

Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы

Е.Л. Насонов^{1,2}, А.М. Ли́ла¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов;
nasonov@iramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov;
nasonov@iramn.ru

Поступила 23.01.19

Несмотря на большие успехи в диагностике и лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), приведшие к существенному улучшению прогноза у многих пациентов, фундаментальные медицинские проблемы этой патологии – восстановление качества жизни и снижение летальности до популяционного уровня – далеки от разрешения. Это послужило мощным стимулом к изучению новых подходов к фармакотерапии ИВРЗ, один из которых связан с использованием низкомолекулярных химически синтезированных препаратов, ингибирующих внутриклеточные «сигнальные» молекулы – Янус-киназы (JAK), так называемые Jakinibs. Рассмотрены современные достижения и тенденции, касающиеся применения ингибиторов JAK в лечении ИВРЗ.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания; цитокины; ингибиторы JAK; тофациитиниб.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):8-16.

JANUS KINASE INHIBITORS IN IMMUNO-INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: NEW OPPORTUNITIES AND PROSPECTS Nasonov E.L.^{1,2}, Lila A.M.¹

Despite the great success in the diagnosis and treatment of immuno-inflammatory rheumatic diseases (IIRD), which led to a significant improvement in the prognosis in many patients, the fundamental medical problems of this pathology – the restoration of quality of life and reduction of mortality to the population level – are far from solution. This served as a powerful impetus to the study of new approaches to pharmacotherapy of IIRD, one of which is associated with the use of low-molecular synthetic drugs that inhibit intracellular "signal" molecules-Janus kinase (JAK), the so-called Jakinibs. The current achievements and trends concerning the use of JAK inhibitors in the treatment of IIRD are considered.

Keywords: immuno-inflammatory rheumatic diseases; cytokines; JAK inhibitors; tofacitinib.

For reference: Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(1):8-16 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16

Несмотря на большие успехи в диагностике и лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), приведшие к существенному улучшению прогноза у многих пациентов, фундаментальные медицинские проблемы этой патологии – восстановление качества жизни и снижение летальности до популяционного уровня – далеки от разрешения [1]. Это определяется тяжестью и гетерогенностью иммунопатологических механизмов, лежащих в основе ИВРЗ, недостаточностью знаний об их природе, отсутствием «чувствительных» и «специфичных» диагностических и прогностических биомаркеров, затрудняющими «персонификацию» терапии [2–4]. При ревматоидном артрите (РА), псориатическом артрите (ПсА) и анкилозирующем спондилите (АС), несмотря на применение инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat to Target) [5], треть пациентов никогда не достигают ремиссии, а частота «безлекарственной» ре-

миссии не превышает 10–15% [6–8]. При этом на групповом уровне все ГИБП (в комбинации с метотрексатом – МТ – при РА), независимо от механизма их действия, обладают сходной эффективностью [9]. Патогенетически обоснованная инновационная терапия аутоиммунных ревматических заболеваний, таких как системная красная волчанка (СКВ), системные васкулиты (СВ), синдром Шегрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ), системная склеродермия (ССД), разработана недостаточно [10, 11].

Это послужило мощным стимулом к изучению новых подходов к фармакотерапии ИВРЗ, один из которых связан с разработкой низкомолекулярных химически синтезированных препаратов, ингибирующих внутриклеточные «сигнальные» молекулы Янус-киназы – (JAK), так называемые якинибы (Jakinibs) [12–14]. Первым представителем класса ингибиторов JAK является препарат тофациитиниб (ТОФА), который широко применяется в клинической практике для

лечения РА [15, 16]. Углубление знаний об иммунопатогенезе ИВРЗ и роли JAK в регуляции иммунного ответа и воспаления, а также материалы, накопленные в процессе клинического применения ТОФА при РА, стимулировали разработку новых ингибиторов JAK и расширения показаний для их применения при других ИВРЗ и «ревматических» иммуновоспалительных болезнях (ИВЗ): псориазе [17], ПсА [17], АС [17, 18], различных дерматологических заболеваниях [19], воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) [20, 21], некоторых аутовоспалительных синдромах (интерферопатии I типа) [22], СКВ и дискоидной красной волчанке [23, 24], дерматомиозите (ДМ) [24], ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) [25, 26].

Иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства ингибиторов JAK на молекулярном уровне связаны с модуляцией эффектов широкого спектра цитокинов – разнообразных по структуре белков, которые классифицируются на подгруппы в зависимости как от их биологических характеристик, так и от способности связываться с соответствующими суперсемействами их клеточных мембранных рецепторов [27]. К последним относятся рецепторы фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 1 (ИЛ1), ИЛ17, трансформирующего фактора роста β , рецепторы с тирозинкиназной активностью, G-белок-связанные рецепторы и, наконец, рецепторы цитокинов I и II типов. После связывания цитокинов с соответствующими мембранными рецепторами различия биологических эффектов цитокинов (и факторов роста) ассоциируются с активацией различных внутриклеточных сигнальных путей. Цепи цитокиновых рецепторов I и II типа не обладают собственной ферментной активностью, но тесно связаны с внутриклеточными молекулами сигнального пути JAK–STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription), который регулирует эффекты более 50 цитокинов, интерферонов (ИФН), факторов роста, являющихся важнейшими «регуляторами» иммунитета и гемопоэза [12] (табл. 1). Основными компонентами этого сигнального пути (наряду с внутриклеточными доменами рецепторов I и II типа) являются четыре Janus-киназы: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 (tyrosine kinase 2), семь молекул ДНК-связывающих белков STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5, STAT5A, STAT6), регулирующих транскрипцию генов, три молекулы PTP (protein tyrosine

