New Day in Medicine
Новый День в Медицине
NDM

TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal

AVICENNA-MED.UZ

ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

10 (72) 2024

Сопредседатели редакционной коллегии:

Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛОТОВА
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н ГУСЕЙНОВА (Азарбайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV(Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал

УЧРЕДИТЕЛИ:

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского является генеральным научно-практическим консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных изданий, рецензируемых Высшей Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан (Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

10 (72)

2024

октябрь

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com E: ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

Received: 20.09.2024, Accepted: 02.10.2024, Published: 10.10.2024

УДК 615.03,616.5

ИНГИБИТОРЫ ЯНУС КИНАЗ В ДЕРМАТОЛОГИИ: ЭФФЕКТИВНЫЕ СТРАТЕГИИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Мун А.В. Email: MunA@mail.ru
Кобилжонова Д.Ш. Email: KobiljanovaD@mail.ru
Низамова Д.Ф. Email: NizamovaD@mail.ru

Ташкентский педиатрический медицинский институт, 100140, Узбекистан Ташкент, ул. Богишамол, 223, тел: 8 71 260 36 58 E.mail: interdep@tashpmi.uz

✓ ***Резюме***

Растущийинтерес к ингибиторам янус-киназы (JAK) в первую очередь обусловлен их потенциалом для лечения целого ряда воспалительных и аутоиммунн ых заболеваний.

Янус-киназы (JAK) стали перспективными терапевтическими мишенями в дерматологии из-за их важной роли в различных воспалительных заболеваниях кожи. Понимая их функции и взаимодействие, исследователи и клиницисты разрабатывают инновационные стратегии для лечения таких заболеваний, как псориаз, атопический дерматит и витилиго.

Ключевые слова: Янус Киназы, Атопический дерматит, витилиго, STAT - белки

JANUS KINASE INHIBITORS IN DERMATOLOGY: EFFECTIVE STRATEGIES AND CLINICAL PROSPECTS

Mun A.V. Email: MunA@mail.ru
Kobiljonova D.Sh. Email: KobiljanovaD@mail.ru
Nizamova D.F. Email: NizamovaD@mail.ru

Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan 100140, Tashkent, 223 Bogishamol St, tel: 8 71 260 36 58 E.mail: interdep@tashpmi.uz

✓ ***Resume***

The growing interest in Janus kinase (JAK) inhibitors is primarily due to their potential for the treatment of a variety of inflammatory and autoimmune diseases.

Janus kinases (JAKs) have become promising therapeutic targets in dermatology due to their important role in various inflammatory skin diseases. By understanding their functions and interactions, researchers and clinicians are developing innovative strategies to treat diseases such as psoriasis, atopic dermatitis, and vitiligo.

Keywords: Janus Kinases, Atopic dermatitis, vitiligo, STAT proteins

DERMATOLOGIYADA JANUS KINASE INHIBITORLARI: SAMARALI STRATEGIYALAR VA KLINIK PERSPEKTİVALAR

Mun A.V. Email: MunA@mail.ru
Qobiljonova D.Sh. Email: KobiljanovaD@mail.ru
Nizomova D.F. Email: NizamovaD@mail.ru

Toshkent pediatriya tibbiyot instituti, 100140, O‘zbekiston Toshkent, ko‘ch. Bog‘ishamol, 223, tel: 8 71 260 36 58 E.mail: interdep@tashpmi.uz

✓ ***Rezyume***

Janus kinaz (JAK) ingibitorlariga qiziqish ortib borayotgani, birinchi navbatda, ularning bir qator yallig'lanish va otoimmün kasalliklarni davolash uchun potentsialiga bog'liq.

Yanus kinazalari (JAKs) turli xil yallig'lanishli teri kasalliklarida muhim rol o'ynaganligi sababli dermatologiyada istiqbolli terapevtik maqsadlar sifatida paydo bo'ldi. Ularning funktsiyalari va o'zaro ta'sirini tushunib, tadqiqotchilar va klinisyenlar psoriaz, atopik dermatit va vitiligo kabi kasalliklarni davolash uchun innovatsion strategiyalarni ishlab chiqmoqdalar.

