Давлетшина А.Ю., Ломоносов К.М.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ ВИТИЛИГО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кафедра кожных венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия

Проведён систематический литературный обзор современных методов лечения витилиго, которое представляет собой сложную задачу. Приведены данные различных исследований. Выявлено, что при терапии сопутствующих заболеваний от некоторых препаратов замечаются положительные эффекты при витилиго в виде восстановления пигментации. Поэтому многие препараты рассматриваются как перспективные в терапии витилиго в качестве самостоятельных средств. Целью этой статьи является обновление информации о лечении витилиго, в том числе о существующих и новых методах.

Ключевые слова: витилиго; лечение витилиго; обзор; миноциклин; метотрексат; афамеланоцид; симвастатин; ингибиторы янус-киназ.

Для цитирования: Давлетшина А.Ю., Ломоносов К.М. Перспективные методы терапии витилиго (обзор литературы). *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2019; 22(1–2): 56-60.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.07.2019

Принята к печати 27.07.2019

Davletshina A. Yu., Lomonosov K. M.

PROSPECTIVE METHODS OF VITILIGO TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

Department of skin and venereal diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

A systematic review of modern methods of treatment of vitiligo is presented. Treatment of vitiligo is a difficult task. The data of various studies are shown. It has been revealed that during the treatment of associated diseases, positive effects of vitiligo in the form of pigmentation recovery from some drugs are noticed. Therefore, many drugs are considered not only as promising vitiligo treatment, but also as independent. The purpose of this article is to update information in the treatment of vitiligo, including existing and new methods.

Key words: vitiligo; treatment of vitiligo; review; minocycline; methotrexate; afamelanocid; simvastatin; inhibitors of Janus kinases.

For citation: Davletshina A. Yu., Lomonosov K. M. Prospective methods of vitiligo treatment (literature review). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. Russian Journal (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei).* 2019; 22(1–2): 56-60. (in Russian)

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received 23 July 2019

Accepted 27 July 2019

Витилиго – это нарушение пигментации, выражающееся в исчезновении пигмента меланина на отдельных участках кожи. Витилиго широко распространено и легко узнаваемо для всех дерматовенерологов и многих других врачей [1]. Возникает на коже в результате действия некоторых лекарственных и химических веществ,

нервно-трофических, нейроэндокринных и аутоиммунных факторов меланогенеза, а также после воспалительных и некротических процессов на коже [2–4]. По некоторым данным, от витилиго страдает до 1% населения Земли. Распространённость не зависит от конкретной популяции, однако у темнокожих людей пятна более

Для корреспонденции:

Давлетшина Алина Юрьевна, аспирант кафедры кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия. E-mail: davletshinalina@gmail.com.

For correspondence:

Alina Yu. Davletshina, postgraduate of the Department of skin and venereal diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: davletshinalina@gmail.com

Information about authors:

Davletshina A. Yu., <https://orcid.org/0000-0002-7496-7551>; Lomonosov K. M., <https://orcid.org/0000-0002-4580-6193>.

заметны. Основной симптом болезни – это появление на участках кожи пятен, имеющих молочно-белый цвет и чётко очерченные границы. Данная болезнь является источником психологического стресса, который может значительно повлиять на качество жизни.

На сегодняшний день не существует последовательной, длительной терапии витилиго с долговременным эффектом, доступной для всех пациентов, что подчёркивает неудовлетворённую потребность в новых безопасных и эффективных методах борьбы с этим заболеванием.

Афамеланотид

В настоящее время продолжают клинические испытания при витилиго препарата Scenesse (afamelanotide 16 мг) “Clinuvel” (Швейцария). Препарат выпускается в виде подкожно-растворяющегося импланта размером с рисовое зерно. В состав препарата входит синтетический аналог альфа-меланоцит-стимулирующего гормона – афамеланотид, который, повышая уровень меланина в коже, защищает её от ультрафиолетового излучения и солнечного света, имитируя естественную реакцию тела на ультрафиолет. В октябре 2018 г. препарат был разрешён к применению в США у пациентов с эритропоэтической протопорфирией. В клинических испытаниях, проведённых в США, Сингапуре и Европе, препарат Scenesse показал хорошие результаты по восстановлению пигментации у пациентов с витилиго при комбинации его с узкополосной ультрафиолетовой Б-фототерапией (UVB).

