

# Эффективность и безопасность тофацитиниба у больных псориазическим артритом в реальной клинической практике

Логинава Е.Ю., Корсакова Ю.Л., Губарь Е.Е., Карпова П.Л., Коротаева Т.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

## Контакты:

Елена Юрьевна Логинава;  
eyloginova@mail.ru

## Contact:

Elena Loginova;  
eyloginova@mail.ru

Поступила 10.02.2020

**Цель исследования** — оценить клиническую эффективность и безопасность таргетного синтетического базисного противовоспалительного препарата (БПВП) тофацитиниба (ТОФА; Яквинус®) у больных активным псориазическим артритом (ПсА) через 12 и 24 нед после начала лечения. Определить место ТОФА в терапии больных ПсА.

**Материал и методы.** Обследован 41 больной (17 женщин и 24 мужчины) активным ПсА с недостаточным ответом на предшествующее лечение синтетическими БПВП, и/или таргетными синтетическими БПВП, и/или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). До начала терапии медиана DAPSA составила 44,2 [37,8; 55,3], DAS28 — 5,5 [4,7; 6,1]. ТОФА назначался в таблетках в дозировке 5 мг 2 раза в сутки в течение 24 нед с возможным увеличением дозы через 12 нед до 10 мг 2 раза в сутки. В начале исследования, через 12 и 24 нед оценивали активность заболевания и эффективность терапии ТОФА по индексам DAPSA, DAS28 и критериям минимальной активности болезни (МАБ): число болезненных суставов  $\leq 1$ , число припухших суставов  $\leq 1$ , PASI  $\leq 1$  или площадь поражения кожи псориазом (BSA)  $\leq 3\%$ , интенсивность боли  $\leq 15$  мм, оценка пациентом активности заболевания  $\leq 20$  мм, HAQ  $\leq 0,5$ , энтезиты  $\leq 1$ . Определяли число больных, достигших ремиссии (DAPSA  $\leq 4$ , DAS28  $< 2,6$ ), низкой активности (DAPSA 5–14,  $2,6 \leq$  DAS28  $< 3,2$ ) или МАБ (5 критериев из 7) на фоне терапии ТОФА за 24 нед наблюдения. Безопасность терапии оценивали с помощью анализа неблагоприятных реакций (НР), вызванных препаратом: изучались частота, тяжесть и время их возникновения.

**Результаты и обсуждение.** Через 24 нед после начала терапии ТОФА отмечено значимое снижение медиан всех индексов активности ПсА по сравнению с исходными до следующих значений: DAPSA — 11 [4,3; 17,3] и DAS28 — 2,6 [1,7; 3,4]. Медианы BASDAI и ASDAS также значимо снизились: с 6 [4,2; 7] и 3,8 [2,8; 4,4] до 1,4 [0,6; 3,2] и 1,5 [1; 2,1] соответственно. Медиана BSA значимо уменьшилась: с 3 [1; 5] до 0,5 [0,1; 2]. Через 24 нед после начала терапии ТОФА низкой активности заболевания/ремиссии по DAPSA и DAS28 достигли 38,5/23,1% и 17,9/53,9% больных соответственно. МАБ была достигнута у 15 (38,5%) пациентов. Полностью завершили курс терапии ТОФА 38 из 41 пациентов (92,7%). Два пациента выбыли из исследования в связи с неэффективностью терапии и один — из-за развития НР (диарея до 10 раз в сутки, головная боль, повышение артериального давления, слезотечение). К 24-й неделе о развитии НР сообщили 14 (34,2%) пациентов. Наиболее частыми были НР инфекционной природы, которые отмечались у 7 (17,1%) больных: острая респираторная вирусная инфекция (n=3), лихорадка (n=2) и фолликулит (n=2). Кроме того, у двух пациентов была диарея и у двух — головная боль.

**Заключение.** ТОФА является эффективным препаратом для лечения больных ПсА с умеренной и высокой воспалительной активностью, оказывает значимое влияние на все клинические проявления ПсА и имеет удовлетворительный профиль безопасности.

**Ключевые слова:** псориазический артрит; тофацитиниб; ингибитор JAK; ремиссия; минимальная активность болезни.

**Для ссылки:** Логинава ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Губарь ЕЕ и др. Эффективность и безопасность тофацитиниба у больных псориазическим артритом в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):268–275.

## EFFICACY AND SAFETY OF TOFACITINIB IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS IN REAL CLINICAL PRACTICE Loginova E.Yu., Korsakova Yu.L., Gubar E.E., Karpova P.L., Korotaeva T.V.

**Objective:** to evaluate the clinical efficacy and safety of the targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) tofacitinib (TOFA; Yakvinus®) in patients with active psoriatic arthritis (PsA) at 12 and 24 weeks after starting treatment. To define the place of TOFA in the therapy of PsA patients.

**Subjects and methods.** Examinations were made in 41 patients (17 men and 24 women) with active PsA and an insufficient response to previous treatment with synthetic DMARDs and/or biological agents (BA). Before starting therapy, the median disease activity for psoriatic arthritis (DAPSA) and disease activity score (DAS28) were 44.2 [37.8; 55.3] and 5.5 [4.7; 6.1], respectively. TOFA tablets were prescribed at a dose of 5 mg twice daily for 24 weeks with possible dose escalation to 10 mg twice daily after 12 weeks. At the beginning of the investigation, at 12 and 24 weeks, the investigators assessed disease activity and TOFA therapy efficiency of according to DAPSA, DAS28 and minimal disease activity (MDA) criteria: tender joint count  $\leq 1$ , swollen joint count  $\leq 1$ , a psoriasis area severity index (PASI)  $\leq 1$  or body surface area (BSA)  $\leq 3\%$ , pain intensity  $\leq 15$  mm, patient global assessment  $\leq 20$  mm, Health Assessment Questionnaire (HAQ)  $\leq 0.5$ , and enthesitis  $\leq 1$ . They also determined the number of patients who had achieved remission (DAPSA  $\leq 4$ , DAS28 score  $< 2.6$ ), low disease activity (DAPSA 5–14,  $\leq 2.6$ , DAS28  $< 3.2$ ) or MDA (5 out of the 7 criteria) during TOFA therapy at 24-week follow-up. The safety of therapy was evaluated by analyzing the drug-induced adverse events (AE): the frequency, severity and time of their occurrence were studied.