Kalit so'zlar: Janus Kinases, Atopik dermatit, vitiligo, STAT oqsillari

Актуальность

Цитокины играют центральную роль в патогенезе иммунологических аутоиммунных заболеваний. Они регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, контролируют стимуляцию и подавление роста клеток, участвуют в их дифференцировке и функциональной активности, определяют тип и длительность иммунного ответа, регулируют гемопоэз, ангиогенез и апоптоз [1]. Биологический эффект достигается путем взаимодействия цитокинов с одноименными рецепторами на поверхности клеточной мембраны [2]. В коже чаще всего реакции протекают через рецепторы цитокинов типов I и II, которые лишены собственной ферментативной активности [3].

Таблица 1.

Тип Янус-Киназы	**Основные функции**	**Препараты**	**Заболевания**
JAK1	Участвует в регуляции воспалительных процессов и иммунного ответа. Взаимодействует с рецепторами интерлейкинов и интерферонов.	Тофацитиниб, Аброкситиниб	Псориаз, Атопический дерматит
JAK2	Регулирует гематопоэз и отвечает за передачу сигналов в рецепторах, связанных с цитокинами, включая эритропоэтин и тромбоопоэтин.	Ритуксимаб (в комбинации).	Хронический миелолейкоз, Полицитемия вера
JAK3	Основной компонент сигнальных путей, связанных с рецепторами, содержащими γc (цитокиновый рецептор). Участвует в развитии Т-клеток и В-клеток.		Атопический дерматит, острые лейкемии
TYK2	Регулирует передачу сигналов от рецепторов интерлейкинов и интерферонов. Участвует в иммунных и воспалительных реакциях.		

Объяснение:

*1. **JAK1**: Играет ключевую роль в передаче сигналов от многих иммунных и воспалительных рецепторов, что делает его важным для управления такими состояниями, как псориаз и атопический дерматит.*

*2. **JAK2**: Особенно важен для гематопоэза, так как он регулирует производство клеток крови. Это делает его критичным для лечения заболеваний крови, таких как хронический миелолейкоз.*

*3. **JAK3**: Участвует в развитии клеток иммунной системы, таких как Т- и В-клетки. Его ингибиторы могут быть полезны при лечении иммунных расстройств и некоторых видов лейкемии.*

*4. **Tyk2**: Влияет на передачу сигналов от интерлейкинов и интерферонов, что делает его важным для лечения воспалительных заболеваний и аутоиммунных состояний.*

Путь JAK-STAT помогает передать сигнал от мембраны к генам-промоутерам в ядро клетки. Сигнальная система JAK-STAT включает в себя янус-киназы (JAKs) и белок-трансдуктор, активатор транскрипции STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Сигнальный каскад инициируется связыванием цитокина со специфическим рецептором типов I или II, состоящим из отдельных цепочек. Данные цепочки подвергаются олигомеризации и активируют JAK, которые располагаются поблизости от рецепторов на внутренней стороне цитоплазматической мембраны клетки. Запускается процесс трансфосфорилирования (рис.1). JAK фосфорилируют спаренные цепочки рецептора, с которыми теперь становятся возможными связывание STAT и его дальнейшее фосфорилирование. Фосфорилированные STAT (pSTAT) образуют гомо- или гетеродимеры, которые перемещаются в ядро, где они связываются с соответствующими регуляторными последовательностями генов и запускают их транскрипцию [4,5]. JAKs представляют семейство внутриклеточных нерецепторных тирозинкиназ, состоящих из 4 белков: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. С одним/несколькими JAK взаимодействует каждая субъединица цитокинового рецептора.

