first inhibitor of Janus kinase. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014;8(1):39–44. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-39-44.
- Fleischmann R., Kremer J., Cush J., Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367:495–507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071.
- Meyer S.C., Levine R.L. Molecular pathways: molecular basis for sensitivity and resistance to JAK kinase inhibitors. *Clin Cancer Res.* 2014;20(8):2051–2059. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0279.
- McLornan D.P., Khan A.A., Harrison C.N. Immunological consequences of JAK inhibition: friend or foe? *Curr Hematol Malig Rep.* 2015;10(4):370–379. doi: 10.1007/s11899-015-0284-z.
- Schwartz D.M., Bonelli M., Gadina M., et al. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(1):25–36. doi: 10.1038/nrrheum.2015.167.
- Kontzias A., Kotlyar A., Laurence A., et al. Jakinibs: a new class of kinase inhibitors in cancer and autoimmune diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12(4):464–470. doi: 10.1016/j.coph.2012.06.008.
- Morelli M., Scarponi C., Mercurio L. et al. Selective Immunomodulation of Inflammatory Pathways in Keratinocytes by the Janus Kinase (JAK) Inhibitor Tofacitinib: Implications for the Employment of JAK-Targeting Drugs in Psoriasis. *J Immunol Res.* 2018;2018:7897263. doi: 10.1155/2018/7897263.
- Goropevšek A., Holcar M., Avčin T. The Role of STAT Signaling Pathways in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;52(2):164–181. doi: 10.1007/s12016-016-8550-y.
- Damsky W., King B.A. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):736–744. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.005.
- Pallandre J.R., Brillard E., Créhange G. et al. Role of STAT3 in CD4+CD25+FOXP3+ regulatory lymphocyte generation: implications in graft-versus-host disease and antitumor immunity. *J Immunol.* 2007;179(11):7593–7604. doi: 10.4049/jimmunol.179.11.7593.
- Avallé L., Camporeale A., Camperi A., Poli V. STAT3 in cancer: A double edged sword. *Cytokine.* 2017;98:42–50. doi: 10.1016/j.cyt.2017.03.018.
- Srivastava J., DiGiorgio J. Non-canonical Stat3 signaling in cancer. *Mol Carcinog.* 2016;55(12):1889–1898. doi: 10.1002/mc.22438.
- Fleischmann R., Kremer J., Cush J. et al; for the ORAL Solo Investigators. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367:495–507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071.
- Lee E.B., Fleischmann R., Hall S., Wilkinson B., Bradley J.D., et al; ORAL Start Investigators. Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2377–2386. doi: 10.1056/NEJMoa1310476.
- Burmester G.R., Blanco R., Charles-Schoeman C., Wollenhaupt J., et al; ORAL Step investigators.. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9865):451–460. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X.
- van Vollenhoven R.F., Fleischmann R., Cohen S., Lee E.B., Meijide J.A.G., Wagner S., et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *NEJM.* 2012;367(6):508–519. doi: 10.1056/NEJMoa112072.
- van der Heijde D., Tanaka Y., Fleischmann R. et al; ORAL Scan Investigators. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):559–570. doi: 10.1002/art.37816.
- Fleischmann R., Mease P.J., Schwartzman S., Hwang L.-J., Soma K., Connell C.A., Takiya L., Bananis E. Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by background methotrexate dose group. *Clin Rheumatol.* 2017;36(1):15–24. doi: 10.1007/s10067-016-3436-1.
- Kremer J., Zhan-Guo Li, Hall S., et al. Tofacitinib in Combination With Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):253–261. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006.
- Strand V., Ahadieh S., French J. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:362. doi: 10.1186/s13075-015-0880-2.
- Karateev D.E. Kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: reality and prospects. *Meditsinsky = Medical Council.* 2013;12(9):90–96. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2013-12-90-96.

