



# Таргетная терапия пациентов с тяжелым атопическим дерматитом – первый научный прорыв за последние 26 лет

*Атопический дерматит представляет собой одно из наиболее распространенных кожных заболеваний. Для него характерно хроническое рецидивирующее течение. Клинические проявления патологии многообразны и зависят от стадии, а также возраста пациентов.*

*В связи с тем что в последние годы отмечается тенденция к увеличению числа пациентов с тяжелыми формами атопического дерматита, в рамках XII Международного форума дерматовенерологов и косметологов 14 марта 2019 г. в Москве состоялся спутниковый симпозиум компании «Санофи», посвященный вопросам терапии именно таких больных. В частности, ведущие российские специалисты в области дерматологии обсудили современные представления о патогенезе атопического дерматита, перспективы применения высокоселективной биологической терапии, затронули вопросы качества жизни пациентов с атопическим дерматитом.*



К.м.н. Д.Н. Серов

**С**импозиум открыл ведущий отделом оказания специализированной помощи Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы, к.м.н. Дмитрий Николаевич СЕРОВ. В начале выступления докладчик отметил, что за послед-

## Прорыв в науке и появление таргетной терапии для пациентов с атопическим дерматитом

ние годы распространенность атопического дерматита (АтД) увеличилась. Данная тенденция прослеживается как в детской, так и во взрослой популяции. Поэтому актуальность внедрения новых эффективных методов лечения сохраняется.

В настоящее время целью терапии является не только купирование клинических проявлений, но и достижение длительной ремиссии заболевания. При выборе тактики ведения пациентов необходимо учитывать тяжесть, распространенность и остроту воспалительного кожного процесса.

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 зарегистриро-



## Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

ван в РФ по показанию «атопический дерматит»)¹-⁴.

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.

Известно, что АтД – мультифакториальное воспалительное заболевание, в развитии которого важную роль играют такие этиологические факторы, как состояние иммунной системы, кожного барьера⁵, наследственная предрасположенность⁶ и факторы окружающей среды⁷.

Очевидно, что здоровая кожа является барьером, защищающим организм от проникновения экзогенных молекул/антигенов⁸. Важной частью кожного барьера считается роговой слой эпидермиса. Он обеспечивает механическую защиту кожи, ее не-

проницаемость для различных веществ и живых организмов, бактерицидность⁹,¹⁰. «Плотные контакты запечатывают пространство между кератиноцитами в зернистом слое, что приводит к ограничению тока ионов и, как следствие, защите кожи от воздействия различных провоспалительных факторов», – пояснил докладчик.

Гистологическая картина АтД характеризуется выраженным спонгиозом, паракератозом и изменениями соединительной ткани. Внутриэпидермальное скопление жидкости обуславливает формирование везикул. Паракератоз приводит к нарушению и повышению проницаемости кожного барьера. С АтД ассоциируются прежде всего вакуолярные изменения соединительной ткани.

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 воздейст-

вие на В-клетки, начинается выработка большого количества иммуноглобулина (Ig) Е. 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 воспаления¹¹,¹².

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 группой¹³,¹⁴.

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

¹ Akdis C.A., Akdis M., Bieber T. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 118. № 1. P. 152–169.

² Ring J., Alomar A., Bieber T. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2012. Vol. 26. № 8. P. 1045–1060.

³ Ring J., Alomar A., Bieber T. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part II // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2012. Vol. 26. № 9. P. 1176–1193.

⁴ Saeki H., Nakahara T., Tanaka A. et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2016 // J. Dermatol. 2016. Vol. 43. № 10. P. 1117–1145.

⁵ Leung D.Y., Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches // J. Allergy Clin. Immunol. 2014. Vol. 134. № 4. P. 769–179.

⁶ Hoffman S., Stemmler S. Unravelling the complex genetic background of atopic dermatitis: from genetic association results towards novel therapeutic strategies // Arch. Dermatol. Res. 2015. Vol. 307. № 8. P. 659–670.

⁷ Darsow U., Wollenberg A., Simon D. et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2010. Vol. 24. № 3. P. 317–328.