**Results and discussion.** At 24 weeks after initiation of TOFA therapy, there was a significant decrease of median DAPSA and DAS28 values as compared to baseline, to 11 [4.3; 17.3] and 2.6 [1.7; 3.4] respectively. The median Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) also significantly decreased from 6 [4.2; 7] and 3.8 [2.8; 4.4] to 1.4 [0.6; 3.2] and 1.5 [1; 2.1] respectively.

The median BSA was significantly reduced from 3 [1; 5] to 0.5 [0.1; 2]. At 24 weeks after initiation of TOFA therapy, DAPSA and DAS28 low disease activity/remission were achieved by 38.5/23.1% and 17.9/53.9% of patients, respectively. Fifteen (38.5%) patients achieved MDA. 38 (92.7%) of the 41 patients completed a full TOFA therapy cycle. Two patients dropped out of the investigation due to ineffective therapy and one due to AE (diarrhea occurring up to 10 times daily, headache, elevated blood pressure, and lacrimation). At 24 weeks, 14 (34.2%) patients reported to have AE. The most common AE noted in 7 (17.1%) patients were infections: acute respiratory viral infection (n=3), fever (n=2), and folliculitis (n=2). In addition, two patients had diarrhea and two had headache.

**Conclusion.** TOFA is an effective drug for the treatment of PsA patients with moderate or high inflammatory activity, has a significant effect on all clinical manifestations of PsA and has a satisfactory safety profile.

**Keywords:** psoriatic arthritis; tofacitinib; JAK inhibitor; remission; minimal disease activity.

**For reference:** Loginova EYu, Korsakova YuL, Gubar EE, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with psoriatic arthritis in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(3):268-275 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2020-268-275

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое системное иммуновоспалительное заболевание с множественными проявлениями, включающими периферический артрит, энтезит, дактилит, спондилит, псориатическое поражение кожи и ногтей [1, 2]. ПсА является второй по распространенности формой воспалительных артритов после ревматоидного артрита (РА), относится к гетерогенным заболеваниям, приводящим к инвалидности и снижению качества жизни за счет повреждения опорно-двигательного аппарата и поражения кожи, сопряжен с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и другой коморбидной патологии [3, 4], в тяжелых случаях может стать причиной преждевременной смерти. Число исследований, посвященных разработке новых вариантов его лечения, постоянно растет [5].

В настоящее время перспективным методом лечения ПсА является использование таргетных синтетических (тс) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) – ингибиторов семейства Янус-киназа (JAK). Представителем этого класса малых молекул является тофациитиниб (ТОФА) – низкомолекулярный химически синтезированный препарат, ингибирующий внутриклеточные «сигнальные» молекулы JAK1 и JAK3, в меньшей степени – JAK2, который широко применяется в клинической практике для лечения РА [6]. В серии рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований (РПКИ) под общим названием ORAL (Oral Rheumatoid Arthritis trial) была показана эффективность ТОФА как в виде монотерапии [7], так и в комбинации с метотрексатом (МТ) [8] для лечения пациентов со средней и высокой активностью РА и недостаточным ответом на терапию ингибитором фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ) адалимумабом (АДА) [9]. В некоторых случаях ТОФА позволяет преодолеть резистентность к одному или нескольким генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП) [6, 10], включая иФНО $\alpha$ , моноклональные антитела (мАТ) к рецепторам интерлейкина 6 (ИЛ6) тоцилизумаб и блокатор ко-стимуляции Т-клеток абатацепт, замедляет прогрессирование деструкции суставов [10]. ТОФА – первый ингибитор JAK, включенный в международные [11] и российские [12] клинические рекомендации по лечению РА, который следует назначать при недостаточной эффективности БПВП, в первую очередь МТ [6].

В дальнейшем аналогичные РПКИ фазы III были проведены среди больных ПсА: OPAL (Oral Psoriatic Arthritis trial) Broaden [13] и OPAL Beyond [14]. Полученные результаты свидетельствовали об эффективности ТОФА у пациентов с ПсА, резистентных к БПВП (OPAL Broaden) и к иФНО $\alpha$  (OPAL Beyond), в отношении всех ос-

новных клинических проявлений ПсА – псориаза, артрита, дактилита, энтезита и спондилита, со значимым улучшением качества жизни пациентов [15]. Было показано, что по влиянию на основные клинические проявления ПсА ТОФА сопоставим с иФНО $\alpha$  АДА [13] и, так же как иФНО $\alpha$ , ингибиторы ИЛ12/23, ИЛ17, обладает способностью существенно замедлять прогрессирование структурных изменений при ПсА [14, 16].

Ранее была продемонстрирована эффективность ТОФА при псориазе в двух многоцентровых трехфазных РПКИ – OPT (Oral-treatment Psoriasis Trial) Pivotal 1 и 2, сравнивающих ТОФА с плацебо в терапии умеренного и тяжелого псориаза [17–20]. Ответ на лечение был устойчивым в течение 2 лет наблюдения, не было зарегистрировано развития ранее не встречавшихся неблагоприятных реакций (НР), но при этом у 10% пациентов после прекращения терапии отмечалось появление серьезных НР [18]. Лучший ответ при псориазе был достигнут при назначении высокой дозы ТОФА (10 мг 2 раза в день), которая не уступала по эффективности иФНО $\alpha$  этанерцепту (ЭТЦ), в отличие от стандартной дозы препарата (5 мг 2 раза в день) [21].

