

УДК 615.03

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF204421-434>

Научная статья



Ингибиторы JAK: клиническая фармакология и перспективы применения

С.А. Докторова, В.В. Рафальский, Ю.Ю. Грабовецкая, С.В. Корнев

Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Калининград, Россия

Актуальность. В последнее десятилетие врачи и исследователи активно разрабатывают и изучают новые таргетные синтетические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты. Применение лекарственных средств, влияющих на путь JAK-STAT и множественные провоспалительные цитокины, безусловно, имеет большой потенциал для лечения пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями. С каждым годом растет объем литературы, в которой признается важность ингибиторов JAK как фармакологической альтернативы биологическим препаратам.

Цель — описание клинической фармакологии ингибиторов JAK, безопасности, лекарственных взаимодействий, а также сравнения с биологическими болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами и перспектив их применения.

Материалы и методы. Данные исследований в обзоре взяты из пяти основных источников: PubMed, Scopus, Medline, GoogleScholar, eLibrary. Поиск проводился за период с 2012 по 2022 г. на русском и английском языках по сочетаниям слов: ингибиторы янус-киназа, болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, безопасность, побочные эффекты, аутоиммунные заболевания, фармакокинетика, фармакодинамика.

Результаты. Наиболее значимым выводом является то, что данные низкомолекулярные ингибиторы имеют преимущества: пероральный прием, быстрое развитие терапевтического эффекта и меньшее количество пациентов, не отвечающих на терапию. С другой стороны, ингибиторы JAK имеют классическую фармакокинетику и фармакодинамику, что позволяет изучать такие параметры стандартными методами.

Заключение. Проведена оценка клинической фармакологии ингибиторов JAK, безопасности, сравнение с биологическими болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами и перспективы применения этих препаратов. В целом, остается нерешенным вопрос безопасности ингибиторов JAK, в частности, развития тромбозных осложнений, инфекционных заболеваний и злокачественных новообразований. Это является важным вопросом для будущих исследований.

Ключевые слова: ингибиторы янус-киназа; болезнь-модифицирующие антиревматические препараты; аутоиммунные заболевания; фармакокинетика; безопасность; JAK/STAT.

Как цитировать:

Докторова С.А., Рафальский В.В., Грабовецкая Ю.Ю., Корнев С.В. Ингибиторы JAK: клиническая фармакология и перспективы применения // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. Т. 20. № 4. С. 421–434. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF204421-434>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF204421-434>

Research Article

JAK-inhibitors: clinical pharmacology and application perspectives

Svetlana A. Doktorova, Vladimir V. Rafalskiy, Yuliya Yu. Grabovetskaya, Sergey V. Korenev

Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

BACKGROUND: For the last decade, physicians and researchers have been actively developing and investigating a novel targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. The application of drugs that affect the JAK-STAT pathway and multiple proinflammatory cytokines certainly has great potential for the treatment of different inflammatory diseases. This review provides articles from the past 10 years describing these small-molecule inhibitors: clinical pharmacology, safety, adverse effects and application. There is a growing body of literature that recognises the importance of JAK inhibitors as attractive pharmacological alternative to biologics.

AIM: The article aims to explore clinical pharmacology of JAK inhibitors, safety, drug interactions, comparison with biologic disease-modifying antirheumatic drugs and perspective applications for these drugs.

MATERIALS AND METHODS: The research data in this review is drawn from five main sources: PubMed, Scopus, Medline, GoogleScholar, eLibrary. A search was conducted for the period from 2012 to 2022 in Russian and English, by combinations of words: janus kinase inhibitors, disease-modifying antirheumatic drugs, safety, adverse effects, autoimmune diseases, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

RESULTS: The most important clinically relevant findings were that these small-molecule inhibitors have a main advantages like oral administration, rapid therapeutics effect and less of patients-non-responders to therapy. On the other hand, JAK inhibitors have a classic pharmacokinetics and pharmacodynamics, this allows to study such parameters using standard methods.

CONCLUSIONS: In this review, the aim was to assess clinical pharmacology of JAK inhibitors, safety, comparison with biologic disease-modifying antirheumatic drugs and perspective applications for these drugs. In general, it seems that the safety issues of JAK inhibitors unresolved, in particular the development of thromboembolic complications, infectious diseases, and malignancies. This is an important issue for future research.

Keywords: janus kinase inhibitors; disease-modifying antirheumatic drugs; autoimmune diseases; pharmacokinetics; safety; JAK/STAT.

To cite this article:

Doktorova SA, Rafalskiy VV, Grabovetskaya YuYu, Korenev SV. JAK-inhibitors: clinical pharmacology and application perspectives. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(4):421–434. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF204421-434>

Received: 01.09.2022

Accepted: 30.10.2022

Published: 30.12.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Аутоиммунные механизмы играют решающую роль в патогенезе более 100 заболеваний, совокупная встречаемость которых может достигать 3–5 % в общей популяции пациентов. К наиболее распространенным заболеваниям с выраженным воспалительным компонентом относят ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит, псориаз. Создание и совершенствование препаратов, позволяющих контролировать выраженность воспаления, безусловно является первоочередной задачей современной фармакологии. Несмотря на огромный клинический успех генноинженерных биологических препаратов (ГИБП), на сегодняшний день становится понятно, что эти препараты не лишены ряда недостатков, которые стали особенно заметны при их широком применении [1].

В настоящее время особый интерес представляют белки класса янус-киназ (JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2) [2]. Во всем мире исследуется около двух десятков лекарственных средств, обладающих активностью в отношении JAK. В России зарегистрированы и используются в клинической практике четыре ингибитора JAK: руксолитиниб, тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб (табл. 1).

ФАРМАКОДИНАМИКА И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Белки семейства янус-киназ, сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) в совокупности представляют собой внутриклеточный путь передачи сигнала между мембранными рецепторами цитокинов и ядром клетки, так называемый путь JAK-STAT [1]. Янус-киназы находятся в клеточном цитозоле и связаны с внутриклеточным доменом цитокинового рецептора. Инициация пути происходит посредством присоединения цитокина к специфическому рецептору, находящемуся на мембране клетки (см. рисунок).

Далее происходит соединение активированной янус-киназы и факторов транскрипции STAT, их фосфорилирование с образованием димеров (STAT-STAT), которые перемещаются в ядро клетки. Таким образом сигнал, полученный от цитокина, передается к ядру клетки, где факторы транскрипции осуществляют регуляцию экспрессии генов [5, 6]. Путь JAK-STAT активируется более чем 50 различными рецепторами, получая сигналы от провоспалительных цитокинов [интерлейкина (IL) 6, 2, 23, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α)], противовоспалительных цитокинов (IL4, IL10), факторов роста гемопоэтических клеток (эритропоэтин, тромбопоэтин) и метаболически активных лигандов (лептин, грелин) [7, 8].

Механизм действия ингибиторов JAK основан на подавлении активности одного или нескольких белков — JAK1, JAK2, JAK3 или TYK2 — и, как следствие, блокировании передачи внутриклеточного сигнала от рецепторов цитокинов. Важно отметить, что для янус-киназ характерна селективность по отношению к различным цитокинам. Например, JAK1 ассоциирована с наибольшим количеством цитокинов: интерфероном-альфа, бета, гамма (IFN- α , β , γ), IL-2, 4, 6, 13, 23 и др. В то же время, JAK3 селективна к меньшему количеству цитокинов: IL-2, 4, 7, 9, 15. TYK2 связана с IFN- α , β , γ ; IL-10, 12, 19, 20, 22, 23, 24, 26, 27, 35 [9]. Ингибиторы JAK принято разделять на селективные и неселективные [10, 11]. Селективность к отдельным белкам этого семейства в значительной мере определяет фармакодинамику того или иного препарата. В целом, избирательность более характерна для новых препаратов данной группы (филготиниб, упадацитиниб, ритлцитиниб) [11].

