

СУЧАСНА ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ІМУННИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТІ

Рябова О. О., Кашута В. Є.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра фармакоterapiї

farmacoter@nuph.edu.ua

На сьогоднішній день проблема фармакоterapiї atopічного дерматиту (АтД) є досить актуальною проблемою медицини в усьому світі. В останні роки в світі захворюваність на АтД серед населення значно зростає, кількість дітей, що хворіють на АтД щорічно збільшується. Захворюваність на АтД є найвищою в дитинстві: у 85% випадків АтД виникає на першому році життя, у 95% випадків це відбувається до 5 років. Встановленим фактом є роль генетичних факторів в етіології АтД. Передбачається аутосомно-домінантний тип спадкування. Якщо обоє з батьків мають дерматоз, то ризик розвитку АтД у дитини становить 70-80%, якщо хвороба є тільки у матері або батька ризик розвитку захворювання у дитини знижується до 30-60%. Незважаючи на останні досягнення в розумінні генетики АтД, патофізіологія залишається слабо визначеною.

На сьогодні запропоновано дві основні гіпотези щодо розвитку запалення при АтД. Перша гіпотеза свідчить про первинну імунну дисфункцію, що призводить до сенсibiliзації IgE, алергічного запалення та вторинного дефекту епітеліального бар'єру. За другою гіпотезою первинним є дефект епітеліального бар'єру, що призводить до вторинного імунологічного порушення регуляції і спричиняє запалення. В основі алергічного запалення шкіри при АтД лежать Th-2-залежні механізми. При цьому Th-лімфоцити 2-го типу шляхом продукції інтерлейкінів (ІЛ) ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-13 стимулюють синтез IgE, з якими пов'язані основні прояви ранньої фази алергічних реакцій негайного типу. Подальший розвиток алергічного запалення у шкірі при АтД зумовлений проявами пізньої фази алергічної відповіді, під час якої спостерігається синтез і секреція протизапальних цитокінів – ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-5, GM-CSF, фактора некрозу пухлин- α , а також гіперпродукція простагландинів, лейкотрієнів, адгезивних молекул та еозинофільних білків. Вплив цих речовин призводить до інфільтрації шкіри нейтрофілами, еозинофілами та опасистими клітинами. Також встановлено достовірний зв'язок між ризиком розвитку АтД та геном філаггріну (FLG). Мутації в гені FLG є найбільш значущими предикторами АтД.

На сьогодні для лікування АтД помірного та важкого ступеня схвалений новий лікарський засіб – Дупілумаб (zareєстрований під назвою Дупіксент). Препарат Дупіксент є рекомбінантним людським моноклональним антитілом (IgG4), яке блокує передачу сигналів ІЛ-4 і ІЛ-13 шляхом специфічного зв'язування з ІЛ-4R α -субодиницею, загальною для рецепторних комплексів ІЛ-4 і ІЛ-13. Препарат Дупіксент блокує передачу сигналів ІЛ-4 через рецептори І типу (ІЛ-4R α / γ c) і загальну передачу сигналів ІЛ-4 і ІЛ-13 через рецептори ІІ типу (ІЛ-4R α / ІЛ-13R α). Ефективність та безпечність препарату Дупіксент в монотерапії або в поєднанні з топічними глюкокортикостероїдами (тГКС) оцінювали в трьох основних рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих дослідженнях (SOLO 1, SOLO 2 і CHRONOS) за участю 2119 пацієнтів віком від 18 років і старше із середньотяжким і тяжким перебігом АтД. У 16-тижневих дослідженнях монотерапії дупілумабом (SOLO 1 і SOLO 2) показника 0 або 1 («чиста» або «майже чиста шкіра») на 16-му тижні лікування в клінічному дослідженні SOLO 1 досягли 37,9% пацієнтів, які отримували Дупіксент в дозі 300 мг 1 раз на 2 тижні, і 37,2% пацієнтів, які отримували Дупіксент в дозі 300 мг 1 раз на тиждень, проти 10,3%