В открытом расширенном исследовании OPAL Balance [22] пациенты принимали ТОФА до 24 мес. При этом препарат сохранял свою эффективность, а профиль безопасности был таким же, как через 3 и 6 мес после начала терапии в предшествующих исследованиях OPAL.

По механизму действия ТОФА в определенной мере похож на такие препараты, как циклоспорин А или МТ, для которых характерен широкий спектр влияния как на иммунные (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги) и резидентные клетки (синовиоциты, кератиноциты и остеокласты), так и на медиаторы, опосредующие их эффект. В свою очередь ТОФА помимо воздействия на лимфоциты непосредственно влияет на цитокины, вызывающие характерные для псориаза и ПсА изменения морфологии кожи (ИЛ22, ИЛ19, ИЛ24) и костной ткани. Препарат при этом не является иммуногенным, не приводит к развитию эффекта «ускользания», в отличие от ГИБП, хотя были зарегистрированы случаи развития серьезных инфекционных осложнений (в том числе Herpes zoster). В целом применение ТОФА показало его хорошую переносимость и не требовало постоянного мониторинга лабораторных показателей. В настоящее время ТОФА включен в клинические рекомендации Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR), касающиеся фармакотерапии ПсА при недостаточной эффективности БПВП и ингибитора фосфодиэстеразы 4 апремиласта, как альтернатива ГИБП (иФНО $\alpha$ , ин-

гибиторам ИЛ17, ИЛ12/23) [23]. В Российской Федерации ТОФА одобрен для лечения пациентов с бляшечным псориазом и ПсА при неэффективности синтетических (с) БПВП.

**Цель** исследования – оценить клиническую эффективность и безопасность тсБПВП ТОФА (Яквинус®) у больных активным ПсА через 12 и 24 нед после начала лечения, определить место ТОФА в терапии больных ПсА.

### Материал и методы

В исследование включен 41 пациент (24 мужчины и 17 женщин), с диагнозом ПсА, соответствующим критериям CASPAR (2006), с длительностью заболевания ≥6 мес. Все пациенты наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2018 по 2019 г. и подписали информированное согласие на включение в исследование. Медиана (Ме) [25-й; 75-й перцентили] возраста больных составили 41 [34; 50] год, длительности ПсА – 6 [3; 10] лет и длительности псориаза – 16 [10; 26] лет. Медиана ИМТ составила 27,5 [23,9; 32,6]. При этом избыточная масса тела [индекс массы тела (ИМТ) >25] наблюдалась у 27 (65,9%), нормальная – у 10 (24,4%), недостаточная (ИМТ <19) – у 4 (9,7%) пациентов.

Основными критериями для включения больных в исследование были умеренная или высокая воспалительная активность ПсА по индексу DAPSA и недостаточный ответ или плохая переносимость предшествующего лечения сБПВП, и/или тсБПВП, и/или ГИБП.

На момент включения в исследование медиана индекса DAPSA составила 44,2 [37,8; 55,3], при этом у 36 пациентов активность заболевания по DAPSA была высокой (DAPSA >28), а у 5 – умеренной (15 ≤ DAPSA ≤ 28). Отмечалась высокая активность спондилита по индексам BASDAI и ASDAS-СРБ с медианой 6 [4,2; 7] и 3,8 [2,8; 4,4] соответственно. Медиана площади поражения псориазом (Body Surface Area, BSA) составила 3 [1; 5] %, при этом у 9 пациентов наблюдался распространенный псориаз с BSA ≥10%. Псориатическое поражение ногтей отмечалось у 33 из 41 пациента (80,5%). У 27 (65,9%) наблюдался энтезит различной локализации, медиана индекса LEI составила 1 [0; 2]. У 22 из 41 пациента (53,7%) наблюдался дактилит, медиана числа пальцев с дактилитом составила 1 [0; 2]. В целом группа характеризовалась наличием умеренных ограничений в выполнении повседневных действий, о чем свидетельствует значение функционального индекса HAQ, медиана которого составляла 1 [0,625; 1,5].

Пациенты до включения в исследование имели опыт применения других препаратов: все больные ранее принимали МТ, 6 – сульфасалазин (СУЛЬФ), а 3 – лефлуномид (ЛЕФ). У 32 (78%) пациентов предшествующая терапия была недостаточно эффективной, а у 8 (19,5%) развивались НР, препятствующие продолжению лечения. Кроме того, ранее 11 (26,8%) пациентов получали различные ГИБП (АДА – 2, ЭТЦ – 1, инфликсимаб – 2, секукинумаб – 1, голimumаб – 1, устекинумаб – 1, бродалумаб – 2, АДА и голimumаб – 1) с положительным эффектом, терапия была прекращена в связи с окончанием соответствующих исследований или другими причинами отсутствия препарата, а в одном случае – в результате развития аллергии (на АДА). Один пациент имел опыт терапии тсБПВП (ранее принимал апремиласт).

