

УДК 615.015

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.7 EDN: CWPWZN

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ЯНУС-КИНАЗ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА

© Чернова Д.Л., Платонов И.А.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Анализ медико-биологической литературы особенности фармакокинетики, фармакодинамики ингибиторов янус-киназ и оценка эффективности их применения в клинической практике.

Методика. Проведен комплексный анализ опубликованных международных и отечественных исследований в направлении новой фармакологической группы ингибиторов JAK-STAT.

Результаты. Изучен новый класс препаратов, механизмы их действия. Рассмотрены клинические достижения и перспективы применения ингибиторов JAK в клинической практике врача.

Заключение. Рассмотренная группа лекарственных препаратов (руксолитиниб, тофацитиниб) показала высокую эффективность в отношении лечения различных заболеваний, таких как: миелофиброз, ревматоидный артрит, язвенный колит. Кроме того, показатели выживаемости, биохимических анализов подтвердили рациональность применения ингибиторов янус-киназ при лечении ряда заболеваний.

Ключевые слова: ингибиторы янус-киназ (JAK), тофацитиниб, руксолитиниб, COVID-19, миелофиброз

PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS AND POSSIBILITIES OF USING JANUS KINASE INHIBITORS IN THE CLINICAL PRACTICE OF A DOCTOR

Chernova D.L., Platonov I.A.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., Smolensk, 214019, Russia**Abstract*

Objective. Analysis of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of janus kinase inhibitors and evaluation of the effectiveness of their use in clinical practice.

Methods. A comprehensive analysis of published international and domestic studies was carried out in the direction of a new pharmacological group of JAK-STAT inhibitors.

Results. A new class of drugs and their mechanisms of action have been studied. Clinical achievements and prospects for the use of JAK inhibitors in clinical practice are reviewed.

Conclusion. The considered group of drugs (ruxolitinib, tofacitinib) has shown high effectiveness in the treatment of various diseases, such as myelofibrosis, rheumatoid arthritis, ulcerative colitis. In addition, survival rates and biochemical analyzes confirmed the rationality of using Janus kinase inhibitors in the treatment of many diseases.

Keywords: janus kinase inhibitors (JAK), tofacitinib, ruxolitinib, COVID-19, myelofibrosis

Введение

Современные лекарственные средства, которые влияют на молекулярные реакции, протекающие внутри клетки, существенно способствуют изменению подходов к терапии многих заболеваний. Сигнальная система JAK-STAT (Janus kinases - signal transducer and activator of transcription) [1] является провоспалительной. Патогенез ряда болезней связан с действием медиаторов,

индуцирующих воспаление. Соответственно, ингибирование сигнального пути JAK-STAT может быть применено в комбинированной терапии достаточного широкого числа патологических состояний. Более того, каждый год появляются данные новых исследований об эффективном применении ингибиторов JAK при лечении таких заболеваний, как: атопический дерматит, очаговая аллопеция, псориаз, витилиго. Возможности применения данной группы лекарственных препаратов достаточно широки и не ограничиваются только дерматологическими нозологиями. Действуют ингибиторы JAK как системно, так и местно. В соответствии с данными анализа литературы рассматриваются основные возможности терапии ингибиторами JAK.

Ингибиторы янус-киназ являются таргетными синтетическими базисными противовоспалительными лекарственными препаратами (тсБПВП) для перорального приема. Они воздействуют на внутриклеточную систему JAK/STAT, которая опосредует эффекты различных цитокинов, гемопоэтических факторов роста и ряда гормонов.

