

Натарова Э.В., Руднева Н.С., Куклина М.С., Чумакова Я.Ю.

ПРИМЕНЕНИЕ ТОФАЦИТИНИБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА В УСЛОВИЯХ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер»,
300052, г. Тула, Россия

Растущее понимание клеточных и молекулярных механизмов воспаления тканей при псориазе и псоритическом артрите открывает путь к лечению этих заболеваний с помощью новых малых молекул блокаторов внутриклеточной сигнальной трансдукции. Яквинус® (тофацитиниб, ООО «Пфайзер», Россия) – первый пероральный ингибитор янус-киназы для лечения хронического среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза, который был одобрен к применению в РФ. Приведены и проанализированы собственные данные по применению тофацитиниба (Яквируса®) 10 и 20 мг/сут коротким курсом для лечения группы из 13 больных тяжелыми формами бляшечного псориаза в прогрессирующей стадии с резистентностью к предшествующей системной традиционной терапии, которые находились на стационарном лечении в Тульском областном клиническом кожно-венерологическом диспансере (ТОККВД). Показана эффективность лечебной стратегии с применением тофацитиниба для пациентов дерматологического стационара с целью улучшения и стабилизации течения острого процесса. Необходимы данные дальнейших проспективных и наблюдательных исследований для уточнения режимов дозирования и профиля безопасности этой группы препаратов.

Ключевые слова: бляшечный псориаз; тофацитиниб; янус-киназы; системное лечение; PASI; ДИКЖ.

Для цитирования: Натарова Э.В., Руднева Н.С., Куклина М.С., Чумакова Я.Ю. Применение тофацитиниба для лечения псориаза в условиях дерматологического стационара. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2017; 20(4): 220-226. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-4-220-226>

Natarova E.V., Rudneva N.S., Kuklina M.S., Chumakova Ya.Yu.

THE USE OF TOFACITINIB FOR TREATMENT PATIENTS WITH PSORIASIS IN CONDITIONS OF THE DERMATOLOGICAL HOSPITAL

Tula Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Tula, 300052, Russian Federation

A growing understanding of the cellular and molecular mechanisms of inflammation in psoriasis and psoriatic arthritis opens the way to the treatment these diseases with the help of new small molecules, associated with the blockade of intracellular signal transduction. Jaqinus®/Xeljanz® (tofacitinib, "Pfizer") is the first oral inhibitor of Janus kinases for the treatment of chronic moderately severe and severe plaque psoriasis which was approved for usage in Russia. The authors also present own local data regarding usage of tofacitinib 10 and 20 mg/day by short course for the treatment group of 13 patients with severe forms of plaque psoriasis in a progressing stage with resistance to prior systemic conventional therapy who were treated at the TDVCD. The efficacy of therapeutic strategies with the use of tofacitinib for patients of the dermatological hospital with the aim of improving and stabilizing of acute process is shown. Further prospective and observational studies to refine the dosing and safety profile of this group of drugs are needed.

К e y w o r d s: plaque psoriasis; tofacitinib; Janus kinase; systemic treatment; PASI; DLQI.

For citation: Natarova E.V., Rudneva N.S., Kuklina M.S., Chumakova Ya.Yu. The use of tofacitinib for treatment patients with psoriasis in conditions of the dermatological hospital. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei).* 2017; 20(4): 220-226. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-4-220-226>

Acknowledgments. Publication of results of research supported by company "Pfizer Innovation".

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 03 June 2017

Accepted 26 June 2017

Для корреспонденции:

Натарова Элла Валерьевна, зам. гл. врача по лечебной части ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер», 300052, г. Тула, Россия. E-mail: natarova_ella@list.ru.

For correspondence:

Natarova Ella V., Deputy chief physician on medical part, doctor of the highest qualification category, Dermatovenereologic Clinical Dispensary of Tula, Tula, 300052, Russian Federation. E-mail: natarova_ella@list.ru.

Information about authors:

Natarova E.V., <http://orcid.org/0000-0001-6803-5646>; Rudneva N.S., <http://orcid.org/0000-0002-0621-5518>;

Chumakova Ya.Yu., <http://orcid.org/0000-0003-4754-442X>; Kuklina M.S., <http://orcid.org/0000-0003-1140-4994>.

Псориаз – системное иммуноассоциированное заболевание многофакторной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов. Оно характеризуется ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами и хемокинами [1, 2]. Это состояние обычно связано с несколькими сопутствующими заболеваниями, включая метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, депрессию и псориатический артрит с общим ухудшением качества жизни пациентов [3, 4].

Во многих странах независимыми друг от друга исследователями в течение последних нескольких лет, отмечено увеличение количества тяжелых, резистентных к различным методам лечения форм псориаза [5].

В стационарах дерматологического профиля преобладают пациенты, страдающие псориазом.

В ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер» (ТОККВД) с 2013 по 2016 г. были госпитализированы 36,5–44,9% больных различными формами псориаза, абсолютное число госпитализированных больных в период с 2013 по 2016 г. увеличилось в 1,2 раза.

В настоящее время отмечается увеличение госпитализаций больных тяжелыми формами псориаза (эритродермия, пустулезный псориаз) среди лиц молодого возраста до 35 лет, отличающимися устойчивостью к проводимой стандартной терапии.