phosphatase), четыре молекулы PIAS (protein inhibitors of activated STATs) и восемь молекул SOCS (supressors of cytokine signaling) [12, 28]. Взаимодействие цитокинов с рецепторами вызывает димеризацию их соответствующих внутриклеточных лиганд-специфических доменов, связывающих две молекулы JAK, приводя к изменению конформации и активации JAK. Активированная JAK подвергается ауто- и трансфосфорилированию и, в свою очередь, вызывает фосфорилирование рецепторной субъединицы, которая формирует «стыковочный» (docking) участок для связывания со STAT. Каждая JAK состоит из четырех структурных доменов, в составе которых присутствуют семь гомологичных участков (JH1–7). JH1 (киназный домен) представляет собой первичную каталитическую фосфотрансферазу, благодаря которой молекула аденозинтрифосфата (АТФ) связывается с аутофосфорилированным комплексом JAK и фосфорилированным STAT. На следующем этапе каскада сигнализации STAT, связываясь с рецепторами, дополнительно фосфорилируется JAK, что приводит к изменению ее молекулярной конформации и димеризации. Затем димер STAT отделяется (dissociation) от рецепторов и транслоцируется в ядро клеток, реализуя свои функции как фактора транскрипции, а именно – регулируя экспрессию генов посредством соответствующих ДНК-связывающих доменов. Ядерные «мишени» для STAT включают большое число генов «раннего ответа» (immediate early genes), а негативные регуляторы JAK-STAT предотвращают неконтролируемую цитокин-опосредованную активацию соответствующих клеток-мишеней. Селективность связывания цитокинов с рецепторами обеспечивает способность различных цитокинов привлекать (recruit) различные STAT, что в результате и определяет их специфические биологические эффекты на уровне транскрипции генов. Примечательно, что мутации и полиморфизмы генов JAK-STAT связаны с иммунопатогенезом аутоиммунных и иммунодефицитных заболеваний и злокачественных новообразований. Например, мутации JAK3 и TYK2 являются причиной иммунодефицитов, а полиморфизм JAK2 и STAT3 ассоциируется с развитием ИВЗ, включая ВЗК, псориаз, АС и болезнь Бехчета. Мутации JAK2 выявляются более чем у половины пациентов с миелопролиферативными опухолями (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз) [14].

Таблица 1 Роль сигнального пути JAK–STAT в регуляции иммунитета и гемопоэза [27]

Семейство рецепторов	Цитокины	Активация JAK	Функция
Рецепторы типа I			
Общая γ -цепь	ИЛ2, ИЛ4, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ15, ИЛ21	JAK1/JAK3	Модуляция приобретенного иммунного ответа, созревание В-клеток, дифференцировка Th1-, Th2-, Th17- и В-клеток
gp130	ИЛ6, ИЛ11, ИЛ12, ИЛ23	JAK1/JAK2 и TYK2	Регуляция врожденного иммунитета, рост и дифференцировка Th1- и Th17-клеток, регуляция острофазового ответа, метаболизма глюкозы и липидов
Общая β -цепь	ИЛ3, ИЛ5, ГМ-КСФ, Г-КСФ, эритропоэтин, тромбопоэтин, гормон роста, лептин	JAK2/JAK2	Эритропоэз, миелопоэз, образование мегакариоцитов и тромбоцитов, дифференцировка и пролиферация Т-клеток
Рецепторы II типа			
	ИФН типа I, ИФН γ , ИЛ10, ИЛ22, ИЛ28	JAK1/JAK2 и TYK2	Дифференцировка Т-клеток, эффекторные функции лимфоцитов, активация макрофагов, регуляция иммунного ответа на кишечные бактерии и регуляция барьерной функции кишечника, врожденный противовирусный иммунитет

Примечание. gp – glycoprotein, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, Th – Т-хелперы.

Следует особо подчеркнуть, что, хотя сигнализация нескольких «провоспалительных» цитокинов (ФНО α , ИЛ1 α/β , ИЛ17 и некоторых других), играющих фундаментальную роль в иммунопатогенезе ИВРЗ, не контролируется JAK-STAT, их регуляция и биологические эффекты могут напрямую (или опосредованно) быть связаны с JAK-STAT, как на молекулярном уровне (взаимодействие JAK-STAT с другими сигнальными молекулами), так и на клеточном уровне в рамках «цитокриновой сети».

Механизм действия ингибиторов JAK связан с блокированием трифосфат-связывающего «кармана» каталитического домена киназы за счет нековалентных взаимодействий. В зависимости от селективности к различным изоформам ингибиторы JAK подразделяются на неселективные (пан)ингибиторы JAK и селективные ингибиторы JAK. Необходимо принимать во внимание, что полная необратимая блокада JAK приводит к смертельным иммунодефицитным состояниям или нарушениям гомеостаза. Поэтому важнейшей фармакологической характеристикой ингибиторов JAK, во многом определяющей возможность их использования в клинической практике, является обратимость ингибиции этих сигнальных молекул. Общими фармакологическими свойствами всех ингибиторов JAK являются быстрое развитие и прекращение противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов после назначения и отмены препаратов в процессе лечения пациентов [14].

Характеристика клинических исследований, касающихся изучения эффективности ингибиторов JAK при ИВЗ, представлена в табл. 2.

Как уже отмечалось, ТОФА – первый ингибитор JAK (блокирует преимущественно JAK1 и JAK3 и в меньшей степени JAK2), включенный в международные [29, 30] и российские [31] клинические рекомендации по лечению РА, который следует назначать при недостаточной эффективности терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь МТ. ТОФА классифицируется как «таргетный» синтетический БПВП [32]. В многочисленных клинических исследованиях, в том числе шести рандомизированных плаце-

боконтролируемых исследованиях (РПКИ) фазы III (более 6 тыс. пациентов), было показано, что ТОФА, эффективный при раннем и развернутом РА (в комбинации с МТ), в виде монотерапии не уступает по эффективности ингибиторам ФНО α (адалimumаб – АДА), в некоторых случаях позволяет преодолеть резистентность к одному или нескольким ГИБП [15, 16], включая ингибиторы ФНО α , моноклональные антитела (мАТ) к рецепторам ИЛ6 (тоцилизумаб – ТЦЗ) и блокатор ко-стимуляции Т-клеток (абатацепт – АБЦ) [16, 33], замедляет прогрессирование деструкции суставов [16]. Эффективность ТОФА подтверждается при использовании не только индекса DAS28-СРБ, нормализация которого в определенной степени отражает способность препарата ингибировать синтез ИЛ6 [34], но и клинических индексов, не инкорпорирующих С-реактивный белок (СРБ), например СDAI, а также показателей качества жизни пациентов [35]. По данным метаанализа РПКИ, ТОФА (и другие ингибиторы JAK) по крайней мере не уступают ГИБП в отношении влияния на боль и недомогание при РА [36]. Эффективность и безопасность ТОФА подтверждены в открытой фазе РПКИ (длительность около 8 лет, более 4 тыс. пациентов) [16] и в целом сходны с таковыми ГИБП [37]. В настоящее время создана новая лекарственная форма ТОФА, основанная на использовании осмотической системы, которая позволяет назначать ТОФА (11 мг) 1 раз в день, однако ее эффективность, по сравнению со стандартной терапией ТОФА, требует дальнейшего подтверждения [38].

