

Современные направления таргетной терапии атопического дерматита

А.Л. Чекаловец¹, Е.А. Шатохина, д.м.н., проф.^{1,2}, Л.С. Круглова, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Евгения Афанасьевна Шатохина, sh.77@mail.ru

Для цитирования: Чекаловец А.Л., Шатохина Е.А., Круглова Л.С. Современные направления таргетной терапии атопического дерматита. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (3): 18–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-3-18-23

Благодаря прогрессу в изучении патогенеза атопического дерматита и потенциальных терапевтических мишеней появилось множество новых лечебных препаратов, ориентированных на конкретные цитокины, их рецепторы или внутриклеточные сигнальные пути, – биологические препараты и системные синтетические ингибиторы таргетной направленности. Цель исследования – проанализировать опубликованные данные и сравнить эффективность и безопасность новых, а также зарегистрированных препаратов таргетной терапии атопического дерматита средней и тяжелой степени тяжести у взрослых пациентов. Проведены анализ опубликованных в крупных медицинских базах данных результатов рандомизированных контролируемых исследований современных таргетных препаратов, используемых в терапии атопического дерматита, и оценка данных с точки зрения достижения ответа по шкале EASI-75 и профиля безопасности препаратов. Изучены данные о зарегистрированных биологических препаратах (дупилумаб) и ингибиторов янускиназы (JAK), таких как аброцитиниб, упадацитиниб, барицитиниб, а также проходящих клинические исследования: ингибитор JAK1/3 гусацитиниб; ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 4Ra – радемикибарт, стапокибарт и манфидокимаб; ингибиторы ИЛ-13Ra – эблаксакимаб и ингибиторы OX40 и OX40L – рокатинлимаб и амлителимаб соответственно. Наблюдались значительные различия в эффективности препаратов, а также в профилях их безопасности, где биологические препараты продемонстрировали более низкий риск серьезных побочных эффектов по сравнению с ингибиторами JAK. Важными клиническими различиями препаратов являются скорость наступления эффекта и необходимость лабораторного мониторинга. Биологические препараты, несмотря на умеренно нарастающий клинический эффект, обладают профилем безопасности, позволяющим не проводить строгого регулярного мониторинга лабораторных показателей, что делает данную группу препаратов предпочтительной при наличии у пациентов сопутствующей патологии и невозможности или сложности динамического контроля, хотя прием отдельных препаратов сопровождается достаточно часто встречающимися специфическими нежелательными явлениями. Применение ингибиторов JAK является выбором для быстрого купирования симптомов атопического дерматита, особенно у пациентов с резистентностью к биологическим препаратам. Нежелательные явления имеют больший спектр, но встречаемость их невысокая. Необходимы дальнейшие исследования эффективности и безопасности длительного применения моноклональных антител и синтетических таргетных препаратов, комбинированных схем лечения, а также влияния эпизодического лечения этими препаратами пациентов с атопическим дерматитом.

Ключевые слова: атопический дерматит, таргетная терапия, моноклональные антитела, ингибиторы ИЛ-4Ra, ингибиторы ИЛ-13KRa, ингибиторы ИЛ-31Ra, ингибиторы JAK, ингибиторы OX40, ингибиторы OX40L, EASI-75

Введение

Атопический дерматит – распространенное воспалительное, иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся поражением кожи, зудом, болью и оказывающее значительное влияние на качество жизни пациентов. В структуре кожных заболеваний частота атопического дерматита составляет около 30%, распространенность среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого населения – 2–8%. Актуальность проблемы и интерес к ней подтверждаются значительным увеличением количества публикаций за последние десять лет. Благодаря прогрессу в изучении патогенеза атопического дерматита и потенциальных терапевтических мишеней появилось множество новых лечебных препаратов, ориентированных на конкретные цитокины, их рецепторы или внутриклеточные сигнальные пути – биологические препараты и системные синтетические ингибиторы таргетного действия [1, 2].

Но, несмотря на прогресс в изучении механизмов развития атопического дерматита и достижения в системной терапии (появление биологических препаратов и системных ингибиторов янус-киназ), сохраняется неудовлетворенная медицинская потребность в долгосрочном, эффективном и безопасном лечении атопического дерматита.