Иммунопатогенез этого дерматоза представляется сложным процессом, где взаимодействуют клеточные и гуморальные механизмы, и особая роль принадлежит цитокинам, продуцируемым клетками иммунной системы [6]. Специфическое поражение кожи обусловлено, в основном, деятельностью двух видов иммунных клеток – миелиноцитов (CD11β) дендритных клеток и Т-клеток, производящих цитокины – драйверы этого заболевания. Эти цитокины воздействуют на кератиноциты и другие типы клеток кожи, создавая гиперпролиферативные изменения эпидермиса, связанные с сосудистой пролиферацией, вазодилатацией и воспалением кожи [5, 7, 8].

Клинически эти клеточные изменения приводят к образованию красных, приподнятых бляшек, которые обычно имеют бело-серебристые чешуйки на поверхности (так называемая, бляшечная форма псориаза) [5].

Тяжесть заболевания классифицируется по степени распространенности или расположению воспалительных очагов.

Степень тяжести псориаза может быть клинически оценена по нескольким параметрам, включая площадь поверхности тела (Body Surface Area – BSA), индекс распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index – PASI), глобальную оценку врачом (Physician's Global Assessment – PGA) [9].

PASI является основным инструментом для определения тяжести течения псориаза. Достижение индекса PASI 75 условно рассматривается как удовлетворительный ответ на лечение, хотя, индекс PASI 90 и выше значительно больше коррелирует с улучшением качества жизни по сравнению с индексом PASI менее 90 и, таким образом, является оптимальной терапевтической целью и терапевтическим ответом на лечение [10].

Для оценки степени негативного влияния кожного заболевания на различные аспекты жизни больного (отношения в семье с родственниками, с друзьями, коллегами по работе, занятия спортом, социальная активность и др.) используют русифицированный вариант специфического опросника дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Кроме того, ДИКЖ используют также как дополнительный критерий оценки тяжести состояния больного и как критерий эффективности проводимой терапии.

Если BSA 10 и менее и PASI 10 и менее, но ДИКЖ более 10, то это расценивается как значимое ухудшение качества жизни, т.е. тяжелый псориаз.

Новые современные препараты системного лечения были разработаны в первую очередь для больных псориазом средне-тяжелых и тяжелых форм, когда топическое применение лекарственных препаратов играет важное, но лишь вспомогательное значение.

Патогенетически обоснованной при псориазе является терапия, направленная на подавление пролиферативной активности кератиноцитов и нормализацию их дифференцировки, сниже-

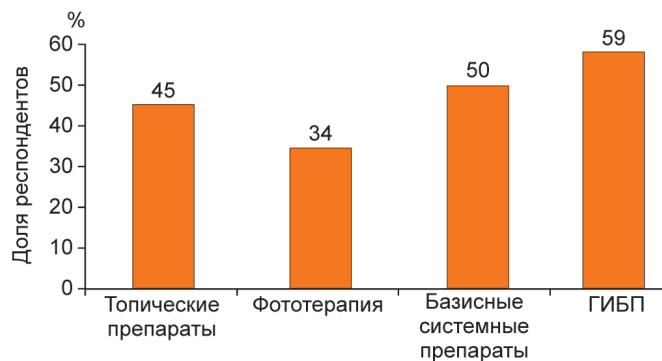


Рис. 1. Удовлетворенность пациентов с псориазом проводимым лечением [15].

ние иммунного воспаления в дерме и устранение дисбаланса про- и провоспалительных цитокинов [5].

Современное системное лечение псориаза, как правило, основано на оценке степени тяжести заболевания и сопутствующих заболеваний пациентов [11, 12]. Метотрексат, циклоспорин А, ацитретин, системная фотохимиотерапия классически используют в качестве терапии 1-й линии в монотерапии или в комбинации. При различной эффективности эти иммуносупрессивные средства и методы не лишены серьезных побочных эффектов и ограничений в применении, в том числе, возможно повышение атерогенного риска, индуцирование гипертензии (ретиноды), миелосупрессия, гепатотоксичность, фиброз легких (метотрексат) и нефротоксичность (циклоспорин А) при их длительном применении [13, 14].

В связи с недостаточным ответом на лечение, побочными эффектами и нестойким эффектом существующих видов терапии, потребность в разработке новых видов и схем терапии больных с умеренными и тяжелыми формами бляшечного псориаза все еще остается актуальной [14, 15].

В течение последних 10 лет произошла революция подходов к лечению тяжелого псориаза. Углубление знаний о патогенезе этого дерматоза, коренным образом изменило отношение к его лечению [16].

Самый перспективный класс препаратов для лечения псориаза и многих других аутоиммунных заболеваний – это генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), подавляющие эффекты провоспалительных цитокинов и, таким образом, снижающие интенсивность воспаления.

При псориазе Т-киллеры и Т-хелперы (клетки, которые в норме защищают организм от различных инфекций и злокачественных опухолей) активируются, мигрируют в кожу и высвобождают большое количество воспалительных цитокинов, в частности, фактор некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor – TNF) α, которые вызывают воспаление, привлекают в кожу макрофаги и нейтрофильные гранулоциты.

Действие цитокинов при псориазе проявляется во взаимоотношении между активирующими интерлейкинами IL-23 или IL-12, продукцией интерферонов и TNFα Т-хелперы 1-го типа – Th1, и повышении активности IFN-зависимых генов с помощью гена-проводника сигналов и активатора транскрипции I (STAT1).