JAK – это низкомолекулярные белковые молекулы сигнализации. Они были открыты в 1989 году и получили свое название в честь двуликого бога Януса. Молекулы представляют собой фрагменты внутриклеточной сигнальной системы JAK-STAT, которая состоит из рецептора, связанного с тирозинкиназой, тирозинкиназы JAK [4] и транскрипционного фактора STAT. Внутриклеточная система – это избирательный трансмембранный путь, связывающий сигнальную систему вне клетки с промоторами генов мишеней в ядре клетки [2]. Ферменты группы JAK ассоциированы с рецепторами цитокинов, таких как: интерлейкин (ИЛ), интерферон (ИФН), эритропоэтин (ЭПО), гранулоцитарный и макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), фактор, способствующий росту (ГР), пролактин (ПРЛ), тромбопоэтин (ТПО), тромбоцитарный фактор (PDGF) и фактор роста клеток эпидермиса (EGF). После взаимодействия цитокина и рецептора янус-киназы происходит фосфорилирование STAT при участии аденозинтрифосфата (АТФ). Активированные сигнальные белки попадают в ядро клетки и запускают процесс транскрипции генов, индуцируемых непосредственно тем цитокином, который был присоединен к JAK [2].

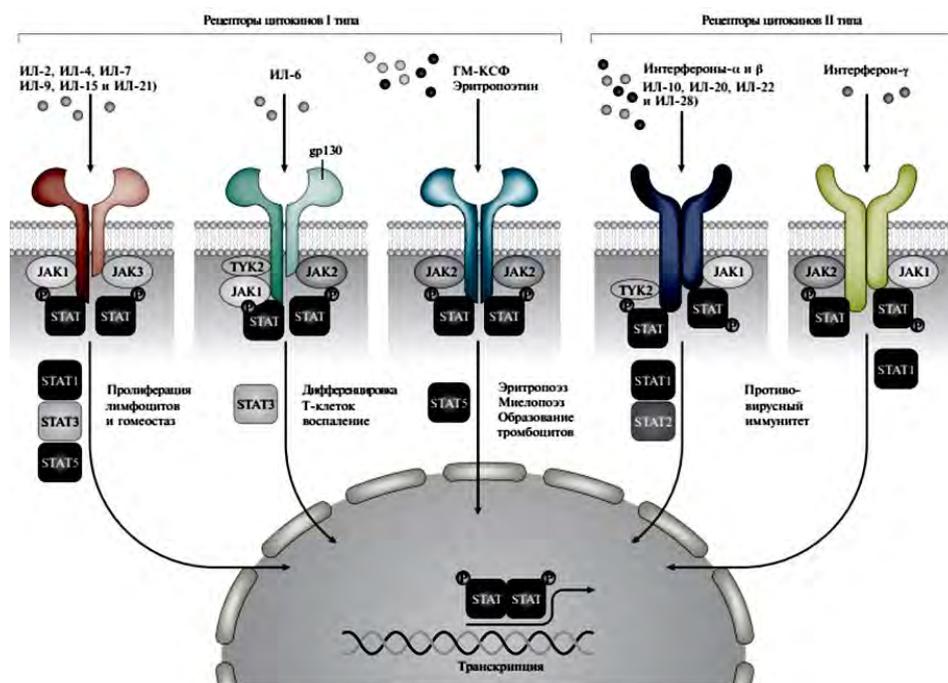


Рис. 1. Система JAK/STAT, включающая в себя 4 янус-киназы – JAK1, JAK2, JAK3 и TYK1 [2]

JAK – рецепторы взаимодействуют с молекулами-активаторами избирательно, на основании чего их подразделяют на несколько видов:

1. JAK1 – избирательно связывается с рядом цитокинов семейства gp130, а именно: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26, IL-28 и ИФН- α . После взаимодействия, через данную группу молекул, опосредованно инициируются реакции иммунного ответа, воспаления и развития новообразований.

