

Ингибиторы Янус-киназ в терапии псориатического артрита

Логина Е.Ю., Коротаева Т.В.

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

В статье представлен анализ данных литературы о применении новой группы таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) ингибиторов Янус-киназ (Janus kinase, JAK) – тофацитиниба (ТОФА) и упадацитиниба (УПА) – при псориатическом артрите (ПсА). Результаты проведенных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований и длительных наблюдательных исследований свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности использования ТОФА и УПА в лечении пациентов с ПсА, резистентных к синтетическим БПВП и ингибиторам фактора некроза опухоли α . Полученные к настоящему времени сведения позволяют рекомендовать ингибиторы JAK в качестве нового патогенетически обоснованного подхода к терапии ПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит; ингибиторы Янус-киназ; тофацитиниб; упадацитиниб; таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты.

Контакты: Елена Юрьевна Логина; eyloginova@mail.ru

Для ссылки: Логина ЕЮ, Коротаева ТВ. Ингибиторы Янус-киназ в терапии псориатического артрита. Современная ревматология. 2022;16(1):7–13. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-7-13

Janus kinase inhibitors in the treatment of psoriatic arthritis

Loginova E. Yu., Korotaeva T. V.

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

The article presents an analysis of literature data on the use of a new group of targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) Janus kinase (JAK) inhibitors – tofacitinib (TOFA) and upadacitinib (UPA) – in psoriatic arthritis (PsA). The results of randomized placebo-controlled clinical trials and long-term observational studies indicate the high efficacy and safety of using TOFA and UPA in the treatment of patients with PsA who are resistant to synthetic DMARDs and tumor necrosis factor- α inhibitors. The information obtained so far allows us to recommend JAK inhibitors as a new pathogenetic approach to the treatment of PsA.

Key words: psoriatic arthritis; Janus kinase inhibitors; tofacitinib; upadacitinib; targeted synthetic basic anti-inflammatory drugs.

Contact: Elena Yurievna Loginova; eyloginova@mail.ru

For reference: Loginova EYu, Korotaeva TV. Janus kinase inhibitors in the treatment of psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):7–13. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-7-13

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое системное иммуновоспалительное заболевание с разнообразными проявлениями, включающими периферический артрит, энтезит, дактилит, спондилит, псориатическое поражение кожи и ногтей [1, 2]. В связи с прогрессирующим поражением опорно-двигательного аппарата и кожи ПсА оказывает негативное влияние на трудоспособность, качество жизни (КЖ) и социальную адаптацию больных.

В соответствии с рекомендациями EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2019 г. [3] целью терапии ПсА является достижение ремиссии или минимальной активности всех клинических проявлений заболевания (артрита, спондилита, энтезита, дактилита и псориаза), предотвращение структурного повреждения, нормализация функции и поддержание наилучшего КЖ пациентов.

Лечение ПсА заключается в последовательном назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов внутрисуставно, синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП),

главным образом метотрексата (МТ), таргетных синтетических БПВП (тсБПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) с различными механизмами действия: ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) и интерлейкинов (ИЛ) 12/23, ИЛ17 и ИЛ23 [1, 3–5].

Применение ГИБП, особенно в сочетании со стратегией «Лечение до достижения цели» (Treat to Target), значительно улучшило клинические и рентгенологические исходы ПсА. Инициация терапии ГИБП при раннем ПсА позволила хотя бы 1 раз в течение 24 мес наблюдения достигнуть ремиссии по индексам DAS (Disease Activity Score) и DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) у 82 и 79% пациентов, а минимальной активности болезни (МАБ) – у 82%. Однако примерно в 20% случаев на фоне ГИБП добиться ремиссии не удалось, а в 15% наблюдалось обострение заболевания по DAS/DAPSA, которое развилось в среднем через 1 год лечения в связи с ускользанием эффекта [6]. Развитие вторичной неэффективности в связи с накоплением нейтрализующих антител, свойственное некоторым ГИБП, главным образом

иФНО α , нередко является причиной смены терапии. Замечено, что примерно треть пациентов с ПсА, ревматоидным артритом (РА) и анкилозирующим спондилитом (АС) никогда не достигают ремиссии, несмотря на применение ГИБП, а частота «безлекарственной» ремиссии не превышает 10–15% [7–9].

В связи с этим сохраняется потребность в новых таргетных лекарственных средствах, эффективно воздействующих на все основные клинические проявления ПсА.