Многие цитокины, такие как IL-1, IL-6, IL-17, IL-19, IL-20, IL-22, TNFα и интерфероны, могут так же регулировать пролиферацию кератиноцитов, и некоторые из них служат альтернативными митогенами для этих клеток. Антагонисты TNF (ингибиторы TNFα) и IL-12/IL-23 (устекинумаб) могут нарушить активированные пути пролиферации за счет связывания с этими цитокинами и/или их рецепторами [16, 17]. На текущий момент для биологических агентов, предназначенных для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза – ингибиторов TNFα (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб) и ингибитора IL-12/IL-23 (устекинумаб) были доказаны высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности, что позволяет их долгосрочное использование [14, 16, 18, 19].

Некоторые проблемы в терапии псориаза в настоящее время не решены даже с помощью ГИБП [19, 20, 21] (рис. 1).

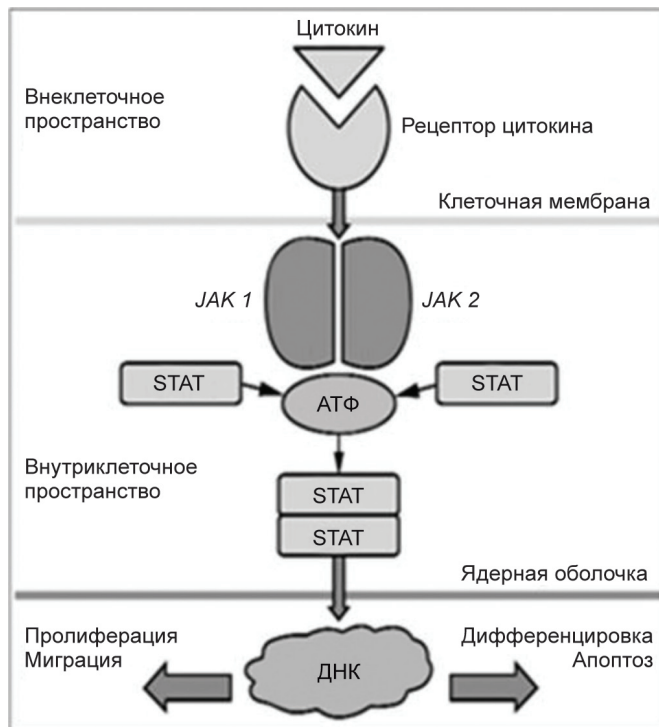


Рис. 2. Внутриклеточный механизм передачи сигнала от цитокинов.

По-прежнему далеко не все больные отвечают на терапию: недостаточный ответ, недостаточная длительность ответа и вторичная неэффективность ГИБП, нежелательные явления, в том числе инъекционные и постинъекционные реакции, так как все ГИБП имеют белковую природу.

Часто пациенты предпочитают неинъекционные пути введения лекарств (удобство, образ жизни, боязнь уколов или нежелание делать их часто и регулярно).

Проблемы с «доступностью» для пациента такого лечения из-за высокой стоимости ГИБП [18, 22].

Сейчас для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза стала доступна новая группа препаратов, обычно в литературе они именуются как «малые молекулы» (Апремиласт, Тофацитиниб)

из-за их низкой молекулярной массы и простой химической структуры, что позволяет применять их перорально. Тем не менее, по своей эффективности и профилю безопасности их можно считать сопоставимыми с ГИБП [23–25], согласно результатам рандомизированного 12-недельного исследования третьей фазы сопоставимой эффективности двух доз тофацитиниба (10 и 20 мг/сут) и максимальной дозы этанерцепта (50 мг 2 раза в нед) [26], в котором принимали участие, в том числе, и ведущие российские исследовательские центры.

На 12-й неделе ответ PASI 75 был зарегистрирован у 130 (39,5%) из 329 больных из группы при терапии тофацитинибом 5 мг, у 210 (63,6%) из 330 больных из группы при терапии тофацитинибом 10 мг, у 197 (58,8%) из 335 больных из группы при терапии этанерцептом, у 6 (5,6%) из 107 больных из группы контроля (плацебо). Пропорция больных с индексом PGA «чисто» или «почти чисто» была сравнимой в обеих группах терапии. Тофацитиниб в сравнении с этанерцептом или плацебо в лечении умеренного и тяжелого хронического бляшечного псориаза показал, что у больных с умеренным и тяжелым бляшечным псориазом доза тофацитиниба 10 мг 2 раза в день была не менее эффективной, чем 50 мг этанерцепта 2 раза в неделю, и обладала большей эффективностью, чем плацебо. Частота нежелательных явлений была сходной для тофацитиниба и этанерцепта. Согласно систематическому обзору [27] по применению ингибиторов янус-киназ для лечения псориаза и псориатического артрита было проанализировано 34 исследования, из них 4 преclinical, 23 оригинальных и 7 клинических исследований. В 79% этих работ изучали тофацитиниб. Два масштабных исследования третьей фазы тофацитиниба в терапии бляшечного псориаза (OPT Pivotal 1 и OPT Pivotal 2) продемонстрировали 75% улучшение индексов PASI и PGA для доз 5 и 10 мг 2 раза в день после 16 нед терапии по сравнению с плацебо.

Кожные проявления псориаза уменьшались уже после 1 дня приема препарата, а статистически значимые различия с плацебо по индексам PASI, PGA, ДИКЖ отмечались уже со 2-й недели терапии.

