

ranní ztuhlost, únava nebo spánek (16, 17). JAK inhibitory v porovnání s methotrexátem významně tlumí rentgenovou progresi, podobně jako TNF inhibitory.

Pro celou skupinu JAK inhibitorů lze pozorovat dobrou účinnost v monoterapii. Podle doporučených léčebných postupů České revmatologické společnosti je možné JAK inhibitory nasadit v případě středně vysoké až vysoké aktivity při selhání základní léčby, nejčastěji methotrexátu (14). Při jejich nasazení se doporučuje přidání k základní léčbě, ale při její nevhodnosti nebo intoleranci lze považovat monoterapii JAK inhibitory za výhodnou alternativu, podobně jako inhibitory receptoru IL-6. V České republice se však liší úhrada od doporučených postupů – pro nasazení JAK inhibitorů je vyžadována vysoká aktivita onemocnění a kromě baricitinibu je k úhradě nezbytné selhání alespoň jednoho biologického léku.

Nedávno bylo zjištěno, že při nasazení jakinibu (upadacitinib) ve druhé linii, tedy u RA pacientů s předchozím selháním biologické léčby, dosáhl větší podíl pacientů remise na upadacitinibu v porovnání s abataceptem, biologickým lékem ovlivňujícím kostimulaci T-lymfocytů (18). Počet předchozích biologických léků je většinou spjat s poklesem účinnosti následného biologického přípravku, ale ve studiích byl prokázán podobný účinek JAK inhibitorů i při selhání většího počtu předchozích biologických přípravků, což je pravděpodobně důvodem k jejich častějšímu nasazení u jedinců s obtížně léčitelnou formou onemocnění (19). Při selhání biologického léku, konkrétně TNF nebo IL-6 inhibitoru, je doporučeno změnit na lék s jiným mechanismem účinku nebo na přípravek ze stejné skupiny (20). Současná data z evropských registrů ukazují, že i po selhání prvního JAK inhibitoru je změna na další JAK inhibitor (tzv. cycling) podobně účinná jako přechod na biologický lék (tzv. swapping) (21).

JAK inhibitory v léčbě psoriatické artritidy

Psoriatická artritida může mít podobné klinické projevy jako RA, postižení je polyartikulární, ale v některých případech mohou být na rozdíl od RA zasaženy i distální interfalangeální klouby, někdy je průběh oligoartikulární, vzácně až mutilující. Bolestivé otoky kloubů jsou zpravidla provázeny přítomností kožních nebo nehtových psoriatických lézí. U mírné formy onemocnění se podávají nesteroidní antirevmatika (NSA), lokálně aplikované glukokortikoidy a v případě zasažení více kloubů pak methotrexát. V případě selhání tohoto postupu jsou k dispozici biologické léky. Protože v patogenezi psoriatické artritidy hraje zásadní roli kromě TNF i cytokinová osa IL-23/IL-17, která je spjata s aktivací signalizační dráhy JAK/STAT (22), jsou v léčbě kromě TNF inhibitorů využívány i přípravky zasahující na úrovni IL-17, IL-12/IL-23 nebo IL-23, ale také JAK.

Pro léčbu psoriatické artritidy jsou v současnosti schváleny dva přípravky ze skupiny JAK inhibitorů – tofacitinib a upadacitinib. Výhodou JAK inhibitorů je podobně jako u RA poměrně rychlý nástup účinku, účinnost v monoterapii a poměrně slušný účinek na periferní projevy onemocnění (artritida, entezitida, daktylitida), ovlivnění psoriázy je v porovnání s dostupnými biologickými léky méně účinné.