Цель исследования – проанализировать опубликованные данные и сравнить эффективность и безопасность новых, а также зарегистрированных препаратов таргетной терапии атопического дерматита средней и тяжелой степени тяжести у взрослых пациентов.

Материал и методы

Для проведения непрямого сравнения эффективности препаратов системной терапии атопического дерматита и частоты возникновения нежелательных явлений при их приеме был проведен систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований из следующих баз данных: PubMed, ClinicalTrials.gov, КиберЛенинка, а также опубликованных тезисов. В связи с гетерогенностью между дизайнами исследований и исследуемыми популяциями метаанализ не проводили.

В анализ были включены: исследования, где сравнивали применение таргетной терапии с плацебо или другими методами лечения атопического дерматита; исследования, в которых использовали стандартизированные методы оценки тяжести атопического дерматита, такие как индекс площади и тяжести экземы (EASI); исследования, в которых зарегистрировано уменьшение индекса площади и тяжести экземы на 75% и более (EASI-75) в рамках 16-недельного наблюдения; исследования, в которых были представлены данные о безопасности и переносимости препаратов.

Результаты

Эффективность лечения

Биологические препараты представляют собой терапевтические моноклональные антитела, полученные с помощью биомедицинской инженерии, они характеризуются относительно высокой молекулярной массой

и сложной структурой. В лечении атопического дерматита в основном применяются моноклональные антитела IgG4, являющиеся антагонистами рецепторных субъединиц [3]. Эти молекулы характеризуются высокой специфичностью в отношении одной молекулярной мишени, например интерлейкина или его рецептора. Биологические препараты не метаболизируются традиционными механизмами, что сводит к минимуму возможные лекарственные взаимодействия. Основным механизмом выведения моноклональных антител связан с их структурой и концентрацией. При высоких концентрациях биологические препараты выводятся преимущественно посредством линейного ненасыщаемого протеолитического пути, а при более низких – преобладает нелинейное насыщаемое опосредованное мишенью выведение.

В обзор включены следующие генно-инженерные биологические препараты: зарегистрированный в РФ ингибитор интерлейкина (ИЛ) 4Ra – дупилумаб, зарегистрированные в США и ЕС ингибиторы ИЛ-13 – тралокинумаб, лебрикизумаб, зарегистрированный в Японии ингибитор ИЛ-31Ra – немолизумаб, а также новые препараты, находящиеся на стадии клинических исследований: ингибиторы ИЛ-4Ra – радемикибарт, стапокибарт и манфидокимаб, ингибитор ИЛ-13Ra – эбласакимаб и ингибиторы OX40 и OX40L – рокатинлимаб и амлителимаб соответственно [2].

Среди проанализированных исследований наилучшие результаты в отношении ответа по шкале EASI-75 на 16-й неделе терапии среди ингибиторов ИЛ-4Ra наблюдались при приеме стапокибарта 300 мг – у 70% пациентов. Эффективность препаратов с аналогичным действием (радемикибарта 300 мг и манфидокимаба 300 мг) была сравнительно ниже – у 52,0 и 35,5% соответственно. Ингибиторы ИЛ-13Ra1, такие как эбласакимаб 600 мг, обладают более избирательным механизмом действия, воздействуя на рецептор ИЛ-13 и не затрагивая рецептор ИЛ-4. Исследования показали, что около 52% пациентов достигают показателя EASI-75 к 16-й неделе лечения эбласакимабом. Известно, что у пациентов с атопическим дерматитом возникает цикл «зуд – расчесывание», это приводит к ухудшению состояния кожи, связанному с усилением зуда. Точный патогенез зуда при атопическом дерматите остается до конца не изученным, но определено, что цитокины играют в этом ключевую роль. Немолизумаб был разработан специально для подавления сигнального пути ИЛ-31, поскольку известно, что ИЛ-31 является ключевым фактором в развитии зуда, а также оказывает дополнительное влияние на провоспалительные и иммуномодулирующие реакции [4]. В рамках клинических исследований ингибитор ИЛ-31Ra немолизумаб 60 мг показывает высокую эффективность в уменьшении зуда и улучшении состояния кожи у пациентов с атопическим дерматитом. Примерно 42% пациентов достигли показателя EASI-75 в клинических испытаниях к 16-й неделе терапии [5].