Благоприятные результаты по эффективности ингибиторов янус-киназ были также получены для таких нозологий как алопеция, витилиго, дерматит, кожная Т-клеточная лимфома, красная волчанка, реакция «трансплантат против хозяина».

Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями были инфекции, преимущественно назофарингиты и инфекции верхних дыхательных путей.

Кроме того, по сравнению с биологическими агентами, чье производство представляет собой процесс с высокой себесто-

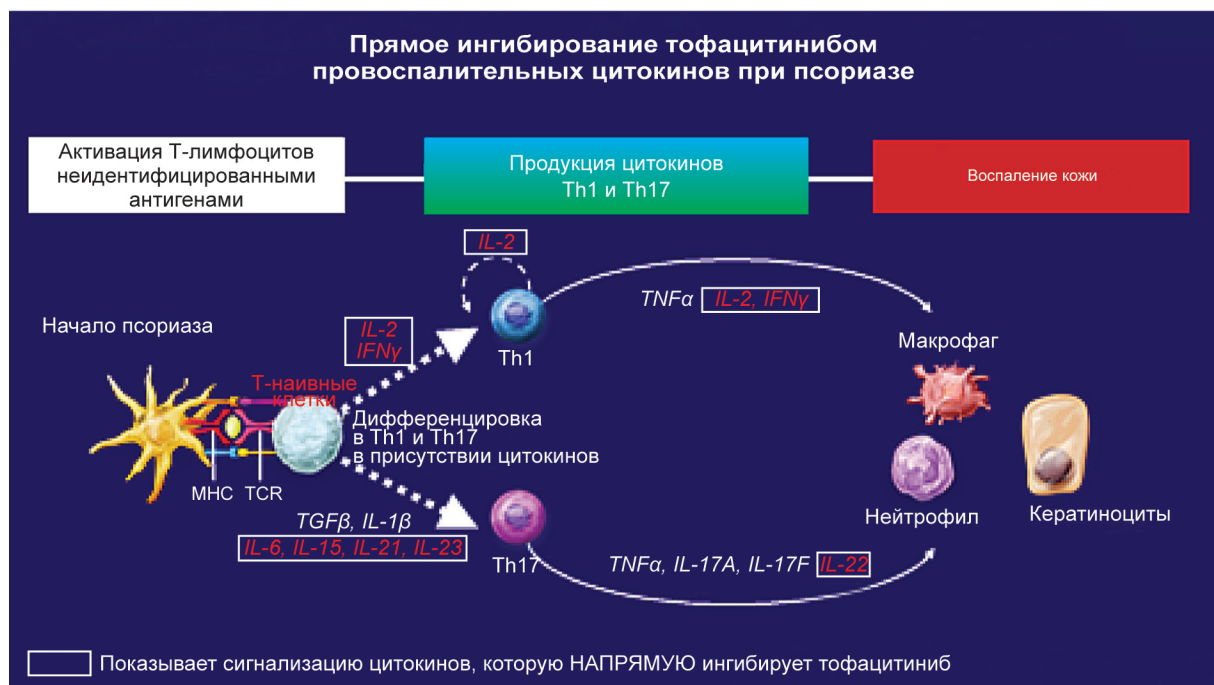


Рис. 3. Прямое ингибирование тофацитинибом провоспалительных цитокинов при псориазе.

имостью, эти препараты сравнительно легко синтезировать, и стоимость их производства дешевле [23, 24].

Яквинус® (тофацитиниба цитрат, ООО «Пфайзер», Россия), который был зарегистрирован ранее для лечения тяжелого и средне-тяжелого ревматоидного артрита (РА) у взрослых, в октябре 2015 г. получил новое показание к применению в РФ – лечение взрослых больных хроническим бляшечным псориазом умеренной или тяжелой степени выраженности, если показана системная терапия или фототерапия. Соответствующие изменения были внесены в регистрационное удостоверение и инструкцию препарата [28, 29].

Тофацитиниб – это селективный блокатор 1-го и 3-го типа янус-киназ (1,3 Jak-inhibitor).

Клетка отвечает на действие воспалительного цитокина (интерлейкина) только если сигнал от него поступает в ядро через внутриклеточные сигнальные пути, в том числе, так называемые, Як-киназные пути [25, 30]. В настоящее время доказана роль внутриклеточных сигнальных систем, в частности, системы Jak-STAT, в активации иммунокомпетентных клеток в ответ на различные внеклеточные агенты. Система Jak-STAT обеспечивает передачу информации от рецепторов к ядру клетки и тем самым влияет на транскрипцию ДНК [25, 31] (рис. 2).

ЯК-STAT – это сигнальный комплекс, состоящий из янус-киназ (они получили такое название благодаря присутствию в одной молекуле двух киназных доменов, обращенных в разные стороны, подобно изображениям древнеримского бога Януса) и сигнального белка – трансдуктора и активатора транскрипции STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Семейство ЯК относится к группе тирозинкиназ и состоит из 4 белков: ЯК1, ЯК2, ЯК3 и ТУК2, обладающих ферментативной активностью и ассоциированных с рецепторами цитокинов. Основная функция ЯК заключается в передаче сигналов от различных медиаторов и в обеспечении ответа на эти сигналы соответствующих клеток-мишеней. При взаимодействии цитокина и рецептора к данному цитокину янус-киназы фосфорилируют сигнальные молекулы STAT с участием аденозинтрифосфата (АТФ). Процесс фосфорилирования приводит к активации белков STAT, которые проникают в ядро клетки и индуцируют транскрипцию тех генов, экспрессия которых регулируется данным цитокином. Таким образом, система ЯК-STAT передает стимулирующий сигнал через трансмембранные рецепторы непосредственно к промоторам генов-мишеней в ядре клетки, тем самым обеспечивая функциональную активацию клетки-эффектора.