44. Karateev D.E., Luchikhina E.L., Muravyev Y.V., Demidova N.V., Grineva G.I., Novikova D.S., Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Smirnov A.V., Volkov A.V., Avdeyeva A.S., Lopareva E.V., Olyunin Y.A., Lukina G.V., Popkova T.V., Nasonov E.L. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–125. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2013-637.
45. Nasonov E.L., Karateev D.E., Satybaldyev A.M., Luchikhina E.L., Lukina G.V., Nikolenko M.V., et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian Arthritis Registry data (Communication I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):472–484. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484.
46. Luchikhina E.L., Karateev D.E., Demidova N.V., Musiyuk A.S., Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Smirnov A.V., Nasonov E.L. Efficacy and safety of Tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis resistant to conventional therapy: Preliminary results of an open-label clinical trial. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):17–23. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-17-23.
47. Karateev D.E., Abdulganieva D.E., Babaeva A.R., Baranov A.A., Evstigneeva L.P., Ivanova O.N., Lukina G.V., Luchikhina E.L., Mazurov V.I., Misiyuk A.S., Semagina O.V., Sizikov A.E., Sorotskaya V.N. Use of tofacitinib in real clinical practice to treat patients with rheumatoid arthritis resistant to synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: Results of a multicenter observational study. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):52–61. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-52-61.
48. Karateev D.E., Abdulganieva D.E., Babaeva A.R., Baranov A.A., Evstigneeva L.P., Ivanova O.N., Lukina G.V., Luchikhina E.L., Mazurov V.I., Misiyuk A.S., Semagina O.V., Sizikov A.E., Sorotskaya V.N. The effect of tofacitinib on function and quality of life indicators in patients with rheumatoid arthritis resistant to synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs in real clinical practice: Results of a multicenter observational study. *Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):12–18. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2017-1-12-18.
49. Luchikhina L., Karateev D., Borisova M., Loukina G., Demidova N., Nasonov E. Comparative efficacy of tofacitinib and biologic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis with insufficient response to subcutaneous methotrexate in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl 2):A1403. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.7306.
50. Coates L.C., Kavanaugh A., Mease P.J., Soriano E.R., 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. doi: 10.1002/art.39575.
51. Kuo C.M., Tung T.H., Wang S.H., Chi C.C. Efficacy and safety of tofacitinib for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(3):355–362. doi: 10.1111/jdv.14695.
52. Fleming P. Tofacitinib: a new oral Janus kinase inhibitor for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2019;180(1):13–14. doi: 10.1111/bjd.17323.
53. Wang T.S., Tsai T.F. Tofacitinib in psoriatic arthritis. *Immunotherapy*. 2017;9(14):1153–1163. doi: 10.2217/imt-2017-0087.
54. Paik J., Deeks E.D. Tofacitinib: A Review in Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2019;79(6):655–663. doi: 10.1007/s40265-019-01091-3.
55. Mease P., Hall S., Fitzgerald O., van der Heijde D., Merola J.F., Avila-Zapata F., et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377:1537–1550. doi: 10.1056/NEJMoa1615975.
56. Gladman D., Rigby W., Azevedo V.F., 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;377:1525–1536. doi: 10.1056/NEJMoa1615977.
57. Strand V., de Vlam K., Covarrubias-Cobos J.A., Mease P.J., et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from OPAL Broaden-a phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. *RMD Open*. 2019;5(1):e000806. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000806.
58. Strand V., de Vlam K., Covarrubias-Cobos J.A., Mease P.J., et al. Effect of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors in the phase III, randomised controlled trial: OPAL Beyond. *RMD Open*. 2019;5(1):e000808. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000808.
59. Nash P., Coates L.C., Fleischmann R., Papp K.A., et al. Efficacy of Tofacitinib for the Treatment of Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies. *Rheumatol Ther*. 2018;5(2):567–582. doi: 10.1007/s40744-018-0131-5.
60. Helliwell P., Coates L.C., FitzGerald O., Nash P., et al. Disease-specific composite measures for psoriatic arthritis are highly responsive to a Janus kinase inhibitor treatment that targets multiple domains of disease. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):242. doi: 10.1186/s13075-018-1739-0.
61. Nash P., Coates L.C., Kivitz A.J., Mease P.J., et al. Safety and Efficacy of Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, up to 36 Months in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Data from the Second Interim Analysis of OPAL Balance, an Open-Label, Long-Term Extension Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(suppl 10). Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/safety-and-efficacy-of-tofacitinib-an-oral-janus-kinase-inhibitor-up-to-36-months-in-patients-with-active-psoriatic-arthritis-data-from-the-third-interim-analysis-of-opal-balance-an-open-label-lo/>.
62. Nash P., Coates L., Kivitz A., et al. SAT0293 Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, up to 36 months in patients with active psoriatic arthritis: data from the third interim analysis of opal balance, an open-label, long-term extension study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77:1010–1011. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.3115.
63. Nasonov E.L., Lila A.M. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8–16. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16.
64. Virtanen A.T., Haikarainen T., Raivola J., Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs*. 2019;33(1):15–32. doi: 10.1007/s40259-019-00333-w.

Информация об авторах:

Каратеев Дмитрий Евгеньевич, д.м.н., заведующий отделением ревматологии, профессор кафедры терапии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; e-mail: dekar@inbox.ru

Лучихина Елена Львовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения ревматологии, доцент кафедры терапии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; e-mail: eleluch@yandex.ru

Information about the authors:

Dmitriy E. Karateev, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Rheumatology, Professor of Chair for Therapy, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region “M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute”; 61/2, Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia; e-mail: dekar@inbox.ru

Elena L. Luchikhina, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Rheumatology, Associate Professor of Chair for Therapy, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region “M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute”; 61/2, Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia; e-mail: eleluch@yandex.ru