Исследования показали более быструю и более полную репигментацию при использовании афамеланотида в качестве вспомогательного средства при витилиго [5]. Было проведено двойное слепое многоцентровое исследование с участием 55 пациентов с генерализованным витилиго (III–VI фототипы кожи), которое сравнивало комбинированную терапию (афамеланотид и УФБ-фототерапия) в сравнении с UVB-фототерапией как монотерапией. Исследование прошли 53 пациента, по одному пациенту из каждой группы выпало из участия. Витилиго оставалось стабильным или медленно прогрессирующим в течение 3 мес. Пациенты были рандомизированы на две группы – комбинированной терапии ($n = 28$) и монотерапии NB-UVB ($n = 27$). После 1 мес фототерапии UVB группе комбинированной терапии подкожно вводили 16 мг афамеланотида ежемесячно в течение 4 мес, в то время как UVB-фототерапия продолжалась; другая группа продолжала получать монотерапию UVB.

Было установлено, что начало репигментации происходит значительно раньше, если афамеланотид комбинируют с UVB-фототерапией. К 168-му дню репигментация была более выраженной в группе комбинированной терапии (48,6%), чем в группе фототерапии UVB (33,26%) [6]. Об этом свидетельствует относительное снижение показателя оценки площади витилиго на 48,64% в день 169 по сравнению с 33,26% в группе монотерапии UVB. В среднем начало репигментации на лице и верхних конечностях также было отмечено на 20 дней раньше в группе комбинированной терапии, а реакции были более быстрыми при фототипах кожи IV–VI [6].

P. Grimes и соавт. [7] описали клинические случаи положительной терапии витилиго афамеланотидом в сочетании с UVB.

Таким образом, альфамеланотид связывается только со специфическим рецептором MC1 (один из меланокортиновых рецепторов), запуская дальнейшую цепь реакций, приводящую к меланогенезу [6].

В 2019 г. ожидается регистрация препарата в США с витилиго в перечне показаний к применению.

Миноциклин

R. Kraus и соавт. [8] в 2005 г. в экспериментальной работе на мышцах обнаружили, что миноциклин, за счёт своих противовоспалительных, иммуномодулирующих, противоокислительных и антиапоптотических свойств, может быть эффективен в прекращении прогрессирующей витилиго, а также в репигментации.

В 2008 году X. Song и соавт. [9] в экспериментах на мышечных меланоцитах показали, что миноциклин – клинически хорошо переносимый, безопасный антибиотик – может использоваться для предотвращения гибели меланоцитов на ранней стадии витилиго. При витилиго обнаружен чрезвычайно высокий уровень перекиси водорода (H_2O_2) в плазме, что, по их предположению, могло быть причиной гибели меланоцитов. JNK и p38 MAPK (сигнальные пути – митоген-активируемая протеинкиназа) сильно индуцируются окислительным стрессом и связаны с потерей нейронов при нейродегенеративных расстройствах. Чтобы это исследовать, авторы обрабатывали культивированные меланоциты мыши перекисью водорода в присутствии или отсутствии миноциклина. Миноциклин значительно ингибирует H_2O_2 -индуцированную активацию JNK, p38 MAPK и каспазы 3. Обнаружили, что миноциклин, обладая антиокислительной активностью, способен ослаблять нейротоксичность, вызванную окислительным стрессом. Авторы пришли к выводу, что миноциклин защищает меланоциты от H_2O_2 -индуцированного апоптоза *in vitro* [9].

В 2010 г. опубликована статья D. Parsad и A. Kanwar [10], исследовавших миноциклин у больных витилиго. Исследование включало 32 пациента с постепенно прогрессирующим витилиго (у большинства – генерализованного типа), которым назначили принимать 100 мг миноциклина внутрь ежедневно. У 29 больных было остановлено прогрессирование заболевания, и только у 3 больных наблюдалось развитие новых очагов поражения. Настоящее исследование показало эффективность миноциклина в лечении витилиго. Авторы отмечают необходимость дальнейших исследований, чтобы это подтвердить.