Недавно были завершены два РПКИ фазы III, свидетельствующие об эффективности ТОФА у пациентов с ПсА, резистентных к БПВП (OPAL Broaden) [39] и ингибиторам ФНО α (OPAL Beyond) [40], в отношении всех основных доменов ПсА – псориаса, артрита, дактилита и энтезита [41]. Ранее была продемонстрирована эффективность ТОФА при псориазе [42–44]. Примечательно, что псориатическое поражение кожи лучше контролировалось высокой дозой ТОФА (10 мг 2 раза в день), которая не уступала по эффективности ингибитору ФНО α этанерцепту (ЭТЦ), чем стандартной дозой препарата (5 мг 2 раза

Таблица 2 Ингибиторы JAK при ИВРЗ [14]

Препарат	Селективность	Заболевания	Статус
ТОФА (Tofacitinib)	JAK3/JAK1>JAK2	РА Псориаз ПсА ЯК ЮИА, СКВ, гнездная алопеция, АС, ССД, атопический дерматит БК Витилиго	Регистрация « « « Фаза III/II Не эффективен Эффективен (описание случаев)
БАРИ (Baricitinib)	JAK2>JAK1	РА Псориаз, атопический дерматит, ГКА, СКВ	Регистрация Фаза III/II
Филготиниб (Filgotinib)	JAK1	РА, БК, ЯК АС, ПсА, кожная волчанка, мембранозный волчаночный нефрит, увеит, СШ	Фаза III Фаза II
Упадацитиниб (Upadacitinib)	JAK1	РА, ПсА БК, ЯК, АС, атопический дерматит	Фаза III
Децернотиниб (Decernotinib)	JAK3	РА	Фаза II
Пефицитиниб (Peficitinib)	JAK	РА	Фаза III

Примечание. БАРИ – барицитиниб, БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит, ГКА – гигантоклеточный артериит.

в день). В настоящее время ТОФА официально зарегистрирован для лечения ПсА и включен в клинические рекомендации Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR), касающиеся фармакотерапии этого заболевания [45] при недостаточной эффективности БПВП (и ингибитора фосфодиэстеразы 4 апрамиласта), как альтернатива ГИБП (ингибиторы ФНО α , МАТ к ИЛ17, ИЛ12/23 и АБЦ).

Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности ТОФА при АС [46, 47], особенно у пациентов с активным воспалением позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений (по данным магнитно-резонансной томографии – МРТ) и высоким уровнем СРБ. Поскольку ПсА и АС ассоциируются с развитием увеита и ВЗК и эти заболевания связаны между собой общностью генетических и иммунопатологических механизмов [48, 49], представляют интерес данные, свидетельствующие об эффективности ТОФА при ЯК и, в меньшей степени, при БК [21, 50]. Следует обратить внимание на то, что JAK1 и JAK3 не участвуют в сигнализации цитокинов оси ИЛ17/ИЛ23, патологическая активация которой играет фундаментальную роль в иммунопатогенезе псориаза, ПсА и СпА. Поэтому механизмы, определяющие эффективность ТОФА (и других ингибиторов JAK) при этих заболеваниях, до конца не ясны и могут обсуждаться только гипотетически [18]. Полагают, что один из них связан с подавлением эффектов ИЛ6, вызывающего при определенных условиях активацию «патогенных» Th17-клеток или других цитокинов (ИЛ22, ИФН γ), в большей или меньшей степени участвующих в патогенезе этих заболеваний.

Недавно для лечения РА зарегистрирован новый ингибитор JAK – барицитиниб (БАРИ), преимущественно блокирующий JAK1 и JAK2, который, в отличие от ТОФА, метаболизируется в почках без участия цитохрома P450 [51]. Как и ТОФА, БАРИ эффективен у пациентов с РА, резистентным к МТ и другим БПВП, ингибиторам ФНО α , а также АБЦ и ТЦЗ [52, 53]. При изучении БАРИ впервые были получены новые данные, расширяющие представление о перспективах применения ингибиторов JAK при РА. Во-первых, было показано, что при РА монотерапия БАРИ может превосходить по эффективности ингибитор ФНО α АДА [54]. Во-вторых, была установлена возможность снижения дозы БАРИ (с 4 до 2 мг/сут) у пациентов с РА после достижения ремиссии или низкой активности заболевания [55]. Все это вместе взятое в перспективе может иметь принципиально важное значение для совершенствования стратегии лечения РА в отношении выбора терапии и поддержания ремиссии [56].

В недавних исследованиях была продемонстрирована эффективность ингибиторов JAK (в первую очередь, ТОФА) не только при псориазе, но и при других дерматологических заболеваниях [57]. Перспективы применения ингибиторов JAK в дерматологии связана в том числе и с возможностью создания топических форм этих препаратов [58]. Атопический дерматит (атопическая экзема) – весьма распространенное заболевание, иммунопатогенез которого связан с Th2-типом иммунного ответа, проявляющегося синтезом ИЛ4, ИЛ5, ИЛ13 [59]. Один из механизмов, определяющих эффективность ингибиторов JAK при этом заболевании, связан с участием JAK1 и JAK2 в сигнализации ИЛ4. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности (снижение

индекса SCORAD – Severity Scoring of Atopic Dermatitis) ТОФА (5 мг 1 или 2 раза в сутки) [60], а также мазевой формы препарата [61] при атопическом дерматите. Гнездная алопеция (alopecia areata) рассматривается как аутоиммунное заболевание, проявляющееся преждевременным старением волосных фолликулов, в патогенезе которого важную роль играет ИФН γ -зависимая активация аутореактивных Т-клеток [62]. Развитие заболевания ассоциируется с гиперэкспрессией генов ИФН и цитокинов (ИЛ2 и ИЛ15), сигнализация которых регулируется JAK1 и JAK3. В серии открытых исследований установлена эффективность ТОФА при гнездной алопеции, в том числе у пациентов с сопутствующим псориазом [58]. К другим дерматологическим заболеваниям, при которых изучается возможность использования ингибиторов JAK, относятся витилиго, ладонно-подошвенный пустулез, идиопатическая многоформная эритема, кожная красная волчанка, ДМ [58, 63, 64], генерализованная морфея с эозинофильным фасциитом [65], кожный саркоидоз [66] и др.

