

© ЛЕПЕХОВА А.А., ЧЕРНЯВСКАЯ Л.М., 2019

Лепехова А.А., Чернявская Л.М.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ЯНУС-КИНАЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ОЧАГОВОЙ АЛОПЕЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кафедра кожных венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119435, г. Москва, Россия

На основе анализа данных современных зарубежных источников литературы представлена актуальная информация об использовании ингибиторов янус-киназы, в частности, тофацитиниба и руксолитиниба, для лечения очаговой алопеции у взрослых и детей с поражением волосистой части головы, а также других участков (бровей, ресниц). Приведены сведения о механизме действия ингибиторов янус-киназы, об эффективности и безопасности их использования, возможных способах применения, перспективах дальнейших исследований в области лечения очаговой алопеции с помощью таргетных препаратов, а также патогенетическое обоснование возможности применения данной группы препаратов для лечения иммунноопосредованных заболеваний, к которым относится очаговая алопеция.

Ключевые слова: алопеция; очаговая алопеция; таргетные препараты; ингибиторы янус-киназы; тофацитиниб; руксолитиниб; обзор.

Для цитирования: Лепехова А.А., Чернявская Л.М. Применение ингибиторов янус-киназы в лечении очаговой алопеции (обзор литературы). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2019; 22(1-2): 61-64.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.07.2019

Принята к печати 27.07.2019

Lepekhova A.A., Chernyavskaya L.M.

APPLICATION OF JANUS-KINASE INHIBITORS IN THE TREATMENT OF ALOPECIA AREATA (LITERATURE REVIEW)

Department of skin and venereal diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119435, Moscow, Russian Federation

Based on the analysis of data from modern foreign sources current information about using of Janus-kinase inhibitors, in particular, tofacitinib and ruxolitinib, for the treatment of alopecia areata in adults and children, in the presence of a lesion of the scalp and other areas (eyebrows, eyelashes) is shown. The information about the mechanism of action of Janus-kinase inhibitors, the efficacy and safety of their use, possible methods of use, prospects for further research in the treatment of alopecia areata using targeted drugs is presented. The pathogenetic rationale for the possibility of using this group of drugs for treating immune-mediated diseases, for instance, alopecia areata is described.

Key words: alopecia; alopecia areata; targeted drugs; janus kinase inhibitors; tofacitinib; ruxolitinib; review.

For citation: Lepekhova A.A., Chernyavskaya L.M. Application of janus-kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata (literature review). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2019; 22(1-2): 61-64. (in Russian).

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 18 July 2019

Accepted 27 July 2019

Для корреспонденции:

Лепехова Анфиса Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры кожных венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). 119991, г. Москва, Россия. E-mail: anfisa.lepekhova@yandex.ru

For correspondence:

Anfisa A. Lepekhova, MD, PhD, associate professor of the Department of skin and venereal diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119435, Moscow, Russian Federation. E-mail: anfisa.lepekhova@yandex.ru

Information about authors:

Lepekhova A.A., <https://orcid.org/0000-0002-4365-3090>; Chernyavskaya L.M., <https://orcid.org/0000-0002-1183-2924>

Одной из актуальных проблем современной дерматологии является очаговая алопеция (ОА), что обусловлено значительной частотой встречаемости этого заболевания в популяции, наличием видимых признаков нездоровья, которые могут существенным образом повлиять на качество жизни пациента, недостаточной эффективностью традиционной терапии, в связи с чем продолжается поиск эффективных способов лечения данной патологии.

ОА представляет собой хроническое иммуноопосредованное дерматологическое заболевание с непредсказуемым и изменчивым развитием, характеризующееся потерей волос на волосистой части головы, ресниц, бровей и/или тела, без рубцов. Этиология ОА не до конца известна, хотя некоторые авторы предполагают, что её причиной могут быть экологические, иммунологические и генетические факторы [1, 2].

ОА сопровождается сильным психоэмоциональным напряжением у пациентов, ассоциируется с низкими баллами по показателям качества жизни у взрослых и детей, а также их семей [3, 4].

Первой линией терапии ОА являются топические стероиды [5]. Другие традиционные подходы включают системные стероиды, метотрексат, циклоспорин, ретиноиды, гидроксихлорохин, контактную иммунотерапию (применение дибутилэфирной кислоты, дифенципрона), миноксидил и антралин [6, 7].