Особенностью фармакодинамики ингибиторов JAK является достаточно четкая и прогнозируемая зависимость «доза – эффект». В частности, для тофацитиниба при лечении псориаза показано, что пациенты с более тяжелым течением заболевания отвечают на дозу 20 мг/сут, в то время как при более легком течении возможно

Таблица 1. Селективность и показания к применению некоторых ингибиторов JAK [3, 4]

Лекарственный препарат	Селективность	Показания
Тофацитиниб*	JAK1>JAK3>JAK2	Ревматоидный артрит, псориатический артрит, язвенный колит, бляшечный псориаз
Барицитиниб*	JAK2>JAK1>JAK3>TYK2	Ревматоидный артрит, атопический дерматит, новая коронавирусная инфекция
Упадацитиниб*	JAK1>JAK2>JAK3>TYK2	Ревматоидный артрит, псориатический артрит, аксиальный спондилоартрит, атопический дерматит
Руксолитиниб*	JAK1-JAK2	Миелопролиферативная неоплазия, истинная полицитемия
Филготиниб	JAK1>JAK2>JAK3	Ревматоидный артрит (страны Европейского Союза), III фаза клинических исследований
Ритлцитиниб	JAK3/TEC/ITK/ВТК	III фаза клинических исследований

*Препараты, зарегистрированные в Российской Федерации. *Примечание.* TEC — семейство нерецепторных тирозинкиназ; ITK — интерлейкин-2-индуцируемая T-клеточная киназа; ВТК — тризозин-киназа Брутона.

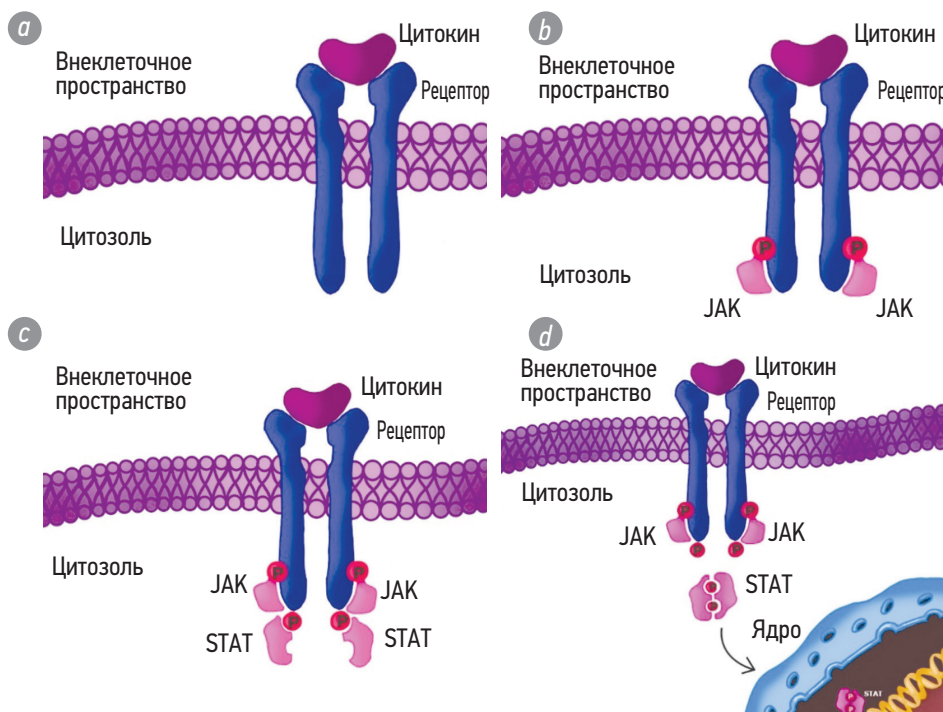


Рисунок. Механизм физиологического пути JAK-STAT: *a* — присоединение цитокина к рецептору; *b* — активация (фосфорилирование) янус-киназ; *c* — образование «стыковочных» участков и присоединение STAT; *d* — димер STAT перемещается в ядро клетки, где происходит регуляция транскрипции генов

использование дозы 10 мг/сут [12]. Важная особенность применения ингибиторов JAK в клинической практике — сохранение эффективности их использования после перерыва в лечении. Анализ исследований OCAVE Sustain и OCAVE Open показал, что у пациентов с язвенным колитом, ранее получавших индукционную терапию тофацитинибом в дозе 20 мг/сут, при возвращении к такому же режиму терапии сохранялась высокая эффективность и наблюдалась хорошая переносимость лекарственных средств у большинства пациентов. Частота ремиссии и эндоскопического улучшения составили 39,0 и 55,0 % при первом назначении препарата и 37,4 и 42,4 % после возобновления лечения соответственно [13, 14].

Понимание механизма действия позволяет выделить два важных отличия в фармакодинамике ингибиторов JAK и ГИБП. Во-первых, при использовании ингибиторов JAK не происходит полного и длительного блокирования пути JAK-STAT, а возникает обратимое снижение активности одной или нескольких изоформ JAK, которое быстро восстанавливается после отмены препарата [11]. Во-вторых, ингибиторы JAK блокируют проведение сигнала по внутриклеточному пути, который инициируется сразу несколькими цитокинами. На наш взгляд, первая особенность позволяет быстро менять тактику фармакотерапии, опираясь на относительно высокую скорость развития терапевтического эффекта, а также обратимость ингибирования передачи сигналов от рецепторов цитокинов при их отмене. Вторая же особенность позволяет рассчитывать на клинический эффект у той части пациентов,

у которой не удалось достичь эффекта после применения ГИБП вследствие развития первичной или вторичной неэффективности.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Одним из важных преимуществ ингибиторов JAK является «классическая», дозозависимая, хорошо прогнозируемая фармакокинетика, характерная для низкомолекулярных синтетических препаратов и, соответственно, возможность использования стандартных методов ее изучения — высокоэффективной жидкостной хроматографии и ее модификаций [15]. Другое преимущество — низкая вариативность фармакокинетических показателей. В частности, показано отсутствие клинически значимой корреляции фармакокинетических параметров с демографическими и антропометрическими факторами: возраст, рост, вес, индекс массы тела, пол и раса [16–18], а также прием пищи [19]. Исследование по оценке фармакокинетики тофацитиниба у здоровых добровольцев из Японии показало, что после однократного приема тофацитиниба в дозах 1, 5 и 30 мг AUC составляла соответственно 96,6, 93,5 и 95,6 % относительно добровольцев западных стран [20]. В исследованиях с участием здоровых добровольцев из Китая клинически значимых различий в метаболизме ингибиторов JAK (тофацитиниба, барицитиниба) также обнаружено не было [21, 22].

После перорального приема происходит достаточно быстрое всасывание ингибиторов JAK, биодоступность которых (*F*) составляет в среднем 75–80 %; прием пищи

практически не влияет на всасывание и не сопровождается изменениями АУС^{1,2,3,4}. Максимальная концентрация (C_{\max}) достигается довольно быстро, в среднем этот показатель находится в диапазоне 0,5–3,0 ч после приема (табл. 2).

Биодоступность ингибиторов JAK при топическом использовании в виде мазей низкая. Например, при использовании тофацитиниба в виде 2 % мази показано, что у большинства пациентов (75 %) концентрации тофацитиниба в крови находились в диапазоне до 1 нг/мл, что составляет 0,003 % C_{\max} препарата, принимаемого в терапевтической дозе внутрь [23, 24]. По расчетным данным, при нанесении 2 % мази тофацитиниба даже на ≥ 90 % площади кожи в максимальной дозе 3 мг/см² системная концентрация препарата не будет превышать 16,3 нг/мл, что составляет 0,04 % C_{\max} при приеме препарата внутрь. Подобные результаты получены в исследовании и для другого ингибитора JAK — 0,5 % мази делгоцитиниба, — проведенном в Японии, с участием 352 пациентов с atopическим дерматитом [25]. Концентрации делгоцитиниба в плазме не определялись более, чем у 80 % пациентов в течение всего периода лечения.