По современным представлениям, ИВЗ в зависимости от преобладающих механизмов патогенеза классифицируются на две основные категории: аутоиммунные, в развитии которых основное значение играет активация приобретенного иммунитета, и аутовоспалительные, связанные с реакциями врожденного иммунитета [67]. Несмотря на столь кардинальные патогенетические различия, между этими формами патологии много общего в отношении как спектра клинических проявлений, так и «триггерных» внешнесредовых, эпигенетических и генетических факторов, эффекторных механизмов воспаления и подходов к фармакотерапии [68]. Одним из субтипов АВЗ является группа заболеваний и синдромов, определяющихся как интерферонопатии типа I, которые, в свою очередь, условно подразделяются на моногенные и спорадические. Напомним, что ИФН I типа (ИФН α и ИФН β) относятся к «провоспалительным» цитокинам, обладающим противовирусной активностью и многообразными гематологическими и иммунными эффектами [69]. После связывания с гетеродимерным рецептором IFNAR (interferon- α/β receptor) сигнализация этих цитокинов опосредуется JAK1/TYK2. Совсем недавно была продемонстрирована эффективность БАРИ у 18 пациентов с тремя формами моногенных интерферонопатий I типа: синдромом CANDLE (Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated Temperature), синдромом SAVI (Stimulator of IFN genes-associated [STING associated] vasculopathy) и синдромом Aicardi Goutieres [70]. Эффективность ТОФА также обнаружена при другом типе интерферонопатий – семейной ознобленной (chilblain) волчанке [71, 72], связанной с гетерозиготной мутацией белка STING (Stimulator of interferon genes), а также синдроме SAVI [73]. Пристальное внимание привлекает роль ИФН в развитии СКВ и других классических аутоиммунных ИВРЗ, некоторые из которых рассматриваются как спорадические интерферонопатии I типа [74]. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о положительном влиянии ТОФА на течение аутоиммунной патологии у мышей с волчаночноподобным синдромом [75], что соответствует материалам клинических исследований, касающихся эффективности МАТ к ИФН α при СКВ [76]. Чрезвычайно важное значение имеет тот факт, что гипер-

экспрессия генов *ИФН* (так называемый «интерфероновый автограф») обнаружена при широком круге ИВЗ, в том числе ДМ, СВ (включая ГКА), СШ, ССД [74], которые в настоящее время рассматриваются как перспективные терапевтические «мишени» для фармакотерапии ингибиторами JAK (см. табл. 2).

В настоящее время разработаны (и продолжают активно разрабатываться) несколько ингибиторов JAK «второго поколения», основным отличием которых от ТОФА и БАРИ (пан-ингибиторы JAK) является их селективность в отношении определенных изоформ JAK. Предполагается, что создание препаратов, блокирующих активацию только одной изоформы JAK, потенциально может способствовать снижению риска нежелательных лекарственных реакций (НЛР), хотя нельзя исключить, что это может оказать негативное влияние на эффективность терапии [14, 77]. Следует, однако, подчеркнуть, что селективность ингибиторов в отношении различных изоформ JAK является относительной и дозозависимой [14], ее клиническое значение в отношении эффективности и безопасности терапии этими препаратами (по сравнению с неселективными ингибиторами JAK) не доказано [14].

Особый интерес представляет создание селективных ингибиторов JAK1 и TYK2. Селективные ингибиторы JAK1 могут вызывать более выраженную блокаду патогенетически значимых эффектов цитокинов семейства ИЛ6, которые играют очень важную роль в развитии РА и широкого спектра ИВЗ [78, 79], и в то же время не вызывать гематологических НЛР (цитопении), связанных с подавлением синтеза «гемопоэтических» цитокинов, ассоциирующихся с JAK2. Следует подчеркнуть, что ингибиторы JAK1 (селективные и неселективные), наряду с МАТ к ИЛ6-рецепторам (или ИЛ6), нередко рассматривают в контексте «анти-ИЛ6-терапии» [79]. В настоящее время проводится более 20 клинических исследований, касающихся изучения эффективности селективных ингибиторов JAK1: филготиниба (селективность в отношении JAK1 в 30 раз выше, чем JAK2) при различных субтипах РА [80], ПсА [81] и АС [82] и упацитиниба (АВТ-494) при РА – РПКИ фазы III SELECT Next (при недостаточной эффективности БПВП) и SELECY-Beyond (резистентность к ГИБП) [83–85].

TYK2 связан с сигнализацией относительно небольшой группы цитокинов: ИЛ12, ИЛ23 и ИФН I и II типа. Однако, поскольку именно ИЛ12 и ИЛ23 (а также ИЛ17, синтез которого регулируется ИЛ23) придают важнейшую роль в иммунопатогенезе псориаза, ПсА [86, 87] и ВЗК [88, 89], а МАТ к этим цитокинам с успехом используются для лечения данных заболеваний, возможности селективной блокады TYK2 представляют особый интерес. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности ингибитора TYK2 (BMS-986165) при псориазе [90]. В настоящее время этот препарат проходит клинические испытания при ПсА, ВЗК и СКВ.

