Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра Педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.

Проверила: асс. Герасимова Т.А

Реферат на тему: Таргетная терапия атопического дерматита.

Выполнил: врач-ординатор Звонарёв П.А.

Красноярск 2023 г

Оглавление

[Введение 3](#_Toc137422889)

[Атопический дерматит – краткая информация 4](#_Toc137422890)

[Методы терапии 5](#_Toc137422891)

[Различные представления о патогенезе и патогенетическая терапия 6](#_Toc137422892)

[Новая концепция патогенеза АтД 8](#_Toc137422893)

[Дупилумаб 10](#_Toc137422894)

[Доказательства эффективности 11](#_Toc137422895)

[Комбинация дупилумаба с другими препаратами 12](#_Toc137422896)

[Одобрение дупилумаба у детей 6 месяцев и старше с атопическим дерматитом 14](#_Toc137422897)

[Заключение 15](#_Toc137422898)

[Список литературы 16](#_Toc137422899)

## Введение

Биологические препараты относятся к перспективным медикаментозным средствам для больных, резистентных к традиционной терапии. Данные препараты направлены на подавление конкретного патогенетического механизма, который не удается контролировать другими видами фармакотерапии. Применение биологических препаратов требует строгого отбора больных на основе оценки клинических и биологических маркеров во избежание неоправданного риска и затрат на дорогостоящее лечение. Предложенный алгоритм выбора биологического препарата для конкретного пациента основан на оценке таких маркеров, как уровень IgE, эозинофилов крови и мокроты.

## Атопический дерматит – краткая информация

АтД – системное хроническое иммуновоспалительное заболевание кожи, нередко с наследственной предрасположенностью к атопии, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов воспаления. С учетом возрастных особенностей клинических проявлений АтД выделяют три степени тяжести заболевания, для оценки которой используются различные шкалы – SCORAD, EASI, IGA, POEM и др. Одной из самых распространенных для оценки тяжести АтД является полуколичественная шкала SCORAD. На основании оценки степени тяжести АтД решается вопрос о выборе терапии. Современная терапия АтД – патогенетическая, основной ее целью является достижение долгосрочного контроля над симптомами болезни. Данная терапия базируется на составлении индивидуальных элиминационных мероприятий, проведении фармакотерапии, направленной на купирование иммунного воспаления кожи и нарушений со стороны эпидермального барьера. Разработана ступенчатая терапия для назначения общих терапевтических мероприятий и фармакологических средств. Рекомбинантное полностью человеческое моноклональное антитело дупилумаб рекомендуется при среднетяжелом и тяжелом АтД у детей в возрасте от 6 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению, а также при отсутствии противопоказаний.

## Методы терапии

При легкой форме АтД применяют базисную терапию, а также увлажняющие и успокаивающие средства. Больным рекомендуют избегать контакта с раздражителями и триггерами, вызывающими обострение заболевания.

Как при легкой, так и при средней степени тяжести АтД преимущественно назначают топическую терапию: глюкокортикостероиды (ГКС) низкой и средней активности, блокаторы кальциневрина.

Топические ГКС (тГКС) средней и высокой активности и блокаторы кальциневрина применяют при средней степени тяжести АтД, а также при тяжелой форме заболевания.

Если при тяжелых формах АтД ответ на топическую терапию отсутствует, к ней добавляют системные препараты, такие как циклоспорин А и метотрексат (метотрексат не зарегистрирован в РФ по показанию «атопический дерматит»).

В России при АтД циклоспорин А используется в редких случаях, поскольку препарат обладает широким спектром нежелательных явлений. Так, при длительном курсе лечения циклоспорин А может оказывать нефротоксический и гепатотоксический эффекты. Поэтому необходимо регулярное наблюдение таких больных – с оценкой тяжести и распространенности кожного процесса.

## Различные представления о патогенезе и патогенетическая терапия

Согласно прежним представлениям о патогенезе АтД, под воздействием внешних факторов (аллергенов) происходит дифференцировка Т-хелперов 2-го типа (Th2), выброс большого количества интерлейкинов (IL), в том числе IL-4, -5, -13, происходит воздействие на В-клетки, начинается выработка большого количества иммуноглобулина (Ig) E. Кроме того, наблюдаются повышение уровня эозинофилов, нарушение дифференцировки Т-хелперов 1-го типа (Th1), выработка фактора некроза опухоли α (TNF-α), интерферона γ. Все это приводит к развитию воспаления.