Препарат проникает внутрь клеток (в том числе и в кератиноциты) и блокирует янус-киназы 1 и 3, которые участвуют в передаче сигнала от целого ряда воспалительных цитокинов и интерлейкинов: IL-6, IL-15, IL-21, IL-23, IL-2, IFN γ , IL-12



Рис. 4. Предыдущее лечение больных псориазом.

(см. рис. 2) [25], которые являются одними из основных провоспалительных цитокинов при псориазе [31].

Кроме того, быстрое торможение избыточной сигнализации ЯК/STAT в кератиноцитах с пониженной гиперплазией в течение 3 дней ведет к уменьшению количества патологических дендритных и Т-клеток в неповрежденных слоях кожи, что в свою очередь приводит к ослаблению центральной IL-23/Th17 воспалительной реакции [30, 31].

Снижая цитокиновую сигнализацию, тофацитиниб уменьшает признаки и симптомы псориаза (рис. 3) [30].

Цель нашего клинического наблюдения – оценить эффективность и переносимость краткосрочного лечения тофацитинибом тяжелых форм псориаза в реальной клинической практике в условиях стационара.

Демографические и клинические характеристики всех пациентов, получавших тофацитиниб

Больной №	Пол	Возраст, годы	Масса тела, кг	Стаж болезни, годы	Доза тофацитиниба		Время до обострения, мес	PASI		ДИКЖ	
					10 мг	20 мг		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1	Ж.	67	73	30	•	0,5	44,2	20,8	25	10	
2	Ж.	52	83	50	•	6	56,4	22,8	22	10	
3	М.	54	105	34	•	3	39,2	12,4	18	9	
4	Ж.	61	105	1	•	3	62,4	13,2	26	8	
5	М.	59	86	40	•	5	22,8	14,1	12	5	
6	М.	37	93	6	•	12	26,2	12,2	15	7	
7	Ж.	44	107	14	•	12	33,3	24	18	10	
8	М.	43	107	2	•	6	20,8	16,05	17	9	
9	М.	46	130	1	•	12	30,9	5,8	11	6	
10	Ж.	62	64	30	•	4	26	13	16	8	
11	М.	55	83	15	•	4	28	10,4	10	4	
12	М.	44	86	22	•	12	23,6	18,6	13	6	
13	М.	59	78	12	•	3	25,2	14,8	23	8	

Среднее значение* 52,54 ± 7,24 92,31 ± 14,24 19,77 ± 12,78 6,35 ± 33,3 33,77 ± 11,03 15,24 ± 4,27 17,38 ± 4,42 7,69 ± 1,65

Примечание. * – рядом со средними значениями показателей находятся значения предельных доверительных интервалов для p = 0,01.



Рис. 5. Сопутствующая патология у больных, получавших тофацитиниб.

Материал и методы

Терапия тофацитинибом 13 больных (8 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 37 до 67 лет (медиана возраста $52,5 \pm 7,24$ года), страдающих тяжелыми формами бляшечного псориаза, у которых была неэффективна предыдущая терапия метотрексатом, ацетретином, циклоспорином, а также системная фототерапия (рис. 4).

В течение первых 14 дней после начала терапии больные находились под стационарным наблюдением.

Всех пациентов перед началом терапии обследовал фтизиатр для исключения туберкулезного процесса. Также больным проводили рутинные лабораторные обследования и клинический осмотр смежных специалистов с последующей оценкой состояния внутренних органов. Решение вопроса о начале терапии по каждому больному принимали по заключению врачебной комиссии.

Динамика PASI и ДИКЖ
через 14 дней терапии тофацитинибом

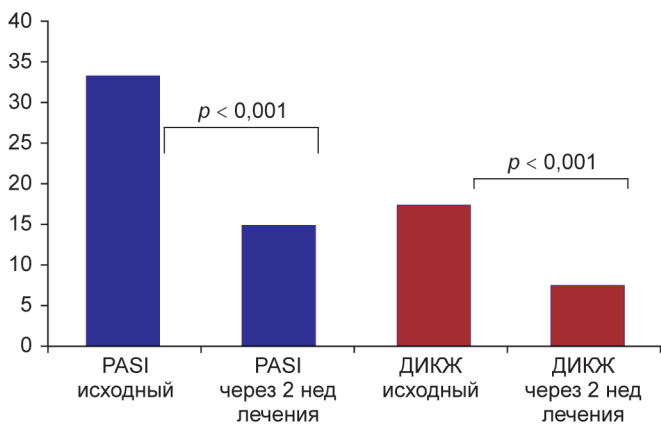


Рис. 6. Снижение PASI и ДИКЖ после 2-недельного курса терапии тофацитинибом.