У некоторых ингибиторов JAK, таких как тофацитиниб, руксолитиниб, период полувыведения ($T_{1/2}$) достаточно короткий, что не позволяет использовать эти препараты в режиме приема 1 раз в сутки. Для оптимизации данного фармакокинетического параметра разработаны лекарственные формы замедленного высвобождения с использованием технологии осмотической доставки вещества [27]. Такой подход предоставляет возможность приема препарата 1 раз в день, без изменений АУС₂₄ и C_{\max} по сравнению с лекарственными формами с немедленным высвобождением, требующих приема 2 раза в день. Сравнение параметров двух форм показало, что по величине АУС₂₄ они практически не отличаются, C_{\max} на 13 % ниже при использовании формы с замедленным высвобождением, что не является клинически значимым. В то же время параметры T_{\max} и $T_{1/2}$ увеличились до 4 и 5,9 ч при приеме форм с замедленным высвобождением, что позволяет использовать препарат 1 раз в сутки (табл. 3) [19].

Связь с белками плазмы (преимущественно с альбумином) для большинства ингибиторов JAK невысока: для тофацитиниба — от 40 до 52 % (в среднем 46 %),

для пефицитиниба — 73–75 % [28, 29]. В процессе распределения препараты хорошо проникают в клетки и ткани органов, вовлеченных в процесс аутоиммунного воспаления. В частности, барицитиниб проникает в фибробласты путем пассивного транспорта вследствие нейтрального заряда молекулы [30]. Тофацитиниб, в свою очередь, проникает в фибробласты путем активного транспорта и переносится с помощью транспортеров MATE 1 (белки множественной резистентности и выведения токсинов 1) в синовиальную жидкость (рН-зависимый транспорт) [30].

Метаболизм ингибиторов JAK связан преимущественно с системой цитохрома P-450: главную роль играют изофермент CYP3A4, в меньшей степени — CYP2C19, CYP2D6. В отличие от других представителей группы, метаболизм пефицитиниба осуществляется посредством никотинамид-N-метилтрансферазой (NNMT) и сульфотрансферазы 2A1 (SULT2A1), а филготиниба — с помощью ферментов карбоксилэстераз 1 и 2 (CES1, 2) [29].

Наиболее всестороннее исследование, позволившее уточнить метаболизм и пути выведения ингибиторов JAK, было проведено M.E. Dowty и соавт. в 2014 г. с участием здоровых добровольцев с использованием тофацитиниба, меченного радиоактивной меткой — ¹⁴C-тофацитиниб [31]. Общий процент радиоактивности, выделенный после приема однократной дозы, составил 93,9 %. Установлено, что тофацитиниб метаболизируется до 12 метаболитов [31]. При этом показано, что метаболиты тофацитиниба не обладают существенной активностью в отношении янус-киназ. Выведение ингибиторов JAK происходит через почки и желудочно-кишечный тракт, при этом для различных препаратов процент элиминации меняется в определенных соотношениях (табл. 2).

Нарушение функции печени может существенно изменять фармакокинетику ингибиторов JAK. Установлено, что после применения однократной дозы тофацитиниба 10 мг изменение T_{\max} зависело от степени печеночной дисфункции: у здоровых добровольцев этот параметр составлял 3,0 ч, у пациентов с легкой степенью нарушения — уменьшился до 2,5 ч, со средней степенью — до 0,75 ч [32]. Наиболее вероятно, что сокращение времени достижения C_{\max} связано с уменьшением эффекта первого прохождения через печень. Таким образом, у пациентов уже со средней степенью тяжести нарушения функции печени необходим индивидуальный подбор дозы препарата. Сходные данные получены в клиническом исследовании I фазы изучения фармакокинетики филготиниба 100 мг при печеночной недостаточности [33]. Выяснено, что АУС филготиниба и его метаболита были увеличены в 1,6 и 1,2 раза соответственно у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести по сравнению со здоровыми лицами [33]. Такое изменение не расценивается как клинически значимое, следовательно, коррекция дозы филготиниба у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести не рекомендуется. Исследования

¹ Инструкция по применению упадацитиниба. 2021. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f9c192db-e07b-4d3c-b856-b5e6c7f1ab5b&t=. Дата обращения: 07.11.22.

² Инструкция по применению руксолитиниба. 2013. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=26fd1bf-dd8b-4598-94a5-d6584c135f70&t=. Дата обращения: 07.11.22.

³ Инструкция по применению барицитиниба. 2018. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e1a9bdb1-a049-4ca0-ba4c-9745752aca2b&t=. Дата обращения: 07.11.22.

⁴ Инструкция по применению тофацитиниба. 2021. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=97a5a029-cad6-4acf-b18d-4319d0b295a1&t=. Дата обращения: 07.11.22.

Таблица 2. Основные фармакокинетические показатели ингибиторов JAK^{5,6,7,8} [26]

Ингибитор JAK	Фармакокинетические параметры			Метаболизм		Выведение, %	
	T_{max} , ч	$T_{1/2}$, ч	F , %	биотрансформация, %	ферменты	почки	кишечник
Тофацитиниб	0,5–1	3	74	65	CYP3A4, CYP2C19	80	20
Барицитиниб	0,5–1	12,5	79	10	CYP3A4, OAT3 P-gp	~75	~20
Упадацитиниб	2–4	9–14	76	34	CYP3A4, CYP2D6	43	53
Руксолитиниб	1	3	70	~40	CYP3A4	74	22
Филготиниб	1–3	5–6	85	4,5–9,4	CES1, CES2	~87	~15

Примечание. T_{max} — время достижения максимальной концентрации в плазме; $T_{1/2}$ — период полувыведения; F — биодоступность; CES1 — карбоксилэстераза 1 печени; CES2 — карбоксилэстераза 2 кишечника; P-gp — P-гликопротеин; OAT3 — транспортер органических анионов 3.

Таблица 3. Сравнение фармакокинетических параметров разных лекарственных форм тофацитиниба [19]

Параметр	Тофацитиниб МВ в дозе 11 мг 1 раз в день	Тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день
AUC_{24} , нг · ч/мл	272,9	266,1
C_{max} , нг/мл	38,7	44,1
T_{max} , ч	4,0	1,0
$T_{1/2}$, ч	5,9	3,2

Примечание. AUC_{24} — площадь под фармакокинетической кривой для 24 ч; C_{max} — максимальная концентрация; T_{max} — время достижения максимальной концентрации; $T_{1/2}$ — период полувыведения; МВ — модифицированное высвобождение (замедленное).

фармакокинетических параметров упадацитиниба у пациентов с нарушением функции печени показали следующие изменения: C_{max} 37,2 нг/мл (средней степени тяжести), 27,3 нг/мл (легкой степени тяжести) и 26,6 нг/мл у здоровых лиц. AUC_t достигала 289, 270, 212 нг · ч/мл соответственно в тех же подгруппах. T_{max} отличалась только у пациентов с нарушением функции печени средней степени и составляла 1,5 ч (1,5–4,0 ч), у здоровых лиц и пациентов с нарушением легкой степени тяжести — 2,5 ч (1,5–3,0 ч) [34]. Эти результаты показывают, что нарушение функции печени легкой и средней степени тяжести не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику упадацитиниба.

Влияние функции почек на фармакокинетику ингибиторов JAK также зависит от степени почечной недостаточности, а также величины почечного клиренса для каждого препарата [35]. Исследование фармакокинетических параметров у пациентов после приема 10 мг тофацитиниба показало, что выраженность нарушения функции почек незначительно влияла на C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$.