2. JAK2 – играет важную роль в регуляции таких рецепторов, как: EPO, GH, PRL, IFN- γ и IL-3, IL-5, GM-CSF. Базовая мутация гена, кодирующего данный рецептор (JAK2V617F), может привести к возникновению истинной полицитемии (ВП), идиопатического тромбоцитоза (ЭТ), идиопатического миелофиброза (ИМФ) и хронического миелолейкоза (ХМЛ) при миелопролиферативных заболеваниях.
3. JAK3 – регулирует передачу клеточного сигнала, связываясь с γ коцепью (γ c) в комплексах цитокиновых рецепторов, таких как IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21. Мутации JAK3 приводят к комбинированному иммунодефициту, а аномальная активность данного рецептора характеризуется уменьшением количества Т- и НК-клеток и потерей функции В-клеток, что серьезно влияет на нормальные биологические функции иммунной системы.
4. TYK2 – активируется ИФН, IL-10, IL-6, IL-12, IL-23, IL-27. В опытах на мышах дисфункция TYK2 приводила к различным дефектам сигнального пути цитокиновых рецепторов, что способствовало появлению вирусной инфекции, снижению антибактериальной иммунной функции и увеличению возможности легочной инфекции.
5. JAK-1, JAK-2 и TYK-2 экспрессированы во всех тканях и клетках организма. JAK-3 рецепторы, в основном, обнаружены в кроветворных клетках костного мозга, тимуса, НК-клетках, активированных лимфоцитах.

Первые исследования, направленные на поиск ингибиторов данного комплекса, были проведены только в 1996 г., и лишь в 2011 г. был создан первый препарат руксолитиниб для лечения миелофиброза. В дальнейшем стали появляться и другие лекарственные средства, в том числе для лечения ревматоидного артрита, болезни Крона, псориаза, язвенного колита.

Выявленные ингибиторы JAK, в качестве биологически активных соединений, классифицируют следующим образом: 1) Pan-JAKi – дельгоцитиниб, пефицитиниб. 2) JAK1i – оклацитиниб, упадацитиниб, аброцитиниб, итацитиниб. 3) JAK1/2i – барицитиниб, руксолитиниб. 4) JAK1/3i – тофацитиниб. 5) JAK3i – децернотиниб, ритлецитиниб.

Ингибиторы TYK2 – деукравацитиниб, брепоцитиниб.

В настоящее время ингибиторами JAK, одобренными ЕМА для FDA, являются руксолитиниб, тофацитиниб, оклацитиниб и барицитиниб [3].

Фармакодинамика тофацитиниба и руксолитиниба

Тофацитиниб (ТОФА) известный под торговым названием Jakvius, является неселективным ингибитором рецепторных комплексов. Терапевтическое действие данного лекарственного средства проявляется за счет обратимого, конкурентного ингибирования АТФ-связывающих участков всех янус – киназ. Стоит отметить, что с JAK3 ТОФА взаимодействует активнее по сравнению с JAK1 и JAK2. Взаимодействие Тофацитиниба с TYK2 выражено меньше всего. ТОФА непосредственно влияет на цитокины, ИЛ22, ИЛ19, ИЛ24. Лекарственное средство не иммуногенно и не приводит к развитию эффекта «ускользания». Это отличает ТОФА от других генно-инженерных биологических препаратов ГИБП.

Руксолитиниб известен под торговым названием Jakafi. Препарат активно используется в гематологии при лечении первичного миелофиброза (ПМФ). Руксолитиниб ингибирует высокую активность JAK2, тем самым улучшая состояние пациента.

Исследования препаратов

В МГМУ им. И.М. Сеченова было проведено многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование «TOFA-COV-2», направленное на изучение эффективности и безопасности ТОФА у пациентов с COVID-19. В исследование были включены взрослые (≥ 18 лет) пациенты со среднетяжелым течением COVID-19, госпитализированные в клиники университета с 17 апреля по 1 августа 2020 г. «ТОФА применяли в течение 5 дней в дозе 10 мг 2 раза в сутки в первый день, а затем по 5 мг 2 раза в сутки. Доза препарата и длительность терапии были выбраны на основе доз, рекомендуемых для лечения ревматоидного артрита. Применение тофацитиниба в дополнение к стандартной терапии не привело к снижению риска смерти или перевода на ИВЛ у пациентов с COVID-19 среднетяжелого течения как с пониженной, так и нормальной SpO₂» [5]. У пациентов группы тофацитиниба, особенно получавших глюкокортикостероиды, частота комбинированной первичной конечной точки (смерть или интубация) и вторичных конечных точек была ниже, чем в контрольной группе, однако все различия между группами сравнения не достигли статистической значимости [7].

