

Селективное ингибирование JAK1 в лечении atopического дерматита: особенности назначения и опыт применения упадацитиниба

Л. С. Круглова¹, А. В. Миченко^{1,2}, А. Н. Львов^{1,2}, А. А. Хотко³

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

²Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва

³ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

РЕЗЮМЕ

Терапия среднетяжелого и тяжелого atopического дерматита (АтД) сопряжена с рядом сложностей ввиду склонности заболевания к хроническому рецидивирующему течению, тенденции к развитию в детском и молодом возрасте. Однако арсенал методов системной терапии АтД пополнился новым селективным ингибитором JAK1, подавляющим опосредованное цитокинами воспаление в коже.

Цель. Оценить эффективность, противозудную активность, влияние на качество жизни, уровень тревоги и депрессии и безопасность лечения среднетяжелого и тяжелого АтД упадацитинибом у взрослых пациентов.

Материал и методы. Критериями включения в исследование служили наличие среднетяжелого и тяжелого АтД, возраст старше 18 лет, подписанное информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании. Оценку эффективности производили на основании показателей клинических индексов. Все пациенты получали упадацитиниб (РАНВЭК) 15 мг раз в сутки независимо от приема пищи, топические кортикостероиды (при необходимости) и эмолиенты.

Результаты. Число пациентов с индексом IGA 0 или 1 составило 50%. Динамика максимальной интенсивности кожного зуда по NRS в течение 16 недель терапии составила 56,4%. Доля пациентов с улучшением оценки максимальной выраженности зуда по ЧРШ ≥ 3 баллов на 16-й неделе относительно исходного уровня составила 77,8%. Динамика индекса EASI составила 65,3%, а число пациентов, достигших ответа EASI-50 на 16-й неделе – 83,3%. EASI-75 – 61,1%. Динамика общего индекса SCORAD от исходного значения в течение 16 недель была 76,9%. Индекс ДИЖ снизился на 68,9%. Количество пациентов с HADS менее 7 баллов по шкале тревоги и депрессии составило 88,9%.

Выводы. Таким образом, упадацитиниб демонстрирует высокую эффективность в отношении влияния на высыпания и зуд, благоприятно влияет на качество жизни и психосоматические характеристики пациентов и отличается благоприятным профилем безопасности при лечении среднетяжелого и тяжелого АтД у взрослых.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: atopический дерматит, упадацитиниб, селективный ингибитор JAK1.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Selective inhibition of JAK1 in treatment of atopical dermatitis: Prescription features and experience with upadacitinib

L. S. Kruglova¹, A. V. Michenko^{1,2}, A. N. Lvov^{1,2}, A. A. Hotko³

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

²Medical Scientific and Educational Centre at Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

³Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Krasnodar, Russia

SUMMARY

Therapy of moderate-to-severe atopical dermatitis (AD) is associated with a number of difficulties due to the propensity of the disease to a chronic relapsing course, the tendency to develop in childhood and young age. However, a new selective JAK1 inhibitor, which suppresses cytokine-induced inflammation in the skin, has been added to the arsenal of AD systemic therapy.

Objective. To evaluate the efficacy, antipruritic activity, impact on quality of life, levels of anxiety and depression, and safety of upadacitinib treatment of moderate-to-severe AD in adult patients.

Material and methods. The inclusion criteria were the presence of moderate-to-severe AD, age over 18 years, signed informed consent of the patient to participate in the study. Efficacy was assessed based on clinical indices. All patients received upadacitinib (RANVEK) 15 mg once daily with or without food, topical corticosteroids (if needed), and emollients.

Results. The number of patients with an IGA score of 0 or 1 was 50%. The dynamics of the maximum intensity of pruritus according to NRS during 16 weeks of therapy was 56.4%. The proportion of patients with an improvement in the assessment of the maximum severity of itching according to NRS ≥ 3 points at week 16 relative to the baseline was 77.8%. The dynamics of the EASI index in percent was 65.3%, and the number of patients who achieved an EASI-50 response at week 16 was 83.3%. EASI-75 was 61.1%. The dynamics of the overall SCORAD index as a percentage of the initial value for 16 weeks was 76.9%. The DLQI decreased by 68.9%. The number of patients with HADS less than 7 points on a scale of both anxiety and depression was 88.9%.

Conclusions. Thus, upadacitinib demonstrates high efficacy in terms of the effect on rashes and pruritus, favorably affects the quality of life and psychosomatic characteristics of patients, and has a favorable safety profile in the treatment of moderate and severe AD in adults.