Исходя из этой модели патогенеза, для лечения тяжелых форм АтД применяли системные препараты, которые воздействовали на разные этапы патогенеза. Была предпринята попытка исследовать моноклональное антитело, связывающее IgE, – омализумаб. Однако, несмотря на то, что такая терапия уменьшала концентрацию IgE в сыворотке крови, при оценке клинических конечных точек не отмечалось улучшения течения заболевания по сравнению с контрольной группой.

Ряд исследований был посвящен оценке эффективности инфликсимаба при тяжелом АтД у взрослых пациентов.

Согласно результатам постмаркетингового исследования, инфликсимаб как моноклональное антитело к TNF-α способствовал уменьшению концентрации последнего. В то же время эффект был кратковременным. При долгосрочном применении инфликсимаба эффективность терапии снижалась. Поэтому инфликсимаб не зарегистрирован для лечения АтД.

Аналогичные результаты получены в исследовании эффективности меполизумаба. Препарат уменьшал количество эозинофилов в тканях и периферической крови. В то же время при оценке клинических конечных точек улучшение состояния у пациентов с АтД зафиксировано не было. Результаты исследований позволили сделать вывод, что влияние на такие ключевые звенья патогенеза, как IgE, TNF-α и эозинофилы, не всегда приводит к длительной ремиссии заболевания.

## Новая концепция патогенеза АтД

В связи с последними данными – о ведущей роли интерлейкинов в развитии воспалительной реакции при АтД – была принята новая концепция патогенеза АтД. Так, под воздействием факторов окружающей среды (аллергенов) и при наличии наследственной предрасположенности нарушается целостность кожного барьера, происходит дифференцировка наивных Т-хелперов в Т-хелперы 2-го типа, выброс большого количества IL-4, -13 и -31. Повышение продукции интерлейкина само по себе может вызывать воспаление кожи, индуцировать нарушение кожного барьера, дифференцировки кератиноцитов, усугубляя патологическую реакцию при АтД.

Известно, что интерлейкины задействованы в развитии как острой, так и хронической стадии АтД. Кроме того, с ними ассоциируется последующая лихенизация. В частности, IL-4 участвует в дифференцировке Th2 и экспрессии IL-31. Последний влияет на возникновение зуда. Кожный зуд – основной симптом АтД. Именно с ним связано нарушение целостности кожного барьера. Поэтому было очень важно обнаружить звено иммунопатогенеза АтД, которое запускает патологические процессы. Воздействие IL-4 и IL-13 на одни и те же рецепторы обусловливает опосредованное цитокинами привлечение Т-лимфоцитов и эозинофилов, активацию прайминга тучных клеток, в последующем – выброс большого количества IgE, а также синтез тимусного стромального лимфопоэтина кератиноцитами и миграцию компетентных клеток.

Уменьшение терминальной дифференцировки кератиноцитов приводит к нарушению целостности кожного барьера, снижению содержания барьерных белков эпидермиса.

Таким образом, именно IL-4 и IL-13 опосредуют воспаление и барьерную дисфункцию при АтД.

Результаты исследований подтверждают, что уровни IL-4 и IL-13 коррелируют с активностью заболевания. При этом экспрессия цитокинов повышается как при обострении, так и при хроническом течении заболевания.

## Дупилумаб

В настоящее время дупилумаб одобрен к применению у больных среднетяжелым и тяжелым АтД от 6 лет и старше, у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА в возрасте 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонозависимой БА, получающих ПГКС, а также в качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим полипозным риносинуситом. Следует отметить, что АтД нередко предшествует началу БА и у части больных сохраняются проявления обоих заболеваний, особенно при тяжелом течении. Дупилумаб представляет полностью человеческое терапевтическое моноклональное антитело, направленное против α-субъединицы рецептора ИЛ-4 (IL-4Rα), являющейся общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-4/ИЛ-13. С  этим связано подавление сигналов цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13, поскольку сигнальный путь IL-4/IL-13/STAT6 играет решающую роль при иммунном T2-воспалении1. По механизму действия дупилумаб отличается от большинства моноклональных антител, применяемых у больных БА. Меполизумаб и реслизумаб действуют на ИЛ-5, бенрализумаб – на IL-5Rα, омализумаб – на IgE.