Новым перспективным направлением фармакотерапии ПсА является создание низкомолекулярных химически синтезированных препаратов, ингибирующих внутриклеточные «сигнальные» молекулы – Янус-киназы (Janus kinase, JAK) [10, 11]. Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие ингибиторов JAK (иJAK) основано на блокировании активации JAK-сигнального пути, состоящего из четырех рецепторов цитокинов: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK 2 (Tyrosine Kinase 2) и 7 факторов транскрипции STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription), регулирующего синтез более 50 цитокинов, интерферонов (ИФН) и факторов роста [10, 12]. иJAK характеризуются быстрым развитием противовоспалительного эффекта после их назначения и прекращением действия на фоне отмены, что связано с обратимой блокадой аденозинтрифосфат-связывающего участка JAK. Селективность данных препаратов проявляется в избирательном блокировании определенных JAK-рецепторов цитокинов. Все иJAK блокируют JAK1/JAK2-зависимые цитокины, среди которых ИЛ6, ИФН γ , и JAK1/TYK2-сигнализацию, отвечающую за ИЛ10, ИФН α [13].

иJAK классифицируются как пероральные тсБПВП, к которым относятся тофацитиниб (ТОФА), упацитиниб (УПА) и барицитиниб (БАРИ). Для лечения активного ПсА в Российской Федерации зарегистрированы два ингибитора JAK – ТОФА и УПА.

ТОФА является наиболее изученным представителем этого класса препаратов, эффективность которого показана при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Он первым из иJAK был одобрен для лечения РА [14] и ПсА [15–17], а затем и АС [18–21].

ТОФА преимущественно ингибирует передачу сигналов через JAK1 и JAK3 и в меньшей степени через JAK2. После перорального приема ТОФА быстро (в течение 24 ч) выводится из кровяного русла, около 70% препарата метаболизируется печенью, 30% выводится с мочой. Предполагают, что ТОФА метаболизируется главным образом печеночными ферментами – цитохромом CYP3A4 и менее активно CYP2C19 [22].

В соответствии с международными и российскими рекомендациями ТОФА применяется для лечения активного ПсА при недостаточной эффективности сБПВП и ингибитора фосфодиэстеразы 4 апремиласта, а также как альтернатива ГИБП (рекомендации по лечению ПсА American College of Rheumatology, ACR) [3, 4, 23].

Эффективность ТОФА при ПсА была изучена в двух рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях (РПКИ) фазы III под общим названием OPAL Broaden [24] и OPAL Beyond [25]. Полученные результаты свидетельствовали об эффективности ТОФА у больных ПсА, резистентных к сБПВП (OPAL Broaden) и иФНО α (OPAL Beyond), в отношении всех основных клинических проявлений заболевания (псориаза, артрита, дактилита, энтезита и

спондилита) со значимым улучшением КЖ пациентов [26]. Было установлено, что по влиянию на основные клинические проявления ПсА ТОФА сопоставим с иФНО α адалимумабом (АДА) [24] и, как и иФНО α , ингибиторы ИЛ12/23, ИЛ17, обладает способностью существенно замедлять прогрессирование структурных изменений [25, 27]. При оценке динамики общего счета Sharp (van der Heijde-modified Total Sharp Score, mTSS), модифицированного для ПсА, через 12 мес у 91–98% больных, получавших ТОФА, а также АДА, не отмечено деструкции суставов [28].

В 12-месячное РПКИ OPAL Broaden было включено 422 бионаивных пациента с активным ПсА и недостаточным ответом на сБПВП. Участники были рандомизированы в четыре группы: ТОФА 5 мг 2 раза в день; ТОФА 10 мг 2 раза в день; АДА 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед и плацебо (ПЛ) с заслепленным переходом на ТОФА в дозе 5 или 10 мг 2 раза в день через 3 мес [24]. Все больные имели полиартикулярное поражение, более чем у половины из них выявлялись энтезит и дактилит, тяжесть псориаза была умеренной. Во всех группах по данным рентгенографии кистей и стоп в 90% случаев обнаружены эрозии суставов и функциональные нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата. Все пациенты находились на стабильной терапии сБПВП, преимущественно МТ в средней дозе 15,5 мг/нед.

Уже через 3 мес применения ТОФА в дозах 10 и 20 мг в день 50 и 61% больных соответственно достигли ответа по критериям ACR20, что было почти в 2 раза больше, чем при использовании ПЛ (33%), и сопоставимо с показателями в группе АДА (52%). К 3 и 12 мес терапии положительная тенденция отмечена и по динамике тяжести энтезита и дактилита. Улучшение по индексу HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) в группах ТОФА 5 и 10 мг 2 раза в сутки было более выраженным (-0,35 и -0,40 соответственно), чем в группе ПЛ (-0,18).