Характеристика группы по коморбидным состояниям: у 11 (26,8%) пациентов была выявлена артериальная гипертензия, а у 6 (14,6%) – другие ССЗ (нарушения ритма, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз), у 3 (7,3%) – дислипидемия, у 3 (7,3%) – сахарный диабет 2-го типа, 14 (34,1%) имели ожирение 1–2-й степени, при этом у 4 (9,8%) из них отмечался стеатогепатоз и/или гепатомегалия, а еще у одного пациента (2,4%) – гепатит А в анамнезе. Кроме того, наблюдалось 17 (41,5%) случаев других заболеваний, включая остеопороз или остеопению, доброкачественные новообразования, заболевания желудочно-кишечного тракта и легких (хроническая обструктивная болезнь легких), железодефицитную анемию, варикозное расширение вен нижних конечностей и полиноз. Латентный туберкулез в анамнезе отмечался у одного пациента (2,4%), который получал лечение в течение 6 мес до включения в исследование. В группе было 15 (36,6%) пациентов, которые не имели значимых сопутствующих заболеваний. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

**Таблица 1** Клинико-демографическая характеристика больных (n=41)

Параметр	Значение
Мужской пол, n (%)	24 (58,5)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	41 [34; 50]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,4 [23,9; 32,6]
Длительность псориаза, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	16 [10; 26]
Длительность ПсА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 10]
ЧБС68, Ме [25-й; 75-й перцентили]	19 [12; 24]
ЧПС66, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [8; 16]
ОЗП, мм ВАШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	70 [50; 80]
Боль, мм ВАШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	65 [50; 75]
ОЗВ, мм ВАШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [50; 70]
DAPSA, Ме [25-й; 75-й перцентили]	44,2 [37,8; 55,3]
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,5 [4,7; 6,1]
ASDAS-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,8 [2,8; 4,4]
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [4,2; 7]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0,625; 1,5]
DLQI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 12]
BSA, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [1; 5]
Наличие энтезитов, n (%)	27 (65,9)
LEI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 2]
Наличие дактилитов, n (%)	22 (53,7)
Число пальцев с дактилитом, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 2]
Псориаз ногтей, n (%)	33 (80,5)
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	21,3 [5,3; 31,3]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	28 [12; 52]
Неэффективность предшествующей терапии, n (%)	32 (78)
НР предшествующей терапии, n (%)	8 (19,5)
Сопутствующие заболевания, n (%):	
артериальная гипертензия и другие ССЗ	11 (26,8)
патология печени (гепатит А и др.)	5 (12,2)
ожирение	14 (34,2)
дислипидемия	3 (7,3)
сахарный диабет 2-го типа	3 (7,3)
латентный туберкулез	1 (2,4)
прочие	17 (41,5)

Всем включенным в исследование больным назначался ТОФА (Яквинус®) по 5 мг 2 раза в сутки с возможным увеличением дозы через 12 нед до 10 мг 2 раза в сутки. Больные наблюдались в течение 24 нед и в основном получали комбинированную терапию: 33 принимали ТОФА с МТ в различных дозировках (7,5–20 мг/нед), 4 пациента – с СУЛЬФ (2,0 г/сут), а два – с ЛЕФ (20 мг/сут). После 3 мес терапии в связи с развитием НР у двух пациентов был отменен МТ, а у одного – ЛЕФ. Кроме того, у одного пациента по той же причине была снижена доза МТ. Все НР после отмены / снижения дозы сБВПВ были купированы.

До, а также через 12 и 24 нед после начала лечения ТОФА проводилось стандартное ревматологическое обследование. Оценивали число болезненных суставов (ЧБС) из 68, число припухших суставов (ЧПС) из 66, выраженность боли в суставах и активность заболевания по мнению пациента (ОЗП) и врача (ОЗВ) с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Определяли количество пальцев с дактилитом, а также число воспаленных энтезисов с помощью Лидского индекса энтезита (Leeds Enthesitis Index, LEI). Определяли функциональный индекс HAQ (The Health Assessment Questionnaire) и дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI). Проводили лабораторные исследования: общий и биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы, билирубина, аминотрансфераз печени, мочевой кислоты, креатинина, мочевины, общего холестерина и его фракций, С-реактивного белка (СРБ), гемоглобина, клеточного состава крови и СОЭ по Вестергрену.

Активность периферического артрита оценивали по индексам DAPSA и DAS28, активность спондилита – по индексам BASDAI и ASDAS-СРБ. Значения DAPSA >28 соответствовали высокой, 15–28 – умеренной, 5–14 – низкой активности, 0–4 – ремиссии. DAS28 >5,1 соответствовал высокой, 3,2 ≤ DAS28 ≤ 5,1 – умеренной, 2,6 ≤ DAS28 < 3,2 – низкой активности, DAS28 < 2,6 – ремиссии.

Площадь псориазического поражения кожи определяли по BSA (от 0 до 100%). При BSA >3%, определяли индекс тяжести и активности псориаза (Psoriasis Activity and Severity Index, PASI). Отмечали наличие или отсутствие псориаза ногтей пластин.

Для оценки эффективности терапии использовали критерии минимальной активности болезни (МАБ): ЧБС ≤ 1, ЧПС ≤ 1, PASI ≤ 1 или BSA ≤ 3%, боль ≤ 15 мм, ОЗП ≤ 20 мм, HAQ ≤ 0,5, число воспаленных энтезисов ≤ 1. МАБ считали достигнутой при наличии у пациента 5 из 7 критериев [24]. Определяли количество пациентов, достигших ремиссии / низкой активности ПсА по DAPSA, DAS28, BASDAI, ASDAS-СРБ. Для общей оценки эффективности терапии анализировали индивидуальную динамику всех параметров активности ПсА, распространенности псориаза и качества жизни.

Безопасность терапии оценивали с помощью анализа НР, вызванных препаратом: изучались частота и время их возникновения, тяжесть и влияние на выбор дальнейшей тактики лечения. Данные о НР получали путем выявления жалоб и проведения клинико-лабораторных исследований для мониторинга возможных отклонений, включая определение активности печеночных ферментов, уровня креатинина.

Пациенты, для которых терапия ТОФА оказывалась неэффективной (отсутствие улучшения или ухудшение по индексам активности ПсА) или приводила к развитию серьезных НР, выбывали из исследования.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Сравнение полученных количественных данных на 1-й и 3-й контрольных точках проводили с помощью непараметрического критерия Уилкоксона для двух связанных выборок; сравнение по подгруппам – с помощью критерия Манна–Уитни для несвязанных выборок; о статистической значимости различий качественных признаков судили по критерию Мак-Немара; для оценки связи между параметрами применялся корреляционный анализ по Спирмену. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Недостающие данные выбывших из исследования пациентов получали с помощью метода замены пропущенных данных последним значением (Last Observation Carried Forward, LOCF).