пацієнтів в групі плацебо, а в дослідженні SOLO 2 – 36,1% і 36,4% проти 8,5%, пацієнтів, відповідно. Поліпшення не менше ніж на 75% від початкового значення за індексом тяжкості і площі ураження (EASI-75) на 16-му тижні лікування в дослідженні SOLO 1 досягли 51,3% пацієнтів, які отримували Дупіксент в дозі 300 мг 1 раз на 2 тижні, і 52,5% пацієнтів, які отримували Дупіксент в дозі 300 мг 1 раз на тиждень, проти 14,7% пацієнтів в групі плацебо, а в дослідженні SOLO 2 – 44,2% і 48,1% проти 11,9%, відповідно. Не менш ніж 4-бального зменшення сверблячки за числовою шкалою оцінки вираженості сверблячки (NRS) на 16-му тижні лікування в дослідженні SOLO 1 досягли 40,8% пацієнтів, які отримували Дупіксент в дозі 300 мг 1 раз на 2 тижні, і 40,3% пацієнтів, які отримували Дупіксент в дозі 300 мг 1 раз на тиждень, проти 12,3% пацієнтів в групі плацебо, а в дослідженні SOLO 2 – 36,0% і 39,0% пацієнтів проти 9,5%, відповідно. У 52-тижневому клінічному дослідженні з одночасним застосуванням топічних ГКС (тГКС) (CHRONOS) показника 0 або 1 на 16-му тижні лікування досягли 38,7% пацієнтів, які отримували Дупіксент в дозі 300 мг 1 раз на 2 тижні + тГКС, і 39,2% пацієнтів, які отримували Дупіксент в дозі 300 мг 1 раз на тиждень + тГКС, проти 12,4% пацієнтів в групі плацебо, а на 52-му тижні – 36,0% і 40,0% проти 12,5% пацієнтів, відповідно. EASI-75 на 16-му тижні лікування досягли 68,9% пацієнтів, які отримували Дупіксент в дозі 300 мг 1 раз на 2 тижні + тГКС, і 63,9% пацієнтів, які отримували Дупіксент в дозі 300 мг 1 раз на тиждень + тГКС, проти 23,2% пацієнтів в групі плацебо + тГКС, а на 52-му тижні – 65,2% і 64,1% проти 21,6% пацієнтів, відповідно. Не менш ніж 4-бального поліпшення за шкалою тяжкості свербіння NRS до 16-го тижня лікування досягли 58,8% пацієнтів, які отримували Дупіксент в дозі 300 мг 1 раз на 2 тижні + тГКС, і 50,8% пацієнтів, які отримували препарат Дупіксент в дозі 300 мг 1 раз на тиждень + тГКС, проти 19,7% пацієнтів в групі плацебо + тГКС, а на 52-му тижні – 51,2% і 39,0% проти 12,9% пацієнтів, відповідно. Більш значний відсоток пацієнтів, які отримували препарат Дупіксент + тГКС, досягав швидкого поліпшення за шкалою тяжкості свербіння NRS в порівнянні з пацієнтами в групі плацебо + тГКС, причому частка пацієнтів, у яких спостерігалось зменшення тяжкості сверблячки за шкалою NRS, продовжувала збільшуватися протягом всього періоду лікування.

Таким чином, лікарський засіб дупілумаб, який відноситься до групи інгібіторів інтерлейкіну, є патогенетично обґрунтованим, ефективним та безпечним лікарським засобом для лікування атопічного дерматиту помірного та тяжкого ступеня, що було доведено клінічними дослідженнями.

Література

1. Atopic dermatitis clinical guideline [Electronic resource] / American Academy of Dermatology // Access mode: <https://www.aad.org/practicecenter/quality/clinical-guidelines/atopic-dermatitis>. (Date of access: 24.06.2019). – Screen title.
2. Brandt E.B., Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis // J. Clin. Cell. Immunol. – 2011. – Vol. 2, № 3. – 110 p.
3. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2) / D. Thaçi [et al.] // J. Dermatol. Sci. – 2019. Vol. 94, № 2. – P. 266-275.
4. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a critical appraisal / J. Thomson et al. // Br. J. Dermatol. – 2018. – Vol. 178, № 4. – P. 897-902.
5. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial / A. Blauvelt [et al.] // Lancet. – 2017. – Vol. 389, № 10086. – P. 2287-2303.