Через 12 мес ответ по ACR50 и ACR70 в группах ТОФА 5, 10 мг и АДА был сопоставим: 45; 48 и 41% и 23; 31 и 39% соответственно. Через 3 мес в группах ТОФА 5 и 10 мг МАБ отмечена у 26% пациентов, а в группе АДА – у 25%, после 12 мес наблюдения – у 34; 40 и 41% больных соответственно. При анализе всех дополнительных показателей эффективности было установлено, что ТОФА по основным критериям ответа превосходит ПЛ.

Эффективность ТОФА при ПсА подтверждена в 6-месячном РПКИ OPAL Beyond [25], в которое были включены пациенты (n=395) с недостаточным ответом по крайней мере на один иФНО α . Они были рандомизированы в три группы: ТОФА 5 мг 2 раза в день (n=132); ТОФА 10 мг 2 раза в день (n=132) и ПЛ (n=131) в течение 3 мес, которое затем заменяли на препарат. Все пациенты получали сБПВП, главным образом МТ.

В целом результаты исследования свидетельствовали о том, что ТОФА в дозах 5 и 10 мг 2 раза в день в течение 3 мес терапии более эффективен, чем ПЛ, в отношении снижения активности ПсА у пациентов с неэффективностью иФНО α . При этом значимые различия отмечались по частоте достижения ACR20 (50 и 47% в группах ТОФА против 24% в группе ПЛ) и ACR50 (30 и 28% против 15% в группе ПЛ соответственно), но не ACR70 (16,8% в группе ТОФА 5 мг против 7,6% в группе ПЛ). Высокий ответ PASI75 (Psoriasis Activity and Severity Index) через 3 мес лечения зарегистрирован только в группе ТОФА 10 мг – у 43% больных.

В обоих исследованиях одновременно с уменьшением числа пораженных суставов, проявлений энтезита и дактилита значительно снизилась утомляемость по шкале FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy), улучшились ментальный и физический компоненты опросника SF-36. Улучшение по этим параметрам сохранялось до конца наблюдения: до 6 и 12 мес в OPAL Beyond и OPAL Broaden соответственно. При этом в OPAL Broaden по аналогичным показателям ТОФА характеризовался сравнимой с АДА эффективностью.

Дополнительный анализ динамики композитных индексов активности, специфичных для ПсА, таких как PASDAS (PsA Disease Activity Score), DAPSA и CPDAI (Composite Psoriatic Disease Activity Index) показал значимое улучшение к 3-му месяцу приема ТОФА 5 и 10 мг 2 раза в день с нарастанием эффекта к 6-му месяцу терапии по сравнению с ПЛ.

Суммарный анализ данных РКПИ OPAL Broaden и OPAL Beyond продемонстрировал, что через 3 мес эффективность ТОФА 5 мг 2 раза в день по ACR20, ACR50 и ACR70 была значимо выше ($p \leq 0,05$) по сравнению с ПЛ (50,0; 29,0 и 16,8% против 28,0; 12,3 и 7,6% соответственно). Отмечено значимое улучшение индекса HAQ-DI по сравнению с исходным показателем (-0,38 против -0,16; $p < 0,001$), индекса PASI75 (32% против 14,3%), энтезита (-1,2 против -0,5) и дактилита (-4,6 против -2,5). В группе, получавшей ТОФА, у подавляющего большинства пациентов исчезли энтезит (36,7% против 21,5%) и дактилит (43,3% против 30,6%) [29].

В РКПИ OPAL Broaden и OPAL Beyond влияние ТОФА на аксиальные проявления ПсА специально не изучалось, однако, по данным суммарного анализа, при наличии спондилита обнаружено значимое улучшение по индексу BASDAI (Bath AS Disease Activity Index) к 3 мес терапии ТОФА 10 и 5 мг по сравнению с ПЛ: LSM (Least Squares Mean) = -2,15 против -1,01 и 37,2% против 15,8% соответственно. Улучшение сохранялось в обеих группах и к 6 мес лечения [29].

Помимо снижения воспалительной активности спондилита по индексу BASDAI, по данным магнитно-резонансной томографии отмечено значимое влияние ТОФА на динамику остеоита в области крестцово-подвздошных суставов, что позволяет рекомендовать этот препарат больным аксиальным ПсА, имеющим активный сакроилит и высокую активность спондилита [30].