### Результаты

К 12-й неделе лечение продолжали 39 пациентов из 41 (95,1%). Один пациент выбыл из исследования в связи с неэффективностью терапии и один – из-за развития НР (диарея, головная боль, повышение артериального давления, слезотечение). В период с 12-й по 24-ю неделю терапии один пациент выбыл из-за неэффективности. Для анализа были повторно использованы данные по второму визиту (согласно методу, описанному выше).

Уже к 12-й неделе терапии наблюдался выраженный быстрый эффект терапии ТОФА. Препарат обеспечивал положительную динамику почти всех проявлений ПсА, включая артрит, спондилит, энтезит, псориаз, значимо снизились основные показатели активности заболевания. Так, медиана DAPSA уменьшилась с 44,2 [37,8; 55,3] до 15,1 [4,3; 23], DAS28 – с 5,5 [4,7; 6,1] до 3,2 [1,9; 4,3], BASDAI – с 6 [4,2; 7] до 2,3 [0,8; 3,2], ASDAS-СРБ – с 3,8 [2,8; 4,4] до 1,6 [1,2; 2,3], BSA – с 3 [1; 5] до 0,2 [0,1; 2] (табл. 2). Отмечалось также значимое снижение СОЭ и уровня СРБ.

К 24-й неделе терапии ТОФА продолжалось снижение активности периферического артрита, спондилита и псориаза по всем исследуемым показателям. Они были значимо ниже, чем до лечения, но их значения на 12-й и 24-й неделях существенно не различались. Стоит отметить, что на псориаз ногтей пластин препарат значимого влияния не оказал, и только у двух пациентов улучшилось состояние ногтей. У 13 пациентов отмечался распространенный псориаз (BSA >3%), для них был рассчитан индекс PASI, проанализирована его динамика: у 6 пациентов из 13 (46%) к концу лечения кожные покровы полностью очистились от псориаза (что соответствует достижению критерия PASI 100), у остальных 7 также произошло снижение этого индекса ( $p = 0,004$ ; см. табл. 2).

К концу исследования МАБ была достигнута у 15 (38,5%) пациентов: после 12 нед терапии – у 12, а спустя 24 нед – еще у 5 (при этом два пациента перестали соответствовать критериям МАБ).

Полное исчезновение энтезитов отмечено у 15 пациентов из 27 (55,6%;  $p=0,0024$ ), а дактилитов – у 17 из 22 (77,3%;  $p=0,0003$ ). Кроме того, у четырех пациентов уменьшилось число пораженных энтезисов (по индексу LEI), у трех уменьшилось число пальцев с дактилитом. Новых случаев энтезита и дактилита за время наблюдения зафиксировано не было.

К 24-й неделе наблюдалось уменьшение количества пациентов с высокой и умеренной активностью ПсА по DAPSA. Ремиссия по данному индексу отмечалась у 9 (23,1%) пациентов, низкая активность – у 15 (38,5%), умеренная – у 13 (33,3%), а высокая – у 2 (5,1%). По остальным интегральным индексам также отмечалось увеличение доли пациентов с низкой и умеренной активностью ПсА по сравнению с исходным их количеством (см. рисунок).

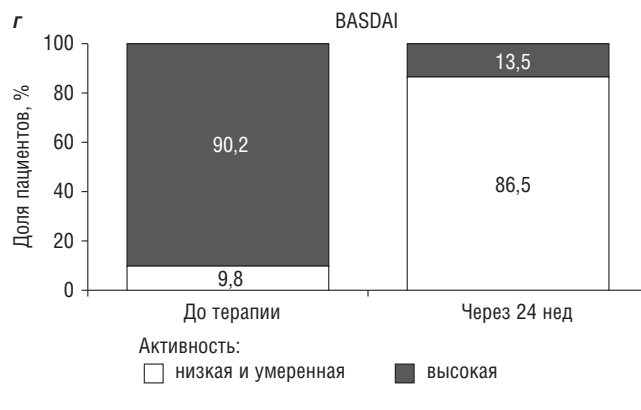
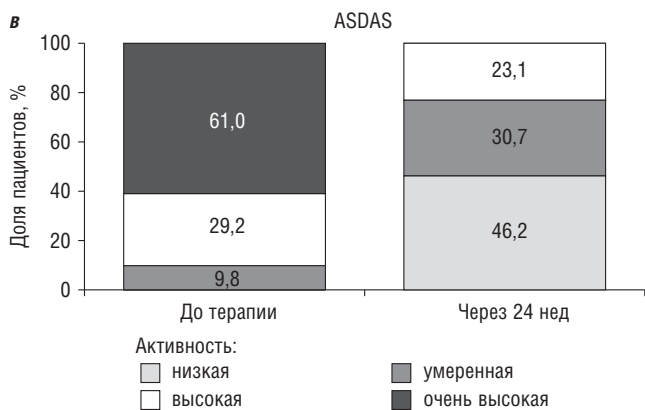
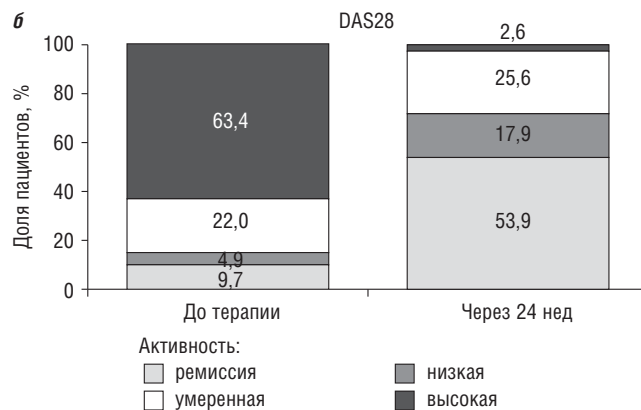
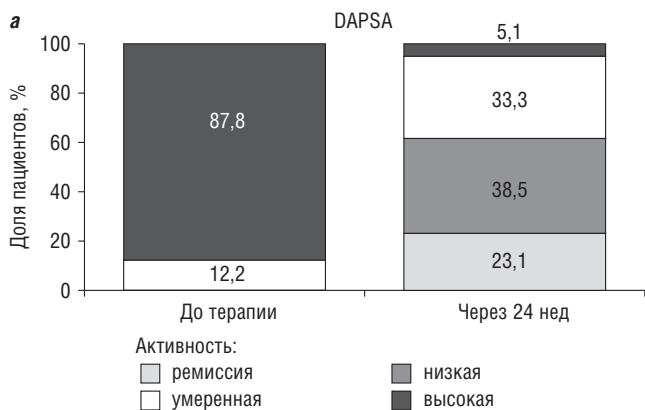
По индексу DAS28 высокая и умеренная активность исходно выявлена у 26 (63,4%) и 9 (22%) пациентов, низкая активность и ремиссия – у 2 (4,9%) и 4 (9,7%) больных соответственно. Наличие у 6 пациентов низкой активности и ремиссии объясняется тем, что индекс DAS28 разработан для оценки активности РА и не