⁸ De Benedetto A., Rafaels N.M., McGirt L.Y. et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 127. № 3. P. 773–786.

⁹ Harder J., Schröder J.M., Gläser R. The skin surface as antimicrobial barrier: present concepts and future outlooks // Exp. Dermatol. 2013. Vol. 22. № 1. P. 1–5.

¹⁰ Brogden N.K., Mehalick L., Fischer C.L. et al. The emerging role of peptides and lipids as antimicrobial epidermal barriers and modulators of local inflammation // Skin. Pharmacol. Physiol. 2012. Vol. 25. № 4. P. 167–181.

¹¹ Leung D.Y., Boguniewicz M., Howell M.D. et al. New insights into atopic dermatitis // J. Clin. Invest. 2004. Vol. 113. № 5. P. 651–657.

¹² Leung D.Y. Pathogenesis of atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. Vol. 104. № 3. Pt. 2. P. S99–S108.

¹³ Heil P.M., Maurer D., Klein B. et al. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study // J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2010. Vol. 8. № 12. P. 990–998.

¹⁴ Jyengar S.R., Hoyte E.G., Loza A. et al. Immunologic effects of omalizumab in children with severe refractory atopic dermatitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial // Int. Arch. Allergy Immunol. 2013. Vol. 162. № 1. P. 89–93.

дерматовенерология



Согласно результатам постмаркетингового исследования, инфликсимаб как моноклональное антитело к TNF- $\alpha$  способствовал уменьшению концентрации последнего. В то же время эффект был кратковременным. При долгосрочном применении инфликсимаба эффективность терапии снижалась<sup>15</sup>. Поэтому инфликсимаб не зарегистрирован для лечения АтД. Аналогичные результаты получены в исследовании эффективности меполизумаба<sup>16</sup>. 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- $\alpha$  и эозинофилы, не всегда приводит к длительной ремиссии заболевания. 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 продук-

ции 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 обуславливает 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<sup>17-19</sup>. Уменьшение терминальной дифференцировки кератиноцитов приводит к нарушению целостности кожного барьера, снижению содержания барьерных белков эпидермиса<sup>10-22</sup>.

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<sup>23</sup>. При этом экспрессия цитокинов повышается как при обострении, так и при хроническом течении заболевания. Расширение представлений о патогенезе АтД стало основанием для рассмотрения в качестве новых методов лечения таргетных препаратов. Таргетная терапия воздействует на основные факторы развития и прогрессирования заболевания. Не так давно был разработан препарат дупилумаб. Это человеческое моноклональное антитело, которое специфически связывается с  $\alpha$ -субъединицей рецептора IL-4 (IL-4R $\alpha$ ) и таким образом ингибирует передачу сигналов IL-4 и IL-13. Дупилумаб блокирует эффекты цитокинов IL-4 и IL-13. Данный препарат зарегистрирован во многих странах. В России для лечения атопического дерматита и бронхиальной астмы он был зарегистрирован 4 апреля 2019 г. Эффективность дупилумаба подтверждена результатами рандомизированных плацебоконтролируемых исследований с высоким уровнем доказательности. Применение таргетного препа-

<sup>15</sup> Jacobi A., Antoni C., Manger B. et al. Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. 2005. Vol. 52. № 3. Pt. 1. P. 522–526.

<sup>16</sup> Oldhoff J.M., Darsow U., Werfel T. et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis // Allergy. 2005. Vol. 60. № 5. P. 693–696.

<sup>17</sup> Zheng T., Oh M.H., Oh S.Y. et al. Transgenic expression of interleukin-13 in the skin induces a pruritic dermatitis and skin remodeling // J. Invest. Dermatol. 2009. Vol. 129. № 3. P. 742–751.

<sup>18</sup> Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease // Nat. Rev. Drug. Discov. 2016. Vol. 15. № 1. P. 35–50.

<sup>19</sup> Chen L., Martinez O., Overbergh L. et al. Early up-regulation of Th2 cytokines and late surge of Th1 cytokines in an atopic dermatitis model // Clin. Exp. Immunol. 2004. Vol. 138. № 3. P. 375–387.