Селективные ингибиторы JAK3 блокируют сигнализацию так называемых $\gamma\delta$ -цитокинов (ИЛ2, ИЛ4, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ15, ИЛ21). Несмотря на то что «ведущий» цитокин (или цитокины), определяющие эффективность блокады JAK3 при ИВЗ, не известны, данные РПКИ фазы II свидетельствуют об определенных клинических перспективах селективного ингибитора JAK3 (децернотиниб) при РА [91–93]. Следует, однако, иметь в виду, что децер-

нотиниб, взаимодействуя с СУР3А4, существенно влияет на метаболизм статинов и некоторых других часто применяемых в медицине лекарственных препаратов [94], что может ограничивать его применение у пациентов с ИВЗ с коморбидными заболеваниями. В настоящее время клинические исследования этого препарата приостановлены.

Большинство НЛР, возникающих на фоне лечения ингибиторами JAK, предсказуемы, так как связаны с блокированием «JAK-зависимой» физиологической регуляции иммунитета и гомеостаза [37, 77]. Поскольку ингибиторы JAK подавляют эффекты многих цитокинов, принимающих участие в противоинфекционном иммунитете, наиболее частые НЛР связаны с развитием инфекционных осложнений (верхние дыхательные пути, мочеполовая система и желудочно-кишечный тракт). Однако инфекционные осложнения в большинстве случаев не тяжелые и не приводят к прерыванию лечения. Развитие тяжелых инфекций, в том числе оппортунистических (туберкулез, грибковые инфекции, пневмоцистная пневмония), наблюдается очень редко, их частота сходна с таковой на фоне лечения ГИБП. Исключением является герпетическая инфекция (*Herpes zoster*), риск которой в 2 раза выше, чем на фоне лечения ГИБП, особенно при сопутствующем применении глюкокортикоидов и МТ [95]. Развитие герпетической инфекции связывают с отменой антивирусных эффектов ИФН (JAK1 и JAK3), а также со снижением числа и ослаблением функции естественных киллерных клеток, врожденных (innate) лимфоидных клеток и CD8⁺ Т-клеток, участвующих в противовирусном иммунитете [92]. Учитывая высокий риск герпетической инфекции, пациентам старше 50 лет до назначения ингибиторов JAK рекомендуется вакцинация против вируса герпеса. Блокирование эффектов ИЛ6 (связанное с JAK1) ассоциируется с гиперлипидемией и соответствует данным, полученным при использовании МАТ к ИЛ6-рецепторам [96]. Напомним, что при РА наблюдается увеличение риска кардиоваскулярных осложнений, несмотря на снижение уровня липопротеидов низкой плотности и холестерина, что связывают с воспалительными механизмами развития атеросклеротического поражения сосудов. Вероятно, поэтому лечение ТОФА (и другими ингибиторами JAK) не приводит к нарастанию риска кардиоваскулярных осложнений, хотя у некоторых пациентов для контроля гиперлипидемии необходимо назначение терапии статинами [97]. Поскольку JAK2 регулирует активность цитокинов, участвующих в пролиферации и выживаемости гемопоэтических клеток, ингибиция JAK2, характерная для ТОФА и БАРИ, ассоциируется с развитием гематологических нарушений [77]: анемии, нейтропении, тромбоцитопении (ТОФА), в то время как на фоне лечения БАРИ описано развитие тромбоцитоза [77]. К другим НЛР относятся транзиторное нарушение функции почек [98], увеличение концентрации печеночных трансаминаз и риск перфорации кишечника [37, 77]. При анализе данных РПКИ БАРИ и ТОФА при РА было обращено внимание на увеличение риска венозных тромбозов [99, 100], однако причины и клиническое значение этого осложнения не ясны.

Таким образом, ингибиторы JAK – новый класс противовоспалительных и иммуномодулирующих таблетированных препаратов, эффективных при РА и других ИВЗ

человека [12, 14]. Ингибиторы JAK, уникальный механизм действия которых связан с обратимым подавлением сигнализации широкого спектра «провоспалительных» цитокинов, могут обеспечивать быстрый и стабильный эффект при различных фенотипах и эндотипах ИВЗ за счет влияния на ведущие патогенетические механизмы, лежащие в основе развития этих заболеваний. Ингибиторы JAK как класс препаратов могут иметь потенциальные преимущества по сравнению с ГИБП. Во-первых, ГИБП блокируют только один «провоспалительный» цитокин, патогенетическое значение которого при различных субтипах заболеваний и на разных стадиях иммунопатологического процесса может существенно различаться [101]. Во-вторых, подавление эффектов только одного «провоспалительного» цитокина может непредсказуемо влиять на продукцию других «провоспалительных» или «антивоспалительных» цитокинов. С этим может быть связана недостаточная эффективность терапии или развитие НЛР, в том числе «парадоксальных», на фоне лечения ГИБП. В качестве примера можно привести осложнение фармакотерапии ингибиторами ФНО α , определяющееся как «парадоксальный» псориаз, связанный, как полагают, с активацией ИФН-зависимого врожденного иммунного ответа, на фоне блокирования физиологических иммунорегуляторных эффектов ФНО α [102, 103]. Следует принимать во внимание и иммуногенность ГИБП, индуцирующих синтез антилекарственных антител, которые могут приводить к «вторичной» неэффективности ГИБП [104]. Важным достоинством ингибиторов JAK является таблетированная форма препаратов, способствующая лучшей приверженности лечению, по сравнению с парентеральным введением ГИБП, которые, кроме того, требуют особых условий транспортировки и хранения. Наконец, ингибиторы JAK представляют собой химически синтезированные субстанции, что в перспективе может привести к существенному снижению стоимости терапии, по крайней мере сравнимому с биоаналогами ГИБП. Немаловажное значение может иметь разработка топических лекарственных форм ингибиторов JAK для кожного применения (в дерматологии) или внутрикишечных (при ВЗК). Обсуждается возможность создания комбинированных ингибиторов сигнальных молекул, одновременно блокирующих JAK и SYK (spleen tyrosine kinase) [105], которая рассматривается как ключевой медиатор сигнализации иммунных рецепторов

«воспалительных» клеток (В-клетки, тучные клетки, макрофаги и нейтрофилы), играющих важную роль в развитии ИВЗ [106]. Большие надежды возлагаются на двойной ингибитор JAK1/ТYK2 (PF-0600841), который потенциально может одномоментно блокировать патогенетические механизмы, лежащие в основе развития как РА (ИЛ6), так и псориаза, СпА и ВЗК (ИЛ12/ИЛ23) [107]. Предварительные результаты свидетельствуют и об удовлетворительном профиле безопасности этого препарата у здоровых добровольцев и эффективности у пациентов с псориазом [108].