В то время как величина $AUC_{0-\infty}$ по сравнению со здоровыми лицами составила 137, 143 и 223 % у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточностью соответственно [35]. Статистически значимой разницы в значениях T_{max} , C_{max} , AUC_t , AUC_{inf} , $T_{1/2}$ упадацитиниба у пациентов с легкой, умеренной или тяжелой почечной недостаточностью по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек не было [36]. Таким образом, для ингибиторов JAK, у которых основным путем выведения являются почки, может потребоваться коррекция дозы при тяжелой почечной недостаточности.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Среди ингибиторов JAK существует варибельность количества потенциальных лекарственных взаимодействий по различным метаболическим путям, при этом наибольшее количество связано с сильным ингибированием изоформы CYP3A4 (табл. 4). При одновременном применении ингибиторов CYP3A4, CYP2C19 (кетоконазол, такролимус, циклоспорин, кларитромицин) происходит увеличение максимальной концентрации тофацитиниба [37], вследствие этого не рекомендуется совместный прием данных лекарственных препаратов. Мощные индукторы цитохрома

⁵ Инструкция по применению упадацитиниба.

⁶ Инструкция по применению тофацитиниба.

⁷ Инструкция по применению руксолитиниба.

⁸ Инструкция по применению барицитиниба.

Р450, такие как рифампицин, могут приводить к клинически значимому снижению C_{\max} тофацитиниба, вследствие чего может снижаться эффективность проводимой терапии тофацитинибом. Подобное лекарственное взаимодействие отмечается и при применении упадацитиниба: рифампицин приводит к снижению C_{\max} и АUC упадацитиниба приблизительно на 50 и 60 % соответственно⁹ [38].

Важным лекарственным взаимодействием для пациентов с РА является потенциальное взаимодействие ингибиторов JAK с метотрексатом. Одновременный прием тофацитиниба и метотрексата в дозе 15 и 25 мг один раз в неделю приводил к снижению АUC и C_{\max} метотрексата на 10 и 13 % соответственно. В большинстве случаев такое снижение концентрации не требует коррекции индивидуальных доз метотрексата [37]. Показано, что метотрексат и лекарственные средства, изменяющие pH желудка (например, антациды или ингибиторы протонной помпы), не влияют на концентрацию упадацитиниба в плазме^{10,11}.

⁹ Инструкция по применению упадацитиниба.

¹⁰ То же.

¹¹ RINVOQ® (upadacitinib) extended-release tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 2019. 2022. Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/211675s004lbl.pdf. Дата обращения: 07.11.22.

Было подтверждено отсутствие ингибирующего или индуктивного действия тофацитиниба и барицитиниба на фармакокинетику комбинированных оральных контрацептивов, этинилэстрадиола и левоноргестрела¹² [37, 39]. После приема упадацитиниба 30 мг один раз в сутки у здоровых добровольцев АUC розувастатина и аторвастатина снижается на 33 и 23 % соответственно, а C_{\max} розувастатина — на 23 % [38]. Считается, что в большинстве случаев не требуется коррекция дозы гиполипидемических средств при совместном применении с упадацитинибом.

Ингибиторы JAK (барицитиниб, филготиниб) являются субстратом для транспортеров органических анионов (OAT3) и других белков-переносчиков (P-gp, BCRP и MATE2-K), однако по существующим в настоящее время данным это не приводит к развитию клинически значимых лекарственных взаимодействий и не требует коррекции дозы¹³ [43, 44].

¹² OLUMIANT (baricitinib) tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 2018. 2018. Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/207924s000lbl.pdf. Дата обращения: 07.11.22.

¹³ EMEA. Assessment Report XELJANZ. 2013. Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xeljanz-epar-public-assessment-report_en-0.pdf. Дата обращения: 07.11.22.

Таблица 4. Лекарственные взаимодействия JAK-ингибиторов [17, 39–47]

Лекарственное средство	Тофацитиниб	Упадацитиниб	Барицитиниб	Филготиниб
Индукторы CYP				
Рифампицин (CYP3A)	+	+	–	+/-
Ингибиторы CYP				
Кетоконазол (CYP3A4, CYP2C19)	+	+/-	–	
Такролимус (CYP3A4, CYP2C19)	+		–	
Циклоспорин (CYP3A4, CYP2C19)	+			
Кларитромицин (CYP3A)	+	+/-	–	
Субстраты CYP				
Мидазолам (CYP3A)		+/-		
КОК (CYP3A4)	–	–	–	–
Аторвастатин (CYP3A4/5)		–		–
Розувастатин (CYP2C9, CYP2C19)				–
Симвастатин (CYP3A4/5)			–	
Ингибиторы OAT				
Пробенецид			+/-	
Рифампицин		–		
Субстраты OAT				
Метотрексат	–	–		

Примечание. (+) — клинически значимое; (+/-) — вероятное; (–) — нет клинически значимого; пустые ячейки — нет данных; КОК — комбинированные оральные контрацептивы (этинилэстрадиол, левоноргестрел); OAT — транспортеры органических анионов.

БЕЗОПАСНОСТЬ

Профиль безопасности для ингибиторов JAK в целом аналогичен таковому для биологических болезнью-модифицирующих антиревматических препаратов (ББМАП) [45]. Тем не менее за схожим профилем безопасности скрываются важные различия между ними: например, тофацитиниб и барицитиниб имеют повышенный риск реактивации опоясывающего герпеса, повышения уровня липидов, снижения уровня гемоглобина и лимфоцитов [46], развития тромбозов [45].

Наибольшую обеспокоенность в последние годы вызывает информация о повышенном риске развития серьезных сердечно-сосудистых событий и онкологических заболеваний, развивающихся на фоне приема ингибиторов JAK. В ходе 4-летнего наблюдения за пациентами с РА, опубликованного в 2022 г., установлено, что частота сердечно-сосудистых событий и злокачественных новообразований была выше при применении тофацитиниба (3,4 и 4,2 % соответственно), чем при применении ингибиторов ФНО (2,5 и 2,9 % соответственно). Отношения рисков составили 1,33 (95 % ДИ от 0,91 до 1,94) для серьезных сердечно-сосудистых событий и 1,48 (95 % ДИ 1,04 до 2,09) для злокачественных новообразований [47].

Блокирование передачи сигналов по пути JAK2/STAT3 при применении ингибиторов JAK может потенциально приводить к повышенному риску развития нежелательных лекарственных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы (НЛР ССС) [48, 49]. Ранние (до 2015 г.) исследования по оценке развития НЛР ССС при применении ингибиторов JAK, в частности у пациентов с РА, не выявляли тенденции к повышению частоты развития подобных реакций. Так, риск развития НЛР ССС при использовании тофацитиниба составлял 0,37, в то время как для адалимумаба — 0,8–1,8; этанерцепта — 1,8; инфликсимаба — 1,1–1,3 [50]. В течение последних 6–7 лет были накоплены данные как при проведении клинических исследований новых представителей класса ингибиторов JAK, так и в наблюдательных программах более ранних препаратов, заставившие пересмотреть место НЛР ССС.

В сентябре 2021 г. FDA проведен обзор крупного рандомизированного клинического исследования безопасности, в ходе которого было выяснено, что существует повышенный риск НЛР ССС, таких как инфаркт миокарда, инсульт и тромбоз при применении тофацитиниба у пациентов с РА и язвенным колитом [51]. Развитие НЛР ССС не зависит от принимаемой дозы лекарственного средства. FDA внесло соответствующее предупреждение в инструкцию к препарату. В декабре 2021 г. FDA расширило предупреждение на другие ингибиторы JAK, применяемые при РА: барицитиниб и упадацитиниб, исходя из предположения, что НЛР ССС является класс-специфической НЛР для ингибиторов JAK. В феврале 2022 г. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора Европейского агентства по лекарственным средствам объявил о пересмотре

безопасности всех одобренных Европейскими странами ингибиторов JAK для лечения воспалительных заболеваний, после анализа данных об эффективности и безопасности тофацитиниба и новой информации наблюдательного исследования барицитиниба [52].

Достаточно тревожной информацией стало выявление случаев развития опухолей у пациентов, получавших терапию ингибиторами JAK. В настоящее время предполагается, что применение данных лекарственных средств может быть связано с развитием некоторых типов злокачественных новообразований. В ходе 4-летнего наблюдения за 4362 пациентами с РА зарегистрировано, что частота развития злокачественных новообразований была выше у пациентов, получавших терапию тофацитинибом — 4,2 %, чем при применении ингибитора ФНО адалимумаба — 2,9 %, отношение рисков — 1,48 (95 % ДИ 1,04–2,09) [47].