<sup>20</sup> Noda S., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases // J. Allergy Clin. Immunol. 2015. Vol. 135. № 2. P. 324–336.

<sup>21</sup> Howell M.D., Fairchild H.R., Kim B.E. et al. Th2 cytokines act on S100/A11 to downregulate keratinocyte differentiation // J. Invest. Dermatol. 2008. Vol. 128. № 9. P. 2248–2258.

<sup>22</sup> Kim B.E., Leung D.Y., Boguniewicz M., Howell M.D. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6 // Clin. Immunol. 2008. Vol. 126. № 3. P. 332–337.

<sup>23</sup> Gittler J.K., Shemer A., Suárez-Fariñas M. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2012. Vol. 130. № 6. P. 1344–1354.



## Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

Характеристика пациентов, включенных в исследования SOLO 1 и SOLO 2

Показатель (медиана)	SOLO 1			SOLO 2			Критерии включения
	Плацебо (n = 224)	Дупилумаб 300 мг один раз в две недели (n = 224)	Дупилумаб 300 мг один раз в неделю (n = 223)	Плацебо (n = 236)	Дупилумаб 300 мг один раз в две недели (n = 233)	Дупилумаб 300 мг один раз в неделю (n = 239)	
Длительность АтД, лет	28,0	26,0	26,0	26,0	24,5	24,0	≥ 3
EASI (0–72), балл	31,8	30,4	29,8	30,5	28,6	29,0	≥ 16
IGA (0–4), %	49	48	48	49	49	47	≥ 3
Выраженность зуда по ЧРШ (0–10)	7,7	7,6	7,7	7,7	7,8	7,8	≥ 3
Площадь пораженной поверхности тела, %	57,0	53,4	54,5	53,3	50,0	50,0	≥ 10
SCORAD (0–103), балл	67,0	65,1	65,9	68,9	67,8	67,4	
POEM (0–28), балл	21,0	21,0	22,0	23,0	21,0	21,0	
DTQI (0–30), балл	14,0	13,0	14,0	15,0	15,0	16,0	
HADS (0–42), балл	12,0	11,0	12,0	12,0	13,0	14,0	
8 баллов и более по HADS-A или HADS-D, %	43	45	46	49	55	57	

Примечание. ЧРШ – Числовая рейтинговая шкала, HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии, HADS-A – подшкала HADS по тревоге (Anxiety), HADS-D – подшкала HADS по депрессии (Depression).

рата способствовало уменьшению степени поражения кожи, а также выраженности зуда. Кроме того, дупилумаб как в монотерапии, так и в сочетании с тГКС позволял достичь первичной конечной точки эффективности в исследованиях фазы III.

Двойные рандомизированные плацебоконтролируемые клинические исследования SOLO 1 и SOLO 2 подтвердили эффективность дупилумаба в монотерапии у пациентов с АтД<sup>24</sup>. Целью исследований было оценить эффективность и безопасность монотерапии дупилумабом по сравнению с плацебо у взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД при недостаточном контроле заболевания или невозможности применять препараты для наружной терапии. После рандомизации пациенты были распре-

делены на три группы: плацебо, дупилумаб 300 мг один раз в неделю (данный режим дозирования не одобрен к применению) и дупилумаб 300 мг один раз в две недели. Все участники исследования должны были применять увлажняющие средства два раза в день более семи дней до рандомизации и на протяжении всего периода наблюдения.

Продолжительность лечения составила 16 недель.

У пациентов, включенных в исследование, бремя заболевания на исходном уровне было высоким (выраженность зуда, распространенность воспалительного процесса, нарушение качества жизни) (таблица).

Оценку степени тяжести АтД проводили по различным шкалам, включая SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis).

В качестве первичной конечной точки была выбрана доля больных, у которых удалось достичь нуля или одного балла (полное или почти полное очищение кожи) по IGA (Investigator Global Assessment) и снижения показателя на два балла и более относительно исходного уровня к 16-й неделе, а также уменьшения тяжести атопического дерматита по EASI (Eczema Area and Severity Index).