Нерешенные проблемы применения ингибиторов JAK при ИВЗ, диктующие необходимость дальнейших исследований, связаны с характеристиками оптимального «порога» ингибиции активности изоформ JAK при различных заболеваниях, на разных стадиях болезней и у отдельных больных. Остается не ясным, связано ли отсутствие «ответа» на лечение ингибиторами JAK с преобладанием синтеза патогенетически значимых «JAK-независимых» цитокинов или недостаточным подавлением сигнализации «JAK-зависимых» цитокинов. В рамках совершенствования стратегии «Лечение до достижения цели» необходимо продолжить исследования наиболее эффективных схем комбинированной терапии ингибиторами JAK, глюкокортикоидами, МТ, а возможно, и ГИБП и поиск биомаркеров (полиморфизм генов *JAK/STAT* и др.), позволяющих прогнозировать эффективность и безопасность лечения этими препаратами [109].

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения авторов, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

ЛИТЕРАТУРА

- Burmester GR, Bijlsma JWJ, Cutolo M, McInnes IB. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases – past, present and future. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(7):443-8. doi: 10.1038/nrrheum.2017.95
- Jog NR, James JA. Biomarkers in connective tissue diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1473-83. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.003
- Iverson S, Des Rosiers C, Lesage S, et al. Biomarker-guided stratification of autoimmune patients for biologic therapy. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:56-63. doi: 10.1016/j.coi.2017.09.006
- Giacomelli R, Afeltra A, Alunno A, et al. Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases – evidence based analysis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(1):93-106. doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.003
- Smolen JS. Treat-to-target as an approach in inflammatory arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 May;28(3):297-302. doi: 10.1097/BOR.0000000000000284
- Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263-71 [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):63-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
- Perrotta FM, De Socio A, Scriffignano S, Lubrano E. From clinical remission to residual disease activity in spondyloarthritis and its potential treatment implications. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(3):207-13. doi: 10.1080/1744666X.2018.1429918
- Gossec L, McGonagle D, Korotaeva T, et al. Minimal Disease Activity as a Treatment Target in Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. *J Rheumatol*. 2018;45(1):6-13. doi: 10.3899/jrheum.170449

9. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(5):276-89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8
10. 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):175-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
11. Giacomelli R, Afeltra A, Alunno A, et al. International consensus: What else can we do to improve diagnosis and therapeutic strategies in patients affected by autoimmune rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and Sjogren's syndrome)? The unmet needs and the clinical grey zone in autoimmune disease management. *Autoimmun Rev.* 2017;16(9):911-24. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.012
12. 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):843-62. doi: 10.1038/nrd.2017.201
13. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs.* 2017;77(5):521-46. doi: 10.1007/s40265-017-0701-9
14. Gadina M, Johnson C, Schwartz D, et al. Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: The present and future of jakinibs. *J Leukoc Biol.* 2018;104(3):499-514. doi: 10.1002/JLB.5RI0218-084R
15. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209-21 [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):209-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
16. Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2017 Dec;77(18):1987-2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9
17. Berekmeri A, Mahmood F, Wittmann M, Helliwell P. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(9):719-30. doi: 10.1080/1744666X.2018
18. Veale DJ, McGonagle D, McInnes IB, et al. The rationale for Janus kinase inhibitors for the treatment of spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Apr 3. doi: 10.1093/rheumatology/key070
19. Cinats A, Heck E, Robertson L. Janus Kinase Inhibitors: A Review of Their Emerging Applications in Dermatology. *Skin Therapy Lett.* 2018y;23(3):5-9.
20. Soendergaard C, Bergenheim FH, Bjerrum JT, Nielsen OH. Targeting JAK-STAT signal transduction in IBD. *Pharmacol Ther.* 2018 Jul 23. pii: S0163-7258(18)30122-0. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.07.003
21. Насонов ЕЛ, Абдулганиева ДИ, Файрушина ИФ. Место тофацитиниба в лечении воспалительных заболеваний кишечника. Терапевтический архив. 2019;2 (принята к печати) [Nasonov EL, Abdulganieva DI, Fairushina IF. Place of tofacitinib in the treatment of inflammatory bowel disease. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2019;2 (accepted for printing) (In Russ.)].
22. Hoffman HM, Broderick L. JAK inhibitors in autoinflammation. *J Clin Invest.* 2018 Jul 2;128(7):2760-2. doi: 10.1172/JCI121526
23. Mok CC. The Jakinibs in systemic lupus erythematosus: progress and prospects. *Expert Opin Investig Drugs.* 2019;28(1):85-92. doi: 10.1080/13543784.2019.1551358
24. Kahn JS, Deverapalli SC, Rosmarin DM. JAK-STAT signaling pathway inhibition: a role for treatment of discoid lupus erythematosus and dermatomyositis. *Int J Dermatol.* 2018;57(8):1007-14. doi: 10.1111/jid.14064
25. Kerrigan SA, McInnes IB. JAK Inhibitors in Rheumatology: Implications for Paediatric Syndromes? *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(12):83. doi: 10.1007/s11926-018-0792-7
26. Ruperto N, Brunner HI, Zuber Z, et al. Pharmacokinetic and safety profile of tofacitinib in children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase I, open-label, multicenter study. *Pediatr Rheumatol.* 2017;15(1):86.
27. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(1):25-36. doi: 10.1038/nrrheum.2015.167
28. Hammaren HM, Virtanen AT, Raivola J, Silvennoinen O. The regulation of JAKs in cytokine signaling and its breakdown in disease. *Cytokine.* 2018 Apr 20. pii: S1043-4666(18)30127-3. doi: 10.1016/j.cyto.2018.03.041
29. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
30. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2016;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480
31. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p. (In Russ.)].
32. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):3-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204317
33. Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P, et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(7):1293-301. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207178
34. Smolen JS, Aletaha D, Gruben D, et al. Brief Report: Remission Rates With Tofacitinib Treatment in Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Various Remission Criteria. *Arthritis Rheum.* 2017;69(4):728-34. doi: 10.1002/art.39996
35. Strand V, Kavanaugh A, Kivitz AJ, et al. Long-Term Radiographic and Patient-Reported Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tofacitinib: ORAL Start and ORAL Scan Post-hoc Analyses. *Rheumatol Ther.* 2018 May 14. doi: 10.1007/s40744-018-0113
36. Odriozola I, Coste CS, Barnetche T, et al. Is There a Specific Effect of Jak-Inhibitors on Pain and Fatigue in Rheumatoid Arthritis? *Arthritis Rheum.* 2018;70 Suppl 10.
37. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(4):234-43. doi: 10.1038/nrrheum.2017.23
38. Tanaka Y, Sugiyama N, Toyozumi S, et al. Modified- versus immediate-release tofacitinib in Japanese rheumatoid arthritis patients: a randomized, phase III, non-inferiority study. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(1):70-9. doi: 10.1093/rheumatology/key250
39. Mease P, Hall S, Fitzgerald O, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2017;377:1537-50. doi: 10.1056/NEJMoa1615975
40. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377:1525-36. doi: 10.1056/NEJMoa1615977
41. Nash P, Coates LC, Fleischmann R, et al. Efficacy of Tofacitinib for the Treatment of Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies. *Rheumatol Ther.* 2018;5(2):567-82. doi: 10.1007/s40744-018-0131-5
42. Krueger J, Clark JD, Suarez-Farinas M, et al. Tofacitinib attenuates pathologic immune pathways in patients with psoriasis: a randomized phase 2 study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1079-90. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1318