Риск развития инфекции в результате применения ингибиторов JAK аналогичен риску, наблюдаемому при применении биологических препаратов [53, 54]. Основными заболеваниями в данном случае являются герпетическая инфекция и туберкулез [53, 55]. У пациентов с РА, принимающих барицитиниб, герпетическая инфекция наблюдалась у 7 из 648 человек, ни один случай не был висцеральным или диссеминированным. Единичный случай реактивации герпетической инфекции был зарегистрирован во II фазе клинического исследования филготиниба у пациентов с РА [56].

Нейтропения и анемия на фоне приема ингибиторов JAK являются дозозависимыми реакциями и при приеме низких доз (5 мг и 10 мг тофацитиниба, 15 мг упадацитиниба) развивались редко и не были выраженными [53]. У пациентов, получавших более высокие дозы упадацитиниба, чаще развивалась анемия (4,1 % — 30 мг, против 2,8 % — 15 мг) [57]. Напротив, при приеме филготиниба наблюдалось повышение уровня гемоглобина, эффекты также зависели от принимаемой дозы [56]. Такое различие может быть связано с тем, что филготиниб имеет более высокую селективность в отношении JAK1, а упадацитиниб также обладает слабым блокирующим эффектом на JAK2 изоформу [54].

Обнаружено, что во время применения ингибиторов янус-киназ возможно повышение уровней липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности в течение первых 1–3 мес. лечения, затем происходит стабилизация этих показателей, связь с повышением риска сердечно-сосудистых событий в настоящее время не доказана [58]. Механизм таких изменений может быть связан с IL-6 как медиатором метаболизма липидов [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы JAK — удобная альтернатива препаратам ГИБП. В отличие от ГИБП, использование низкомолекулярных ингибиторов JAK не приводит к развитию блокирующих

антител и последующего снижения эффективности терапии, происходит быстрое развитие терапевтического эффекта, и также быстрое его снижение при отмене препарата. Остаются нерешенными вопросы, касающиеся профиля безопасности ингибиторов JAK, включая риск развития тромбозомболических осложнений, онкологических заболеваний и инфекций [59]. Очевидно, что объективная оценка подобных НЛР возможна только после накопления и анализа достаточного объема информации, собранной как в клинических исследованиях, так и при проведении мероприятий фармаконадзора. Разработку и начало клинического применения ингибиторов JAK можно считать важным событием в терапии аутоиммунных заболеваний. В настоящее время данная группа лекарственных средств обладает доказанной клинической эффективностью и является одной из самых перспективных для лечения и контроля аутоиммунных заболеваний [58, 59].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: С.А. Докторова — написание разделов «Актуальность», «Фармакодинамика и механизм действия», «Фармакокинетика», «Безопасность», составление рисунка «Механизм физиологического пути JAK-STAT»; составление библиографического списка; В.В. Рафальский — составление разделов «Актуальность», «Фармакодинамика и механизм действия», «Фармакокинетика», «Лекарственные взаимодействия», «Безопасность»,

«Заключение»; Ю.Ю. Грабовецкая — написание разделов «Актуальность», «Безопасность», «Заключение»; С.В. Корнев — написание разделов «Лекарственные взаимодействия», «Заключение».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: S.A. Doktorova — writing sections "Relevance", "Pharmacodynamics and mechanism of action", "Pharmacokinetics", "Safety"; drawing "Mechanism of physiological pathway JAK-STAT", making a bibliographic list; V.V. Rafalskiy — compilation of sections "Relevance", "Pharmacodynamics and mechanism of action", "Pharmacokinetics", "Drug interactions", "Safety", "Conclusion"; Yu.Yu. Grabovetskaya — writing the sections "Relevance", "Safety", "Conclusion"; S.V. Korenev — writing the sections "Drug Interactions", "Conclusion".

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гусев Н.Б. Протеинкиназы: строение, классификация, свойства и биологическая роль // Соросовский образовательный журнал. 2000. Т. 6, № 12. P. 4–12.
2. Stark G.R., Darnell Jr J.E. The JAK-STAT pathway at twenty // *Immunity*. 2012. Vol. 36, No. 4. P. 503–514. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.03.013
3. El Jammal T., Sève P., Gerfaud-Valentin M., et al. State of the art: approved and emerging JAK inhibitors for rheumatoid arthritis // *Expert Opin Pharmacother*. 2021. Vol. 22, No. 2. P. 205–218. DOI: 10.1080/14656566.2020.1822325
4. López-Sanromán A., Esplugues J.V., Domènech E. Pharmacology and safety of tofacitinib in ulcerative colitis // *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*. 2021. Vol. 44, No. 1. P. 39–48. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2020.04.012
5. Ivashkiv L.B. Jak-STAT signaling pathways in cells of the immune system // *Rev Immunogenet*. 2000. Vol. 2, No. 2. P. 220–230.
6. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы // *Научно-практическая ревматология*. 2019. Т. 57, № 1. P. 8–16. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
7. Hodge J.A., Kawabata T.T., Krishnaswami S., et al. The mechanism of action of tofacitinib — an oral Janus kinase inhibitor for

the treatment of rheumatoid arthritis // *Clin Exp Rheumatol*. 2016. Vol. 34, No. 2. P. 318–328.

8. Dowty M.E., Lin T.H., Jesson M.I., et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of *in vitro* cytokine receptor inhibition // *Pharmacol Res Perspect*. 2019. Vol. 7, No. 6. P. e00537. DOI: 10.1002/prp2.537

9. Baker K.F., Isaacs J.D. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: what can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? // *Ann Rheum Dis*. 2018. Vol. 77, No. 2. P. 175–187. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211555

10. Schwartz D.M., Kanno Y., Villarino A., et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases // *Nat Rev Drug Discov*. 2017. Vol. 16, No. 12. P. 843–862. DOI: 10.1038/nrd.2017.201

11. Choy E.H. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity // *Rheumatology (Oxford)*. 2019. Vol. 58, No. 6. P. 953–962. DOI: 10.1093/rheumatology/key339

12. Hutmacher M.M., Papp K., Krishnaswami S., et al. Evaluating dosage optimality for tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in plaque psoriasis, and the influence of body weight // *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017. Vol. 6, No. 5. P. 322–330. DOI: 10.1002/psp4.12182