Безопасность и переносимость ТОФА была подробно исследована в открытом долгосрочном расширенном исследовании OPAL Balance [31–33], в которое вошли пациенты, наблюдавшиеся в РКПИ OPAL Broaden и OPAL Beyond. В целом лечение ПсА ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день в комбинации с сБПВП характеризовалось удовлетворительными профилями безопасности и переносимости. Наиболее часто встречались инфекции верхних и нижних дыхательных путей, мочеполовых путей, тошнота, боль в животе, анемия, лейкопения и увеличение уровня печеночных трансаминаз. В рамках исследования было выявлено 6 случаев тяжелых инфекций (0,9%), 10 (1,5%) – герпес-вирусной инфекции и 1 (0,15%) – активации латентного туберкулеза [29]. Частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) увеличивалась на фоне применения ТОФА в дозе 10 мг 2 раза в день.

Целью OPAL Balance, помимо регистрации возможных отсроченных НЛР и ускользания эффекта, являлось подтверждение долгосрочного действия препарата – на протяжении

36 мес [32, 33]. В исследование включено 686 пациентов, получавших ТОФА в дозе 5 или 10 мг 2 раза в день. Предварительные результаты свидетельствуют о сохранении высокой эффективности ТОФА в течение 24–36 мес лечения в отношении всех проявлений ПсА. У больных, завершивших 24-месячный курс комбинированной терапии ТОФА и МТ ($n=180$), отмена МТ не привела к снижению ее эффективности по сравнению с пациентами, продолжавшими комбинированное лечение в последующие 12 мес [33].

В результате было показано, что эффективность препарата сохранялась в течение 3 лет, а профиль безопасности был аналогичен таковому через 3 и 6 мес после начала терапии в предшествующих исследованиях OPAL.

В РКПИ обычно не включают пациентов с клинически значимыми коморбидными заболеваниями. В реальной практике, в отличие от РКПИ, лечение назначают лицам, имеющим сопутствующую патологию, которая утяжеляет течение основного заболевания и общее состояние больных. В исследовании, проведенном в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» [34], участвовали пациенты с различными сопутствующими заболеваниями, в том числе с латентным туберкулезом, гепатитом А и железодефицитной анемией в анамнезе, за исключением серьезных инфекций и декомпенсированных состояний. На основании полученных данных в краткосрочной перспективе не выявлено негативного влияния ТОФА на функцию печени, сердечно-сосудистой системы, течение ряда сопутствующих патологий, однако отмечался повышенный риск развития инфекционных заболеваний (острые респираторные вирусные инфекции, фолликулит). При назначении ТОФА больным активным ПсА с недостаточным ответом на предшествующую терапию сБПВП и/или ГИБП наблюдались хорошая переносимость и высокая клиническая эффективность препарата. Результаты применения ТОФА в реальной практике существенно дополняют уже имеющиеся сведения о его эффективности и безопасности и позволяют включить этот препарат в общую парадигму терапии ПсА [34, 35].

УПА является селективным иЯК, который преимущественно блокирует сигнальные пути JAK1, отвечающие, в частности, за ИЛ6, ИЛ2, ИФН γ . В исследованиях активности УПА на культурах клеток с целью прогнозирования фармакодинамического ответа *in vivo* выявлена его селективность в отношении JAK1, в 50–70 раз превышающая таковую в отношении JAK2 и более чем в 100 раз в отношении JAK3. При введении крысам с экспериментальным артритом УПА подавлял воспаление, гипертрофию синовиальной оболочки, деструкцию хряща и образование костных эрозий. Тем не менее селективность иЯК является относительной, не всегда соответствует предполагаемой клинической эффективности и развитию НЛР, зависит от дозы препаратов, их способности к пенетрации внутрь клеток, генетического полиморфизма JAK [13, 36, 37].

Первоначально эффективность и безопасность УПА были исследованы в серии РКПИ при РА: продемонстрированы значимые снижение активности артрита и улучшение показателей КЖ больных [38–40].

В дальнейшем способность УПА в дозе 15 и 30 мг/сут снижать активность артрита, дактилита, энтезита, псориаза и сдерживать прогрессирование структурных изменений в суставах при ПсА была показана в международных РКПИ SELECT-PsA-1 и SELECT-PsA-2. Для сравнения в первом

исследовании использовали иФНО α АДА. УПА стал вторым и JAK, разрешенным для применения при ПсА.