всегда корректно отражает активность периферического артрита при ПсА, так как не учитывает суставы, которые

**Таблица 2** Динамика клинико-лабораторных показателей активности ПсА на фоне лечения, Ме [25-й; 75-й перцентили] (если не указано иное)

Параметр	Исходно (n=41)	12 нед (n=39)	24 нед (n=39)
ЧБС68	19 [12; 24]	5 [1; 11]*	3 [0; 7]*
ЧПС66	11 [8; 16]	2 [0; 6]*	1 [0; 3]*
ОЗП	70 [50; 80]	23 [14; 35]*	20 [10; 30]*
Боль, мм	65 [50; 75]	20 [10; 30]*	17 [5; 30]*
ОЗВ, мм	60 [50; 70]	24 [10; 35]*	20 [10; 30]*
DAPSA	44,2 [37,8; 55,3]	15,1 [4,3; 23]*	11,1 [4,3; 17,3]*
DAS28	5,5 [4,7; 6,1]	3,2 [1,9; 4,3]*	2,6 [1,7; 3,4]*
ASDAS-CPB	3,8 [2,8; 4,4]	1,6 [1,2; 2,3]*	1,5 [1; 2,1]*
BASDAI	6 [4,2; 7]	2,3 [0,8; 3,2]*	1,4 [0,6; 3,2]*
HAQ	1 [0,625; 1,5]	0,5 [0,125; 0,875]*	0,5 [0; 0,875]*
DLQI	5 [2; 12]	2 [0; 6]*	2 [0; 4]*
BSA, %	3 [1; 5]	0,2 [0,1; 2]*	0,5 [0,1; 2]*
PASI	14,5 [7; 23,8]	10 [0; 20]*	5,6 [0; 10,4]*
Псориаз ногтей, n (%)	33 (80,5)	31 (79,5)	31 (79,5)
СРБ, мг/л	21,3 [5,3; 31,3]	1,7 [0,9; 4,3]*	2 [1; 7,5]*
СОЭ, мм/ч	28 [12; 52]	10 [6; 20]*	10 [6; 16]*
Наличие энтезитов, n (%)	27 (65,9)	16 (41)*	12 (30,8)*
LEI	2 [1; 3]	1,5 [1; 2,5]*	0 [0; 1]*
Наличие дактилитов, n (%)	22 (53,7)	16 (41)	5 (13,2)*
Число пальцев с дактилитом	2 [2; 3]	2 [1; 3]*	1 [1; 3]*

*Примечание.* \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением.



Уровень активности ПсА по индексам DAPSA (а), DAS28 (б), ASDAS (в) и BASDAI (г) исходно и после 24 нед лечения ТОФА

могут изолированно поражаться при этом заболевании, в частности, дистальные межфаланговые суставы кистей, голеностопные суставы и суставы стоп. Через 24 нед высокая и умеренная активность сохранялись у 1 (2,6%) и 10 (25,6%) больных, а низкая активность и ремиссия отмечалась у 7 (17,9%) и 21 (53,9%) соответственно. Таким образом, после 24 нед терапии ТОФА низкой активности заболевания и ремиссии по DAPSA и DAS28 достигли 61,6 и 71,8% больных соответственно.

Высокая активность спондилита по BASDAI до начала терапии ТОФА была у 90,2% больных, а к концу наблюдения их число снизилось до 13,5%. Низкой активности по ASDAS-СРБ к концу исследования достигли 18 (46,2%) пациентов, умеренной – 12 (30,7%), высокая активность сохранялась у 9 (23,1%) больных.

На фоне лечения отмечалось также существенное улучшение функционального статуса и качества жизни больных. Так, значительное функциональное улучшение ( $\Delta$ HAQ  $>0,36$ ) отмечалось у 27 (73%), а положительная динамика индекса DLQI, отражающего качество жизни пациентов с псориазом, – у 28 (75,7%) пациентов. Ухудшение по данному опросника HAQ наблюдалось лишь у 2 (5,4%) больных, а по DLQI – у 4 (1,1%).