Oba přípravky byly ve dvou studiích třetí fáze klinického hodnocení zkoušeny u pacientů s aktivní psoriatickou artritidou, kteří neměli dostatečnou odpověď buď na alespoň jeden základní lék, nejčastěji

methotrexát, nebo na biologickou léčbu (23–28). Tofacitinib i upadacitinib vykazovaly lepší účinek než placebo na projevy periferní artritidy, entezitidy, daktylitidy i psoriázy, a byly podobně účinné jako TNF inhibitor adalimumab. Tofacitinib měl numericky nižší účinnost na psoriázu (23) a upadacitinib byl více účinný při užití vyšší dávky a vykazoval častěji zhojení entezitidy, menší intenzitu bolesti a funkčního postižení než léčba adalimumabem (24). Pozitivní výsledky studie s JAK inhibitory byly popsány i u pacientů po selhání biologické léčby (25, 26). Po roce léčby nemělo strukturální progresi nemoci více než 90 % pacientů (27, 28). Podle evropských doporučených postupů jsou tofacitinib a upadacitinib schváleny pro léčbu pacientů s psoriatickou artritidou a nedostatečnou odpovědí na alespoň jeden základní a jeden biologický lék nebo v případech, pokud je podávání biologické léčby nevhodné (29). Pracovní skupina pro výzkum a hodnocení lupénky a psoriatické artritidy (GRAPPA) vydala v současnosti doporučené léčebné postupy, které navrhují léčbu podle aktivity konkrétních domén psoriatického onemocnění v kontextu sdíleného rozhodování s přihlédnutím k mimokloubním projevům a relevantním komorbiditám (30).

JAK inhibitory v léčbě axiální spondyloartritidy

Axiální spondyloartritida ve své rozvinuté formě (ankylozující spondylitida) postihuje častěji muže a projevuje se bolestmi dolních zad s maximem v nočních a ranních hodinách. Nezřídka jsou kromě postižení sakroiliakálních (SI) kloubů a páteře postiženy velké klouby, přitomna může být koxitida nebo hydrops kolenního kloubu, častá je také entezitida Achillovy šlachy. Velká část pacientů může mít uveitidu nebo psoriázu, méně často idiopatický střední zánět. V případě čisté axiální postižení jsou lékem první volby NSA, pokud je onemocnění aktivní, jsou doporučeny anticytokinové léky proti TNF nebo IL-17, případně JAK inhibitory, se kterými je v léčbě axSpA zatím méně zkušeností.

Časná fáze klinického zkoušení s tofacitinibem u pacientů s radiografickou axSpA (ankylozující spondylitidou) prokázala dobrý klinický účinek, a to zejména u pacientů se zvýšenými reaktanty zánětu nebo aktivní sakroiliitidou na magnetické rezonanci (31). Ve třetí fázi klinického hodnocení měl tofacitinib u pacientů s radiografickou axSpA, u kterých selhala alespoň dvě NSA, lepší účinek ve všech sledovaných klinických parametrech než placebo (32). Klinicky významný účinek byl popsán i v kontextu bolesti, únavy, funkčního postižení a průběhu (33). Stejně tak byla míra odpovědi lepší na upadacitinibu než na placebo, a bylo pozorováno významné zlepšení klinické odpovědi, včetně bolesti zad, funkčních parametrů, pokles systémového zánětu a zmírnění projevů lokálního zánětu na magnetické rezonanci páteře a SI kloubů (34).

Nástup účinku odlišující JAK inhibitory od placebo byl rychlý a byl také pozorován již po 2 týdnech. Prokázána byla setrvalá účinnost upadacitinibu a významné zpomalení strukturální progresie na páteři během 2letého sledování (35). Pozitivní účinek upadacitinibu byl prokázán i u pacientů s neradiografickou axSpA, tedy relativně časnou fází onemocnění, což posloužilo k registraci přípravku v této indikaci (36). Podle nejnovějších evropských doporučených postupů jsou JAK inhibitory schváleny pro léčbu pacientů s radiografickou axSpA na stejné úrovni jako TNF inhibitory a IL-17 inhibitory, ačkoliv jsou na podkladě větší zkušenosti preferovány