Сложность патогенеза ОА открывает возможности для разработки новых методов лечения, одним из которых является применение таргетной терапии с помощью малых молекул, блокирующих ключевые драйверы иммуноопосредованных заболеваний [8, 9].

В запуске механизмов ОА основную роль играют цитотоксические $CD8^+$ $NKG2D^+$ Т-клетки и повышенная экспрессия интерферона (IFN). Происходит нарушение иммунной толерантности из-за активации основных молекул комплекса гистосовместимости (МНС класса I) или UL16-связывающего белка 3 (ULBP3), что в свою очередь запускает цитотоксический кластер дифференцировки $CD8^+$ и $NKG2D^+$ и Т-клетки к волосяным фолликулам. Продуцирование IFN- γ $CD8^+$ Т-клетками приводит к увеличению производства IL-15, который в свою очередь усиливает разрушение волосяного фолликула. Передача сигналов IFN- γ происходит по пути янускиназа – фактор транскрипции STAT (JAK-STAT) (преобразователь сигнала и активатор транскрипции) [10–13].

Янус-киназы (JAKs) являются важными медиаторами передачи сигналов многих провоспалительных цитокинов. Вместе с факторами транскрипции STAT они образуют быстрый внутриклеточный путь коммуникации между мембраной цитокина и клеточным ядром [14, 15].

От передачи сигналов JAK–STAT зависят многочисленные воспалительные дерматозы, следовательно, торможение передачи по этому пути с использованием ингибиторов JAK (JAK-ингибиторы) является перспективным направлением лечения таких заболеваний [16, 17].

Терапевтическая эффективность JAK-ингибиторов основана, помимо их способности блокировать сигнальные пути между I и II типами цитокинов, ещё и на значительном уменьшении активности Т-клеток, дендритных клеток, натуральных киллеров и подавлении активации макрофагов [18].

Именно благодаря всем этим механизмам JAK-ингибиторы среди таргетных препаратов, применяемых в лечении аутоиммунных заболеваний, пред-

ставляются наиболее перспективными. К настоящему времени появились данные, подтверждающие их потенциальную эффективность и в лечении ОА [19, 20].

В частности, существуют многообещающие результаты применения при ОА тофацитиниба – ранее известного как CP-690550, являющегося мощным селективным JAK-ингибитором, который преимущественно ингибирует JAK1 и JAK3 [6, 9, 21, 22]. Этот препарат был разработан специально для лечения таких иммуновоспалительных заболеваний, как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, анкилозирующий спондилит, псориаз, псориатический артрит [23–25]. К настоящему времени крупномасштабных исследований по применению этого препарата для лечения ОА не проводилось, но всё же некоторый опыт накоплен.

В исследовании, включавшем 289 испытуемых, доля пациентов с ответом на терапию тофацитинибом составила 72,4%; из них с благоприятным ответом – 45,7%, с частичным улучшением – 21,4%. Время для полного отрастания волос в случаях с благоприятным ответом на терапию составило в среднем 7 мес [26].

Открытое клиническое исследование, в котором тофацитиниб назначали в дозе 5 мг 2 раза в день 66 больным ОА (не менее 50% поражения), показало процентное изменение по шкале SALT (оценка тяжести ОА) 21%. У 64% отмечался некоторый рост волос за 3 мес лечения. У 32% пациентов отмечалось увеличение плотности волос более 50% по шкале SALT [27, 28].

По данным другого исследования [29], в котором 63 больным ОА с поражением волосистой части головы не менее 40% назначали тофацитиниб в течение 6 мес (по 5 мг 2 раза в день в качестве монотерапии), наблюдалось полное отрастание волос у 39,7% пациентов.

Существуют данные о применении тофацитиниба в качестве монотерапии у 32 пациентов, у 90% из которых ранее отсутствовал положительный эффект от проводимого лечения системными глюкокортикостероидами и циклоспорином. На фоне приёма тофацитиниба у 9 пациентов отмечалось увеличение плотности волос на 90%, у 9 пациентов – на 50–90%, у 6 пациентов – 5–50%, 8 больных были резистентны к проводимой терапии [30].

Представляет интерес серия исследований с небольшой выборкой больных тяжёлой формой ОА, при которой длительный приём тофацитиниба с регулярными высокими дозами приводил к статистически значимому увеличению плотности волос [31].