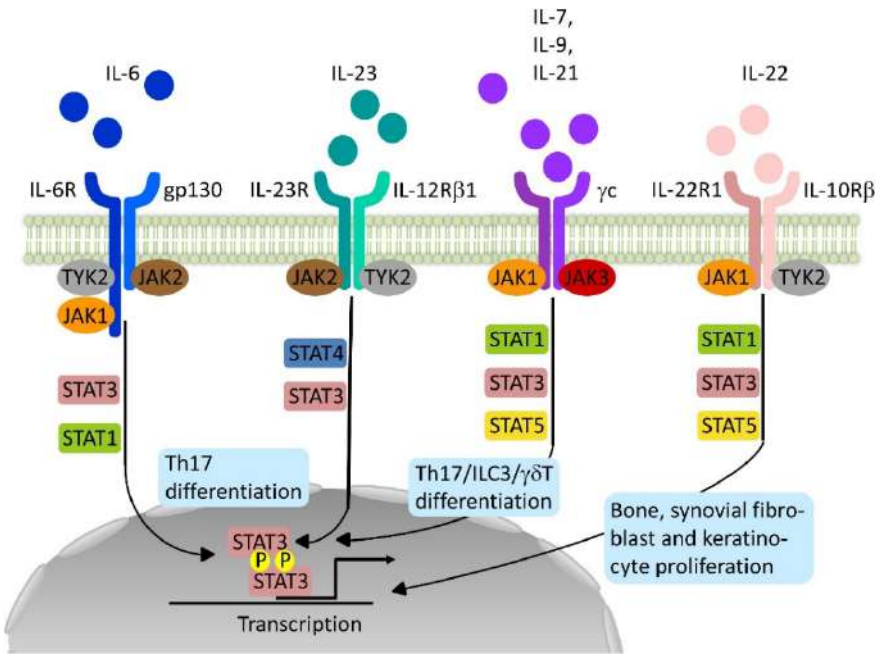

Рис.1. Процесс трансфосфорилирования JAK

Ингибиторы янус-киназ относятся к группе пероральных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП), которые оказывают действие на внутриклеточную систему JAK/STAT, опосредующую эффекты различных цитокинов и других молекул, в частности факторов роста гемопоэза и некоторых гормонов.

Ингибиторы янус-киназы (JAKIs): Механизм действия

Ингибиторы янус-киназы (JAKIs) - это класс лекарственных средств, которые воздействуют на специфические белки, называемые янус-киназами (JAKs). Эти ферменты играют важную роль в иммунной системе, регулируя выработку воспалительных цитокинов.

Как работают JAKIs:

I. Передача цитокиновых сигналов:

Цитокины - это сигнальные молекулы, которые помогают регулировать иммунные реакции. Они связываются со специфическими рецепторами на поверхности клеток.

II. Активация JAKIS:

Когда цитокин связывается со своим рецептором, он активирует ферменты JAK. Затем JAK фосфорилируют (добавляют фосфатную группу) рецептор.

III. Передача сигнала:

Это фосфорилирование запускает сигнальный каскад, приводящий к активации факторов транскрипции, таких как STAT (преобразователь сигнала и активатор транскрипции). STAT поступает в ядро и активирует гены, участвующие в воспалении и иммунных реакциях.

IV. Ингибирование JAK:

Янус киназы связываются с ферментами JAK и ингибируют их, предотвращая их активацию. Это нарушает сигнальный каскад и снижает выработку воспалительных цитокинов.

В настоящее время ингибиторы Янус киназ используются для лечения не только ревматологических заболеваний, но также широко применяются в дерматологии в качестве таргетной терапии таких заболеваний как Атопический дерматит, псориаз, витилиго, очаговая алопеция.

Псориаз

Ось интерлейкина (IL) 23/IL-17 (IL-23/IL-17) в настоящее время считается основным патогенетическим путем при псориазе. Однако несколько цитокинов играют определенную роль в этом заболевании, а некоторые передают свой сигнал после связывания с соответствующими рецепторами по пути JAK/STAT. К ним относятся интерферон (ИФН) γ, ИФН-α, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-

12, ИЛ-13, ИЛ-19, ИЛ-20, ИЛ-21, ИЛ-22 и ИЛ-23. Фактор некроза опухоли (TNF) α и другие цитокины, такие как IL-17, IL-8 и цитокины семейства IL-1 (IL-1, IL-18, IL-36 и IL-38), напрямую не активируют путь JAK/STAT, хотя их активность может быть подавлена косвенно через ингибирование пути JAK/STAT.

Было показано, что передача сигналов JAK чрезмерно регулируется с повышенной экспрессией STAT1 и STAT3 в пораженной псориатической коже по сравнению со здоровой кожей.

STAT1 отвечает за передачу сигналов IFN 1–го типа (α и β) и сигналов 2-го типа (γ) через JAK1/JAK2-зависимый механизм, приводящий к выработке множества провоспалительных медиаторов, активации и созреванию дендритных клеток со стимуляцией Т-хелперных клеток 1-го типа (TH1) и TH17.