KEY WORDS: atopical dermatitis, upadacitinib, selective JAK1 inhibitor.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Анализ литературных данных об эффективности и безопасности упадацитиниба

Атопический дерматит (АтД) – часто встречающееся хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, характеризующееся хроническим интенсивным зудом, сухостью и значительным снижением качества

жизни как самого пациента, так и его родственников. Распространенность АтД среди взрослых составляет 2,1–16,0%, до 20,0% детей страдают этим заболеванием кожи, в структуре общей заболеваемости болезнями кожи и подкожной жировой клетчатки на долю atopического дерматита приходится 6,4–13,4% случаев [1–5].

В настоящее время патогенез атопического дерматита рассматривается в контексте подтвержденной роли мутации в гене филагтрина – структурного белка кератиноцитов, играющего ведущую роль в обеспечении барьерной функции эпидермиса: формирование корнифицированного эпителия и компонентов, способствующих гидратации, таких как молочная, пирролидонкарбоксильная и урокаиновая кислоты, а также мочевины («натуральный увлажняющий фактор») [6]. Дефект в гене филагтрина приводит к снижению защитных и барьерных свойств эпидермиса, повышению проницаемости для внешних агрессивных, раздражающих и аллергенных факторов, формированию выраженной сухости кожи ввиду чрезмерного испарения влаги и вторичному воспалению в ответ на воздействие внешних факторов. В свою очередь, в развитие воспалительной реакции в коже при АтД основной вклад вносит активация Т-хелперов второго типа и секреция соответствующих цитокинов (включая, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-31).

Основу терапии пациентов с АтД составляет базовый уход за сухой и атопичной кожей, направленный на восполнение компонентов защитной гидролипидной мантии эпидермиса, содержание которых в эпидермисе пациентов с АтД снижено по причине генетически обусловленного нарушения синтеза структурного белка филагтрина [6]. При недостаточном эффекте базового ухода и появлении высыпаний применяют наружную терапию глюкокортикостероидными препаратами либо ингибиторами кальциневрина. В случае среднетяжелого течения атопического дерматита наружное лечение дополняют системными препаратами (глюкокортикостероидные средства, циклоспорин, дупилумаб) и (или) фототерапией [7, 8]. В то же время потребность в поиске новых эффективных и доступных методов лечения среднетяжелых и тяжелых форм сохраняется в силу «склонности» атопического дерматита к хроническому рецидивирующему течению.

Одним из актуальных направлений разработки и внедрения новых методов лечения атопического дерматита является селективное ингибирование янус-киназы. Янус-киназы представляют собой группу внутриклеточных ферментов, включающую JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназу 2 (TYK2), которые являются ключевыми компонентами сигнального пути JAK-STAT, передающего сигнал от цитокиновых рецепторов (в том числе секретируемых Th2, например ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-31) и приводящего к активации процессов транскрипции. На клеточном уровне активация сигнального пути JAK индуцирует миграцию, дифференциацию, пролиферацию клеток и апоптоз. Следовательно, терапевтическое подавление белков JAK-STAT с помощью низкомолекулярных ингибиторов препятствует функционированию иммунных клеток, подавляя эффекты цитокинов и влияя на функцию иммунных клеток, например, миграцию [9]. Таким образом, ингибиторы JAK оказывают иммуномодулирующее и антипролиферативное действие [10].

Помимо процессов обеспечивающих поддержание гомеостаза, янус-киназы играют ключевую роль в патогенезе ряда иммуноопосредованных заболеваний, включая АтД, ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, воспалительные заболевания кишечника, очаговую алопецию, витилиго и других. Поэтому сигнальный путь JAK (JAK-STAT) был признан перспективной мишенью для терапевтического воздействия и созданные ингибиторы

янус-киназы в настоящее время уже применяются по разным показаниям, в том числе в ревматологии и в дерматологии.

Так, первое поколение JAK-ингибиторов составили тофацитиниб, руколитиниб, барицитиниб и олацитиниб, все они одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) для применения у людей, за исключением олацитиниба [11], который одобрен для применения в ветеринарии для лечения АтД у собак [12]. Препараты второго поколения отличаются большим сродством к определенным изоформам JAK – аброцитиниб и упацитиниб обычно называют «селективными ингибиторами JAK1», поскольку они обладают большей селективностью в отношении JAK1 по сравнению с другими изоформами. Например, селективность упацитиниба в отношении JAK1 в 50–70 раз выше, чем в отношении JAK2, и более чем в 100 раз выше, чем в отношении JAK3.

Первым ингибитором янус-киназы, показавшим высокую эффективность при АтД и впоследствии одобренным FDA для лечения АтД, стал упацитиниб, селективно и обратимо ингибирующий янус-киназу первого типа.