В РПКИ SELECT-PSA-1 эффективность и безопасность УПА по сравнению с АДА и ПЛ оценивалась у 1704 пациентов с активным ПсА, резистентных к терапии МТ или другими сБПВП [41, 42]. Пациенты были рандомизированы в четыре группы: УПА 15 мг/сут (n=429); УПА 30 мг/сут (n=423); АДА (n=429) и ПЛ (n=423). Первичной конечной точкой через 12 нед была оценка по ACR20. Ответ по ACR20 был достигнут у 70,6 и 78,5% больных, получавших УПА 15 и 30 мг/сут соответственно, в 65% случаев на фоне АДА и только в 36,2% на фоне ПЛ. Эффективность обеих доз УПА по ответу ACR20 к 12 нед была не ниже, чем у АДА, а УПА 30 мг/сут по эффективности даже превосходил АДА. Через 24 нед при анализе вторичных конечных точек (ACR50/70) отмечена более высокая эффективность УПА (15 и 30 мг/сут) по сравнению с ПЛ и УПА 30 мг/сут по сравнению с АДА, а также по динамике HAQ-DI и боли только для УПА 30 мг/сут. Показано, что лечение УПА не только способствует снижению активности ПсА, но и сдерживает рентгенологическое прогрессирование. Через 24 нед на фоне приема препарата обнаружено более выраженное замедление прогрессирования деструкции суставов (mTSS), чем в группе ПЛ (p<0,001). На 24-й неделе в группе УПА 15 мг/сут разрешение энтезита (Leeds Enthesitis Index, LEI=0) наблюдалось у 54% пациентов по сравнению с 47 и 32% в группах АДА и ПЛ соответственно (p \leq 0,001 для УПА 15 мг/сут по сравнению с ПЛ), а дактилита (Leeds Dactylitis Index, LDI=0) – у 77% пациентов по сравнению с 74 и 40% в группах АДА и ПЛ соответственно (номинальное значение p \leq 0,001 для УПА 15 мг по сравнению с ПЛ). Через 16 нед среди больных с исходной площадью поражения кожных покровов псориазом \geq 3% ответа PASI75 достигли 63% пациентов, применявших УПА 15 мг/сут, тогда как в группах АДА и ПЛ – 53 и 21% соответственно. При этом недостающие данные оценивались как отсутствие клинического ответа (non-responder imputation).

Частота НЛР в группах УПА 15 мг/сут, АДА и ПЛ не различалась, но умеренно нарастала у больных, получавших УПА 30 мг/сут. К 24 нед количество НЛР при приеме УПА 15 мг/сут составило 66,9%, УПА 30 мг/сут – 72,3%, АДА – 64,8% и ПЛ – 59,6%. Серьезные НЛР были выявлены в 1,2; 2,6; 0,7 и 0,9% случаев соответственно. Заболевания печени наблюдались у 9,1 и 12,3% пациентов, получавших УПА 15 и 30 мг/сут соответственно. Во всех группах у 2% больных отмечалось повышение уровня печеночных трансаминаз, превосходившее в 3 раза верхнюю границу нормы [42].

В РПКИ SELECT-PSA-1 на 56-й неделе в группе УПА 15 мг/сут было зафиксировано дальнейшее улучшение большинства клинически значимых проявлений ПсА, включая скелетно-мышечные и кожные симптомы, функциональную активность, КЖ и другие исходы, сообщаемые пациентами, а также замедление рентгенологического прогрессирования [43]. Кроме того, доля пациентов, достигших МАБ, также продолжала увеличиваться. Примечательно, что в продленном периоде наблюдения УПА 15 мг/сут демонстрировал результаты, сопоставимые с АДА, а по некоторым конечным точкам значительно более высокие (исходя из номинальных значений p). Безопасность лечения на протяжении 56 нед соответствовала данным, полученным до 24-й недели наблюдения, и профилю безопасности УПА при РА. Частота злокачественных новообразований, крупных сердечно-сосу-

дистых событий, венозных тромбозов и эмболий в группе УПА 15 мг/сут была сопоставимой с таковой АДА. Новых данных, касающихся безопасности, не обнаружено.

В РПКИ SELECT-PSA-2 оценивалась эффективность УПА у больных ПсА с неадекватным ответом на ГИБП или их непереносимостью [44, 45]. Из 642 пациентов, включенных в исследование, резистентность к 1 ГИБП отмечалась у 61%, к 2 ГИБП – у 18%, к 3 и более ГИБП – у 13%. Участники исследования были рандомизированы в четыре группы (2:2:1:1): УПА 15 мг/сут (n=211); УПА 30 мг/сут (n=218) и ПЛ (n=212), которые переходили на прием УПА 15 или 30 мг/сут на 24-й неделе. Через 12 нед на фоне терапии УПА достигнуто значимое снижение активности периферического артрита по сравнению с ПЛ: ответ по ACR20 в сравниваемых группах составил 56,9; 63,8 и 24,1% соответственно (p<0,0001 в обоих случаях). Через 24 нед при анализе вторичных конечных точек УПА превосходил ПЛ по ответу по ACR50/70, динамике HAQ-DI, SF-36, FACIT-F и SAPS (Self-Assessment of Psoriasis Symptoms). К 24-й неделе МАБ чаще выявлялась в группах УПА – в 25,1 и 28,9% случаев соответственно по сравнению с группой ПЛ – 2,8% (p<0,001 в обоих случаях). Частота развития НЛР к 24-й неделе терапии была одинаковой при приеме ПЛ и УПА 15 мг/сут, однако у пациентов, получавших УПА 30 мг/сут, отмечалось ее умеренное нарастание. Серьезные инфекции встречались в одинаковом проценте случаев (0,5%) в группах ПЛ и УПА 15 мг/сут и более чем в 5 раз чаще (2,8%) на фоне лечения УПА 30 мг/сут [45].