В течение всего исследования проводился мониторинг состояния пациентов для выявления НР. Всего о развитии НР сообщили 14 больных из 41 (34,2%): во время второго визита – 9 пациентов, а третьего – 7 (5 новых случаев и два повторных). Наиболее частыми были НР инфекционной природы, которые отмечались у 7 (17,1%) больных. У трех из них была острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), у двух – лихорадка и еще у двух – фолликулит. Кроме того, у двух пациентов была диарея и у двух – головная боль и повышение артериального давления. У 7 пациентов наблюдались тошнота и повышение уровней печеночных ферментов, которые были расценены как реакция на МТ и СУЛЬФ, а не на ТОФА (отмена или снижение дозы БПВП приводили к улучшению состояния). Кроме того, проводился мониторинг показателей общего и биохимического анализа крови в контрольных точках. Только у одного пациента при этом были выявлены патологические изменения: нейтропения, лимфоцитоз, снижение числа эритроцитов и уровня гемоглобина. Данные изменения, скорее всего, были связаны с терапией МТ, так как показатели пришли в норму после его отмены. Из 41 пациента только один выбыл из исследования в связи с развитием НР после 12 нед терапии (диарея до 10 раз в сутки, головная боль, повышение артериального давления, слезотечение).

### Обсуждение

Пероральный селективный ингибитор JAK1/3 и 2 ТОФА оценивался в ряде масштабных РПКИ, подтвердивших его высокую эффективность в виде монотерапии и в комбинации с МТ. При ПсА ТОФА был сопоставим по эффективности с ГИБП и имел благоприятный профиль безопасности [13–22]. В реальной клинической практике подобных исследований не проводилось ни в России, ни за рубежом. Между тем потребность в новых эффективных лекарственных средствах для лечения ПсА с учетом многообразия его клинических проявлений растет. Актуальной становится проблема выбора терапии при неэффективности или непереносимости БПВП, в частности МТ, или ГИБП. Полученные к настоящему времени данные

позволяют рекомендовать использование ингибиторов JAK в качестве нового патогенетически обоснованного подхода к лечению больных ПсА, в том числе резистентных к терапии иФНО $\alpha$  [25, 26], о чем свидетельствует и наше исследование, в котором часть пациентов ранее получали ГИБП.

В РПКИ ТОФА при ПсА эффективно снижал ЧБС, ЧПС, оценку ОЗП и ОЗВ, боль, острофазовые показатели (СРБ и СОЭ), а также интегральные индексы активности заболевания.

Аналогичные результаты получены и в нашем исследовании, которое выявило значимое снижение активности ПсА по индексам DAPSA, DAS28, ASDAS-СРБ и BASDAI. Препарат оказывал значимое влияние на все клинические проявления ПсА: периферический артрит, спондилит, энтезит, дактилит и псориаз. Влияние ТОФА на спондилит представляется крайне интересным с учетом высокой распространенности аксиальных проявлений при ПсА и необходимости персонализации терапии.

ТОФА также обеспечивал значимое уменьшение симптомов энтезита и дактилита. После 6 мес терапии энтезиты были полностью купированы в 55,6%, дактилиты – в 77,3% случаев (в исследованиях OPAL Broaden и OPAL Beyond были получены аналогичные значения: 39,0–47,5 и 55,9–60,8% соответственно) [13, 14]. В клинических исследованиях при использовании ТОФА МАБ была достигнута у 23% больных [19]. У наших пациентов на фоне такой терапии МАБ наблюдалась в 38,5% случаев.

Целью лечения ПсА, помимо устранения суставных симптомов, является уменьшение площади поражения псориазом, снижение его активности. В нашем исследовании ТОФА снижал распространенность поражения кожи (по BSA), но не оказал значимого влияния на состояние ногтевых пластин, возможно, из-за короткого срока наблюдения за больными. В исследованиях OPT Pivotal 1 и 2 данный препарат также эффективно воздействовал в основном на кожные проявления псориаза [17, 18].

Важным аспектом лечения считается и его влияние на функциональный статус и качество жизни пациентов. В нашем исследовании динамика этих показателей была проанализирована с помощью индексов HAQ и DLQI. Пациенты, принимавшие ТОФА, отмечали выраженное улучшение самочувствия, которое сопровождалось снижением медианы этих индексов на 0,625 (выраженный эффект) и на 3 соответственно. Другие субъективные признаки активности заболевания, такие как ОЗП и боль, также заметно уменьшались во время лечения. Среднее изменение индекса HAQ-DI в исследовании OPAL Broaden было меньше (-0,4), и эффект расценивался как выраженный [27].

В нашем исследовании НР на фоне лечения ТОФА возникали в 34,2% случаев. Препарат не только приводил к развитию таких несущественных НР, как диарея, головная боль и головокружение, но и значительно повышал риск инфекционных заболеваний, которые наблюдались в 17,1% случаев. Все РПКИ, в которых изучался ТОФА, также показывают, что риск инфекций во время приема препарата повышается. Особенно подробно уровень безопасности был исследован в OPAL Balance, в котором выявили 6 тяжелых инфекций (0,9%), 10 случаев герпес-вирусной инфекции (1,5%), а также один случай активации латентного туберкулеза [22]. С учетом риска развития Herpes zoster у пациентов, получающих ТОФА, рекомендовано с осторожностью назначать этот препарат пожилым

людям, а также проводить вакцинацию против данной инфекции пациентам старше 50 лет с ПсА или псориазом, а при назначении ТОФА — даже лицам моложе 50 лет [28].

Безопасность препарата более подробно была проанализирована в метаанализе [29], который показал, что частота выявления и спектр НР в группах пациентов с аутоиммунными заболеваниями (РА, ПсА, псориаз и анкилозирующий спондилит), принимавших ТОФА по 5 и 10 мг 2 раза в сутки, были идентичны, а также значимо не различались через 3 и ≥6 мес терапии. Данный обзор выявил различие в тяжести развивающейся анемии, которая была более выражена при использовании ТОФА в дозе 10 мг после 3 мес терапии, после чего уровень гемоглобина стабилизировался. Тем не менее частота развития инфекций и злокачественных новообразований при лечении ТОФА вполне сопоставима с таковой при терапии ГИБП, а также сБПВП.