Через 16 недель при использовании обоих режимов дозирования дупилумаба достигнуты равнозначные конечные точки – IGA 0, 1 и EASI 75.

Применение дупилумаба сопровождалось достоверным уменьшением зуда, тревожности и депрессии, улучшением качества жизни. Необходимо отметить, что значи-

дерматовенерология

<sup>24</sup> Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E. et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 24. P. 2335–2348.



## XII Международный форум дерматовенерологов и косметологов

мое снижение зуда отмечалось уже через две недели лечения. Такая терапия характеризовалась благоприятным профилем безопасности. Общая частота возникновения нежелательных явлений в группах дупилумаба и плацебо была сопоставимой.



Профессор, д.м.н.  
А.Н. Львов

**П**родолжил тему применения методов биологической терапии в лечении больных АтД руководитель отдела клинической дерматовенерологии и косметологии Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы, д.м.н., профессор Андрей Николаевич ЛЬВОВ. Прежде всего он подчеркнул значимость появления таргетной терапии, воздействующей на интерлейкины. По мнению А.Н. Львова, это способствует открытию широких перспектив в лечении больных АтД с выраженным зудом и воспалительной реакцией.

На сегодняшний день ведущие российские и зарубежные эксперты пересматривают подходы к терапии данного заболевания. Самым действенным методом разработки общего руководства для клинической практики является поиск консенсуса в мульт-

В заключение Д.Н. Серов отметил, что дупилумаб – первый биологический препарат для таргетного лечения АтД. Он может применяться для терапии атопического дерматита среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых пациентов при недостаточном

ответе на терапию топическими препаратами или в случае, когда топические препараты не могут быть назначены. Препарат зарегистрирован в России в апреле 2019 г., следовательно, в скором времени он будет доступен для пациентов.

### Биологическая терапия при атопическом дерматите с позиции консенсусных рекомендаций

тидисциплинарной команде экспертов, среди которых не только дерматологи, но и педиатры, аллергологи-иммунологи, врачи общей практики, пульмонологи. «В процессе достижения консенсуса появляются практические рекомендации, направленные на улучшение состояния пациентов», – прокомментировал выступающий.

Согласно опубликованным руководствам, при ведении пациентов с АтД должен применяться ступенчатый подход, который предполагает учет тяжести заболевания.

Согласно зарубежным рекомендациям, одним из возможных препаратов биологической терапии АтД признан дупилумаб. Дупилумаб зарегистрирован в США, Евросоюзе и Японии для лечения взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД, у которых не удается достичь контроля над заболеванием с помощью топических препаратов или использование таких препаратов не рекомендуется.

В связи с появлением новых методов терапии возникает ряд вопросов: как, когда и по какой схеме переводить пациентов с терапии традиционными препаратами, такими как циклоспорин, на биологическую терапию? Можно ли сразу начинать терапию дупилумабом?

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<sup>4</sup>. Препарат является универсальным иммунодепрессантом – подавляет активацию определенных классов Т-лимфоцитов и блокирует выработку IL-2<sup>25</sup>. 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<sup>26</sup>.

Появление в арсенале врачей таргетного биологического препарата дупилумаба значительно расширило возможности лечения АтД. В подтверждение докладчик представил данные о применении дупилумаба в составе комбинированной терапии пациентов с АтД. Эффективность длительного сов-

<sup>25</sup> Amor K.T., Ryan C., Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part I // J. Am. Acad. Dermatol. 2010. Vol. 63. № 6. P. 925–946.

<sup>26</sup> Sidbury R., Davis D.M., Cohen D.E. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents // J. Am. Acad. Dermatol. 2014. Vol. 71. № 2. P. 327–349.



## Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

местного применения дупилумаба с тГКС оценивали в рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании CHRONOS. Общая продолжительность лечения в исследовании составила 52 недели<sup>27</sup>.