Таблица 1. Общая характеристика ингибиторов JAK, зарегистрированных в России [14]

Характеристики	Упадацитиниб	Тофацитиниб	Барицитиниб
Ингибция JAK	JAK1>JAK2, JAK3	JAK1>JAK3>JAK2> TYK2	JAK1/JAK2
Доза	15 мг 1 раз в день	5 мг 2 раза в день	2 мг 1 раз в день
Зарегистрированные показания	Ревматоидный артрит Псориатический артрит Анкилозирующий спондилит	Псориатический артрит (ювенильный псориатический артрит >2 лет) Язвенный колит Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (>2 лет)	Ревматоидный артрит Атопический дерматит COVID-19
Клинические рекомендации	Ревматоидный артрит Псориатический артрит	Ревматоидный артрит Псориатический артрит	Ревматоидный артрит
ЖВНЛП в России	Включен	Включен	Включен
Фармакокинетика	Tmax – 2-4 ч; t1/2 – 8-14 ч	Tmax 0,5-1 ч; t1/2 – 3,3 ч	Tmax 2-4 ч; t1/2 – 8-14 ч
Лекарственные взаимодействия	Ингибиторы CYP3A4 (кетконазол) и индукторы (рифампицин)	Ингибиторы CYP3A4 (кетконазол)	Ингибиторы OAT3 и CYP3A4 (кетконазол)
Почечная недостаточность	При мягкой/умеренной ХПН модификация дозы не требуется. При тяжелой ХПН данные отсутствуют.	При мягкой и умеренной печеночной недостаточности модификация дозы не требуется. При тяжелой печеночной недостаточности не рекомендуется.	ХПН модификация дозы не требуется. При тяжелой ХПН доза не должна превышать 5 мг/сут.
Печеночная недостаточность	При мягкой и умеренной печеночной недостаточности модификация дозы не требуется. При тяжелой печеночной недостаточности не рекомендуется.	При мягкой умеренной печеночной недостаточности не рекомендуется	При мягкой печеночной недостаточности модификация дозы не требуется. При умеренной печеночной недостаточности рекомендуется доза 5 мг/день. При тяжелой печеночной недостаточности не рекомендуется.
Нежелательные лекарственные реакции	Частые: инфекция верхних дыхательных путей (простуда, синусит), тошнота, кашель, лихорадка. Редкие: тяжелые инфекции, злокачественные новообразования, тромбоз, желудочно-кишечные перфорации, нарушение лабораторных параметров, эмбрио-фетальная токсичность.	Частые: инфекция верхних и нижних дыхательных путей, инфекция HZ, инфекция мочеполовых путей, пневмония, тромбоцитоз. Редкие: лейкопения, увеличение креатинина.	Частые: инфекция верхних и нижних дыхательных путей, инфекция HZ, инфекция мочеполовых путей, тошнота, рвота, боли в животе, гастрит, сыпь, увеличение массы тела, анемия, лейкопения, увеличение концентрации печеночных трансаминаз. Редкие: туберкулез, дивертикулит, пиелонефрит, целлюлит, вирусный гастроэнтерит

Примечание: JAK – Янус-киназа (Janus kinase); ЖВНЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; Tmax – время достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови; t1/2 – период полувыведения; ХПН – хроническая почечная недостаточность; КК – клиренс креатинина; HZ – herpes zoster; ХС – холестерин; ЛНП – липопротеины низкой плотности; КФК – креатинфосфокиназа