В другом рандомизированном исследовании A. Singh и соавт. [11] сравнили лечение дексаметазоном (5 мг в неделю) с терапией миноциклином (100 мг в день) на протяжении 6 мес у 50 пациентов с прогрессирующим витилиго. Авторы отметили, что из 25 пациентов в группе миноциклина у 6 (24%) развились новые поражения в течение 24 нед периода наблюдения, тогда как в группе дексаметазона только у 3 (12%) пациентов отмечалась активность заболевания [11]. Эти результаты в группе миноциклина были сопоставимы с теми, которые наблюдали в исследовании D. Parsad и A. Kanwar [10].

А. Siadat и соавт. [12] провели сравнительное исследование миноциклина и фототерапии у 42 пациентов с нестабильным витилиго, которые были рандомизированы на две группы. 1-я группа получала UVB дважды в неделю 3 мес, 2-я группа – миноциклин в дозе 100 мг ежедневно 3 мес. До начала исследования активность заболевания присутствовала у 100% пациентов, после 3-месячной терапии была снижена до 23,8 и 66,1% в группах UVB и миноциклина соответственно. При этом 16 (76,1%) из 21 пациентов с нестабильным заболеванием в группе UVB достигли стабильности, тогда как в группе миноциклина только у 7 (33,3%) из 21 ($p < 0,001$).

Таким образом, выявлено статистически значимое улучшение репигментации в группе, получавшей UVB. Однако результаты исследования подтверждают тот факт, что миноциклин является эффективным и безопасным лекарственным средством для снижения активности витилиго, хотя и менее эффективным, чем UVB. Кроме того, механизм действия миноциклина является проблемой в клеточной биологии, а это указывает на то, что необходимо разрабатывать более точные модели исследования.

Метотрексат

В поисках альтернативы глюкокортикостероидному (ГКС) лечению Н. Singh и соавт. [13] провели проспективное рандомизированное исследование, сравнивающее эффективность метотрексата (10 мг в неделю) и препарата ГКС (дексаметазон, 5 мг в неделю) у 50 пациентов с нестабильным витилиго в течение 24 нед. Новые очаги поражения развились у 6 из 25 пациентов в группе метотрексата и у 7 из 25 пациентов в группе ГКС. Различия не были статистически значимыми. Обе группы продемонстрировали аналогичное снижение показателей активности болезни. Это исследование продемонстрировало, что оба препарата одинаково эффективны для снижения активности витилиго. Таким образом, метотрексат можно применять у пациентов с активным витилиго, где ГКС противопоказаны.

В серии наблюдений А. Garza-Mayers и D. Kroshinsky [14] показали, что использование метотрексата, иммуномодулирующего системного агента, улучшает течение быстро прогрессирующего генерализованного витилиго. Уже на сроке от 6 нед до 14 мес от начала лечения была отмечена репигментация у пациентов, которые ранее не реагировали на ингибиторы кальциневрина и фототерапию. Так, больной Н., 33 года, с 40%-ным поражением кожи пятнами витилиго назначали метотрексат 10 мг один раз в неделю с добавлением 1 мг фолиевой кислоты в день и титровали в течение 6 нед до 17,5 мг метотрексата один раз в неделю. Обширная репигментация была замечена в течение 6 нед после начала лечения. А через 11 мес терапии осталось всего 10% поражений на коже. Побочных эффектов не выявлено.

Эти случаи демонстрируют перспективность метотрексата в лечении витилиго, особенно для тех пациентов, у которых местная терапия оказалась неэффективной, а фототерапия не подходит из-за высокой стоимости либо также не дала результата.

Симвастатин

М. Noel и соавт. [15] описали случай, когда у пациента с витилиго и гиперхолестеринемией быстро репигментировала кожа после приёма симвастатина в высоких дозах, что свидетельствует о возможности назначения симвастатина в качестве потенциальной терапии витилиго. Недавнее исследование в Массачусетском университете с использованием мышиной модели витилиго показало, что симвастатин предотвращает депигментацию и способствует репигментации [16]. Это происходит за счёт уменьшения количества инфильтрирующих аутореактивных $CD8^+$ Т-клеток в коже и ингибирования их пролиферации, а также за счёт снижения продукции $IFN\gamma$.

Н. Kavalipati и соавт. [17] выяснили, что симвастатин, используемый для лечения дислипидемии и сердечно-сосудистых заболеваний [18], также обладает плейотропным эффектом в регуляции воспалительного процесса, иммунного ответа и окислительного стресса.