Ингибиторы OX40/OX40L представляют собой инновационный подход для модуляции активности Т-клеток, что является ключевым фактором в патогенезе атопи-

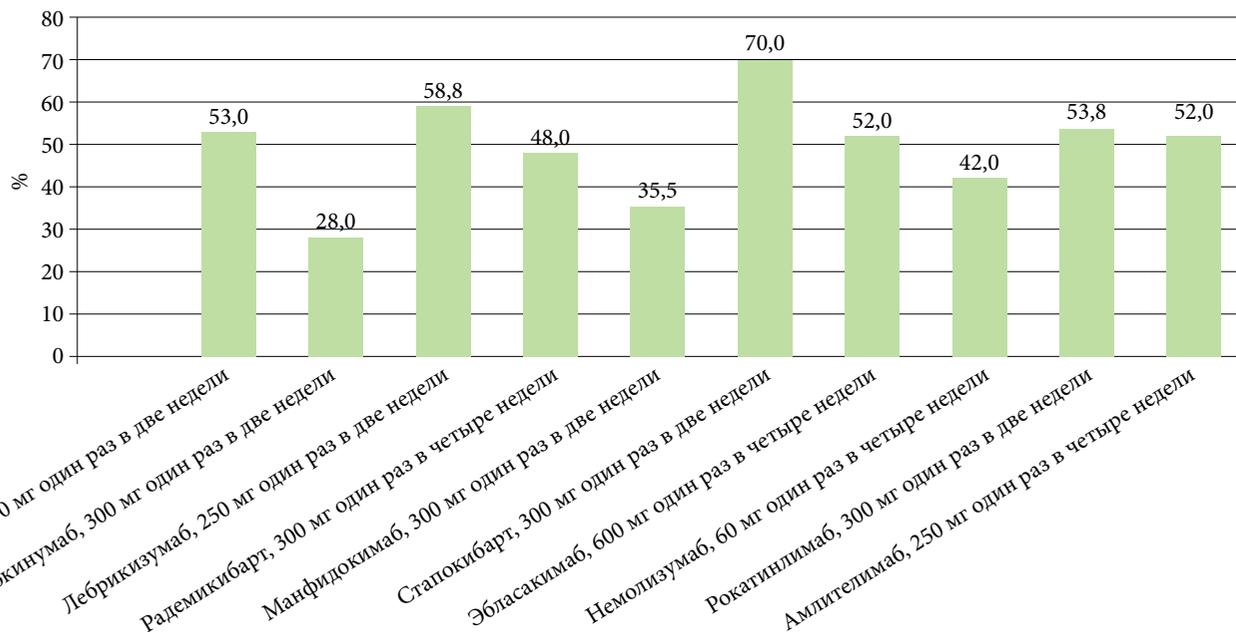


Рис. 1. Сравнительная эффективность биологических препаратов: достижение эффекта EASI-75 на 16-й неделе терапии (по [2, 5–7])

ческого дерматита и минимизирует риск генерализованной иммуносупрессии. Моноклональные антитела, нацеленные на OX40, такие как рокатинлимаб, модулируют активность эффекторных Т-клеток и Т-клеток памяти, которые способствуют тяжести и хронизации атопического дерматита. Рокатинлимаб продемонстрировал снижение активности и пролиферации Th2-клеток, подавление воспаления кожи и снижение уровня IL-22 в сыворотке. Антитела против OX40L, такие как амлителимаб, воздействуют на антигенпрезентирующие клетки, подавляя таким образом активацию цитокинами Th2, Th22 и Th17 при поражениях кожи. На модели приматов амлителимаб значительно снижал пролиферацию обычных CD4+ Т-эффекторных клеток, сохраняя при этом соотношение регуляторных и обычных Т-клеток. Клинические испытания показали, что 50–55% пациентов, получавших амлителимаб и рокатинлимаб, достигают показателя EASI-75 к 16-й неделе лечения [6, 7]. Сравнительно схожие показатели эффективности отмечены при приеме лебрикизумаба 250 мг

(59% случаев) и дупилумаба 300 мг (53% пациентов) [8, 9]. Наименьшая эффективность отмечена при терапии ингибитором ИЛ-13 тралокинумабом 300 мг – 28% пациентов достигли показателя EASI-75 к 16-й неделе [2] (рис. 1).