В РПКИ SELECT-PsA-1 и SELECT-PsA-2 было оценено влияние УПА на аксиальные проявления ПсА [46]. Наличие псориатического спондилита у больных ПсА определялось по длительности воспалительной боли в спине, данным визуализационных методов обследования и возрасту на момент появления аксиальных симптомов. Эффективность УПА 15 и 30 мг/сут или ПЛ анализировалась через 12 и 24 нед по динамике BASDAI и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) и достижению ответа BASDAI50. Примерно 31% пациентов из SELECT-PsA-1 (534/1704) и 34% из SELECT-PsA-2 (219/640) имели аксиальные проявления. У больных, получавших УПА, отмечалось значимо более выраженное улучшение по индексам активности BASDAI, ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ) и динамике интенсивности боли по сравнению с группой ПЛ. К 12 и 24 нед значимо большее число пациентов в группах УПА достигли ответа по BASDAI50 по сравнению с ПЛ (31,2; 43,7; 12,2% и 49,3; 47,1; 18,5% соответственно). Через 12 нед низкой активности по ASDAS-СРБ достигли 47,9 и 62,1% больных, принимавших УПА 15 и 30 мг/сут, неактивного заболевания – 20,9 и 33,5% соответственно. На 24-й неделе в группах УПА количество пациентов с низкой активностью псориатического спондилита по ASDAS-СРБ увеличилось до 57,7 и 65,0%, тогда как с неактивным заболеванием – до 37,2 и 43,2% соответственно, что было значимо больше по сравнению с ПЛ. При анализе данных выявлено по 1 новому случаю увеита на фоне лечения ПЛ и УПА 30 мг/сут. При терапии УПА не зарегистрировано случаев возникновения воспалительного заболевания кишечника.

Таким образом, УПА оказался эффективным не только при периферическом артрите, дактилите, энтезите и псориазе, но и при аксиальных проявлениях ПсА, что подтвер-

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

ждается результатами исследования, полученными при АС. Так, в РКПИ фазы II/III SELECT-AXIS1 продемонстрирована эффективность УПА у пациентов с активным АС, не получавших ГИБП, с неадекватным ответом (непереносимостью) по крайней мере 2 НПВП [47].

На основании данных РПКИ SELECT-PsA-1 и SELECT-PsA-2 была проанализирована эффективность УПА в моно- или в комбинированной терапии с сБПВП [48]. Из 1916 больных, включенных в анализ, 574 (30%) получали УПА в виде монотерапии и 1342 (70%) в комбинации с сБПВП, в большинстве случаев (84%) с МТ. При анализе принимали во внимание следующие конечные точки: ответ по ACR20/50/70, изменение на 12-й неделе по сравнению с исходным уровнем боли и HAQ-DI; общая оценка псориаза врачом и улучшение по крайней мере на 2 балла от исходного уровня; ответ по PASI75/90/100 на 16-й неделе; доля пациентов, достигших разрешения энтезита, дактилита и МАБ на 24-й неделе. НЛР анализировали и суммировали до 24-й недели. Результаты анализа показали сопоставимую эффективность и безопасность УПА как в монотерапии, так и в комбинации с сБПВП.

Профиль безопасности УПА при ПсА соответствует ранее опубликованным результатам при РА. Среди НЛР при приеме УПА чаще всего встречались инфекции верхних дыхательных путей (простуда, синусит), тошнота, кашель, лихорадка, редко — тяжелые инфекции, злокачественные новообразования, тромбоз, желудочно-кишечные перфорации, нарушение лабораторных показателей, эмбриофетальная токсичность и очень редко — кардиоваскулярные катастрофы.