STAT3 участвует в индукции и дифференцировке клеток TH17 посредством активации JAK2/TYK2, индуцируемой IL-23. Кроме того, клетки TH17 могут продуцировать IL-22, который отвечает за эпидермальную гиперплазию и выработку кератиноцитами антимикробных пептидов. STAT3 также участвует в пролиферации кератиноцитов посредством IL-6, индуцируемой активация JAK1/JAK2 или JAK1/TYK2 и опосредованно активируется IL–17 посредством индукции IL-19 и/или IL-36 кератиноцитами.

Пероральный Тофацитиниб

Тофацитиниб (Xeljanz, Pfizer) в основном ингибирует JAK1 и JAK3.

В исследовании, которое включало 197 пациентов, при лечении тофацитинибом в дозе 2мг, 5мг и 15мг два раза в день, частота ответа на лечение псориаза по площади и индексу тяжести 75 (PASI75) составила 25%, 41% и 67% соответственно, через 12 недель. По сравнению с 2% для плацебо. PASI90 был достигнут через 12 недель у 22% пациентов, получавших тофацитиниб.[6]

Исследование фазы 3, в котором приняли участие 1106 пациентов с бляшечным псориазом и PASI ≥12, показало, что тофацитиниб в дозе 10мг / 12ч не уступает этанерцепту в дозе 50мг подкожно на 12 неделе, с одинаковой частотой побочных эффектов в каждой группе. [7]

В двух исследованиях фазы 3 (OPT Pivotal 1 [901 пациент] и OPT Pivotal 2 [960 пациентов] [8]) тофацитиниб в дозе 10мг / 12ч был более эффективным, чем 5мг / 12ч, начиная с 16-й недели, с большей частотой ответа PASI75 между 16-й и 28-й неделями. Среди пациентов, достигших PASI75 на 16 неделе, ответ сохранялся на 52 неделе у 74,1% из группы, получавшей 5мг / 12ч, и у 79,4% из группы, получавшей 10мг / 12ч, и у большинства это продолжалось через 24 месяца.[9] Кроме того, через 16 недель лечения обе дозы привели к улучшению показателей при псориазе ногтей, кожном зуде (разница была очевидна через 1 день после начала лечения) и индекса качества жизни в дерматологии. Улучшение сохранялось на 52-й неделе. [10,11] В другом исследовании фазы 3 был достигнут ответ Американского колледжа ревматологии (ACR) 20 на 16-й неделе у всех пациентов с псориатическим артритом, получавших тофацитиниб (5мг / 12ч или 10мг / 12ч) и ACR50 или ACR70 более чем у половины. Ответы сохранялись на 52-й неделе [12].

Большинство побочных эффектов были легкими или умеренными. В группах, получавших тофацитиниб, у 12 пациентов был опоясывающий герпес, хотя наиболее частым побочным эффектом был назофарингит. У двух пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 10мг каждые 12часов в OPT Pivotal 1, были тяжелые инфекции (аппендицит, пневмония и пиелонефрит), тогда как у 3 пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5мг каждые 12часов в OPT Pivotal 2, были тяжелые инфекции (пневмония, опоясывающий герпес, рожистое воспаление). В обоих исследованиях сообщалось о повышении уровня холестерина и креатинфосфокиназы и снижении уровня гемоглобина.

Тофацитиниб для местного применения

Тофацитиниб для местного применения может быть альтернативной терапией при бляшечном псориазе легкой и умеренной степени тяжести. Он имеет благоприятный профиль безопасности, хотя улучшение, о котором сообщается в опубликованных исследованиях, незначительное. В

исследовании фазы 2a с участием 71 пациента авторы сообщили о многообещающих результатах применения мази с тофацитинибом 2% каждые 12часов. Процентное изменение целевого показателя выраженности бляшек на 4-й неделе по сравнению с исходным уровнем было статистически значимым при применении мази с тофацитинибом по сравнению с носителем (минимальное среднеквадратичное значение, -54,4% по сравнению -41,5% соответственно).[13] Последующее многоцентровое рандомизированное исследование, включавшее 435 пациентов, которые получали мазь с тофацитинибом 1% и 2%, выявило большую эффективность, чем средство, при лечении псориаза на 8 неделе (Глобальная оценка врача [PGA] 0/1 у 18,6% пациентов при приеме тофацитиниба 2% каждые 24часа и 22,5% при приеме тофацитиниба 2% каждые 12часов), хотя и не на 12 неделе. Реакции в месте нанесения наблюдались у 8,1% пациентов, хотя наибольшая частота была зарегистрирована у пациентов, получавших носитель [14].