Ингибиторы янус-киназ (JAK) – низкомолекулярные соединения с дозозависимой относительной селективностью в отношении одной или нескольких JAK. Малые молекулы (в данном случае ингибиторы JAK) ограничивают передачу провоспалительных сигналов с последующей транскрипцией широкого спектра интерлейкинов, а именно предотвращают фосфорилирование JAK и активацию STAT-пути. [10]. В США и ЕС зарегистрированы ингибиторы JAK как системного, так и местного действия, в настоящий обзор включены препараты системного действия. На сегодняшний день для лечения атопического дерматита в РФ и других странах используются следующие ингибиторы JAK: ингибиторы JAK1 – аброцитиниб, упадацитиниб, ингибитор JAK1/2 – барицитиниб. Вторую фазу клинических испытаний проходит ингибитор JAK1-3, TYK2 и SYK – гусацитиниб. Тирозинкиназа селезенки (SYK) – это нерецепторная тирозинкиназа, регулирующая дифференцировку В-клеток и дендритных клеток, а также передачу сигналов Th17/IL-17 и подавляющая терминальную дифференцировку кератиноцитов. Двойное ингибирование JAK-SYK может расширить спектр цитокинов, на которые можно воздействовать для успешного лечения атопического дерматита.

Исследования показали, что 71% пациентов достигают показателя EASI-75 к 16-й неделе лечения упадацитинибом 30 мг и гусацитинибом 40 мг соответственно [11, 12]. Сравнительно схожие показатели эффективности отмечены при приеме аброцитиниба

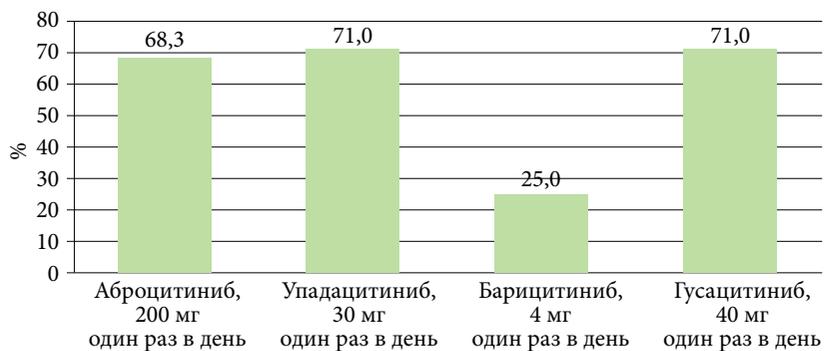


Рис. 2. Сравнительная эффективность ингибиторов янус-киназ: достижение эффекта EASI-75 на 16-й неделе терапии (по [10–14])

200 мг (68% случаев) [13]. Достижение ответа EASI-75 на 16-й неделе терапии при приеме барицитиниба 4 мг наблюдается лишь у 25% пациентов (рис. 2) [14].