В одном из исследований, демонстрирующем эффективность применения тофацитиниба для лечения ОА, отмечалось улучшение показателя SALT к концу терапии у 11 из 12 пациентов. При этом диапазон результатов составил от 12,1 до 100% отрастания волос, средний рост составил 56,8% [32].

С. Shivanna и соавт. [33] в исследовании, включавшем 6 больных ОА, резистентных к другим видам лечения, назначали тофацитиниб в течение 6 мес. Уже к концу 12-й недели у всех пациентов наблюдалось статистически значимое увеличение плотности волос. После прекращения приёма препарата не было рецидивов ни у одного пациента.

В клиническом случае, представленном А. Gupta [34], у 2 пациентов с длительно протекающей ОА наблюдался значительный рост волос на волосистой части головы и бороде, отмечалось полное отрастание бровей

и ресниц к 8-му месяцу монотерапии тофацитинибом. При этом отсутствовали какие-либо побочные эффекты.

ОА может затрагивать любой участок роста волос. Поражение бровей и ресниц встречается у 76% больных ОА. Поэтому изучение эффективности лечения в отношении поражений данной локализации представляет особый интерес. Liu L. и King B. [35] оценивали ответ на терапию тофацитинибом у 119 пациентов на участках роста бровей и ресниц. Полный рост волос на всех участках отмечен у 16% пациентов, частичный рост также у 16%, полное отрастание бровей было достигнуто у 34% пациентов.

Появились сообщения о местном лечении тофацитинибом. В одном описанном клиническом случае сообщается [36], что после 1 мес терапии 2%-ным раствором тофацитиниба (кратность применения 2 раза в день) у больного отмечалось незначительное отрастание ресниц, а к 4 мес отмечалось полное отрастание верхних ресниц.

Есть данные об успешном применении тофацитиниба у детей. В частности, представлены результаты исследования 11 пациентов в возрасте 4–16 лет с ОА, использовавших 2%-ный раствор тофацитиниба. Наблюдалось снижение SALT у 32,3%. Все пациенты переносили лечение без каких-либо побочных эффектов [37].

В исследовании L. Castelo-Soccio [38] сообщается об успешном лечении тофацитинибом 8 пациентов подросткового возраста. Все пациенты сообщили о значительной удовлетворенности проведенным лечением и полученными результатами.

Y. Dai и C. Chen [39] поделились опытом применения тофацитиниба в качестве монотерапии у 3 детей в возрасте до 12 лет с потерей плотности волос не менее чем на 50%. В результате лечения у одного пациента наблюдалось отрастание волос на 90% после 12 мес лечения, у второго пациента на 50%, а у третьего наблюдалось отрастание бровей и ресниц и только частичное увеличение плотности волос на голове.

Описано клиническое наблюдение лечения двух детей с тотальной ОА, у которых отметились полное отрастание волос к 3-му месяцу применения тофацитиниба в пероральной форме [40].

Интересен случай 8-летнего мальчика с ОА, с отсутствием волос не только на голове, но и в области бровей и обострением заболевания на фоне терапии клобетазолом и инъекций кеналога 2,5 мг/мл в области выпадения волос. После подробного обсуждения альтернативных вариантов лечения, родители согласились попробовать тофацитиниб по 5 мг 2 раза в день с дальнейшим продолжительным использованием топических стероидов. Через 6 мес наблюдения было отмечено 100%-ное отрастание бровей и полное отрастание волос на голове, в результате чего оценка SALT составила 0 [41].

Однако некоторые авторы [42] считают, что, хотя тофацитиниб является перспективным вариантом лечения ОА, его эффективность зависит от тяжести и длительности заболевания. Также пациенты должны быть проинформированы на ранней стадии о возможном снижении ответа на лечение и необходимости увеличения дозировки.

Помимо тофацитиниба, для лечения ОА хорошо себя зарекомендовал другой представитель группы JAK-ингибиторов – руксолитиниб. По данным сравнительного исследования N.Almutairi и соавт. [43], эффективность этих двух препаратов оказалась практически

одинаковой. В этом исследовании участвовало 75 человек с ОА, разделенных на две группы. Одна группа ($n = 37$) применяла тофацитиниб по 5 мг 2 раза в день, вторая группа – руксолитиниб 20 мг 2 раза в день ($n = 38$). Лечение продолжалось в течение 6 мес. Оба препарата вызывали заметное отрастание волос со средним изменением показателя SALT $95,2 \pm 2,69$ в группе тофацитиниба и $93,8 \pm 3,25$ в группе руксолитиниба.