Проводятся работы по изучению применения симвастатина в терапии витилиго, местно [19]. На данном этапе разработан протокол проведения исследования, результаты заявлены к публикации в 2019 г. Дизайн исследования: одноцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое пилотное исследование. Набор пациентов осуществляли с декабря 2016 по май 2019 г. Период исследования – с октября по март, чтобы устранить потенциальное положительное влияние солнечного света. В исследование включали пациентов только с акрофациальной прогрессирующей формой витилиго, пятна депигментации должны присутствовать как на верхних, так и на нижних конечностях; выборка из не менее 24 пациентов. Все пациенты должны наносить 1%-ную симвастатиновую мазь и 1%-ную аторвастатиновую мазь, а также плацебо на противоположную конечность. Такая схема применения мази позволяет проводить прямое сравнение эффектов действующего вещества и плацебо за счёт идентичной биологической модели и аналогичной площади витилиго.

Симвастатин имеет широкий диапазон иммуномодулирующих свойств. Он стимулирует выработку $IL-10$, $TGF\beta$ и подавляет продукцию $TNF\alpha$, $IL-6$ и $IL-2$, что указывает на возможность его применения в качестве иммуномодулирующего препарата при витилиго.

Ингибиторы янус-киназ

Недавно были исследованы ингибиторы семейства янус-киназ (JAK) как многообещающий новый вариант лечения витилиго. Путь JAK и сигнальных преобразователей и активаторов транскрипции (STAT) является привлекательной терапевтической мишенью, поскольку $IFN\gamma$ -зависимые цитокины, продуцируемые этим путём, участвуют в патогенезе заболевания [20].

О значительной репигментации сообщалось после лечения ингибиторами JAK – тофацитинибом [21] и руксолитинибом [22, 23].

В исследовании В. Craiglow и В. King [21] женщине в возрасте 50 лет с прогрессирующим витилиго с вовлечением лица и рук был назначен тофацитиниб. До этого пациентка использовала триамцинолоновую

мазь, 0,1% (из-за необходимости большого количества местного лекарства в условиях генерализованного вовлечения) и такролимусовую мазь, 0,1%, без эффекта. Также начато лечение с помощью узкополосной UVB-фототерапии. Однако после 3 процедур пациентка продолжала отмечать прогрессирование витилиго. Назначено лечение цитратом тофацитиниба (Кселянз). Начинали лечение в дозе 5 мг через день. Через 3 нед доза была увеличена до 5 мг в сутки. Через 2 мес терапии наблюдалась частичная репигментация лица и верхних конечностей. Через 5 мес произошла репигментация лба и кистей рук. Пациентка переносила тофацитиниб без побочных эффектов.

J. Haggis и соавт. [22] описывают случай быстрой, но недлительной репигментации и отрастания волос у 35-летнего мужчины с одновременными витилиго и алопецией во время лечения руксолитинибом. Алопеция началась в возрасте 16 лет с облысения на руках, туловище и коже головы, а через несколько лет пациент заметил появление очагов на лице, туловище и конечностях. Он начал лечение руксолитинибом по 20 мг внутрь 2 раза в день в течение 20 нед. Через 4 нед после начала лечения он отметил некоторое отрастание волос на лобно-теменной зоне головы, и через 12 нед у него наблюдалось значительное улучшение (85% волос на голове по сравнению с 63% в начале исследования). В то же время он также начал замечать появление пигментированных пятен, и на 20-й неделе у него наблюдалась достаточно обширная репигментация на лице и в других областях (51% пигментации лица по сравнению с 0,8% в начале исследования). Через 12 нед после прекращения приёма руксолитиниба рост волос сохранялся, однако большая часть восстановленного пигмента регрессировала.