Нежелательные явления

Подавляющее большинство нежелательных явлений, возникающих при применении биологической терапии, были несерьезными, легкой или средней степени тяжести и не приводили к прекращению лечения. Терапия дупилумабом 300 мг характеризуется такими побочными явлениями как назофарингит (20%), кератоконъюнктивит (15%), инфекции верхних дыхательных путей, реакции в месте введения (около 10–15%) [9]. При лечении ингибитором ИЛ-13 лебрикизумабом 250 мг у большинства пациентов не наблюдалось побочных эффектов или наблюдались лишь незначительные побочные эффекты. Наиболее часто сообщалось о таких нежелательных реакциях, как конъюнктивит (менее 10%), назофарингит (5%), головная боль (3–6%) и боль в месте инъекции (2%) [8, 15]. Сравнительно схожие результаты были получены в клинических испытаниях препарата аналогичного действия тралокинумаба 300 мг, что позволяет предположить, что селективные ингибиторы ИЛ-13 могут быть связаны с незначительным повышением риска конъюнктивита у пациентов с атопическим дерматитом, но в меньшей степени, чем при лечении дупилумабом. Терапия ингибиторами ИЛ-4/ИЛ-13 радемикибартом 300 мг, стапокибартом 300 мг и манфидокимабом 300 мг сопровождалась возникновением следующих нежелательных явлений: кератоконъюнктивит (3%), реакции в месте введения (2–10%), инфекции верхних дыхательных путей (менее 10% случаев). Побочные эффекты были выражены слабо и протекали в легкой форме [2]. Прием эбласакимаба 600 мг показал низкий уровень нежелательных явлений, включая небольшое количество случаев конъюнктивита (5–6% пациентов) и реакций в месте инъекции (5%). К распространенным побочным эффектам немозиумаба 60 мг (ингибитор ИЛ-31Ra) относятся легкие инфекции (8%), назофарингит (до 23%) и реакции в месте инъекций (около 1% случаев). Этот препарат уже одобрен в Японии для лечения зуда, связанного с атопическим дерматитом, у взрослых и детей в возрасте ≥ 13 лет, и с учетом положительных результатов международных испытаний ожидается, что в будущем он будет одобрен для применения и в других странах [16]. Большинство побочных эффектов при лечении рокатинлимабом 300 мг, амлителимабом 250 мг были легкими или умеренными, например назофарингит (10–14%), лихорадка (10%) и реакции в месте инъекции (6,7%). Эти результаты указывают на то, что ингибиторы ОХ40/ОХ40L обеспечивают эффективное долгосрочное лечение без рисков, связанных с обширной иммуносупрессией. Лихорадка и озноб были слабо или умеренно выраженными и возникали у большинства пациентов только после первой инъекции и ни один пациент не прекратил лечение из-за этих побочных эффектов (рис. 3) [2, 17, 18].

Терапия ингибиторами JAK была связана с повышенным риском нежелательных явлений в сравнении