Пероральный барицитиниб

Барицитиниб был изучен в исследовании фазы 2b для лечения бляшечного псориаза средней и тяжелой степени. Пациенты были рандомизированы (n=271) для приема плацебо или перорального барицитиниба в дозе 2, 4, 8 или 10 мг один раз в день в течение 12 недель. PASI75 и PASI90 на 12 неделе был значительно выше в группах, получавших 2мг и 4мг, 8мг и 10 мг один раз в день, соответственно, чем в группах плацебо (42,9%, 54,1% и 16,1% соответственно). Наиболее частыми побочными эффектами были инфекции, частота которых составила 26,5% в группе плацебо и 21,5% в группах барицитиниба, наиболее распространенным был назофарингит. [15]

Пероральный Аброцитиниб

Аброцитиниб (Pfizer) - ингибитор JAK1, который был оценен для лечения псориаза средней и тяжелой степени тяжести в ходе исследования фазы 2, продолжительностью 12 недель, в ходе которого 59 пациентов были рандомизированы на прием 200мг / 24ч, 400мг / 24ч, 200мг / 12 ч или плацебо в течение 4 недель. На 4-й неделе процент пациентов, достигших PASI75, составлял 17% в группах плацебо и 200мг/24ч, 50% в группе 400мг/24ч и 60% в группе 200мг/12ч. Больше лабораторных отклонений (низкое количество нейтрофилов, тромбоцитов и ретикулоцитов) наблюдалось в группе, принимавшей 200мг / 12 ч, хотя сопутствующих кровотечений или тяжелых инфекций зарегистрировано не было. [16]

Солцитиниб для приема внутрь

При применении солцитиниба (ГлаксоСмитКлина), ингибитора JAK1, которое оценивалось во 2-й фазе исследования, было зарегистрировано дозозависимое улучшение при псориазе. В исследуемую популяцию вошли 60 пациентов, из которых 13% достигли PASI75 при 100мг / сут, 25% при 200мг /сут, 57% при 400мг /сут и 0% при приеме плацебо. [17]

Итацитиниба адипат перорально

Ингибитор JAK1 итацитиниба адипат (Incyte Corporation) привел к значительному улучшению состояния пациентов с псориазом средней и тяжелой степени в исследовании фазы 2, включавшем 50 пациентов и длившемся 12 недель. Через 1 месяц PASI75 был достигнут за счет 0%, 11.1%, 0%, 22.2%, и 27,7% в группах плацебо, 100мг/24ч, 200мг/24ч, 200мг/12ч и 600мг/24 ч соответственно. Единственные существенные различия с плацебо наблюдались в группе итацитиниба в дозе 600мг/сут. [18]

Пероральный Пефицитиниб

Пефицитиниб (Smyraf, Astellas Pharma Inc.) - это ингибитор pan-JAK, который был одобрен в Японии для лечения ревматоидного артрита [19], эффективность которого доказана во второй фазе исследования, включавшего 124 пациента с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени. Пациенты получали активное лечение (10мг, 25мг, 60мг, 100мг два раза в день или 50мг один раз в день) или плацебо. Среднее улучшение PASI и площади поверхности тела по сравнению с исходным уровнем было значительно лучше во всех группах лечения, чем в группе плацебо через 6 недель. Разница зависела от дозы. [20]

Ингибиторы TYK2

Современные исследования сосредоточены на применении ингибиторов TYK2 для лечения псориаза средней и тяжелой степени тяжести.

Процент пациентов, достигших PASI75 через 12 недель в исследовании фазы 2 (267 пациентов), был значительно выше при приеме девкравацитиниба (ингибитор TYK2, Bristol-Myers Squibb), чем при приеме плацебо (39% при 3мг / 24ч, 69% при 3мг / 12ч, 67% при 6мг / 12ч и 75% при 12мг / 24 ч по сравнению с 7% в группе плацебо). Частота ответа PASI90 составила 43% через 12 недель, а частота ответа PASI100 - 25% [21]. Текущие испытания фазы 3 с этим препаратом (NCT04036435 [22], NCT03924427 [23]) включают одно, в котором его сравнивают с апремиластом (NCT03611751 [24]).