13. Sandborn W.J., Su C., Sands B.E., et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis // *N Engl J Med*. 2017. Vol. 376, No. 18. P. 1723–1736. DOI: 10.1056/NEJMoa1606910
14. Colombel J.F., Osterman M.T., Thorpe A.J., et al. Maintenance of remission with tofacitinib therapy in patients with ulcerative colitis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022. Vol. 20, No. 1. P. 116–125.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.10.004
15. Gilardi D., Gabbadini R., Allocca M., et al. PK, PD, and interactions: the new scenario with JAK inhibitors and S1P receptor modulators, two classes of small molecule drugs, in IBD // *Exp Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020. Vol. 14, No. 9. P. 797–806. DOI: 10.1080/17474124.2020.1785868
16. Mukherjee A., Hazra A., Smith M.K., et al. Exposure-response characterization of tofacitinib efficacy in moderate to severe ulcerative colitis: Results from a dose-ranging phase 2 trial // *Br J Clin Pharmacol*. 2018. Vol. 84, No. 6. P. 1136–1145. DOI: 10.1111/bcp.13523
17. Namour F., Fagard L., Van der Aa A., et al. Influence of age and renal impairment on the steady state pharmacokinetics of filgotinib, a selective JAK1 inhibitor // *Br J Clin Pharmacol*. 2018. Vol. 84, No. 12. P. 2779–2789. DOI: 10.1111/bcp.13726
18. Veeravalli V., Dash R.P., Thomas J.A., et al. Critical assessment of pharmacokinetic drug–drug interaction potential of tofacitinib, baricitinib and upadacitinib, the three approved Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis treatment // *Drug Safety*. 2020. Vol. 43, No. 8. P. 711–725. DOI: 10.1007/s40264-020-00938-z
19. Lamba M., Wang R., Fletcher T., et al. Extended-release once-daily formulation of tofacitinib: evaluation of pharmacokinetics compared with immediate-release tofacitinib and impact of food // *J Clin Pharmacol*. 2016. Vol. 56, No. 11. P. 1362–1371. DOI: 10.1002/jcph.734
20. Xu Z., Wang Y., Liu Z., et al. A randomized, crossover, phase I clinical study to evaluate bioequivalence and safety of tofacitinib and Xeljanz® in Chinese healthy subjects // *Int Immunopharmacol*. 2022. Vol. 109. P. 108780. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108780
21. Krishnaswami S., Wang T., Yuan Y., et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of tofacitinib in healthy Chinese volunteers // *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2015. Vol. 4, No. 5. P. 395–399. DOI: 10.1002/cpdd.202
22. Zhao X., Sheng X.Y., Payne C.D., et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of single- and multiple-dose once-daily baricitinib in healthy Chinese subjects: a randomized placebo-controlled study // *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2020. Vol. 9, No. 8. P. 952–960. DOI: 10.1002/cpdd.868
23. Bissonnette R., Papp K.A., Poulin Y., et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase II a randomized trial // *Br J Dermatol*. 2016. Vol. 175, No. 5. P. 902–911. DOI: 10.1111/bjd.14871
24. Purohit V.S., Ports W.C., Wang C., et al. Systemic tofacitinib concentrations in adult patients with atopic dermatitis treated with 2 % tofacitinib ointment and application to pediatric study planning // *J Clin Pharmacol*. 2019. Vol. 59, No. 6. P. 811–820. DOI: 10.1002/jcph.1360
25. Nakagawa H., Nemoto O., Igarashi A., et al. Long-term safety and efficacy of delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with atopic dermatitis // *J Dermatol*. 2020. Vol. 47, No. 2. P. 114–120.
26. Lindenmann J., Burke D.C., Isaacs A. Studies on the production, mode of action and properties of interferon // *Br J Exp Pathol*. 1957. Vol. 38, No. 5. P. 551.
27. Waterman K.C., MacDonald B.C., Roy M.C. Extrudable core system: development of a single-layer osmotic controlled-release tablet // *J Control Release*. 2009. Vol. 134, No. 3. P. 201–206. DOI: 10.1016/j.jconrel.2008.11.017
28. Ma C., Jairath V., Castele N.V. Pharmacology, efficacy and safety of JAK inhibitors in Crohn's disease // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2019. Vol. 38. P. 101606. DOI: 10.1016/j.bpg.2019.03.002
29. Harigai M., Honda S. Selectivity of Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory diseases: is expectation the root of all headache? // *Drugs*. 2020. Vol. 80, No. 12. P. 1183–1201. DOI: 10.1007/s40265-020-01349-1
30. Amrhein J., Drynda S., Schlatt L., et al. Tofacitinib and baricitinib are taken up by different uptake mechanisms determining the efficacy of both drugs in RA // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, No. 18. P. 6632. DOI: 10.3390/ijms21186632
31. Dowty M.E., Lin J., Ryder T.F., et al. The pharmacokinetics, metabolism, and clearance mechanisms of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, in humans // *Drug Metab Dispos*. 2014. Vol. 42, No. 4. P. 759–773. DOI: 10.1124/dmd.113.054940
32. Lawendy N., Lamba M., Chan G., et al. The effect of mild and moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics of tofacitinib, an orally active Janus kinase inhibitor // *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014. Vol. 3, No. 6. P. 421–427. DOI: 10.1002/cpdd.143
33. Anderson K., Zheng H., Medzihradsky O., et al. THU0117 Pharmacokinetics and short-term safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in subjects with moderate hepatic impairment // *Ann Rheum Dis*. 2019. Vol. 78. P. 331. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.2325
34. Trueman S., Mohamed M.F., Feng T., et al. Characterization of the effect of hepatic impairment on upadacitinib pharmacokinetics // *J Clin Pharmacol*. 2019. Vol. 59, No. 9. P. 1188–1194. DOI: 10.1002/jcph.1414
35. Krishnaswami S., Chow V., Boy M., et al. Pharmacokinetics of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, in patients with impaired renal function and end-stage renal disease // *J Clin Pharmacol*. 2014. Vol. 54, No. 1. P. 46–52. DOI: 10.1002/jcph.178
36. Mohamed M.F., Trueman S., Feng T., et al. Characterization of the effect of renal impairment on upadacitinib pharmacokinetics // *J Clin Pharmacol*. 2019. Vol. 59, No. 6. P. 856–862. DOI: 10.1002/jcph.1375
37. Menon S., Riese R., Wang R., et al. Evaluation of the effect of tofacitinib on the pharmacokinetics of oral contraceptive steroids in healthy female volunteers // *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2016. Vol. 5, No. 5. P. 336–342. DOI: 10.1002/cpdd.270
38. Mohamed M.F., Jungerwirth S., Asatryan A., et al. Assessment of effect of CYP3A inhibition, CYP induction, OATP1B inhibition, and high-fat meal on pharmacokinetics of the JAK1 inhibitor upadacitinib // *Br J Clin Pharmacol*. 2017. Vol. 83, No. 10. P. 2242–2248. DOI: 10.1111/bcp.13329
39. Posada M.M., Cannady E.A., Payne C.D., et al. Prediction of transporter-mediated drug–drug interactions for baricitinib // *Clin Transl Sci*. 2017. Vol. 10, No. 6. P. 509–519. DOI: 10.1111/cts.12486
40. Begley R., Anderson K., Watkins T.R., et al. Lack of drug–drug interaction between filgotinib, a selective JAK1 inhibitor, and oral hormonal contraceptives levonorgestrel/ethinyl estradiol in healthy volunteers // *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021. Vol. 10, No. 4. P. 376–383. DOI: 10.1002/cpdd.870
41. Mohamed M.F., Coppola S., Feng T., et al. Effect of upadacitinib on the pharmacokinetics of rosuvastatin or atorvastatin in

healthy subjects // *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021. Vol. 10, No. 11. P. 1335–1344. DOI: 10.1002/cpdd.957

42. Anderson K., Nelson C.H., Gong Q., et al. Assessment of the effect of filgotinib on the pharmacokinetics of atorvastatin, pravastatin, and rosuvastatin in healthy adult participants // *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2022. Vol. 11, No. 2. P. 235–245. DOI: 10.1002/cpdd.1015

43. Hsueh C.H., Anderson K., Shen G., et al. Evaluation of the potential drug interactions mediated through P-gp, OCT2, and MATE1/2K with filgotinib in healthy subjects // *Clin Transl Sci.* 2022. Vol. 15, No. 2. P. 361–370. DOI: 10.1111/cts.13152

44. Walton A., Paik J., Quebe A., et al. Frequency of prescription claims for drugs that may interact with Janus kinase inhibitors among patients with rheumatoid arthritis in the US // *Rheumatol Ther.* 2021. Vol. 8, No. 1. P. 599–607. DOI: 10.1007/s40744-020-00275-8

45. Dudek P., Fabisiak A., Zatorski H., et al. Efficacy, safety and future perspectives of JAK inhibitors in the IBD treatment // *J Clin Med.* 2021. Vol. 10, No. 23. P. 5660. DOI: 10.3390/jcm10235660

46. Weng C., Xue L., Wang Q., et al. Comparative efficacy and safety of Janus kinase inhibitors and biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis // *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021. Vol. 13. P. 1759720X21999564. DOI: 10.1177/1759720X21999564

47. Ytterberg S.R., Bhatt D.L., Mikuls T.R., et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis // *N Engl J Med.* 2022. Vol. 386, No. 4. P. 316–326. DOI: 10.1056/NEJMoa2109927

48. Wang K., Li B., Xie Y., et al. Statin rosuvastatin inhibits apoptosis of human coronary artery endothelial cells through upregulation of the JAK2/STAT3 signaling pathway // *Mol Med Rep.* 2020. Vol. 22, No. 3. P. 2052–2062. DOI: 10.3892/mmr.2020.11266

49. Liao Y., Hu X., Guo X., et al. Promoting effects of IL23 on myocardial ischemia and reperfusion are associated with increased expression of IL17A and upregulation of the JAK2/STAT3 signaling pathway // *Mol Med Rep.* 2017. Vol. 16, No. 6. P. 9309–9316. DOI: 10.3892/mmr.2017.7771

50. Nurmohamed M., Choy E., Lula S., et al. The impact of biologics and tofacitinib on cardiovascular risk factors and outcomes in patients with rheumatic disease: a systematic literature review // *Drug Saf.* 2018. Vol. 41, No. 5. P. 473–488. DOI: 10.1007/s40264-017-0628-9

51. FDA [Электронный ресурс]. FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for

JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. 2021; Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>. Дата обращения: 07.11.2022.