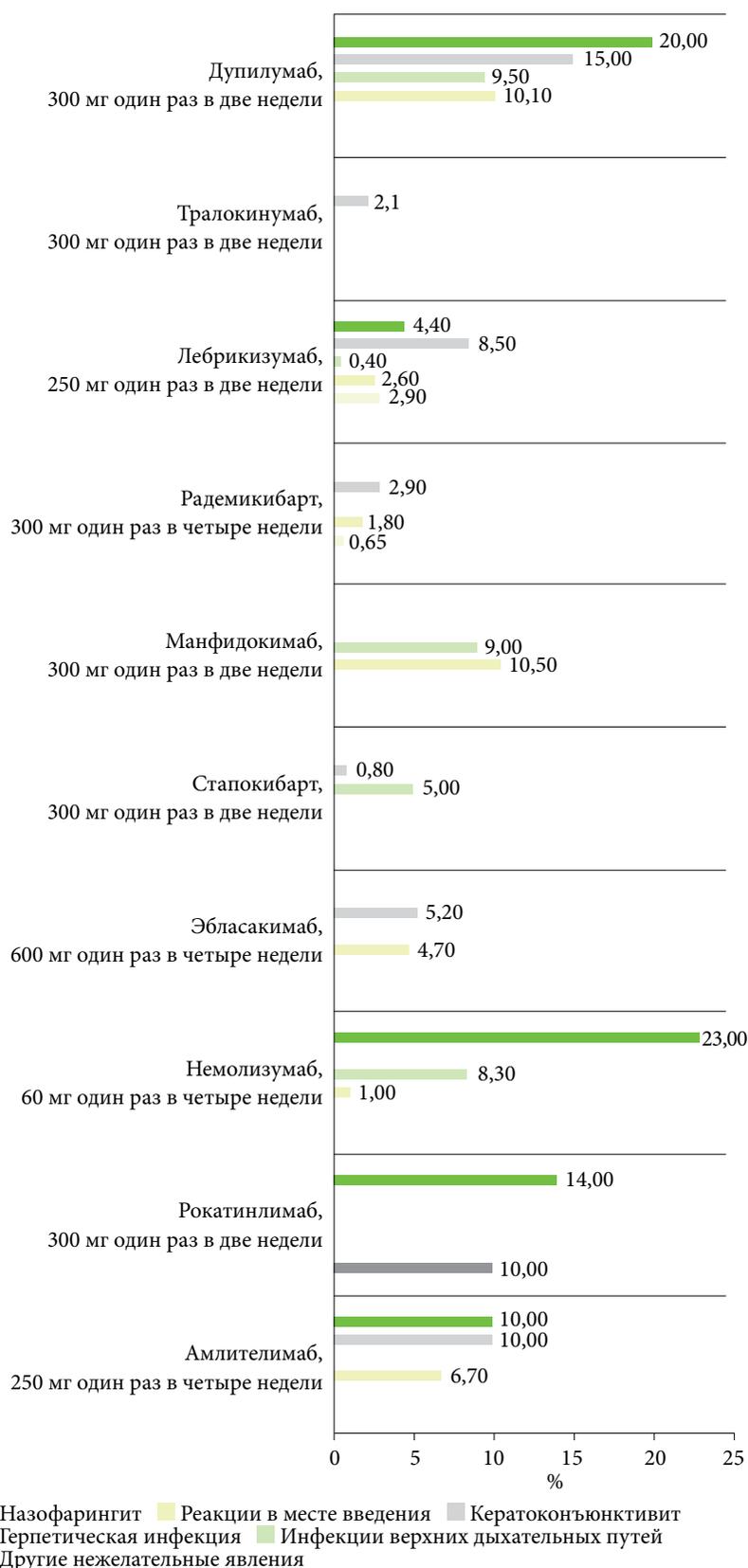


Рис. 3. Сравнительный профиль безопасности терапии моноклональными антителами: частота нежелательных явлений (по [2, 8, 5–18])

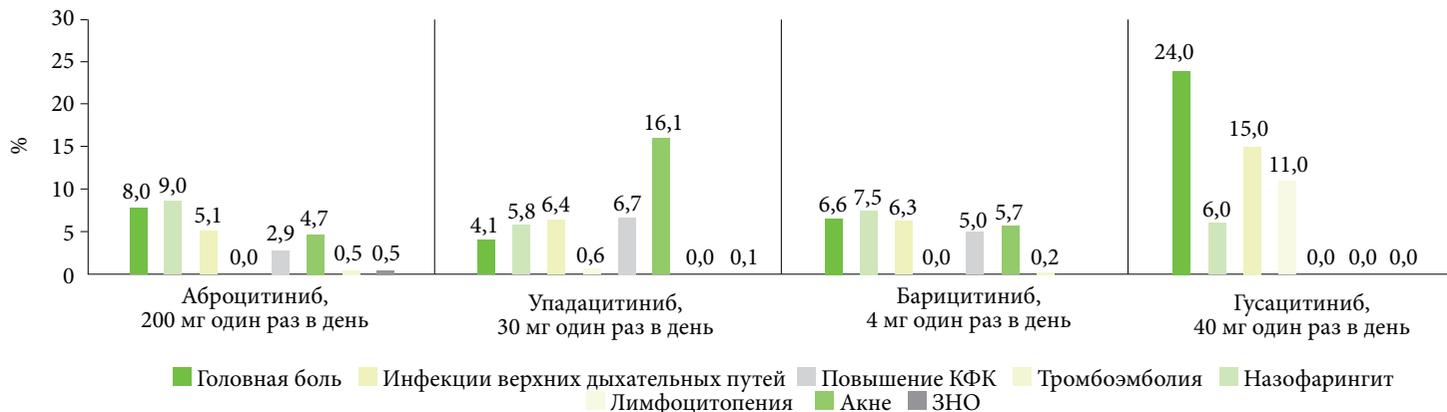


Рис. 4. Сравнительный профиль безопасности ингибиторов янус-киназ: частота нежелательных явлений (по [10–14])