Таким образом, применение JAK-ингибиторов является перспективным направлением лечения ОА у взрослых пациентов и у детей с наличием поражения как волосистой части головы, так и области бровей, ресниц. Однако необходимы дальнейшие исследования по изучению безопасности применения этих препаратов в долгосрочной перспективе.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Juarez-Rendon K.J., Rivera Sanchez G., Reyes-Lopez M.A., Garcia-Ortiz J.E., Bocanegra-Garcia V., Guardiola-Avila I., Altamirano-Garcia M.L. Alopecia Areata. Current situation and perspectives. *Arch. Argent. Pediatr.* 2017; 115(6): 404–11.
2. Anzai A., Wang E.H.C., Lee E.Y., Aoki V., Christiano A.M. Pathomechanisms of immune-mediated alopecia. *Int. Immunol.* 2019; 31(7): 439–47.
3. Liu L.Y., King B.A., Craiglow B.G. Alopecia areata is associated with impaired health-related quality of life: A survey of affected adults and children and their families. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 79(3): 556–8.
4. Putterman E., Patel D.P., Andrade G., Harfmann K.L., Hogeling M., Cheng CE., et al. Severity of disease and quality of life in parents of children with alopecia areata, totalis, and universalis: A prospective, cross-sectional study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80(5): 1389–94.
5. Iorizzo M., Tosti A. Emerging drugs for alopecia areata: JAK inhibitors. *Expert Opin. Emerg. Drugs.* 2018; 23(1): 77–81.
6. Phan K., Ramachandran V., Sebaratnam D.F. Methotrexate for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80(1): 120–7.
7. Yun D., Silverberg N.B., Stein S.L. Alopecia areata treated with hydroxychloroquine: a retrospective study of nine pediatric cases. *Pediatr. Dermatol.* 2018; 35(3): 361–5.
8. Wang E.H.C., Sallee B.N., Tejeda C.I., Christiano A.M. JAK Inhibitors for treatment of alopecia areata. *J. Invest. Dermatol.* 2018; 138(9): 1911–6.
9. Kostovic K., Gulic S.J., Mokos Z.B., Ceovic R. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: perspectives in dermatology. *Curr. Med. Chem.* 2017; 24(11): 1158–67.
10. Vu M., Heyes C., Robertson S.J., Varigos G.A., Ross G. Oral tofacitinib: a promising treatment in atopic dermatitis, alopecia areata and vitiligo. *Clin. Exp. Dermatol.* 2017; 42(8): 942–4.
11. Trueb R.M., Dias M.F.R.G. Alopecia areata: a comprehensive review of pathogenesis and management. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2018; 54(1): 68–87.
12. Choi B.Y. Hair-growth potential of ginseng and its major metabolites: a review on its molecular mechanisms. *Inter. J. Mol. Sci.* 2018; 19(9): E2703.
13. de Jong A., Jabbari A., Dai Z., Xing L., Lee D., Li M.M., et al. High-throughput T cell receptor sequencing identifies clonally expanded CD8⁺ T cell populations in alopecia areata. *JCI Insight.* 2018; 3(19): pii: 121949.
14. Schwartz D.M., Kanno Y., Villarino A., Ward M., Gadina M., O'Shea J.J. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2017; 16(12): 843–62.
15. Triyankulsri K., Suchonwanit P. Role of Janus kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata. *Drug Des. Devel. Ther.* 2018; 12: 2323–35.