43. Bachelez H, van de Kerkof PC, Strohal R, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386:552-61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62113-9
44. Bissonnette R, Iversen L, Sofen H, et al. Tofacitinib withdrawal and retreatment in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015;172:1395-406. doi: 10.1111/bjd.13551
45. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2019;71(1):5-32. doi: 10.1002/art.40726
46. Van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1340-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210322
47. Maksymowych WP, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Tofacitinib is associated with attainment of the minimally important reduction in axial magnetic resonance imaging inflammation in ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1390-9. doi: 10.1093/rheumatology/key104
48. Sieper J, Poddubny D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390:73-84. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4
49. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391(10136):2273-84. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4
50. Fernandez-Clotet A, Castro-Poceiro J, Panes J. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(11):881-92. doi: 10.1080/1744666X.2018.1532291
51. Shi JG, Chen X, Lee F, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(12):1354-61. doi: 10.1002/jcph.354
52. Kunwar S, Collins CE, Constantinescu F. Baricitinib, a Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2018 Jul 13. doi: 10.1007/s10067-018-4199-7
53. Al-Salama ZT, Scott LJ. Baricitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2018 May;78(7):761-72. doi: 10.1007/s40265-018-0908-4
54. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(7):652-62. doi: 10.1056/NEJMoA1608345
55. Takeuchi T, Genovese MC, Haraoui B, et al. Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: results of a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):171-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213271
56. Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1428-37. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209201
57. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):736-44. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.005
58. Hosking AM, Juhasz M, Mesinkovska NA. Topical Janus kinase inhibitors: A review of applications in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):535-44. doi: 10.1016/j.jaad.2018.04.018
59. Guttman-Yassky E, Krueger JG. Atopic dermatitis and psoriasis: Two different immune diseases or one spectrum? *Curr Opin Immunol*. 2017;48:68-73. doi: 10.1016/j.coi.2017.08.0
60. Levy LL, Urban J, King BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(3):395-9. doi: 10.1016/j.jaad.2015.06.045
61. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*. 2016;175(5):902-11. doi: 10.1111/bjd.14871
62. Simakou T, Butcher JP, Reid S, Henriquez FL. Alopecia areata: A multifactorial autoimmune condition. *J Autoimmun*. 2018 Dec 15. pii: S0896-8411(18)30584-5. doi: 10.1016/j.jaut.2018.12.001
63. Kahn J, Deverapalli SC, Rosmarin D. JAK-STAT signaling pathway inhibition: a role for treatment of various dermatologic diseases. *Semin Cutan Med Surg*. 2018;37(3):198-208. doi: 10.12788/j.sder.2018.041
64. Kahn JS, Deverapalli SC, Rosmarin DM. JAK-STAT signaling pathway inhibition: a role for treatment of discoid lupus erythematosus and dermatomyositis. *Int J Dermatol*. 2018;57(8):1007-14. doi: 10.1111/ijd.14064
65. Kim SR, Charos A, Damsky W, et al. Treatment of generalized deep morphea and eosinophilic fasciitis with the Janus kinase inhibitor tofacitinib. *JAAD Case Rep*. 2018;4(5):443-5. doi: 10.1016/j.jdc.2017.12.003
66. Damsky W, Thakral D, Emeagwali N, et al. Tofacitinib Treatment and Molecular Analysis of Cutaneous Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2540-6. doi: 10.1056/NEJMoa1805958
67. McGonagle D, McDermott MF. A Proposed Classification of the Immunological Diseases. *PLoS Med*. 2006;3:e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
68. Bancheau R, Cepika AM, Bancheau J, Pascual V. Understanding Human Autoimmunity and Autoinflammation Through Transcriptomics. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:337-70. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052225
69. Kretschmer S, Lee-Kirsch MA. Type I interferon-mediated autoinflammation and autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:96-102. doi: 10.1016/j.coi.2017.09.003
70. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest*. 2018;128(7):3041-52. doi: 10.1172/JCI98814
71. König N, Fiehn C, Wolf C, et al. Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):468-72. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209841
72. Rodero MP, Fremont M-L, Rice GI, et al. JAK inhibition in STING-associated interferonopathy. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):e75-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210504
73. Seo J, Kang J-A, Dong In Suh DI, et al. Tofacitinib relieves symptoms of stimulator of interferon genes (STING)-associated vasculopathy with onset in infancy caused by 2 de novo variants in TMEM173. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1396-9.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.030
74. Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1662-75. doi: 10.1093/rheumatology/kew431
75. Ikeda K, Hayakawa K, Fujishiro M, et al. JAK inhibitor has the amelioration effect in lupus-prone mice: the involvement of IFN signature gene downregulation. *BMC Immunol*. 2017;18(1):41. doi: 10.1186/s12865-017-0225-9
76. Davison LM, Jorgensen TN. New Treatments for Systemic Lupus Erythematosus on the Horizon: Targeting Plasmacytoid Dendritic Cells to Inhibit Cytokine Production. *J Clin Cell Immunol*. 2017;8(6). doi: 10.4172/2155-9899.1000534
77. Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Dec 1. doi: 10.1093/rheumatology/key339
78. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингиби́ция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):590-9. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-9 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
79. Garbers C, Heink S, Korn T, Rose-John S. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(6):395-412. doi: 10.1038/nrd.2018.45