Исследований, направленных на изучение фармакодинамики и клинических свойств руксолитиниба, было проведено меньше. Наиболее значимым является исследование «COMFORT-I». «COMFORT-I» – первое исследование III фазы руксолитиниба. В исследовании участвовали 309 человек. Для участия были отобраны пациенты с промежуточным и высоким уровнем риска миелофиброза. Больных разделили в одинаковом соотношении в группы руксолитиниба и плацебо. Наблюдение проводилось в течение 5 лет, по результатам наблюдения в группе плацебо не осталось ни одного больного. У 59,4% принимавших руксолитиниб пациентов селезенка уменьшилась более чем на 35%. Медиана общей выживаемости в группе руксолитиниба достигнута не была, а в группе плацебо она достигла 200 недель. Однако вероятность летального исхода при лечении руксолитинибом составляла 0,69 в сравнении с летальностью в группе плацебо. При лечении руксолитинибом прогрессирование заболевания наблюдалось в 1,9% случаев [8].

В 2020 г. завершилось ретроспективное исследование по изучению эффективности руксолитиниба и влияния факторов прогноза на отдаленные результаты лечения миелофиброза в реальной клинической практике, в котором приняли участие 10 медицинских центров России. В исследование были включены все пациенты с первичным миелофиброзом, постинфекционным миелофиброзом, когда-либо получавшие терапию руксолитинибом в этих центрах. «В большинстве случаев стартовая доза руксолитиниба была 15 мг 2 раза в сутки. Для изучения эффективности терапии руксолитинибом оценивали достижение ответа по динамике изменения размеров селезенки в ранние сроки терапии (3 и 6 мес.). Через 3 мес. терапии руксолитинибом у 2 пациентов селезенка перестала пальпироваться. В целом к данному сроку наблюдения сокращение размеров селезенки на 50% и более отмечалось у 15 (36%) из 42 пациентов. К 6 мес. лечения сокращение размеров селезенки разной степени наблюдалось также у подавляющего большинства больных. Уменьшение размеров селезенки на 50% и более отмечалось у 20 (46%) из 41 оцениваемого больного МФ» [9].

Нежелательные реакции ингибиторов янус-киназ

В соответствии с данными исследований применение ингибитор янус–киназ безопасно и вызывает незначительное количество нежелательных реакций. Большинство побочных эффектов, возникающих после приема лекарственных препаратов группы ингибиторов янус-киназ, предсказуемы. Это обусловлено блокированием «JAK-зависимой» физиологической регуляции иммунитета и гомеостаза [13]. Ингибиторы JAK ингибируют эффекты цитокинов, активирующих противинфекционный иммунитет. Это повышает риск развития нежелательных реакций со стороны респираторной системы. Стоит отметить, что инфекционные осложнения в большинстве случаев не являются тяжелыми, поэтому прерывания лечения не требуется. Остается высокий риск развития герпетической инфекции. Это связано с угнетением противовирусных эффектов ИФН α/β , а также с ослаблением функции ЕК – клеток и врожденных лимфоидных клеток и CD8+ Т-клеток при снижении их числа. Гематологические нарушения обусловлены ингибированием JAK2 – рецепторов, регулирующих развитие гемопоэтических клеток.

Возможности применения ингибиторов JAK расширяются. Данные препараты начинают использовать в области дерматовенерологии, гастроэнтерологии. Работы К. Triyangkulsri и Р. Suchonwanit посвящены обзору эффективности применения тофацитиниба и руксолитиниба в лечении аутоиммунной алопеции, что в будущем может стать довольно хорошей альтернативой в лечении данной патологии [10].

Тофацитиниб был зарегистрирован не только для лечения РА, но и бляшечного псориаза. Эффективность и безопасность данного препарата в отношении дерматовенерологической практики была изучена в исследовании ORAL Broaden.

Ингибитор янус-киназ применяли в сочетании со стандартными БПВП, чаще всего метотрексатом. Также была выделена группа пациентов, получавших адалимумаб. Через 3 мес. частота ответа по критериям АКР20 в группах тофацитиниба (50,0-53,0%) достоверно превышала таковую в группе плацебо (28,0%). Кроме того, лечение тофацитинибом привело к более значительному улучшению функциональной активности больных, которую оценивали на основании счета HAQ-DI, и снижению числа болезненных и опухших суставов [11].