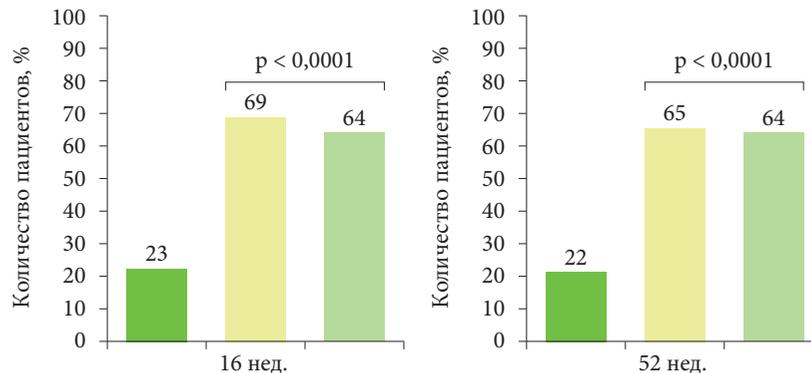
Всего было рандомизировано 740 взрослых пациентов с неконтролируемым среднетяжелым и тяжелым АТД из 14 стран Европы, Азиатско-Тихоокеанского региона и Северной Америки.

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. Кроме того, применение дупилумаба ассоциировалось с более частым достижением EASI 75 к 16-й и 52-й неделе (рисунок).

В группе пациентов, получавших дупилумаб в разных дозах в течение 52 недель, зафиксировано

- Плацебо + тГКС
- Дупилумаб 300 мг один раз в две недели + тГКС
- Дупилумаб 300 мг один раз в неделю + тГКС



Частота достижения EASI 75 на фоне терапии дупилумабом

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

составимой в группах «дупилумаб + тГКС» и «плацебо + тГКС». При этом нежелательные явления, ставшие причиной прекращения лечения, в группе дупилумаба фиксировались реже, чем в группе плацебо.

Подводя итог, профессор А.Н. Львов подчеркнул высокую достоверность полученных в ходе клинических исследований данных и выразил мнение о необходимости подтверждения данных об эффективности и безопасности дупилумаба у больных АТД на базе российских научных центров.

### Как таргетная терапия может повлиять на качество жизни пациентов с атопическим дерматитом и другими аллергическими заболеваниями

По словам заведующей первым дерматовенерологическим отделением Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы, к.м.н. Ксении Юрьевны ФЕДОТОВОЙ, атопический дерматит – хроническое воспалительное заболевание

кожи. К основным признакам заболевания относятся выраженная сухость кожи (ксероз), диффузные эритематозные очаги на коже туловища и лица, папуло-везикулезные элементы с мокнутием, лихенизированные и экскориированные бляшки.

Интенсивный кожный зуд – один из главных симптомов



К.м.н. К.Ю. Федотова

<sup>27</sup> Blauvelt A., de Bruin-Weller M., Gooderham M. et al. 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 // Lancet. 2017. Vol. 389. № 10086. P. 2287–2303.



АтД, на который жалуются пациенты.

Локализация поражений может быть как генерализованной (складки кожи, сгибательных поверхностей, запястья, лодыжки, веки), так и ограниченной (голова, шея). Чем больше площадь поражения кожи, тем тяжелее заболевание<sup>28</sup>.

Симптомы АтД, в частности интенсивный зуд, нарушают повседневную активность больных, сон, снижают их социальное функционирование и работоспособность. Как следствие, ухудшается их психическое здоровье. В то же время у пациентов с АтД нередко развиваются осложнения (бактериальные, вирусные и грибковые инфекции кожи), сопутствующие заболевания, опосредованные воспалением 2-го типа (type 2 inflammation) (бронхиальная астма, аллергический ринит, хронический риносинусит с назальным полипозом)<sup>29,30</sup>. Было проведено наблюдательное исследование пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД, которые получали не только топическую, но и системную терапию. У больных оценивали выраженность, частоту и длительность кожного зуда<sup>31</sup>. Установлено, что 85,8% пациентов ежедневно испытывали зуд, при этом 46,3% – выраженный. У 29,7% пациентов с АтД ощущение зуда присутствовало в течение всего дня. Более 46,0% больных отмечали, что кожный зуд существенно влиял

Перспективным направлением в терапии АтД тяжелого и среднетяжелого течения является использование дупилумаба – антагониста IL-4Ra. 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

на сон, досуг и отдых, социальную жизнь, выполнение работы по дому, текущих дел вне дома, учебу. В течение пяти – семи дней в неделю на сухость и огрубление кожи жаловались 91,1% больных, шелушение – 77,6%, образование трещин – 66,6%, кровоточивость – 51,1%, мокнутие – 34,2% пациентов.