Брепоцитиниб (Pfizer) является мощным ингибитором TYK2 / JAK1, который изучается для лечения псориаза. В исследовании фазы 1, 30 пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени получали 30мг или 100мг перорально или плацебо один раз в день в течение 28 дней. Ответ PGA 0/1 был достигнут в 57,1%, 100% и 0% случаев, соответственно. [25] Местное применение брепоцитиниба в настоящее время тестируется в рамках исследования фазы 2b у пациентов с псориазом легкой и умеренной степени тяжести (NCT03850483 [26]).

Наконец, другой ингибитор TYK2 (PF-06826647, Pfizer) исследуется при псориазе средней и тяжелой степени в рамках исследования фазы 2 (NCT03895372 [27]).

Выводы

Вышеперечисленные препараты рекомендованы для лечения средних и тяжелых форм псориаза в странах Европы, однако в связи с отсутствием их регистрации в Республике Узбекистан эти препараты не доступны, за исключением барицитиниба, является целесообразным назначение его при средних и тяжелых формах псориаза. Однако в инструкции в показаниях к применению псориаз отсутствует. В связи с этим рекомендуем включить псориаз в перечень заболеваний, так как зарубежные исследования показали его высокую эффективность основываясь на исследованиях барицитиниба, рекомендовано назначение его в дозе 2-4 мг один раз в день, при PASI75 и 8-10мг один раз в день, при PASI90. В связи с тем, что Узбекистан относится к эндемической зоне по туберкулезу, рекомендовано назначение флюорографии и рентгенографии, а также консультация фтизиатра перед назначением препаратов янус-киназ. Необходимы дальнейшие клинические исследования препарата при псориазе на больных в условиях Узбекистана, для получения более достоверных данных и разработки рекомендаций по данному препарату.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. O'Shea J.J., Kontzias A., Yamaoka K., Tanaka Y., Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. //Ann Rheum Dis. 2013;72(suppl 2)(0 2):ii111- 115. PMID: 23532440; PMCID: PMC3616338. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202576
2. Aittomäki S., Pesu M. Therapeutic targeting of the Jak/STAT pathway. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2014;114(1):18-23. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24164900. https://doi.org/10.1111/bcpt.12164
3. Ghoreschi K., Laurence A., O'Shea J.J. Selectivity and therapeutic inhibition of kinases: to be or not to be? //Nat Immunol. 2009;10(4):356-60. Epub 2009 Mar 19. PMID: 19295632; PMCID: PMC2758543. https://doi.org/10.1038/ni.1701
4. O'Shea J.J., Schwartz D.M., Villarino A.V., Gadina M., McInnes I.B., Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. //Annu Rev Med. 2015;66:311-328. PMID: 25587654; PMCID: PMC5634336. https://doi.org/10.1146/annurev-med-051113-024537 5.
5. Darnell JE Jr, Kerr IM, Stark GR. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. //Science. 1994;264(5164):1415-1421. PMID: 8197455. https://doi.org/10.1126/science.8197455
6. K.A. Papp, A. Menter, B. Strober, R.G. Langley, M. Buonanno, R. Wolk, *et al*. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a Phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study: tofacitinib improves the clinical signs of psoriasis. //Br J Dermatol, 2012;167:668-677.
7. H. Bachelez, P.C.M. van de Kerkhof, R. Strohal, A. Kubanov, F. Valenzuela, J.-H. Lee, *et al*. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. //Lancet Lond Engl, 2015;386:552-561.
8. K.A. Papp, M.A. Menter, M. Abe, B. Elewski, S.R. Feldman, A.B. Gottlieb, *et al*. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. //Br J Dermatol, 2015;173:949-961.