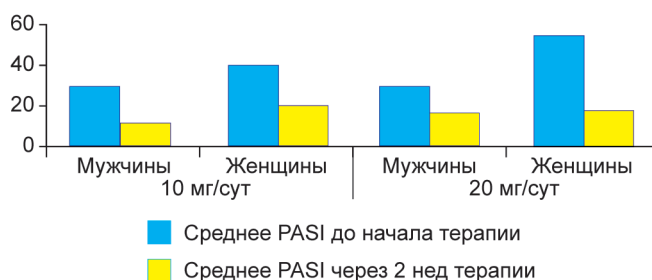


Рис. 7. Сравнение эффективности терапии тофацитинибом в разных суточных дозах у мужчин и женщин.

Показаниями для назначения препарата Тофацитиниб являлись:

- тяжелая или средне-тяжелая степень процесса;
- отсутствие инфекционных заболеваний (туберкулез, гепатит В и С, сифилис, ВИЧ, ОРВИ);
- отсутствие клинически значимых отклонений лабораторных исследований;
- отсутствие декомпенсации соматических заболеваний;
- у женщин отсутствие беременности и периода лактации;
- возраст не моложе 18 лет.

Характеристика группы больных: средняя длительность заболевания – $19,77 \pm 12,78$ года, индекс массы тела (ИМТ) – 29 (диапазон 25–33) $\text{кг}/\text{м}^2$, PASI $33,8 \pm 11,03$, ДИКЖ $17,3 \pm 4,4$. Из них 5(38%) больных имели сочетание распространенной формы псориаза с псориатическим артритом. У всех больных была диагностирована прогрессирующая стадия заболевания (см. таблицу).

Сопутствующие заболевания выявлены у 11(84,6%) больных: артериальная гипертензия у 7(53,8%), ишемическая болезнь сердца у 2(15,3%), язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки у 2 (15,3%), хронический холецистит у 2 (15,3%), хронический бронхит у 1(7,7%), хронический пиелонефрит у 1 (7,7%), нетоксический многоузловой зоб щитовидной железы у 1 (7,7%) больного. Тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день получали 6(46%) больных, в дозе 5 мг 2 раза в день 7(54%) (рис. 5).

Первую оценку эффективности терапии проводили на 15-й день от начала приема тофацитиниба (после 2 нед лечения): Δ ДИКЖ, Δ PASI от исходного уровня (рис. 6, 7). Статистическую значимость различий полученных средних значений оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для связанных совокупностей параметрическим методом, используя стандартный пакет программ Excel 2010.

Результаты

В соответствии с динамикой PASI эффективность проводимого лечения оценивали следующим образом: клиническая ремиссия (снижение PASI на 90% и более), значительное улучшение (снижение PASI на 75–90%), улучшение (снижение PASI на 50–75%), без эффекта (снижение PASI менее 50%), ухудшение (сохранение отрицательной динамики или дальнейшее прогрессирование процесса).

При лечении тофацитинибом у всех больных была отмечена быстрая тенденция к уменьшению симптомов псориаза уже на 3–5-й день после начала приема препарата: побледнение псориатических элементов, уменьшение инфильтрации, шелушения и зуда.

Через 14 дней индекс PASI в среднем составил $15,2 \pm 4,27$ от исходного уровня PASI $33,8 \pm 11,03$ ($p < 0,001$), в среднем, Δ PASI 50–75.

У 2 (15%) больных был достигнут критерий PASI 75, у 6 (46%) больных было достигнуто улучшение на 50–75%, у 5 (39%) больных – менее 50%, однако была отмечена выраженная тенденция к улучшению, эти больные также достигли Δ PASI 50% и более в течение 30 дней.

До лечения ДИКЖ у всех находившихся под наблюдением больных был значительно повышен, составив в среднем $17,3 \pm 4,4$.

В процессе лечения с улучшением клинической картины заболевания пропорционально улучшались и показатели качества жизни.



Рис.8. Больная П. Тяжелая форма бляшечного псориаза. Дельта PASI 100%.

a – до лечения; *б* – после 2 нед лечения тофацитинибом.

Так, ДИКЖ составил к концу лечения в среднем $7,7 \pm 1,6$ ($p < 0,001$) и улучшился в среднем на 61,1% в наблюдаемой группе.

Пациенты получили рекомендацию продолжать терапию.

К сожалению, не все больные смогли продолжить терапию тофацитинибом по экономическим причинам. Однако результат даже такого кратковременного курса был клинически значимым, и пациенты удерживали его на срок от 1 до 6 мес.

В нашем наблюдении зависимости эффективности терапевтической активности препарата от дозы не отмечено. У части больных наблюдались побочные эффекты в виде инфекций верхних дыхательных путей.

Клиническое наблюдение

Больная П., 63 года, поступила в отделение с жалобами на распространенные высыпания на коже.

Анамнез заболевания. Считает себя больной в течение 30 лет, когда впервые появились высыпания на коже, что ни с чем не связывает. Обострение отмечала ежегодно, чаще в осенне-зимний период. Неоднократно получала стационарное лечение (гипосенсибилизирующие, антигистаминные, гепатопротекторные, местные мазевые средства). В 2013 г. находилась на лечении в отделении клинической дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» (ГНЦДК) Минздрава России, при выписке был рекомендован прием неотигозона 20 мг в сутки в течение 1 мес, кожный процесс с положительным эффектом, в последующем препарат был отменен самостоятельно. В 2016 г. дважды получала стационарное лечение в ТОККВД, на фоне стандартной терапии высыпания регрессировали не полностью, процесс возобновлялся через 1–2 мес.

Сопутствующие заболевания: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; нетоксический многоузловой зоб 1-й степени.