Данные лекарственные средства изменяют иммунный статус организма, соответственно, они могут повышать риск возникновения серьезных бактериальных, грибковых, микобактериальных и вирусных инфекций. Самыми частым явлением является реактивация вирусов герпеса.

При применении селективных ингибиторов отмечено возникновение цитопении, обусловленное избирательным влиянием на JAK2. При длительном применении Тофацитиниба отмечено возникновение немеланомного рака кожи.

Таблица 2. Эффективность ингибиторов JAK при различных иммуновоспалительных заболеваниях.

Заболевание	Препарат	Характеристика исследования	Результаты
Системная красная волчанка	ТОФА (5мг 2 раза в день)	Клиническое наблюдение (n=3)	Улучшение артрита и кожной сыпи
Дерматомиозит (взрослые)	БАРИ	Клиническое наблюдение (n=10)	Положительная динамика активности миозита (50%), CDASI, иммунологических маркеров (CXCL9/CXCL10), супрессия ИФН-генов в кож-ных биоптатах (у 3 из 9)
Системная склеродермия	ТОФА	Клиническое наблюдение (n=10)	Улучшение кожного счета и активности
Саркоидоз	ТОФА	Клиническое наблюдение (n=1)	Положительная динамика поражения кожи
Узелковый полиартерит	ТОФА	Клиническое наблюдение (n=7)	Клиническое улучшение
Ювенильный дерматомиозит	ТОФА	Клиническое наблюдение (n=1)	Снижение активности или клиническая ремиссия
Артерит Такаюсу	ТОФА	Клиническое наблюдение (n=1)	Положительная динамика симптомов и КТ

Примечание: БАРИ – барицитиниб; ТОФА – тофацитиниб; ИФН – интерферон; CDASI – Cutaneous DM Disease Area and Severity Index; КТ – компьютерная томография

В 2021 г. FDA выпустило новые обновленные предупреждения для барицитиниба и упадацитиниба: а именно, применение данных препаратов несет повышенный риск серьезных сердечных событий, образования тромбов и смерти даже при низких дозах. Также были зарегистрированы редкие случаи Т-клеточных лимфом у пациентов, получавших ингибиторы JAK, но общая заболеваемость, по-видимому, низкая, и причинно-следственная связь не установлена [12]. Также очень часто при применении отмечались: назофарингит; инфекции верхних дыхательных путей и мочевыводящих путей; головная боль; тошнота и диарея.

Заключение

Ингибиторы JANUS-киназ представляют собой низкомолекулярные, не вызывающие иммунный ответ молекулы. Они, являясь прекрасной альтернативой ГИБП, все чаще используются при лечении ряда дерматологических, ревматологических заболеваний. Изучив результаты проведенных исследований, можно увидеть, что после применения ингибиторов янус-киназ положительная динамика наблюдалась у больных с системной склеродермией, системной красной волчанкой, миелофиброзом, узелковым полиартеритом и рядом других заболеваний. Естественно, вероятность возникновения побочных реакций есть, однако, было выяснено, что спектр и частота тех или иных нежелательных проявлений, примерно совпадает с побочным действием лекарственных средств, ранее используемых для контроля этих же заболеваний. Стоит отметить, что побочный эффект, обусловленный приемом Тофацитиниба, полностью оправдывается высокой вероятностью положительного результата лечения и сопровождается длительной ремиссией. Применение Руксолтиниба способствовало улучшению показателей выживаемости и гематокрита, что обосновывает его назначение при лечении миелофиброза. Препараты ингибиторов янус-киназ с каждым годом получают все большее распространение. В настоящие дни продолжают активные исследования эффективности данных лекарственных средств при лечении анкилоизирующего спондилита и аутоиммунной алопеции.