Известно, что сильные расчесы вследствие зуда часто приводят к образованию эрозий, экссудации и кровоточивости<sup>32</sup>. В результате барьерная функция кожи нарушается, риск проникновения различных раздражителей, аллергенов повышается. Таким образом, расчесывание кожи приводит к усилению воспаления и еще более сильному зуду<sup>33</sup>.

Согласно результатам масштабного Американского исследования состояния здоровья

и благополучия (National Health and Wellness Survey), в котором приняли участие 71 182 пациента с АтД, частота нарушения сна достигала 31,2%<sup>34</sup>. Повышенная утомляемость у пациентов с АтД была связана с трудностями при самообслуживании<sup>35</sup>. Усталость, сонливость и бессонница обусловлены плохим общим состоянием здоровья<sup>36</sup>. Пациенты со среднетяжелым и тяжелым АтД значительно чаще страдали от зуда и нарушения сна, чем больные с легкой формой заболевания.

Дополнительным фактором риска тяжелого течения АтД являются бактериальные инфекции. Так, у пациентов с АтД в 73–100% случаев наблюдалась колонизация кожи золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*) с плотностью до 10<sup>7</sup> КОЕ/см<sup>2</sup> в отсутствие клинических про-

<sup>28</sup> Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis // Lancet. 2016. Vol. 387. № 10023. P. 1109–1122.

<sup>29</sup> Zuberbier T., Orlov S.J., Paller A.S. et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 118. № 1. P. 226–232.

<sup>30</sup> Strom M.A., Fishbein A.B., Paller A.S., Silverberg J.I. Association between atopic dermatitis and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children and adults // Br. J. Dermatol. 2016. Vol. 175. № 5. P. 920–929.

<sup>31</sup> Simpson E.L., Bieber T., Eckert L. et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults // J. Am. Acad. Dermatol. 2016. Vol. 74. № 3. P. 491–498.

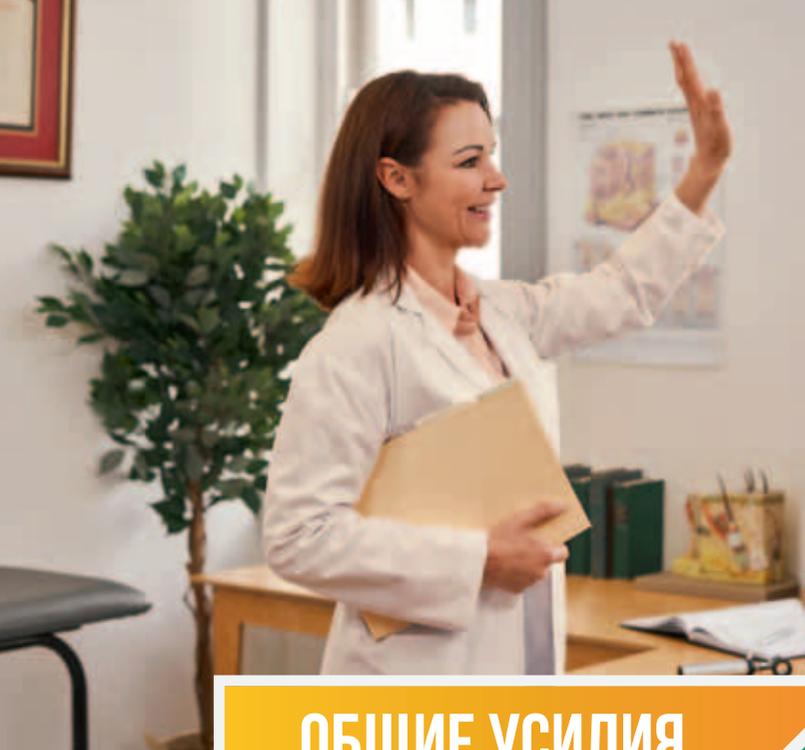
<sup>32</sup> Hachisuka J., Takeuchi S., Kido M. et al. Severity of disease, rather than xerosis, correlates with pruritus in patients with atopic dermatitis // Int. J. Dermatol. 2009. Vol. 48. № 4. P. 374–378.