Перенесенные заболевания: ОРВИ, детские инфекции.

Отмечает непереносимость раствора никотиновой кислоты.

Локальный статус. При поступлении: процесс носит распространенный островоспалительный характер; высыпания расположены симметрично на волосистой части головы, туловище, конечностях, представлены монотипной сыпью – сливными бляшками диаметром до 15 см, покрытыми серебристо-белыми чешуйками, элементы ярко-красного цвета, неправильной формы, с плоской поверхностью, склонны к периферическому росту. Псориазическая триада положительная. Субъективно: зуда нет.

Индекс PASI при поступлении 26, ДИКЖ 16.

Учитывая длительный псориазический стаж, торпидность кожного процесса к разным методам терапевтического воздействия, назначено лечение тофацитинибом (Яквинус) 10 мг в сутки. Переносимость препарата хорошая, побочных эффектов не наблюдалось.

На 5-й день приема наступила стабилизация кожного процесса, с последующим постепенным регрессом высыпаний. Через 14 дней: индекс PASI 13 (достигнут ответ PASI 50), ДИКЖ 8.

Пациентка продолжила получать иммуносупрессивную терапию в течение 21 дня, на фоне чего бляшки значительно посветлели, уплостились, шелушение исчезло, индекс PASI 0, ДИКЖ 4, Δ PASI 100% (рис. 8).

Обсуждение

Получены первые собственные клинические данные применения таргетного синтетического препарата тофацитиниб для больных тяжелым бляшечным псориазом прогрессирующей стадии, находящихся на стационарном лечении. Больные наблюдаемой нами группы, резистентные к ранее проводимой традиционной системной терапии метотрексатом, ацетритрином, циклоспорином, проведенной фотохимиотерапии в течение 2 нед удовлетворительно ответили на терапию тофацитинибом и были выписаны из стационара с положительной по индексам PASI и ДИКЖ динамикой.

Несмотря на оптимистичный первый опыт клинической практики применения препарата коротким курсом в 2 нед, ограниченным исключительно временем пребывания пациента в условиях стационара, хотелось бы подчеркнуть, что тофацитиниб – это препарат для системной длительной терапии псориаза. Согласно рекомендациям, сформулированным экспертами Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК) [32], данных третьей фазы клинических исследований тофацитиниба для лечения псориаза, больным рекомендован, как минимум, 12–16-недельный курс лечения тофацитинибом для достижения стойкого оптимального терапевтического ответа на терапию [29, 33].

У наблюдаемой группы пациентов нами не было отмечено каких-либо значимых различий в переносимости и эффективности тофацитиниба в зависимости от дозы 5 мг 2 раза в день или 10 мг 2 раза в день. Побочные явления в виде легких катаральных явлений верхних дыхательных путей встречались у 15% пациентов.

Таким образом, ингибитор янус-киназ тофацитиниб может являться эффективной лечебной стратегией для лечения резистентного прогрессирующего среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза для пациентов дерматологического стационара с целью улучшения и стабилизации течения острого процесса: уменьшения выраженности и распространенности специфических кожных проявлений, а также изменения ДИКЖ.

Благодарности. Публикация результатов исследования поддержана компанией «Пфайзер Инновации».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

11. Олисова О.Ю. Современные подходы к ведению больных псориазом. *Русский медицинский журнал*. 2004; 12(4): 182–5.
28. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата Яквинус для медицинского применения ЛП-002026.
29. Инструкция по медицинскому применению препарата Яквинус – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, утверждена Минздравом РФ 16.03.13, рег. уд. ЛП 002026-190913 от 16.03.13 с изменениями от 08.10.15.
32. Клинические рекомендации «Псориаз» МКБ-10: L40. Возрастная категория: взрослые, дети, ID: KP234; 2016. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=866#/text>