V. Rothstein и соавт. [23] исследовали топическое применение 1,5%-ного руксолитинибового крема, особенно в отношении репигментации лица. В исследовании принимало участие 12 пациентов. Им был назначен 1,5%-ный крем с руксолитинибом для местного применения 2 раза в день. Из 12 обследованных пациентов 11 были включены в исследование и 9 завершили исследование (54,5% мужчин; средний возраст 52 года). У 4 пациентов со значительным поражением лица на исходном уровне показателя балльной оценки индекса витилиго на лице на 76-й неделе улучшились на 76% (доверительный интервал – ДИ95% 53–99%; $p = 0,001$). У всех включённых в исследование пациентов на 20-й неделе наблюдалось улучшение общих показателей индекса площади витилиго на 23% (ДИ 95% 4–43%; $p = 0,02$). Побочные эффекты были незначительные, такие как эритема, гиперпигментация и преходящие высыпания. Авторы делают вывод о том, что 1,5%-ный крем руксолитиниба достаточно эффективен для репигментации при витилиго на лице и может быть рассмотрен как перспективное лечение витилиго.

L. Liu и соавт. [24] отмечают, что комбинация перорального приёма тофацитиниба с естественным солнечным светом или UVB может иметь более высо-

кую эффективность, чем монотерапия тофацитинибом. Описаны серии случаев из 10 пациентов, наблюдавшихся в период с июля 2014 г. по январь 2017 г. Были проанализированы данные медицинских карт пациентов с витилиго в возрасте 18 лет и старше, получавших тофацитиниб в течение не менее 3 мес. Отмечалось улучшение у 5 из 10 пациентов, в то время как у остальных 5 пациентов не было никакой репигментации. У 5 пациентов, достигших некоторого реверса заболевания, репигментация произошла только на открытых участках кожи. Таким образом, лечение ингибиторами JAK вместе с воздействием света может быть эффективным целевым методом лечения витилиго. В этой серии случаев монотерапия JAK-ингибиторами, по-видимому, неэффективна, но JAK-ингибиторы в сочетании с фототерапией или воздействием солнца приводят к репигментации. Проспективные клинические испытания необходимы для дальнейшей оценки лечения витилиго ингибитором JAK. В настоящее время проводится многоцентровое клиническое исследование фазы II (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03099304), включающее применение руксолитиниба в виде крема при витилиго.

JAK-ингибиторы у больных витилиго имеют хороший профиль безопасности и эффективно стимулируют репигментацию поражённых участков, особенно при сопутствующем воздействии ультрафиолета. Возможно, в последующем они будут применяться как самостоятельные методы терапии витилиго.

Моноклональные антитела

Эфализумаб, используемый для лечения больных псориазом, может оказывать положительное влияние на витилиго. A. Fernandez-Obregon [25] описал случай наблюдения больного витилиго и псориазом, которого лечили эфализумабом для облегчения симптомов псориаза. Пациент начал приём эфализумаба с дозы 0,7 мг/кг, а затем продолжал принимать 1 мг/кг еженедельно. После 2 мес терапии эфализумабом симптомы псориаза уменьшились, а очаги витилиго заметно сократились. Пациент на терапии эфализумабом оставался без признаков прогрессирования витилиго. Этот случай иллюстрирует положительное влияние препарата на течение витилиго.

Подавляя функцию активированных Т-лимфоцитов, препарат воздействует на иммунологические процессы, снижая выраженность клинических проявлений псориаза, уменьшая симптомы воспаления и улучшая состояние поражённых участков кожи при витилиго.

Витилиго – это заболевание, сопровождающееся психологической дезадаптацией и требующее мультидисциплинарного подхода к лечению. Врачи-дерматовенерологи и пациенты должны быть осведомлены обо всех доступных вариантах лечения данного заболевания.