Данный препарат зарегистрирован во многих странах. В России для лечения атопического дерматита и бронхиальной астмы он был зарегистрирован 4 апреля 2019 г.

## Доказательства эффективности

В мире были проведены двойные слепые плацебо-контролируемые исследования применения дупилумаба с рандомизированными периодами лечения продолжительностью 16–52 нед c целью оценки эффективности и безопасности подкожного введения дупилумаба на фоне базисной терапии у взрослых, подростков и детей со среднетяжелым или тяжелым течением АтД и взрослых и подростков со среднетяжелой и тяжелой БА. У пациентов старше 6 лет с АтД на фоне применения дупилумаба отмечалось значимое снижение тяжести течения болезни по шкалам IGA и EASI (комбинированные первичные точки), снижение выраженности кожного зуда, клинически значимое устойчивое повышение качества жизни. Терапия дупилумабом у пациентов с АтД продемонстрировала долгосрочную эффективность и благоприятный профиль безопасности на протяжении 3 лет, также свидетельствующий об отсутствии необходимости лабораторного мониторинга при его применении. Дупилумаб влияет на несколько важных механизмов, ведущих к поражению кожи у пациентов с АтД, в том числе дефект кожного барьера, хронический зуд, нарушение кожного микробиома и Т2-воспаление, что продемонстрировано в клинических исследованиях и при применении в реальной клинической практике. Накопленный опыт лечения дупилумабом пациентов с АтД подтвердил свою эффективность и благоприятный профиль безопасности в снижении тяжести течения АтД, уменьшении интенсивности кожного зуда, а также в улучшении качества жизни как в педиатрической популяции у детей от 6 лет и старше и подростков 12–17 лет, так и у взрослых пациентов.

## Комбинация дупилумаба с другими препаратами

Известно, что циклоспорин введен в дерматологическую практику три десятилетия назад. Он зарегистрирован во многих европейских странах, в том числе России, для лечения пациентов с тяжелым АтД, не отвечающих на топическую терапию. Препарат является универсальным иммунодепрессантом – подавляет активацию определенных классов Т-лимфоцитов и блокирует выработку IL-225. Несмотря на доказанную эффективность, у некоторых пациентов с АтД не формируется ответа на терапию циклоспорином. Кроме того, препарат обладает широким спектром ограничений к применению, связанных с развитием нежелательных явлений. Речь, в частности, идет о пациентах с артериальной гипертензией, патологией почек, печени, нарушениями обменных процессов. Существуют также протоколы обследования пациентов, получающих циклоспорин, в отношении необходимости исключения легочных инфекций, прежде всего туберкулеза.

Появление в арсенале врачей таргетного биологического препарата дупилумаба значительно расширило возможности лечения АтД. Эффективность  длительного совместного применения дупилумаба с тГКС оценивали в рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании CHRONOS. Общая продолжительность лечения в исследовании составила 52 недели.

Всего было рандомизировано 740 взрослых пациентов с неконтролируемым среднетяжелым и тяжелым АтД из 14 стран Европы, Азиатско-Тихоокеанского региона и Северной Америки.

На момент прекращения сбора данных 623 пациента включены в 52-недельный анализ эффективности и безопасности дупилумаба.

Пациентов разделили на следующие группы: дупилумаб 300 мг один раз в неделю (данный режим дозирования не одобрен к применению), дупилумаб 300 мг каждые две недели и плацебо. Кроме того, все больные получали тГКС.

Результаты исследования продемонстрировали, что терапия дупилумабом в сочетании с тГКС хорошо переносилась и обеспечивала значительный клинический эффект.