52. ema.europa.eu/en [Электронный ресурс]. EMA starts safety review of Janus kinase inhibitors for inflammatory disorders 11 Feb 2022; Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-safety-review-janus-kinase-inhibitors-inflammatory-disorders>. Дата обращения: 07.11.2022.

53. Strand V., Ahadieh S., French J., et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials // *Arthritis Res Ther.* 2015. Vol. 17. P. 362. DOI: 10.1186/s13075-015-0880-2

54. Clarke B., Yates M., Adas M., et al. The safety of JAK-1 inhibitors // *Rheumatology (Oxford).* 2021. Vol. 60, Supple 2. P. ii24–ii30. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa895

55. Kremer J.M., Bingham C.O. 3rd., Cappelli L.C., et al. Postapproval comparative safety study of tofacitinib and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 5-year results from a United States — Based Rheumatoid Arthritis Registry // *ACR Open Rheumatol.* 2021. Vol. 3, No. 3. P. 173–184. DOI: 10.1002/acr2.11232

56. Kavanaugh A., Kremer J., Ponce L., et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized, dose-finding study (DARWIN2) // *Ann Rheum Dis.* 2017. Vol. 76, No. 6. P. 1009–1019. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210105

57. van Vollenhoven R., Takeuchi T., Pangan A.L., et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib Monotherapy in Methotrexate-naïve patients with Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis (SELECT-EARLY): a multicenter, multi-country, randomized, double-blind, active comparator-controlled trial // *Arthritis Rheumatol.* 2020. Vol. 72, No. 10. P. 1607–1620. DOI: 10.1002/art.41384

58. T Virtanen A., Haikarainen T., Raivola J., et al. Selective JAKinibs: prospects in inflammatory and autoimmune diseases // *BioDrugs.* 2019. Vol. 33, No. 1. P. 15–32. DOI: 10.1007/s40259-019-00333-w

59. Jamilloux Y., El Jammal T., Vuitton L., et al. JAK inhibitors for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases // *Autoimmun Rev.* 2019. Vol. 18, No. 11. P. 102390. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102390

REFERENCES

1. Gusev NB. Protein kinases: structure, classification, properties and biological role. *Soros Educational Journal.* 2000;6(12):4–12. (In Russ.)

2. Stark GR, Darnell Jr JE. The JAK-STAT pathway at twenty. *Immunity.* 2012;36(4):503–514. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.03.013

3. El Jammal T, Sève P, Gerfaud-Valentin M, et al. State of the art: approved and emerging JAK inhibitors for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother.* 2021. Vol. 22, No. 2. P. 205–218. DOI: 10.1080/14656566.2020.1822325

4. López-Sanromán A, Esplugues JV, Domènech E. Pharmacology and safety of tofacitinib in ulcerative colitis. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition).* 2021;44(1):39–48. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2020.04.012

5. Ivashkiv LB. Jak-STAT signaling pathways in cells of the immune system. *Rev Immunogenet.* 2000;2(2):220–230.

6. Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in andom-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):8–16. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2019-8-16

7. Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, et al. The mechanism of action of tofacitinib — an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(2):318–328.

8. 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;7(6): e00537. DOI: 10.1002/prp2.537

9. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: what can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus,

- psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):175–187. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
10. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(12):843–862. DOI: 10.1038/nrd.2017.201
11. Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(6):953–962. DOI: 10.1093/rheumatology/key339
12. Hutmacher MM, Papp K, Krishnaswami S, et al. Evaluating dosage optimality for tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in plaque psoriasis, and the influence of body weight. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017;6(5):322–330. DOI: 10.1002/psp4.12182
13. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1723–1736. DOI: 10.1056/NEJMoa1606910
14. Colombel JF, Osterman MT, Thorpe AJ, et al. Maintenance of remission with tofacitinib therapy in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(1):116–125.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.10.004
15. Gilardi D, Gabbiadini R, Allocca M, et al. PK, PD, and interactions: the new scenario with JAK inhibitors and S1P receptor modulators, two classes of small molecule drugs, in IBD. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14(9):797–806. DOI: 10.1080/17474124.2020.1785868
16. Mukherjee A, Hazra A, Smith MK, et al. Exposure-response characterization of tofacitinib efficacy in moderate to severe ulcerative colitis: Results from a dose-ranging phase 2 trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(6):1136–1145. DOI: 10.1111/bcp.13523
17. Namour F, Fagard L, Van der Aa A, et al. Influence of age and renal impairment on the steady state pharmacokinetics of filgotinib, a selective JAK1 inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(12):2779–2789. DOI: 10.1111/bcp.13726
18. Veeravalli V, Dash RP, Thomas JA, et al. Critical assessment of pharmacokinetic drug-drug interaction potential of tofacitinib, baricitinib and upadacitinib, the three approved Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis treatment. *Drug Safety.* 2020; 43(8):711–725. DOI: 10.1007/s40264-020-00938-z
19. Lamba M, Wang R, Fletcher T, et al. Extended-release once-daily formulation of tofacitinib: evaluation of pharmacokinetics compared with immediate-release tofacitinib and impact of food. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(11):1362–1371. DOI: 10.1002/jcph.734
20. Xu Z, Wang Y, Liu Z, et al. A randomized, crossover, phase I clinical study to evaluate bioequivalence and safety of tofacitinib and Xeljanz® in Chinese healthy subjects. *Int Immunopharmacol.* 2022;109:108780. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108780
21. Krishnaswami S, Wang T, Yuan Y, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of tofacitinib in healthy Chinese volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2015;4(5):395–399. DOI: 10.1002/cpdd.202
22. Zhao X, Sheng XY, Payne CD, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of single- and multiple-dose once-daily baricitinib in healthy Chinese subjects: a randomized placebo controlled study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9(8):952–960. DOI: 10.1002/cpdd.868
23. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase II a randomized trial. *Br J Dermatol.* 2016;175(5):902–911. DOI: 10.1111/bjd.14871
24. Purohit VS, Ports WC, Wang C, et al. Systemic tofacitinib concentrations in adult patients with atopic dermatitis treated with 2% tofacitinib ointment and application to pediatric study planning. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(6):811–820. DOI: 10.1002/jcph.1360
25. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, et al. Long-term safety and efficacy of delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2020;47(2):114–120.
26. Lindenmann J, Burke DC, Isaacs A. Studies on the production, mode of action and properties of interferon. *Br J Exp Pathol.* 1957;38(5):551.
27. Waterman KC, MacDonald BC, Roy MC. Extrudable core system: development of a single-layer osmotic controlled-release tablet. *J Control Release.* 2009;134(3):201–206. DOI: 10.1016/j.jconrel.2008.11.017
28. Ma C, Jairath V, Castele NV. Pharmacology, efficacy and safety of JAK inhibitors in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2019;38:101606. DOI: 10.1016/j.bpg.2019.03.002
29. Harigai M, Honda S. Selectivity of Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory diseases: is expectation the root of all headache? *Drugs.* 2020;80(12):1183–1201. DOI: 10.1007/s40265-020-01349-1
30. Amrhein J, Drynda S, Schlatt L, et al. Tofacitinib and baricitinib are taken up by different uptake mechanisms determining the efficacy of both drugs in RA. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6632. DOI: 10.3390/ijms21186632
31. 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;42(4):759–773. DOI: 10.1124/dmd.113.054940
32. Lawendy N, Lamba M, Chan G, et al. The effect of mild and moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics of tofacitinib, an orally active Janus kinase inhibitor. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2014;3(6):421–427. DOI: 10.1002/cpdd.143
33. Anderson K, Zheng H, Medzihradsky O, et al. THU0117 Pharmacokinetics and short-term safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in subjects with moderate hepatic impairment. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(2):331. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.2325
34. Trueman S, Mohamed MF, Feng T, et al. Characterization of the effect of hepatic impairment on upadacitinib pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(9):1188–1194. DOI: 10.1002/jcph.1414
35. Krishnaswami S, Chow V, Boy M, et al. Pharmacokinetics of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, in patients with impaired renal function and end stage renal disease. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(1):46–52. DOI: 10.1002/jcph.178
36. Mohamed MF, Trueman S, Feng T, et al. Characterization of the effect of renal impairment on upadacitinib pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(6):856–862. DOI: 10.1002/jcph.1375
37. Menon S, Riese R, Wang R, et al. Evaluation of the effect of tofacitinib on the pharmacokinetics of oral contraceptive steroids in healthy female volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2016;5(5):336–342. DOI: 10.1002/cpdd.270
38. Mohamed MF, Jungerwirth S, Asatryan A, et al. Assessment of effect of CYP3A inhibition, CYP induction, OATP1B inhibition, and high fat meal on pharmacokinetics of the JAK1 inhibitor upadacitinib. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(10):2242–2248. DOI: 10.1111/bcp.13329
39. Posada MM, Cannady EA, Payne CD, et al. Prediction of transporter-mediated drug-drug interactions for baricitinib. *Clin Transl Sci.* 2017;10(6):509–519. DOI: 10.1111/cts.12486
40. Begley R, Anderson K, Watkins TR, et al. Lack of drug-drug interaction between filgotinib, a selective jak1 inhibitor, and oral hormonal contraceptives levonorgestrel/ethinyl estradiol in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(4):376–383. DOI: 10.1002/cpdd.870