Литература (references)

1. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Бакулин И.Г. и др. Опыт применения тофацитиниба в терапии язвенного колита в условиях реальной клинической практики // Колопроктология. – 2019. –

- T.18(4). – С. 86-99. [Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Bakulin I.G. i dr. *Koloproktologiya. Coloproctology.* – 2019. – V.18(4). – P. 86-99. (in Russian)]
2. Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В. Эффективность и безопасность тофацитиниба при язвенном колите средней и тяжелой степеней в реальной клинической практике: открытое наблюдательное проспективное исследование // Фарматека. – 2020. – №2. – С. 38-44. [Knyazev O.V., Shkurko T.V., Kagramanova A.V. *Pharmateka. Pharmateca.* – 2020. – N2. – P. 38-44. (in Russian)]
 3. Ломаиа Е.Г., Сиordia Н.Т., Сендерова О.М. Ранний ответ и отдаленные результаты терапии миелофиброза руксолитинибом: многоцентровое ретроспективное исследование в 10 центрах Российской Федерации // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2020. – №3. – С. 335-345. [Lomaia E.G., Siordia N.T., Senderova O.M. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika. Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice.* – 2020. – N3. – P. 335-345. (in Russian)]
 4. Моисеев С.В., Буланов Н.М., Зыкова А.С. Эффективность и безопасность тофацитиниба у пациентов с Covid-19: многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование // Клиническая фармакология и терапия. – 2021. – №2. – С. 22-30. [Moiseev S.V., Bulanov N.M., Zyкова A.S. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. Clinical pharmacology and therapy.* – 2021. – N2. – P. 22-30. (in Russian)]
 5. Насонов Е.Л. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии // Научно-практическая ревматология. – 2022. – Т.60, №2. – С. 4-18. [Nasonov E.L. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. Scientific and practical rheumatology.* – 2022. – V.60, N2. – P. 4-18. (in Russian)]
 6. Насонов Е.Л., Коротаева Т.В. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии // Научно-практическая ревматология. – 2022. – V.60(2). – С. 131-148. [Nasonov E.L., Korotaeva T.V. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. Rheumatology Science and Practice.* – 2022. – V.60(2). – P. 131-148. (in Russian)]
 7. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Барицитиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т.58(3). – С. 304-316. [Nasonov E.L., Lila A.M. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. Rheumatology Science and Practice.* – 2020. – V.58(3). – P. 304-316. (in Russian)]
 8. Choy E.H. Clinical significance of Janus kinase inhibitor selectivity // *Rheumatology (Oxford).* – 2019. – V.58(6). – P. 953-962.
 9. Korn T., Poonkiat S. Role of janus kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata // *Drug Design, Development and Therapy.* – 2018. – V.12. – P. 2323-2335.
 10. Nash P., Coates L.C., Fleischmann R. et al. Efficacy of tofacitinib for the treatment of psoriatic arthritis: Pooled analysis of two phase 3 studies // *Rheumatology and Therapy.* – 2018. – V.5(2). – P. 567-582.
 11. Olivera P.A., Lasa J.S., Bonovas S., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus kinase inhibitors in patients with inflammatory bowel diseases or other immune-mediated diseases: A systematic review and meta-analysis. // *Gastroenterology.* – 2020. – V.158(6). – P. 1554-1573.
 12. Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A., Gladman D.D. et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the treatment of psoriatic arthritis // *Arthritis & Rheumatology.* – 2019. – V.71(1). – P. 5-32.
 13. Singh S., Murad M.H., Fumery M., Dulai P.S., Sandborn W.J. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* – 2020. – V.18(10). – P. 2179. e6–2191.e6.
 14. Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J. et al. Longterm treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial
 15. Yan Z., Gibson S.A., Buckley J.A., Qin H., Benveniste E.N. Role of the JAK/STAT signaling pathway in regulation of innate immunity

Информация об авторах

Чернова Дарья Леонидовна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ch3rnova.das@gmail.com

Платонов Игорь Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sgma-dasi@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.04.2024

Принята к печати 30.05.2024