В группе пациентов, получавших дупилумаб в разных дозах в течение 52 недель, зафиксировано стойкое улучшение симптомов по SCORAD, значимое уменьшение кожного зуда, степени тревожности и депрессии, улучшение качества жизни. Уменьшение кожного зуда отмечалось уже с четвертой недели терапии, положительная динамика сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. Во время исследования переносимость дупилумаба была хорошей, профиль безопасности, который оценивался за 52 недели, соответствовал профилю безопасности за 16-недельный период. Суммарная частота возникновения нежелательных явлений была сопоставимой в группах «дупилумаб + тГКС» и «плацебо + тГКС». При этом нежелательные явления, ставшие причиной прекращения лечения, в группе дупилумаба фиксировались реже, чем в группе плацебо.

## Одобрение дупилумаба у детей 6 месяцев и старше с атопическим дерматитом

Food and Drug Administration (FDA) одобрило [дупилумаб](https://internist.ru/publications/detail/odobrenie-dupilumaba-pri-eozinofilnom-ezofagite/?sphrase_id=379267) в качестве дополнительного препарата для поддерживающей терапии у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет с умеренным-тяжелым атопическим дерматитом, который плохо контролируется топическими препаратами.

На настоящий момент это единственный биологический препарат, одобренный у детей старше 6 месяцев для лечения атопического дерматита.

Одобрение препарата основано на результатах 16-недельного исследования 3 фазы, где дупилумаб использовался в комбинации со стандартной топической стероидной терапией.

После 16 недель на фоне комбинированной терапии у 28% пациентов наблюдалось полное очищение кожи, по сравнению с 4% пациентов на фоне терапии топической стероидной терапии (P < 0,0001).

Комбинированная терапия сопровождалась 70% улучшением тяжести заболевания, по сравнению с 20% на фоне топической стероидной терапии (P < 0,0001). Снижение интенсивности зуда наблюдалось в 49% и 2% случаев, соответственно (P < 0,0001).

По данным анализа безопасности наиболее частыми побочными эффектами являлись конъюнктивит (5% в группе дупилумаба vs. 0% в группе плацебо) и герпес-вирусная инфекция (6% vs. 5%, соответственно).

## Заключение

Понимание механизмов развития аллергического воспаления при АтД открывает новые возможности в разработке патогенетических методов лечения. Перспективным направлением в терапии АтД тяжелого и среднетяжелого течения является использование дупилумаба – антагониста IL-4Rα. Это рекомбинантное человеческое моноклональное антитело, способное связываться с субъединицей IL-4R и ингибировать передачу сигналов цитокинов IL-4 и IL-13. Блокирование эффектов цитокинов снижает воспалительный ответ и способствует улучшению симптомов заболевания. Результаты клинических исследований продемонстрировали, что использование таргетного биологического препарата способствует улучшению качества жизни пациентов с атопическим дерматитом тяжелого и среднетяжелого течения при благоприятном профиле эффективности и безопасности.

## Список литературы

## *Атопический дерматит. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов», Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России». 2020.*

## *Татьяна Фон Ройсс.*[*«Дупиксент»: новейший лекарственный препарат против экземы*](https://mosmedpreparaty.ru/news/4283)*. 2020*

## *Свечникова Е.В., Маршани З.Б., Ушакова Д.В., Ойноткинова О.Ш. Дупилумаб в практике врача: клинический случай пациента с тяжелой формой атопического дерматита. Клиническая дерматология и венерология. 2019;18(6):768‑775.*

## *Атопический дерматит //*[*Педиатрия*](https://books.google.com/books?id=HiCbrljysSUC&pg=PA34&dq=%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BF%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9+%D0%B4%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%82&hl=ru&sa=X&ved=0ahUKEwju1oGy_vvSAhUCKcAKHTrEBz0Q6AEIJjAD#v=onepage&q=%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BF%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9%20%D0%B4%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%82&f=false)*: [*[*арх.*](https://web.archive.org/web/20170330113428/https%3A/books.google.com/books?id=HiCbrljysSUC&pg=PA34&dq=%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BF%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9+%D0%B4%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%82&hl=ru&sa=X&ved=0ahUKEwju1oGy_vvSAhUCKcAKHTrEBz0Q6AEIJjAD#v=onepage&q=%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BF%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9%20%D0%B4%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%82&f=false)*30 марта 2017] / Под ред. А.А. Баранова. — ГЭОТАР-Медиа, 2009*