с терапией моноклональными антителами. Помимо нежелательных явлений в виде кератоконъюнктивита, инфекций верхних дыхательных путей, назофарингита, герпетической инфекции, отмечаются такие побочные эффекты, как повышение креатинфосфокиназы (КФК), холестерина, лимфоцитопения. Наиболее распространенными нежелательными явлениями, сопровождающими прием упадацитиниба 30 мг, были: акне (16%), увеличение креатинфосфокиназы (6,7%), венозная тромбоэмболия и злокачественные новообразования (ЗНО) – менее 1% [11]. При приеме аброцитиниба 200 мг отмечалась головная боль, назофарингит (9%), инфекции верхних дыхательных путей (менее 10%), акне и повышение уровня КФК (от 2–5%), единичные случаи венозной тромбоэмболии и ЗНО (менее 1%) [13]. Нежелательные явления при приеме барицитиниба 4 мг были представлены головной болью (6,6%), назофарингитом (7,5%), инфекциями верхних дыхательных путей, повышением КФК и акне с частотой встречаемости до 10% [14]. Несмотря на высокую эффективность гусацитиниба 40 мг, он имеет наибольшую частоту побочных эффектов среди представленных ингибиторов JAK: головная боль (24% случаев), инфекции верхних дыхательных путей (15% случаев) встречаются чаще, чем при приеме зарегистрированных препаратов. Вероятно, это связано с меньшей селективностью препарата и его широким ингибированием тирозинкиназ (рис. 4) [12].

Заключение

Биологические препараты, несмотря на менее выраженный клинический эффект к 16-й неделе терапии, обладают в целом благоприятным профилем безопасности, без необходимости строгого регулярного мониторинга лабораторных показателей при назначении данной группы. Это позволяет судить о биологических препаратах как о предпочтительной терапии atopического дерматита при наличии сопутствующей патологии, а также при невозможности или сложности проведения динамического контроля, хотя, надо отметить, отдельные препараты этой группы имеют достаточно часто встречающиеся специфические нежелательные явления. Применение ингибиторов янус-киназ является выбором для быстрого купирования симптомов atopического дерматита, особенно у пациентов с резистентностью к биологическим препаратам. Нежелательные явления ингибиторов янус-киназ имеют больший спектр в сравнении с препаратами биологического происхождения, но встречаемость их невысокая. Необходимы дальнейшие исследования эффективности и безопасности длительного применения моноклональных антител и синтетических таргетных препаратов, комбинированных схем лечения, а также влияния эпизодического лечения рассматриваемыми в представленном исследовании препаратами пациентов с atopическим дерматитом [19].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Литература

- Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2018; 32 (5): 657–682.
- Alvarenga J.M., Bieber T., Torres T. Emerging biologic therapies for the treatment of atopic dermatitis. Drugs. 2024; 84 (11): 1379–1394.
- Мерзляк Е.М., Сырко Д.С., Мусаткина Е.А., Израильсон М.А. Использование моноклональных антител для терапии аутоиммунных заболеваний. Вестник РГМУ. 2018; 6. <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-monoklonalnyh-antitel-dlya-terapii-autoimmunnyh-zabolevaniy>.
- Furue M., Yamamura K., Kido-Nakahara M., et al. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. Allergy. 2018; 73 (1): 29–36.
- Kabashima K., Matsumura T., Komazaki H., et al. Nemolizumab plus topical agents in patients with atopic dermatitis (AD) and moderate-to-severe pruritus provide improvement in pruritus and signs of AD for up to 68 weeks: results from two phase III, long-term studies. Br. J. Dermatol. 2022; 186 (4): 642–651.