9. K.A. Papp, J.G. Krueger, S.R. Feldman, R.G. Langley, D. Thaci, H. Torii, *et al*. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: long-term efficacy and safety results from 2 randomized phase-III studies and 1 open-label long-term extension study. //J Am Acad Dermatol, 2016;74:841-850.
10. J.F. Merola, B. Elewski, S. Tatulych, S. Lan, A. Tallman, M. Kaur. Efficacy of tofacitinib for the treatment of nail psoriasis: two 52-week, randomized, controlled phase 3 studies in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. //J Am Acad Dermatol, 77 (2017), pp. 79-87
11. S.R. Feldman, D. Thaçi, M. Gooderham, M. Augustin, C. de la Cruz, L. Mallbris, *et al*. Tofacitinib improves pruritus and health-related quality of life up to 52 weeks: results from 2 randomized phase III trials in patients with moderate to severe plaque psoriasis. //J Am Acad Dermatol, 75 (2016), pp. 1162-1170
12. A. Asahina, T. Etoh, A. Igarashi, S. Imafuku, H. Saeki, Y. Shibasaki, *et al*.Oral tofacitinib efficacy, safety and tolerability in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: a randomized, double-blind, phase 3 study. //J Dermatol, 43 (2016), pp. 869-880
13. W.C. Ports, S. Khan, S. Lan, M. Lamba, C. Bolduc, R. Bissonnette, *et al*.A randomized phase 2a efficacy and safety trial of the topical Janus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of chronic plaque psoriasis. //Br J Dermatol, 169 (2013), pp. 137-145
14. K.A. Papp, R. Bissonnette, M. Gooderham, S.R. Feldman, L. Iversen, J. Soung, *et al*. Treatment of plaque psoriasis with an ointment formulation of the Janus kinase inhibitor, tofacitinib: a Phase 2b randomized clinical trial. //BMC Dermatol, 16 (2016), pp. 15
15. K.A. Papp, M.A. Menter, M. Raman, D. Disch, D.E. Schlichting, C. Gaich, *et al*. A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. //Br J Dermatol, 174 (2016), pp. 1266-1276
16. G.J. Schmieder, Z.D. Draelos, D.M. Pariser, C. Banfield, L. Cox, M. Hodge, *et al*. Efficacy and safety of the Janus kinase 1 inhibitor PF-04965842 in patients with moderate-to-severe psoriasis: phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. //Br J Dermatol, 179 (2018), pp. 54-62
17. V.J. Ludbrook, K.J. Hicks, K.E. Hanrott, J.S. Patel, M.H. Binks, M.R. Wyres, *et al*. Investigation of selective JAK1 inhibitor GSK2586184 for the treatment of psoriasis in a randomized placebo-controlled phase IIa study. //Br J Dermatol, 174 (2016), pp. 985-995
18. R. Bissonnette, M. Luchi, R. Fidelus-Gort, S. Jackson, H. Zhang, R. Flores, *et al*. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of the safety and efficacy of INCB039110, an oral janus kinase 1 inhibitor, in patients with stable, chronic plaque psoriasis. //J Dermatol Treat, 27 (2016), pp. 332-338
19. Oral JAK Inhibitor Smyraf® Tablets approved in Japan for the treatment of rheumatoid arthritis (including prevention of structural joint damage) in patients who have an inadequate response to conventional therapies | Astellas Pharma Inc. GLOBAL WEBSITE [Internet]. Available from: https://www.astellas.com/en/news/14651
20. http://refhub.elsevier.com/S1578-2190(21)00168-2/sbref0720
21. Long-term study that measures the safety and efficacy of BMS-986165 in participants with psoriasis.
22. An investigational study to evaluate experimental medication BMS-986165 in japanese participants with moderate-to-severe psoriasis – full text view – ClinicalTrials.gov [Internet]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03924427 [accessed 22.04.20].
An investigational study to evaluate experimental medication BMS-986165 compared to placebo placebo and a currently available treatment in participants with moderate-to-severe plaque psoriasis – full text view – ClinicalTrials.gov [Internet].Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03611751 [accessed 22.04.20].
24. C. Banfield, M. Scaramozza, W. Zhang, E. Kieras, K.M. Page, A. Fensome, et al. The safety, tolerability pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a TYK2/JAK1 inhibitor (PF-06700841) in healthy subjects and patients with plaque psoriasis. J Clin Pharmacol, 58 (2018), pp. 434-447
25. Dose ranging study to assess efficacy, safety and tolerability of pf-06700841 topical cream in psoriasis – full text view – ClinicalTrials.gov [Internet]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03850483 [accessed 23.04.20].
A study to evaluate safety and efficacy of pf-06826647 for moderate to severe plaque psoriasis – full psoriasis – full text view – ClinicalTrials.gov [Internet]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03895372 [accessed 22.04.20].

Поступила 20.09.2024