Необходимы дальнейшие исследования с целью поиска препаратов для самостоятельного лечения витилиго.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nordlund J.J. Vitiligo: a review of some facts lesser known about depigmentation. *Indian J. Dermatol.* 2011; 56(2): 180–9.
- Grimes P.E. White patches and bruised souls: advances in the pathogenesis and treatment of vitiligo. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 51(1, Suppl.): S5–7.
- Spritz R.A. Six decades of vitiligo genetics: genome-wide studies provide insights into autoimmune pathogenesis. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132(2): 268–73.
- Grimes P.E. Disorders of pigmentation. In: Dale D.C., Federman D.D., eds. *ACP Medicine*. New York: WebMD; 2012: 544–54.
- Minder E.I., Barman-Aksoezen J., Schneider-Yin X. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of afamelanotide and its clinical use in treating dermatologic disorders. *Clin. Pharmacokinet.* 2017; 56(8): 815–23.
- Lim H.W., Grimes P.E., Agbai O., Hamzavi I., Henderson M., Haddican M., et al. Afamelanotide and narrowband UVB phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. *JAMA Dermatol.* 2015; 151(1): 42–50.
- Grimes P.E., Hamzavi I., Lebwohl M., Ortonne J.P., Lim H.W. The efficacy of afamelanotide and narrowband UVB phototherapy for repigmentation of vitiligo. *JAMA Dermatol.* 2013; 149(1): 68–73.
- Kraus R.L., Pasieczny R., Lariosa-Willingham K., Turner M.S., Jiang A., Trauger J.W. Antioxidant properties of minocycline: neuroprotection in an oxidative stress assay and direct radical-scavenging activity. *J. Neurochem.* 2005; 94(3): 819–27.
- Song X., Xu A., Pan W., Wallin B., Kivlin R., Lu S., et al. Minocycline protects melanocytes against H₂O₂-induced cell death via JNK and p38 MAPK pathways. *Int. J. Mol. Med.* 2008; 22(1): 9–16.
- Parsad D., Kanwar A. Oral minocycline in the treatment of vitiligo – a preliminary study. *Dermatol. Ther.* 2010; 23(3): 305–7.
- Singh A., Kanwar A.J., Parsad D., Mahajan R. Randomized controlled study to evaluate the effectiveness of dexamethasone oral minipulse therapy versus oral minocycline in patients with active vitiligo vulgaris. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2014; 80(1): 29–35.
- Siadat A.H., Zeinali N., Iraj F., Abtahi-Naeini B., Nilforoushadeh M.A., Jamshidi K., Khosravani P. Narrow-band ultraviolet B versus oral minocycline in treatment of unstable vitiligo: a prospective comparative trial. *Dermatol. Res. Pract.* 2014; 2014: 240856.
- Singh H., Kumaran M.S., Bains A., Parsad D. A randomized comparative study of oral corticosteroid minipulse and low-dose oral methotrexate in the treatment of unstable vitiligo. *Dermatology.* 2015; 231(3): 286–90.
- Garza-Mayers A.C., Kroshinsky D. Low-dose methotrexate for vitiligo. *J. Drugs Dermatol.* 2017; 16(7): 705–6.
- Noel M., Gagne C., Bergeron J., Jobin J., Poirier P. Positive pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitor on vitiligo. *Lipids Health Dis.* 2004; 3: 7.
- Agarwal P., Rashighi M., Essien K.I., Richmond J.M., Randall L., Pazoki-Toroudi H., et al. Simvastatin prevents and reverses depigmentation in a mouse model of vitiligo. *J. Invest. Dermatol.* 2015; 135(4): 1080–8.
- Kavalipati N., Shah J., Ramakrishan A., Vasawala H. Pleiotropic effects of statins. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2015; 19(5): 554–62.
- Zhou Q., Liao J.K. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr. Pharm. Des.* 2009; 15(5): 467–78.
- Niezgoda A., Winnicki A., Kosmalski T., Kowalyszyn B., Krynski J., Czajkowski R. The evaluation of vitiligious lesions repigmentation after the administration of atorvastatin calcium salt and simvastatin-acid sodium salt in patients with active vitiligo (EVRAAS), a pilot study: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2019; 20(1): 78. doi: 10.1186/s13063-018-3168-4.
- Frisoli M.L., Harris J.E. Vitiligo: mechanistic insights lead to novel treatments. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140(3): 654–62.
- Craiglow B.G., King B.A. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: a pathogenesis-directed therapy. *JAMA Dermatol.* 2015; 151(10): 1110–2.
- Harris J.E., Rashighi M., Nguyen N., Jabbari A., Ulerio G., Clynes R., et al. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016; 74(2): 370–1.
- Rothstein B., Joshipura D., Saraiya A., Abdat R., Ashkar H., Turkowski Y., et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76(6): 1054–60.
- Liu L.Y., Strassner J.P., Refat M.A., Harris J.E., King B.A. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 77(4): 675–82.
- Fernandez-Obregon A.C. Clinical management with efalizumab of a patient with psoriasis and comorbid vitiligo. *J. Drugs Dermatol.* 2008; 7(7): 679–81.