Поскольку АтД чаще встречается в детском и молодом возрасте, важно подчеркнуть, что эффективность и безопасность применения упацитиниба была подтверждена в крупных исследованиях с участием не только взрослых, но и подростков в возрасте 12 лет и старше [13]. Так, в двух репликативных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы Measure Up 1 и Measure Up 2 принимали участие подростки 12–17 лет и взрослые 18–75 лет с АтД от умеренной до тяжелой степени. Критериями включения служили поражение $\geq 10\%$ кожного покрова, оценка индекса площади и тяжести экземы (EASI) ≥ 16 баллов, ≥ 3 баллов по валидированной глобальной оценке исследователем атопического дерматита [vIGA-AD] и ≥ 4 баллов по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) максимальной интенсивности зуда. Пациентов рандомизировали (1:1:1) для приема упацитиниба в дозе 15, 30 мг или плацебо раз в день в течение 16 недель и стратифицировали по исходной степени тяжести заболевания, географическому региону и возрасту. В Measure Up 1 приняли участие 847 пациентов из 151 клинического центра в 24 странах Европы, Северной и Южной Америки, Океании и Азиатско-Тихоокеанского региона; в исследование Measure Up 2 были включены 836 пациентов из 154 клинических центров в 23 странах Европы, Северной Америки, Океании и Азиатско-Тихоокеанского региона. Спектр зарегистрированных нежелательных явлений на фоне терапии упацитинибом в разных дозах представлен в *таблице 1*.

В результате исследования было показано, что монотерапия упацитинибом может быть эффективным вариантом лечения и имеет положительное соотношение пользы и риска у подростков и взрослых с АтД средней и тяжелой степени тяжести.

Отмечается зависимость клинического эффекта от дозы получаемого упацитиниба. Так, проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы в параллельных группах с ранжированием доз, в которое включили 167 пациентов с АтД средней и тяжелой степени, получавших

Таблица 1

Спектр и частота развития нежелательных явлений на фоне терапии упадацитинибом у подростков и взрослых [13]

Нежелательное явление	Measure Up 1, n = 847			Measure Up 2, n = 836		
	Упадацитиниб, 15 мг/сут. %	Упадацитиниб, 30 мг/сут. %	Плацебо, %	Упадацитиниб, 15 мг/сут. %	Упадацитиниб, 30 мг/сут. %	Плацебо, %
Акне	7	17	2	13	15	2
Инфекции верхних дыхательных путей	9	13	7	7	16	4
Назофарингит	8	12	6	6	6	5
Головная боль	5	7	12	7	7	4
Повышение уровня КФК	6	6	3	3	4	2
Атопический дерматит	3	1	9	3	1	9

7,5, 15 или 30 мг упадацитиниба в сутки перорально либо плацебо в течение 16 недель [14]. На 16-й неделе во всех трех терапевтических группах зарегистрировано значительно более выраженное улучшение по сравнению с плацебо, в то время как упадацитиниб в дозе 30 мг обеспечивал максимальный клинический эффект. У половины пациентов, получавших упадацитиниб в дозе 30 мг, была достигнута полная или почти полная ремиссия по общей оценке исследователя [IGA] и улучшение не менее чем на 90% по шкале EASI на 16-й неделе. Уменьшение признаков и симптомов АтД было показано уже после 1-й недели у получавших упадацитиниб (7,5, 15, 30 мг) со значительным уменьшением зуда и достижением конечных точек по клинической эффективности. Относительно быстрое уменьшение зуда и высыпаний подчеркивается также японскими авторами [15].

Важно подчеркнуть, что исследование профиля безопасности упадацитиниба показало благоприятные результаты. В клиническом исследовании фазы II b с участием 166 рандомизированных участников не зарегистрировано смертельных случаев, зафиксировано 0, 1 и 2 случая тяжелых нежелательных явлений при приеме упадацитиниба в дозе 30, 15 и 7,5 мг соответственно; в группе получавших плацебо зафиксирован 1 случай развития тяжелого нежелательного явления [14]. Наиболее частые нежелательные явления (10% или более в каждой группе лечения), включали инфекции верхних дыхательных путей, возникновение акне и обострение АтД. Однако корреляции между возникновением НЯ и дозы упадацитиниба обнаружено не было, что позволило продолжить дальнейшие исследования упадацитиниба при АтД.

Следует отметить, что описана эффективность упадацитиниба, в том числе при применении его у пациентов, у которых системная терапия преднизолоном, циклоспорином и дупилумабом оказалась недостаточно эффективной [16].