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

1. Mansouri Y., Goldenberg G. New systemic therapies for psoriasis. *Cutis*. 2015; 95(3): 155–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844781>
2. Helmick C.G., Lee-Han H., Hirsch S.C., Baird T.L., Bartlett C.L. Prevalence of psoriasis among adults in the U.S.: 2003–2006 and 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Am. J. Prev. Med.* 2014; 47(1): 37–45. doi:10.1016/j.amepre.2014.02.012.
3. Lopez-Esteban J.L., Sanchez-Carazo J.L., Sulleiro S. Effect of a family history of psoriasis and age on comorbidities and quality of life in patients with moderate to severe psoriasis: results from the ARI-ZONA study. *J. Dermatol.* 2016; 43(4): 395–401. doi:10.1111/1346-8138.13157.
4. Korman A.M., Hill D., Alikhan A., Feldman S.R. Impact and management of depression in psoriasis patients. *Expert Opin. Pharmacother.* 2016; 17(2): 147–52. doi:10.1517/14656566.2016.1128894.
5. Ritchlin C.T., Krueger J.G. New therapies for psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2016; 28(3): 204–10.
6. Murphy M., Kerr P., Grant-Kels J.M. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin. Dermatol.* 2007; 25(6): 524–8.
7. Lowes M.A., Suarez-Farinas M., Krueger J.G. Immunology of psoriasis. *Annu. Rev. Immunol.* 2014; 32: 227–55.
8. Zaba L.C., Krueger J.G., Lowes M.A. Resident and “inflammatory” dendritic cells in human skin. *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129(2): 302–8. doi:10.1038/jid.2008.225.
9. American Academy of Dermatology Work Group, Menter A., Korman N.J., Elmets C.A., Feldman S.R., Gelfand J.M., Gordon K.B., et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011; 65(1): 137–74. doi:10.1016/j.jaad.2010.11.055.
10. Puig L. PASI 90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 29(4): 645–8. doi:10.1111/jdv.12817.
11. Olishova O.Yu., Modern approaches to the management of patients with psoriasis. *Russian medical journal (Russkiy meditsinskiy zhurnal)*. 2004; 12(4): 182–5. (in Russian)
12. Pathirana D., Ormerod A.D., Saiag P., Smith C., Spuls P.I., Nast A., et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009; 23(Suppl. 2): 1–70.
13. Naldi L., Griffiths C.E. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br. J. Dermatol.* 2005; 152(4): 597–615.
14. Carretero G., Ferrandiz C., Dauden E., Vanaclocha Sebastian F., Gomez-Garcia F.J., Herrera-Ceballos E., et al.; BIOBADADERM Study Group. Risk of adverse events in psoriasis patients receiving classic systemic drugs and biologics in a 5-year observational study of clinical practice: 2008–2013 results of the Biobadaderm registry. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 29(1): 156–63. doi:10.1111/jdv.12492.
15. Christophers E., Segaert S., Milligan G., Molta C.T., Boggs R. Clinical improvement and satisfaction with biologic therapy in patients with severe plaque psoriasis: results of a European cross-sectional observational study. *J. Dermatol. Treat.* 2013; 24(3): 193–8. doi:10.3109/09546634.2012.697112.
16. Hsu S., Papp K.A., Lebwohl M.G., Bagel J., Blauvelt A., Duffin K.C., et al.; National Psoriasis Foundation Medical Board. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch. Dermatol.* 2012; 148(1): 95–102.
17. Gaspari A.A., Tying S. New and emerging biologic therapies for moderate-to-severe plaque psoriasis: mechanistic rationales and recent clinical data for IL-17 and IL-23 inhibitors. *Dermatol. Ther.* 2015; 28(4): 179–93. doi:10.1111/dth.12251
18. Brunasso A.M., Puntoni M., Salvini C., Delfino C., Curcic P., Gulia A., Massone C. Tolerability and safety of biological therapies for psoriasis in daily clinical practice: a study of 103 Italian patients. *Acta Derm. Venereol.* 2011; 91(1): 44–9. doi:10.2340/00015555-0959.
19. Jacobs A., Rosumek S., Nast A. Systematic review on the maintenance of response during systemic antipsoriatic therapy. *Br. J. Dermatol.* 2015; 173(4): 910–21.
20. Gniadecki R., Kragballe K., Dam T.N., Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br. J. Dermatol.* 2011; 164(5): 1091–6. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10213.x.
21. Yeung H., Wan J., Van Voorhees A.S., Callis Duffin K., Krueger G.G., Kalb R.E., et al. Patient-reported reasons for the discontinuation of commonly used treatments for moderate to severe psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013; 68(1): 64–72. doi:10.1016/j.jaad.2012.06.035.
22. Levin A.A., Gottlieb A.B., Au S.C. A comparison of psoriasis drug failure rates and reasons for discontinuation in biologics vs conventional systemic therapies. *J. Drugs. Dermatol.* 2014; 13(7): 848–53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25007369>
23. Hansen R.B., Kavanaugh A. Novel treatments with small molecules in psoriatic arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2014; 16(9): 443.
24. Kofod K., Skov L., Zachariae C. New drugs and treatment targets in psoriasis. *Acta Derm. Venereol.* 2015; 95(2): 133–9.
25. Torres T., Filipe P. Small molecules in the treatment of psoriasis. *Drug. Dev. Res.* 2015; 76(5): 215–27. doi:10.1002/ddr.21263
26. Bachevalier H., van de Kerkhof P.C., Strohal R., Kubanov A., Valenzuela F., Lee J.H., et al. OPT Compare Investigators. 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.
27. Shreberk-Hassidim R., Ramot Y., Zlotogorski A. Janus kinase inhibitors in dermatology: A systematic review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76(4): 745–53.e19. doi:10.1016/j.jaad.2016.12.004. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.12.004>
28. The registration certificate of a medicinal product Jaqinus for medical use LP-002026. (in Russian)
29. Instructions for medical use of the drug, Jaqinus – tablets, film-coated, approved by the Ministry of health of the RF 16.03.13, reg. SP LP 002026-190913 from 16.03.13 amended 08.10.15. (in Russian)
30. Palanivel J.A., Macbeth A.E., Chetty N.C., Levell N.J. An insight into JAK-STAT signalling in dermatology. *Clin. Exp. Dermatol.* 2014; 39(4): 513–8. doi:10.1111/ced.12273.
31. Ghoreschi K., Gadina M. Jakpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases. *Exp. Dermatol.* 2014; 23(1): 7–11. doi:10.1111/exd.12265.
32. Clinical guidelines “Psoriasis” ICD-10: L40. Age group: adults, children, ID: KP234; 2016. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=866#/text> (in Russian)
33. Papp K.A., Menter M.A., Abe M., Elewski B., Feldman S.R., Gottlieb A.B., et al.; OPT Pivotal 1 and OPT Pivotal 2 investigators. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br. J. Dermatol.* 2015; 173(4): 949–61. doi:10.1111/bjd.14018.