41. Mohamed MF, Coppola S, Feng T, et al. Effect of upadacitinib on the pharmacokinetics of rosuvastatin or atorvastatin in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(11):1335–1344. DOI: 10.1002/cpdd.957
42. Anderson K, Nelson CH, Gong Q, et al. Assessment of the effect of filgotinib on the pharmacokinetics of atorvastatin, pravastatin, and rosuvastatin in healthy adult participants. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2022;11(2):235–245. DOI: 10.1002/cpdd.1015
43. Hsueh CH, Anderson K, Shen G, et al. Evaluation of the potential drug interactions mediated through P-gp, OCT2, and MATE1/2K with filgotinib in healthy subjects. *Clin Transl Sci.* 2022;15(2):361–370. DOI: 10.1111/cts.13152
44. Walton A, Paik J, Quebe A, et al. Frequency of prescription claims for drugs that may interact with Janus kinase inhibitors among patients with rheumatoid arthritis in the US. *Rheumatol Ther.* 2021;8(1):599–607. DOI: 10.1007/s40744-020-00275-8
45. Dudek P, Fabisiak A, Zatorski H, et al. Efficacy, safety and future perspectives of JAK inhibitors in the IBD treatment. *J Clin Med.* 2021;10(23):5660. DOI: 10.3390/jcm10235660
46. Weng C, Xue L, Wang Q, et al. Comparative efficacy and safety of Janus kinase inhibitors and biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X21999564. DOI: 10.1177/1759720X21999564
47. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2022;386(4):316–326. DOI: 10.1056/NEJMoa2109927
48. Wang K, Li B, Xie Y, et al. Statin rosuvastatin inhibits apoptosis of human coronary artery endothelial cells through upregulation of the JAK2/STAT3 signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2020;22(3):2052–2062. DOI: 10.3892/mmr.2020.11266
49. Liao Y, Hu X, Guo X, et al. Promoting effects of IL23 on myocardial ischemia and reperfusion are associated with increased expression of IL17A and upregulation of the JAK2-STAT3 signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2017;16(6):9309–9316. DOI: 10.3892/mmr.2017.7771
50. Nurmohamed M, Choy E, Lula S, et al. The impact of biologics and tofacitinib on cardiovascular risk factors and outcomes in patients with rheumatic disease: a systematic literature review. *Drug Saf.* 2018;41(5):473–488. DOI: 10.1007/s40264-017-0628-9
51. FDA [Internet]. FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. 2021. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>.
52. ema.europa.eu/en [Internet]. EMA starts safety review of Janus kinase inhibitors for inflammatory disorders 11 Feb 2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-safety-review-janus-kinase-inhibitors-inflammatory-disorders>.
53. Strand V, Ahadieh S, French J, et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:362. DOI: 10.1186/s13075-015-0880-2
54. Clarke B, Yates M, Adas M, et al. The safety of JAK-1 inhibitors. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(Suppl 2):ii24–ii30. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa895
55. Kremer JM, Bingham CO 3rd, Cappelli LC, et al. Postapproval comparative safety study of tofacitinib and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 5-Year Results from a United States — Based Rheumatoid Arthritis Registry. *ACR Open Rheumatol.* 2021;3(3):173–184. DOI: 10.1002/acr.211232
56. Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized, dose-finding study (DARWIN2). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1009–1019. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210105
57. van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib Monotherapy in Methotrexate-naïve patients with Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis (SELECT-EARLY): a multicenter, multi-country, randomized, double-blind, active comparator-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(10):1607–1620. DOI: 10.1002/art.41384
58. T Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, et al. Selective JAKinibs: prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *BioDrugs.* 2019;33(1):15–32. DOI: 10.1007/s40259-019-00333-w
59. Jamilloux Y, El Jammal T, Vuitton L, et al. JAK inhibitors for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev.* 2019;18(11):102390. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102390

ОБ АВТОРАХ

***Светлана Алексеевна Докторова**, врач-клинический фармаколог, аспирант; адрес: Россия, 236016, Калининград, ул. А. Невского, д. 14; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5858-7877>; e-mail: svdoktorova96@gmail.com

Владимир Витальевич Рафальский, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии Медицинского института, директор Центра клинических исследований; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2503-9580>; eLibrary SPIN: 9424-2840; Scopus: 15023010400; e-mail: v.rafalskiy@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Svetlana A. Doktorova**, Clinical Pharmacologist, Postgraduate Student; 14, A. Nevskogo st. Kaliningrad, 236016, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5858-7877>; e-mail: svdoktorova96@gmail.com

Vladimir V. Rafalskiy, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Therapy Medical institute, Director Clinical Trials Center; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2503-9580>; eLibrary SPIN: 9424-2840; Scopus: 15023010400; e-mail: v.rafalskiy@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Юлия Юрьевна Грабовецкая, главный внештатный ревматолог Калининградской области; заведующая Центром антицитокиновой терапии, ассистент кафедры госпитальной терапии Медицинского института; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>; e-mail: dr.grabovetskaya@mail.ru

Сергей Владимирович Корнев, д-р мед. наук, профессор, директор медицинского института; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2310-0576>; e-mail: skorenev@kantiana.ru

AUTHORS' INFO

Yuliya Yu. Grabovetskaya, Chief Rheumatologist of the Kaliningrad Region, Head of the Anticytokine Center of the Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region, Assistant of the Department of Hospital Therapy; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>; e-mail: dr.grabovetskaya@mail.ru

Sergey V. Korenev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Medical Institute; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2310-0576>; e-mail: skorenev@kantiana.ru