<sup>33</sup> Yosipovitch G., Papoiu A.D. What causes itch in atopic dermatitis? // Curr. Allergy Asthma Rep. 2008. Vol. 8. № 4. P. 306–311.

<sup>34</sup> Eckert L., Gupta S., Amand C. et al. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life and productivity in adults in the United States: an analysis using the National Health and Wellness Survey // J. Am. Acad. Dermatol. 2017. Vol. 77. № 2. P. 274–279.

<sup>35</sup> Yu S.H., Attarian H., Zee P., Silverberg J.I. Burden of Sleep and Fatigue in US Adults With Atopic Dermatitis // Dermatitis. 2016. Vol. 27. № 2. P. 50–58.

<sup>36</sup> Silverberg J.I., Garg N.K., Paller A.S. et al. Sleep disturbances in adults with eczema are associated with impaired overall health: a US population-based study // J. Invest. Dermatol. 2015. Vol. 135. № 1. P. 56–66.



**ОБЩИЕ УСИЛИЯ**



Реклама

**ОБЩИЙ УСПЕХ**

## **ДУПИКСЕНТ – ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ ТАРГЕТНЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ТЕРАПИИ НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО И ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ**

- **Подавляет действие одновременно двух ключевых цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13 – медиаторов воспаления, лежащего в основе atopического дерматита<sup>2</sup>**
- **Способствует уменьшению зуда, стойкому очищению кожи и длительному контролю над заболеванием<sup>\*\*3-4</sup>**
- **Благоприятный профиль безопасности: частота **нежелательных явлений сопоставима с плацебо<sup>4-5</sup>****

\*Первый и единственный препарат, зарегистрированный к медицинскому применению на территории РФ. Под неконтролируемым atopическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения подразумевается недостаточный ответ на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению<sup>1</sup>.

\*\*39% пациентов в группе дупилумаба достигли чистой или почти чистой кожи уже через 16 недель терапии, по сравнению с 12% пациентов в контрольной группе (P<0.0001). Через 52 недели терапии 51% и 13% пациентов в группе дупилумаба и в контрольной группе соответственно (P<0.0001) отметили снижение пиковой интенсивности кожного зуда на 4 балла и более при оценке по 11-балльной нумерологической шкале<sup>4</sup>.

### Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб), регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019. 2. Gandhi NA, et al. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(1):35-50.  
3. Simpson EL et al. N Engl J Med, 2016; 375(24): 2335–2348, 4. Blauvelt A et al. Lancet, 2017; 389: 2287–2303, 5. Han Y, Chen Y et al, J Allergy Clin Immunol, 2017 Sep;140(3):888-891.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб), Регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупилумаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субъединице рецептора интерлейкина-4. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: atopический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых пациентов при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению, препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами; в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормональнозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 18 лет у пациентов с atopическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения и детский возраст до 12 лет у пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью применения. С осторожностью: при беременности (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). Способ применения и дозы: Препарат Дупиксент® вводится подкожно. Atopический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов состоит из начальной дозы 600 мг и введения далее 300 мг каждые две недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее – по 200 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг каждые 2 недели. Для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым atopическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент® начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с atopическим дерматитом, были конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, блефарит, зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были эритема, отек и зуд в месте инъекции.



явлений инфекции<sup>37, 38</sup>. Помимо стафилококковой инфекции нередко отмечалось присоединение стрептококковой инфекции<sup>39</sup>. Доказано, что золотистый стафилококк усугубляет или способствует поддержанию воспалительного процесса<sup>40</sup>.