Таким образом, полученные к настоящему времени данные позволяют рекомендовать иJAK в качестве нового патогенетически обоснованного подхода к лечению ПсА. Результаты проведенных РПКИ и длительных наблюдательных исследований свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности ТОФА и УПА у пациентов, резистентных к терапии сБПВП и иФНОα. Однако истинное место этих препаратов в лечении ПсА может быть определено только в процессе их использования в реальной клинической практике в сопоставлении с другими иJAK и ГИБП в рамках международных и национальных регистров. Применение ТОФА и УПА, несомненно, расширит возможности терапии ПсА.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- 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.
- Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):700-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
- 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 Rheumatol.* 2019 Jan;71(1):5-32. doi: 10.1002/art.40726. Epub 2018 Nov 30.
- Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ. Современная фармакотерапия псориазического артрита. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):75-82. [Korsakova YuL, Korotaeva TV. Modern pharmacotherapy of psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019;57(1):75-82. (In Russ.)].
- Логинава ЕЮ, Коротаева ТВ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Длительность ремиссии и минимальной активности болезни после индукции и отмены генно-инженерных биологических препаратов у больных ранним псориазическим артритом (данные Общероссийского регистра псориазического артрита). Научно-практическая ревматология. 2019;57(5): 523-7. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Glukhova SI, Nasonov EL. Duration of remission and minimal activity of the disease after initiation and withdrawal of genetically engineered biological drugs in patients with early psoriatic arthritis (data from the All-Russian Register of Psoriatic Arthritis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019;57(5): 523-7. (In Russ.)].
- Gossec L, McGonagle D, Korotaeva T, et al. Minimal Disease Activity as a Treatment Target in Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. *J Rheumatol.* 2018 Jan;45(1):6-13. doi: 10.3899/jrheum.170449. Epub 2017 Nov 15.
- Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3): 263-71. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: problems of remission and resistance to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2018;56(3):263-71. (In Russ.)].
- Perrotta FM, De Socio A, Scryfallano S, Lubrano E. From clinical remission to residual disease activity in spondyloarthritis and its potential treatment implications. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 Mar;14(3):207-13. doi: 10.1080/1744666X.2018.1429918. Epub 2018 Jan 25.
- Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017 Dec;16(12):843-62. doi: 10.1038/nrd.2017.201. Epub 2017 Nov 6.
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019;57(1):8-16. (In Russ.)].
- Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol.* 2017 Mar 22;18(4):374-84. doi: 10.1038/ni.3691.
- Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Jun 1;58(6):953-62. doi: 10.1093/rheumatology/key339.
- Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лиля АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):62-79. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib in immuno-inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2020;58(1):62-79. (In Russ.)].
- Berekmeri A, Mahmood F, Wittmann M, Helliwell P. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 Sep;14(9):719-30. doi: 10.1080/1744666X.2018.1512404.
- Ly K, Beck KM, Smith MP, et al. Tofacitinib in the management of active psoriatic arthritis: patient selection and perspectives. *Psoriasis (Auckl).* 2019 Aug 28;9:97-107. doi: 10.2147/PTT.S161453. eCollection 2019.
- Paik J, Deeks ED. Tofacitinib: A review in psoriatic arthritis. *Drugs.* 2019 Apr;79(6):655-63. doi: 10.1007/s40265-019-01091-3.
- Veale DJ, McGonagle D, McInnes IB, et al. The rationale for Janus kinase inhibitors for the treatment of spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Feb 1;58(2):197-205. doi: 10.1093/rheumatology/key070.