6. Weidinger S., Bieber T., Cork M.J., et al. Safety and efficacy of amlitelimab, a fully human nondepleting, noncytotoxic anti-OX40 ligand monoclonal antibody, in atopic dermatitis: results of a phase IIa randomized placebo-controlled trial. *Br. J. Dermatol.* 2023; 189 (5): 531–539.
7. Croft M., Esfandiari E., Chong C., et al. OX40 in the pathogenesis of atopic dermatitis—a new therapeutic target. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2024; 25 (3): 447–461.
8. Stein Gold L., Thaçi D., Thyssen J.P., et al. Safety of lebrikizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: an integrated analysis of eight clinical trials. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2023; 24: 595–607.
9. Круглова Л.С., Шагохина Е.А., Руднева Н.С. Эффективность и безопасность дупилумаба в комплексном лечении пациентов с тяжелым атопическим дерматитом. *Медицинский алфавит.* 2021; 9: 39–43.
10. Chovatiya R., Paller A.S. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 148 (4): 927–940.
11. Blauvelt A., Teixeira H.D., Simpson E.L., et al. Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA dermatology.* 2021; 157 (9): 1047–1055. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.3023>
12. Bissonnette R., Maari C., Forman S., et al. The oral Janus kinase/spleen tyrosine kinase inhibitor ASN002 demonstrates efficacy and improves associated systemic inflammation in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a randomized double-blind placebo-controlled study. *Br. J. Dermatol.* 2019; 181 (4): 733–742.
13. Simpson E.L., Silverberg J.L., Nosbaum A., et al. Integrated safety analysis of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from the phase II and phase III clinical trial program. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2021; 22 (5): 693–707.
14. Hoy S.M. Baricitinib: a review in moderate to severe atopic dermatitis. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2022; 23 (3): 409–420.
15. Müller S., Maintz L., & Bieber T. Treatment of atopic dermatitis: Recently approved drugs and advanced clinical development programs. *Allergy.* 2024; 79 (6): 1501–1515. <https://doi.org/10.1111/all.16009>
16. Keam S.J. Nemolizumab: first approval. *Drugs.* 2022; 82 (10): 1143–1150.
17. Nakagawa H., Iizuka H., Nemoto O., et al. Safety, tolerability and efficacy of repeated intravenous infusions of KHK4083, a fully human anti-OX40 monoclonal antibody, in Japanese patients with moderate to severe atopic dermatitis. *J. Dermatol. Sci.* 2020; 99: 82–89.
18. Saghari M., Gal P., Gilbert S., et al. OX40L inhibition suppresses KLH-driven immune responses in healthy volunteers: a randomized controlled trial demonstrating proof-of-pharmacology for KY1005. *Clin. Pharma Therapeutics.* 2022; 111: 1121–1132.
19. Kim R.W., Lam M., Abuabara K., et al. Targeted systemic therapies for adults with atopic dermatitis: selecting from biologics and JAK inhibitors. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2024; 25 (2): 179–193.

Current Directions in Targeted Therapy of the Atopic Dermatitis

A.L. Chekalovets¹, E.A. Shatokhina, PhD, Prof.^{1,2}, L.S. Kruglova, PhD, Prof.¹

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

² Medical Scientific and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University

Contact person: Evgenia A. Shatokhina, sh.77@mail.ru

Advances in researches on the pathogenesis of atopic dermatitis and potential therapeutic targets have resulted in the emergence of many new therapeutic agents targeting specific cytokines, their receptors, or intracellular signaling pathways – biological agents and systemic synthetic inhibitors for targeted therapy. Purpose – to analyze the published data and compare the efficacy and safety of new and registered preparations for targeted therapy of adult patients with moderate and severe atopic dermatitis. The authors have analyzed randomized controlled trials on current targeted drugs used in atopic dermatitis; they also have analyzed large medical databases. The obtained data were assessed in terms of achieved response of the analyzed preparations by EASI-75 scale and by their safety profile. The authors have also studied the information on registered biological preparations (Dupilumab) and Janus kinase (JAK) inhibitors such as abrocitinib, upadacitinib, baricitinib, as well as on those preparations which are undergoing clinical trials: JAK1/3 inhibitor gusacitinib; interleukin (IL) 4Ra inhibitors – rademikibart, stapokibart and manfidocimab; IL-13Ra inhibitors – eblaxakimab and OX40 and OX40L inhibitors – rocatinlimab and amlitelimab, respectively. Significant differences in their efficacy and their safety profile were noted. For example, biological drugs demonstrated lower risk of serious side effects compared to JAK inhibitors. Besides, the period of effect onset and the need for laboratory monitoring of these drugs had also important clinical difference. Despite the moderately increasing clinical effect, biological preparations have such a safety profile that allows not to conduct strict regular monitoring of laboratory parameters, which makes this group of drugs more preferable in case of concomitant pathology in patients and impossibility or complexity of dynamic control. However, some preparations have quite common specific adverse effects. JAK inhibitors are the preparations of choice for the rapid relief of symptoms of atopic dermatitis, especially in patients resistant to biological drugs. Adverse events have a wide spectrum of manifestations, but their incidence is low. Further studies are needed on the efficacy and safety of monoclonal antibodies for long-term use, on synthetic targeted drugs, on combined therapeutic regimens, as well as on the effect of episodic intake of these drugs by the patients with atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis, targeted therapy, monoclonal antibodies, IL-4Ra inhibitors, IL-13KRa inhibitors, IL-31Ra inhibitors, JAK inhibitors, OX40 inhibitors, OX40L inhibitors, EASI-75