16. Damsky W., King B. A. JAK inhibitors in dermatology: the promise of a new drug class. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76(4): 736–44.
17. Samadi A., Ahmad Nasrollahi S., Hashemi A., Nassiri Kashani M., Firooz A. Janus kinase (JAK) inhibitors for the treatment of skin and hair disorders: a review of literature. *J. Dermatolog. Treat.* 2017; 28(6): 476–83.
18. Gilhar A., Keren A., Paus R. JAK inhibitors and alopecia areata. *Lancet.* 2019; 393(10169): 318–9.
19. Ciechanowicz P., Rakowska A., Sikora M., Rudnicka L. JAK-inhibitors in dermatology. Current evidence and future applications. *J. Dermatolog. Treat.* 2018; 1–22. doi: 10.1080/09546634.2018.1546043
20. Shreberk-Hassidim R., Ramot Y., Zlotogorski A. Janus kinase inhibitors in dermatology: A systematic review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76(4): 745–53.
21. Ocampo-Garza J., Griggs J., Tosti A. New drugs under investigation for the treatment of alopecias. *Exp. Opin. Investig. Drugs.* 2019; 28(3): 275–84.
22. Dhillon S. Tofacitinib. A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2017; 77(18): 1987–2001.
23. Tofacitinib. *Drugs R.D.* 2010; 10(4): 271–84.
24. Falto-Aizpurua L., Choudhary S., Tosti A. Emerging treatments in alopecia. *Expert Opin. Emerg. Drugs.* 2014; 19(4): 545–56.
25. Doker S., Dewenter M., El-Armouche A. Tofacitinib. *Dtsch Med. Wochensh.* 2014; 139(19): 1003–8.
26. Phan K., Sebaratnam D. F. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019; 33(5): 850–6.
27. Kennedy Crispin M., Ko J.M., Craiglow B.G., Li S., Shankar G., Urban J.R., et al. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight.* 2016; 1(15): e89776.
28. Liu L.Y., King B.A. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata in adults and adolescents. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2018; 19(1): 18–20.
29. Serdaroglu S., Engin B., Celik U., Erkan E., Askin O., Oba C., Kutlubay Z. Clinical experiences on alopecia areata treatment with tofacitinib: A study of 63 patients. *Dermatol. Ther.* 2019; 32(3): e12844.
30. Park H.S., Kim M.W., Lee J.S., Yoon H.S., Huh C.H., Kwon O., Cho S. Oral tofacitinib monotherapy in Korean patients with refractory moderate-to-severe alopecia areata: a case series. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 77(5): 978–80.
31. Cheng M.W., Kehl A., Worswick S., Goh C. Successful treatment of severe alopecia areata with oral or topical tofacitinib. *J. Drugs Dermatol.* 2018; 17(7): 800–3.
32. Jabbari A., Sansaricq F., Cerise J., Chen J.C., Bitterman A., Ulerio G., et al. An open-label pilot study to evaluate the efficacy of tofacitinib in moderate to severe patch-type alopecia areata, totalis, and universalis. *J. Invest. Dermatol.* 2018; 138(7): 1539–45.
33. Shivanna C.B., Shenoy C., Priya R.A. Tofacitinib (selective Janus kinase inhibitor 1 and 3): a promising therapy for the treatment of alopecia areata: a case report of six patients. *Int. J. Trichology.* 2018; 10(3): 103–7.
34. Gupta A.K., Carviel J.L., Abramovits W. Efficacy of tofacitinib in treatment of alopecia universalis in two patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30(8): 1373–8.
35. Liu L.Y., King B.A. Response to tofacitinib therapy of eyebrows and eyelashes in alopecia areata. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80(6): 1778–9.
36. Craiglow B.G. Topical tofacitinib solution for the treatment of alopecia areata affecting eyelashes. *JAAD Case Rep.* 2018; 4(10): 988–9.
37. Putterman E., Castelo-Soccio L. Topical 2% tofacitinib for children with alopecia areata, alopecia totalis, and alopecia universalis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78(6): 1207–9.
38. Castelo-Soccio L. Experience with oral tofacitinib in 8 adolescent patients with alopecia universalis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76(4): 754–5.
39. Dai Y.X., Chen C.C. Tofacitinib therapy for children with severe alopecia areata. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80(4): 1164–6.
40. Craiglow B.G., King B.A. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata in preadolescent children. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 80(2): 568–70.
41. Brown L., Skopit S. An excellent response to tofacitinib in a pediatric alopecia patient: a case report and review. *J. Drugs Dermatol.* 2018; 17(8): 914–7.
42. Chiang A., Ortenzio F., Juhasz M.L.W. Yu V., Mesinkovska N.A. The balance of efficacy of tofacitinib and disease outbreaks in the treatment of alopecia is universal: a description of the case and a review of the literature. *JAAD Case Rep.* 2018; 4(7): 733–6.
43. Almutairi N., Nour T.M., Hussain N.H. Janus kinase inhibitors for the treatment of severe alopecia areata: an Open-Label Comparative Study. *Dermatology.* 2019; 235(2): 130–6.