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

19. Van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1340-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210322. Epub 2017 Jan 27.
20. Deodhar A, Chakravarty SD, Cameron C, et al. A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2020 Aug;39(8):2307-2315. doi: 10.1007/s10067-020-04970-3. Epub 2020 Feb 27.
21. Deodhar A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Apr 27;80(8):1004-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219601. Online ahead of print.
22. Dowty ME, Lin J, Ryder TF, et al. The pharmacokinetics, metabolism, and clearance mechanisms of tofacitinib, a Janus Kinase inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2014 Apr;42(4):759-73. doi: 10.1124/dmd.113.054940. Epub 2014 Jan 24.
23. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p.].
24. 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.
25. 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 Oct 19;377(16):1525-36. doi: 10.1056/NEJMoa1615977.
26. Nash P, Coates LC, Fleischmann R, et al. Efficacy of Tofacitinib for the Treatment of Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies. *Rheumatol Ther*. 2018 Dec;5(2):567-82. doi: 10.1007/s40744-018-0131-5. Epub 2018 Nov 9.
27. 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.
28. Van der Heijde D, Gladman DD, FitzGerald O, et al. Radiographic progression according to baseline C-reactive protein levels and other risk factors in psoriatic arthritis patients treated with tofacitinib or adalimumab. *J Rheumatol*. 2019 Sep;46(9):1089-96. doi: 10.3899/jrheum.180971. Epub 2019 Mar 1.
29. Nash P, Coates LC, Fleischmann R, et al. Efficacy of Tofacitinib for the treatment of psoriatic arthritis: pooled analysis of two phase 3 studies. *Rheumatol Ther*. 2018 Dec;5(2):567-82. doi: 10.1007/s40744-018-0131-5. Epub 2018 Nov 9.
30. Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ и др. Влияние терапии тофацитинибом на динамику активного сакроилита у больных псориазическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2021;59(2):134-40. [Gubar' EE, Korsakova YuL, Loginova EYu, et al. The effect of tofacitinib therapy on the dynamics of active sacroiliitis in patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(2):134-40. (In Russ.)].
31. 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.
32. Nash PCL, Kivitz AJ, Mease PJ, 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]. <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/>
33. Nash P, Coates L, Mease P, et al. Tofacitinib as Monotherapy Following Methotrexate Withdrawal in Patients with Psoriatic Arthritis Previously Treated with Open-label Tofacitinib + Methotrexate: A Randomized, Placebo-controlled Sub-study of OPAL Balance [abstract]. <https://acrabstracts.org/abstract/tofacitinib-as-monotherapy-following-methotrexate-withdrawal-in-patients-with-psoriatic-arthritis-previously-treated-with-open-label-tofacitinib-methotrexate-a-randomized-placebo-controlled-sub-st/>
34. Логинова 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):268-75. [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*. 2020;58(3):268-75. (In Russ.)].
35. Gratacos Masmijtja J, Gonzalez Fernandez CM, Gomez Castro S, Rebollo Laserna FJ. Efficacy of Tofacitinib in the Treatment of Psoriatic Arthritis: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2021 Feb;38(2):868-84. doi: 10.1007/s12325-020-01585-7. Epub 2020 Dec 17.
36. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther*. 2019 Aug 2;21(1):183. doi: 10.1186/s13075-019-1964-1.
37. Dowty ME, Lin TH, Jesson MI, et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of in vitro cytokine receptor inhibition. *Pharmacol Res Perspect*. 2019 Nov 15;7(6):e00537. doi: 10.1002/prp2.537. eCollection 2019 Dec.
38. Serhal L, Edwards CJ. Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Jan;15(1):13-25. doi: 10.1080/1744666X.2019.1544892. Epub 2018 Nov 19.
39. Tanaka Y. A review of upadacitinib in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2020 Sep;30(5):779-87. doi: 10.1080/14397595.2020.1782049. Epub 2020 Jul 13.
40. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Перспективы применения упадацитиниба при ревматоидном артрите и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):532-43. [Nasonov EL, Lila AM. Prospects for the use of upadacitinib in rheumatoid arthritis and other immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(5):532-43. (In Russ.)].
41. McInnes I, Anderson J, Magrey M, et al. Efficacy and safety of upadacitinib versus placebo and adalimumab in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to nonbiologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-PsA-1): a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:16-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.6727.
42. McInnes I, Anderson J, Magrey M, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2021 Apr 1;384(13):1227-39. doi: 10.1056/NEJMoa2022516.
43. McInnes IB, Kato K, Magrey M, et al. Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and an inadequate response to non-biologic therapy: 56-week data from the phase 3 SELECT-PsA 1 study. *RMD Open*. 2021 Oct;7(3):e001838. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001838.
44. Genovese MC, Lertratanakul A, Anderson J, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-PSA-2): a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:139. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1229.
45. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec 3;80(3):312-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218870. Online ahead of print.
46. Deodhar A, Ranza R, Ganz F, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and axial involvement.

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

Ann Rheum Dis. 2021;80(Suppl 1):143-4.
doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.439.
47. Van der Heijde D, Song IH, Pangan AL,
et al. Efficacy and safety of upadacitinib in
patients with active ankylosing spondylitis
(SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomi-
sed, double-blind, placebo-controlled, phase

2/3 trial. *Lancet.* 2019 Dec 7;394(10214):
2108-17. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32534-6.
Epub 2019 Nov 12.
48. Nash P, Richette P, Gossec L, et al. Upa-
dacitinib as Monotherapy and in Combina-
tion with Non-biologic DMARDs for the
Treatment of Psoriatic Arthritis: Subgroup

Analysis from Two Phase 3 Trials [abstract].
[https://acrabstracts.org/abstract/upadaciti-
nib-as-monotherapy-and-in-combination-
with-non-biologic-dmards-for-the-trea](https://acrabstracts.org/abstract/upadacitinib-as-monotherapy-and-in-combination-with-non-biologic-dmards-for-the-trea)

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.12.2021/16.01.2022/18.01.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научной темы «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита» (AAAA-A19-119021190147-6, 0514-2019-0009).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic № AAAA-A19-119021190147-6, 0514-2019-0009 «Pathogenetic features and personalized therapy of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis».

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

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