

neselektivní JAK inhibitor schválen pro léčbu RA americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) již v roce 2012, o pět let později i Evropskou lékovou agenturou (EMA) a později byl schválen i pro léčbu PsA a axSpA. Směr dalšího vývoje se ubíral k přípravkům s větší selektivitou vůči jednotlivým podjednotkám JAK ve snaze vyvinout přípravky s lepším poměrem účinnosti a bezpečnosti (11). Druhým schváleným přípravkem pro léčbu RA je baricitinib, selektivní inhibitor JAK1/2, který je schválen pro léčbu RA. Tyto přípravky se někdy označují jako JAK inhibitory první generace (12). Mezi inhibitory s větší selektivitou proti JAK-1, které ale také vykazují minimální aktivitu vůči ostatním kinázám JAK rodiny, patří upadacitinib a filgotinib (13).

## JAK inhibitory v léčbě revmatoidní artritidy

Revmatoidní artritida (RA) je chronické autoimunitní onemocnění pohybového aparátu postihující destruktivní synovitidou periferní klouby, které bývají ztuhlé, bolestivé a nateklé, mohou vznikat kloubní deformity, ale také řada extra-artikulárních projevů. Základem léčby je většinou methotrexát, glukokortikoidy se doporučuje podávat krátkodobě nebo intraartikulárně. V případě středně vysoké a vysoké aktivity onemocnění je v případě selhání základní léčby doporučována biologická terapie nebo JAK inhibitory (14).

JAK inhibitory prošly rozsáhlým klinickým programem u širokého spektra pacientů s RA, zkoušeny byly v časně fázi onemocnění ještě neléčeného methotrexátem, až po pacienty s nedostatečným účinkem nebo intolerancí základních syntetických chorobu modifikujících pří-

pravků (methotrexát, leflunomid nebo sulfasalazin), i biologické léčby včetně TNF inhibitorů (15). Výhodou JAK inhibitorů je poměrně rychlý nástup účinku, účinnost v monoterapii a slušná účinnost v případě obtížně léčitelného onemocnění.

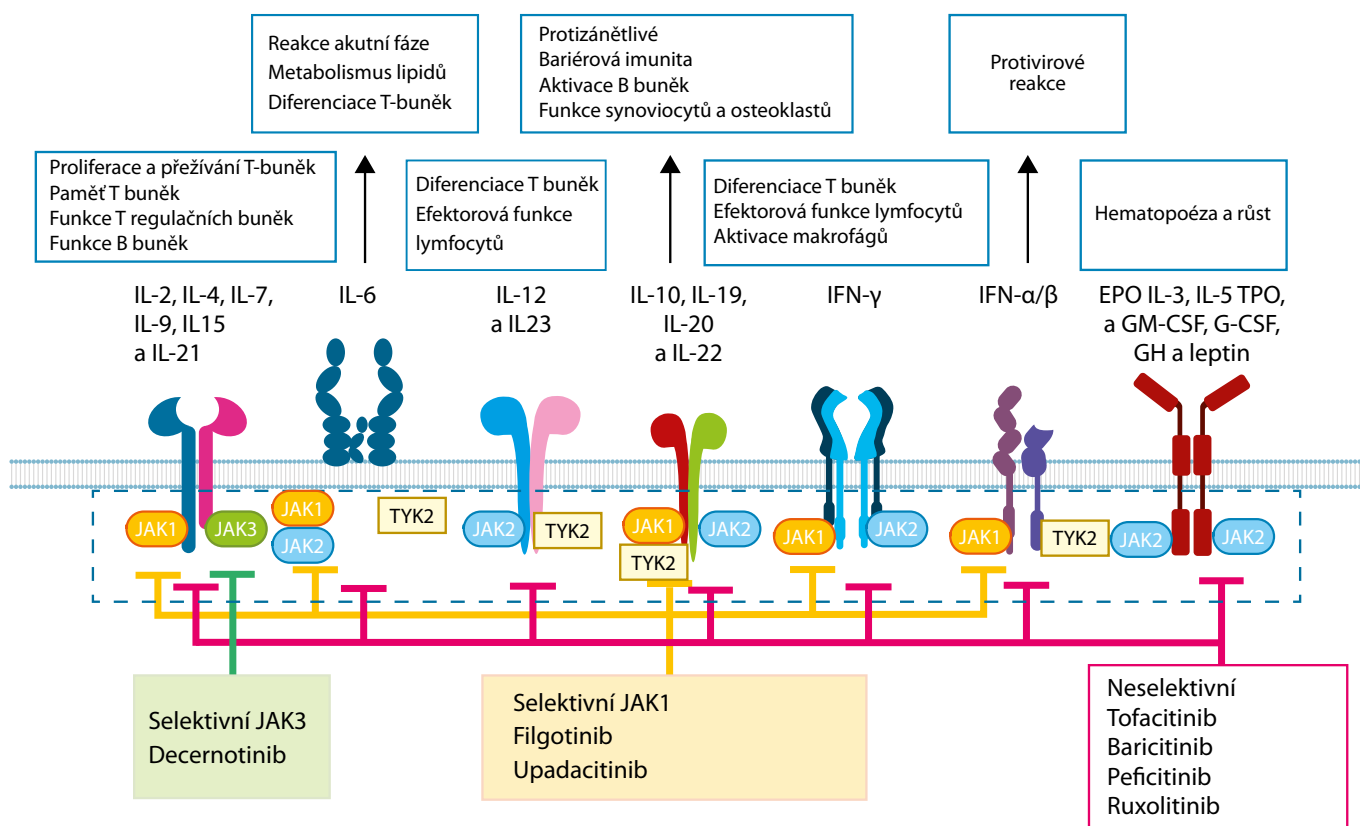
Nástup účinku lze pozorovat obvykle kolem 1–2 týdnů s maximem dosaženého účinku do 3 měsíců od zahájení léčby. Klinický účinek je většinou setrvalý, lepší než po methotrexátu, a je buď srovnatelný (non-inferiorní), nebo lepší (superiorní) v porovnání s TNF inhibitory. Kromě klinické aktivity nemoci působí JAK inhibitory pozitivně na pacientem udávané potíže, jakými jsou např. funkční schopnost, bolest,

**Tab. 1.** Přehled vybraných inhibitorů Janusových kináz schválených nebo ve vývoji pro léčbu imunitně podmíněných zánětlivých revmatických onemocnění

Přípravek	selektivita	schválená indikace
Tofacitinib	pan-JAK	RA, PsA
Baricitinib	JAK1/JAK2	RA
Upadacitinib	JAK1	RA, AS, nr-axSpA
Filgotinib	JAK1	RA
Peficitinib	pan-JAK	
Decernotinib	JAK3	
Deucravacitinib	Tyk2	
Ritlecitinib	JAK3/TEC	
ABBV-599	JAK1/BTK	
Brepocitinib	JAK1/Tyk2	

RA – revmatoidní artritida; PsA – psoriatická artritida; AS – ankylozující spondylitida; nr-axSpA – neradiografická axiální spondyloartritida

**Obř. 2.** Janusovy kinázy a jejich inhibitory v regulaci zánětu a imunitní odpovědi (upraveno podle 8)



Vysvětlivky: EPO – erythropoetin; GH – růstový hormon; G-CSF – faktor stimulující kolonie granulocytů; GM-CSF – faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů; IL – interleukin; IFN – interferon; TPO – trombopoetin; TYK – tyrozinkináza.