80. Taylor PC, Abdul Azeez M, Kiriakidis S. Filgotinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26(10):1181-7. doi: 10.1080/13543784.2017.137
81. Mease P, Coates LC, Helliwell PS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392:2367-77. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32483-8
82. Van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392:2378-87. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32463-2
83. Serhal L, Edwards CJ. Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;15(1):13-25. doi: 10.1080/1744666X.2019.1544892
84. Burmester GR, Kremer JM, van den Bosch F, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391:2503-12. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31115-2
85. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391:2513-24. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31116-4
86. Schön MP, Erpenbeck L. The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis Links Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis. *Front Immunol*. 2018 Jun 15;9:1323. doi: 10.3389/fimmu.2018.01323
87. Boutet MA, Nerviani A, Gallo Aflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2). pii: E530. doi: 10.3390/ijms19020530
88. Macaluso FS, Orlando A, Cottone M. Anti-interleukin-12 and anti-interleukin-23 agents in Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2018 Dec 20. doi: 10.1080/14712598.2019.1561850
89. Verstockt B, van Assche G, Vermeire S, Ferrante M. Biological therapy targeting the IL-23/IL-17 axis in inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(1):31-47. doi: 10.1080/14712598.2017.1258399
90. Papp K, Gordon K, Thaci D, et al. Phase 2 trial of selective tyrosine kinase 2 inhibition in psoriasis. *N Engl J Med*. 2018 Oct 4;379(14):1313-21. doi: 10.1056/NEJMoa1806382
91. Fleischmann RM, Damjanov NS, Kivitz AJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, twelve-week, dose-ranging study of decernotinib, an oral selective JAK-3 inhibitor, as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67(2):334-43. doi: 10.1002/art.38949
92. Genovese MC, van Vollenhoven RF, Pacheco-Tena C, et al. VX-509 (Decernotinib), an Oral Selective JAK-3 Inhibitor, in Combination With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68(1):46-55. doi: 10.1002/art.39473
93. Genovese MC, Yang F, Ostergaard M, Kinnman N. Efficacy of VX-509 (decernotinib) in combination with a disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: clinical and MRI findings. *Ann Rheum Dis*. 2016 Nov;75(11):1979-83. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208901
94. Zetterberg C, Maltais F, Laitinen L, et al. VX-509 (Decernotinib)-Mediated CYP3A Time-Dependent Inhibition: An Aldehyde Oxidase Metabolite as a Perpetrator of Drug-Drug Interactions. *Drug Metab Dispos*. 2016;44(8):1286-95. doi: 10.1124/dmd.116.071100
95. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al. Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis Rheum*. 2017;69(10):1960-8. doi: 10.1002/art.40189
96. Robinette ML, Cella M, Telliez JB, et al. Jak3 deficiency blocks innate lymphoid cell development. *Mucosal Immunol*. 2018;11(1):50-60. doi: 10.1038/mi.2017.38
97. 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):473-88. doi: 10.1007/s40264-017-0628-9
98. Kremer JM, Kivitz AJ, Simon-Campos JA, et al. Evaluation of the effect of tofacitinib on measured glomerular filtration rate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:95. doi: 10.1186/s13075-015-0612-7
99. Verden A, Dimbil M, Kyle R, et al. Analysis of Spontaneous Postmarket Case Reports Submitted to the FDA Regarding Thromboembolic Adverse Events and JAK Inhibitors. *Drug Saf*. 2018;41(4):357-61. doi: 10.1007/s40264-017-0622-2
100. Desai RJ, Pawar A, Weinblatt ME, Kim SC. Comparative risk of venous thromboembolism with tofacitinib versus tumor necrosis factor inhibitors: A cohort study of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2018 Dec 15. doi: 10.1002/art.40798
101. Ridgley LA, Anderson AE, Pratt AG. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):207-14. doi: 10.1097/BOR
102. Mylonas A, Conrad C. Psoriasis: Classical vs. Paradoxical. The Yin-Yang of TNF and Type I Interferon. *Front Immunol*. 2018;9:2746. doi: 10.3389/fimmu.2018.02746
103. Conrad C, Di Domizio J, Mylonas A, et al. TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis. *Nat Commun*. 2018;9(1):25. doi: 10.1038/s41467-017-02466-4
104. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs*. 2017;31(4):299-316. doi: 10.1007/s40259-017-0231-8
105. Blunt MD, Koehrer S, Dobson RC, et al. The Dual Syk/JAK Inhibitor Cerdulatinib Antagonizes B-cell Receptor and Microenvironmental Signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2017;23(9):2313-24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1662
106. Deng GM, Kytтары VC, Tsokos GC. Targeting Syk in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Front Immunol*. 2016;7:78. doi: 10.3389/fimmu.2016.00
107. Menet CJ. A Dual Inhibition, a Better Solution: Development of a JAK1/TYK2 inhibitor. *J Med Chem*. 2018;61(19):8594-6. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b01397
108. Banfield C, Scaramozza M, Zhang W, 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*. 2018;58(4):434-47. doi: 10.1002/jcph.1046
109. Barroso NS, Miller EZ, Furst DE. A Case Series on Patients on Tofacitinib in Combination With a Biologic. *J Clin Rheumatol*. 2018 Sep;24(6):349-51. doi: 10.1097/RHU.0000000000000663