В исследовании OPAL не включались пациенты, у которых наблюдались клинически значимые коморбидные заболевания. В отличие от РПКИ, в реальной практике лечение назначают пациентам с сопутствующими патологиями, которые усугубляют течение основного заболевания и общее состояние больных. В нашем исследовании принимали участие пациенты, имеющие различные сопутствующие заболевания, в том числе латентный туберкулез, гепатит А и железодефицитную анемию в анамнезе, исключая серьезные инфекции и декомпенсированные состояния. Так, на основании полученных данных в краткосрочной перспективе не было выявлено негативного влияния ТОФА на функцию печени, сердечно-сосудистой системы, течение ряда сопутствующих патологий, однако отмечался повышенный риск развития инфекционных заболеваний (ОРВИ, фолликулит).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2016 May;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23.
- FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther.* 2015 May 7;17:115. doi: 10.1186/s13075-015-0640-3
- Haque N, Lories R, de Vlam K. Comorbidities associated with psoriatic arthritis compared with non-psoriatic spondyloarthritis: a cross-sectional study. *J Rheumatol.* 2016;43(2):376-82. doi: 10.3899/jrheum.141359
- Shen J, Wong KT, Cheng I, et al. Increased prevalence of coronary plaque in patients with psoriatic arthritis without prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1237-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210390
- Nash P. Psoriatic arthritis: novel targets add to a therapeutic renaissance. *Lancet.* 2018;391(10136):2187-9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31217-0
- Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофациитиниб. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(2):209-21. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-2215  
[Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):209-21. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221 (In Russ.)].
- Fleischmann R, Kremer J, Cush J. Placebo-controlled trial of Tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):495-507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071
- Kremer J, Li ZG, Hall S. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):253-61. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006
- Burmester GB, Blanco R, Charles-Schoeman C. 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):451-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X
- Dhillon S. Tofacitinib: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2017 Dec;77(18):1987-2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9
- Smolen JS, Landewe 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):960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p. (In Russ.)].
- Mease P, Hall S, Fitzgerald O, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2017 Oct 19;377(16):1537-50. doi: 10/1056/NEJMoa1615975
- Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377:1525-36. doi: 10.1056/NEJMoa1615977

## Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании при назначении ТОФА больным активным ПсА с недостаточным ответом на предшествующую терапию сБПВП и/или ГИБП наблюдались хорошая переносимость препарата и его высокая клиническая эффективность. Полученные нами результаты применения ТОФА в реальной практике существенно дополняют уже имеющиеся сведения о его эффективности и безопасности и позволяют включить ТОФА в общую парадигму терапии ПсА.

## Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №398 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита» (AAAA-A19-119021190147-6, 0514-2019-0009), утвержденной ученым советом ФГНБУ НИИР им. В.А. Насоновой.

The investigation was conducted within Scientific Topic No. 398 «Pathogenetic features and personalized therapy of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis» (AAAA-A19-119021190147-6, 0514-2019-0009), approved by the Academic Council, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

15. Nash P, Coates L, Fleischmann R, et al. Efficacy of Tofacitinib for the Treatment of Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies. *Rheumatol Ther*. 2018;5(2):567-82. doi: 10.1007/s40744-018-0131-5
16. Helliwell P, Coates LC, FitzGerald O, et al. Janus kinase inhibitor treatment that targets multiple domains of disease. *Arthritis Res Ther*. 2018 Oct 29;20(1):242. doi: 10.1186/s13075-018-1739-0
17. Papp KA, Menter MA, Abe M, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebocontrolled, phase III trials. *Br J Dermatol*. 2015;173:949-61. doi: 10.1111/bjd.14018
18. Papp KA, Krueger JG, Feldman SR, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: longterm 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):841-50. doi: 10.1016/j.jaad.2016.01.013
19. Feldman SR, Thaci D, Gooderham M, et al. Tofacitinib improves pruritus and health-related quality of life up to 52 weeks: results from 2 randomized phase III trials in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(6):1162-70.e1163. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.040
20. Berekmeri A, Mahmood F, Wittmann M, Helliwell P. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(9):719-30. doi: 10.1080/1744666X.2018.1512404
21. Bachelez H, van de Kerkhof PC, Strohal R, 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):552-61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62113-9
22. Nash P, Coates LC, Kivitz AJ, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, up to 24 months in patients with active psoriatic arthritis: interim data from OPAL BALANCE, an open-label, long-term extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:682. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.1414
23. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2019;71(1):5-32. doi: 10.1002/art.40726
24. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):48-53. doi: 10.1136/ard.2008.102053
25. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. 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 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16 (In Russ.)].
26. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ. Результаты изучения клинической эффективности и безопасности тофацитиниба в лечении псориатического артрита. *Современная ревматология*. 2019;13(2):112-8. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-112-118 [Korotaeva TV, Loginova EYu. Results of studying the clinical efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):112-8. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-112-118 (In Russ.)].
27. Strand V, de Vlam K, Covarrubias-Cobos JA, 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 diseasemodifying antirheumatic drugs. *RMD Open*. 2019;5(1):e000806. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000806
28. Baumrin E, van Voorhees A, Garg A. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):102-10. doi: 10.1016/j.jaad.2019.03.017
29. Huang F, Luo ZC. Adverse drug events associated with 5 mg versus 10 mg Tofacitinib (Janus kinase inhibitor) twice daily for the treatment of autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2019;38(2):523-34. doi:10.1007/s10067-018-4299-4

Логинова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>

Корсакова Ю.Л. <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>

Губарь Е.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>

Карпова П.Л. <https://orcid.org/0000-0002-2704-1027>

Коротаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>