Известно, что периоды обострения АтД сменяются периодами ремиссии. Однако даже при ремиссии заболевания большинство пациентов испытывают беспокойство по поводу развития следующего обострения. Анализ данных наблюдательного исследования продемонстрировал, что у 1371 пациента с АтД средней степени тяжести обострение фиксировалось в течение 113 дней в году, у 631 пациента с тяжелым АтД – 192 дней<sup>41</sup>.

О тревоге или депрессии сообщили 43% взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД. При этом тяжесть симптомов тревоги и депрессии коррелировала со степенью тяжести заболевания<sup>31</sup>.

Взрослые пациенты с АтД часто страдают такими сопутствующими заболеваниями, как аллергический ринит, бронхиальная астма, аллергический конъюнктивит. По некоторым данным, 63–76% больных АтД независимо от степени тяжести страдают как минимум еще одним сопутствующим аллергическим заболеванием<sup>42, 43</sup>.

В США проведено одномоментное наблюдательное исследование, в котором участвовали 202 врача

и 1064 пациента со среднетяжелым и тяжелым АтД<sup>44</sup>. Для оценки эффективности терапии у пациентов с АтД применяли EASI, POEM (Patient-Oriented Eczema Measure). Оценку качества жизни проводили с помощью дерматологического индекса качества жизни DLQI (Dermatology Life Quality Index) и опросника производительности труда и снижения активности WPAI:SHP (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for Specific Health Problems). Критериями неудовлетворительного контроля заболевания выступили сохраняющиеся обострения, прогрессирование заболевания, неудовлетворенность врачей результатами лечения. По оценкам врачей, неудовлетворительный контроль заболевания наблюдался у 58,7% больных со среднетяжелым

и тяжелым АтД. Таковой в большинстве случаев сохранялся и на фоне терапии системными ГКС.

В то же время результаты исследований SOLO 1 и 2, CHRONOS свидетельствуют, что препарат дупилумаб способствовал улучшению состояния взрослых пациентов с АтД на протяжении всего периода лечения. В группе дупилумаба в отличие от группы плацебо отмечены лучшие результаты в отношении показателей POEM и DLQI<sup>24, 27</sup>.

Таким образом, появление таргетного биологического препарата дупилумаба, способного прицельно воздействовать на ключевые звенья патогенеза атопического дерматита, может снизить бремя этого тяжелого заболевания, добиться длительной ремиссии и повысить качество жизни пациентов.

### Заключение

**П**онимание 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. ●

<sup>37</sup> Park H.Y., Kim C.R., Huh I.S. et al. Staphylococcus aureus colonization in acute and chronic skin lesions of patients with atopic dermatitis // Ann. Dermatol. 2013. Vol. 25. № 4. P. 410–416.

<sup>38</sup> Gong J.Q., Lin L., Lin T. et al. Skin colonization by Staphylococcus aureus in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial // Br. J. Dermatol. 2006. Vol. 155. № 4. P. 680–687.

<sup>39</sup> Petry V., Bessa G.R., Poziomczyck C.S. et al. Bacterial skin colonization and infections in patients with atopic dermatitis // An. Bras. Dermatol. 2012. Vol. 87. № 5. P. 729–734.

<sup>40</sup> Boguniewicz M., Leung D.Y. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation // Immunol. Rev. 2011. Vol. 242. № 1. P. 233–246.

<sup>41</sup> Zuberbier T., Orlov S.J., Paller A.S. et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 118. № 1. P. 226–232.

<sup>42</sup> Zeppa L., Bellini V., Lisi P. Atopic dermatitis in adults // Dermatit. 2011. Vol. 22. № 1. P. 40–46.

<sup>43</sup> Langenbruch A., Radtke M., Franzke N. et al. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2014. Vol. 28. № 6. P. 719–726.

<sup>44</sup> Wei W., Anderson P., Gadkari A. et al. Extent and consequences of inadequate disease control among adults with a history of moderate to severe atopic dermatitis // J. Dermatol. 2018. Vol. 45. № 2. P. 150–157.