Более того, применение упадацитиниба показало более высокие результаты по сравнению с другими методами системной терапии в сравнительном исследовании разных методов системной терапии среднетяжелого АтД, в котором путем систематического обзора и сетевого метаанализа сопоставляли данные об эффективности и безопасности для обоснования принятия клинических решений [17]. В этом сетевом метаанализе путем систематического анализа литературы отобрали подходящие рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), опубликованные до 24 октября 2019 года. Из публикаций по каждому исследованию извлекли и проанализировали следующие данные (отдельно для монотерапии и комбинированной терапии – системной плюс местной противовоспалительной терапии): краткосрочная

(12–16 недель) эффективность (по общей оценке исследователя [IGA] и индексу площади и тяжести экземы [EASI]), исходы по сообщениям пациентов (PRO) и данные по безопасности. РКИ проанализировали в байесовских моделях сетевого метаанализа с фиксированными эффектами и случайными эффектами. Всего было включено 19 РКИ II и III фазы исследования аброцитиниба, барицитиниба, дупилумаба, лебрикизумаба, немоллизумаба, тралокинумаба и упадацитиниба.

В РКИ монотерапии упадацитиниб в дозе 30 мг раз в день имел наивысшую численную эффективность (83,6% достигли $\geq 50\%$ улучшения по шкале EASI), менее эффективными оказались аброцитиниб 200 мг раз в день (74,6%), упадацитиниб 15 мг раз в день (70,5%), дупилумаб 300 мг каждые 2 недели (63,4%) и аброцитиниб 100 мг раз в день (56,7%). Аналогичные тенденции наблюдались и при оценке частоты уменьшения EASI на ≥ 75 и 90% [18].

В рамках исследований Measure Up 1 и 2, по данным проведенного субанализа E. Guttman-Yassky и соавт. (2020–2021), M. R. Arden-Jones и соавт. (2021) и K. Eyerich и соавт. (2021) было показано существенное улучшение оценки пациентом сна, повседневной активности, качества жизни, уменьшения зуда, тревоги и депрессии к 16-й неделе терапии упадацитинибом [19–22]. Анализ объединенных данных (K. Reich и соавт., 2021) исследований Measure Up 1, Measure Up 2 и AD Up продемонстрировал наименьшее негативное влияние АтД на работоспособность и производительность труда пациентов при достижении максимальных клинических результатов терапии (ответ EASI: 90–100) [23].

Таким образом, арсенал методов системной терапии АтД пополнился новым селективным ингибитором JAK1 упадацитинибом, подавляющим опосредованные цитокинами зуд и воспаление в коже. В то же время актуальным остается вопрос изучения влияния терапии упадацитинибом на выраженность зуда, качество жизни и психосоматические характеристики пациентов в реальной клинической практике.

Цель работы: изучить эффективность и безопасность применения упадацитиниба у пациентов с АтД тяжелого и среднетяжелого течения в реальной клинической практике с учетом динамики индексов дерматологического статуса, зуда, качества жизни и психоэмоциональной составляющей.

Материал и методы

Критериями включения в исследование служили наличие среднетяжелого и тяжелого АтД, возраст старше 18 лет, подписанное информированное добровольное согласие

Таблица 2
Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Диапазон	Значение
Возраст, лет	18–39	24,7 ± 2,4
Женщины, n (%)	–	11 (61,1%)
Длительность заболевания, лет	10–26	15,9 ± 3,9
Аллергические заболевания в анамнезе	–	6 (33,3%)
Пациенты с IGA 4 балла, n (%)	0–4	4 (22,2%)
Индекс EASI (баллы)	0–72	32,6 ± 5,2
Максимальная интенсивность кожного зуда по ЧРШ (баллы)	0–10	7,8 ± 0,7
Индекс SCORAD (баллы)	0–103	59,4 ± 12,6
Индекс ДИКЖ (баллы)	0–30	13,5 ± 4,7
Индекс РОЕМ (баллы)	0–28	19,1 ± 3,4
Индекс HADS (баллы)	0–42	11,8 ± 2,3
Площадь поражения кожи (%)	0–100	47,4 ± 14,1

Таблица 3
Предшествующая терапия

Пациенты, ранее получавшие системную терапию	n = 15 (83,3%)
Кортикостероиды системные	n = 11 (61,1%)
Нестероидные иммуносупрессоры	n = 5 (27,7%)
Азатиоприн	n = 1 (5,6%)
Циклоспорин	n = 7 (38,9%)
Метотрексат	n = 3 (16,7%)
Микофенолат	n = 1 (5,6%)

Таблица 4
Результаты исследования

Параметр	До терапии	16 недель
Пациенты с IGA 0–1 балла, n (%)	–	9 (50%)
Индекс EASI (баллы)	32,6 ± 5,2	11,3 ± 6,1
EASI-50, n (%)	–	15 (83,3%)
EASI-75, n (%)	–	11 (61,1%)
Максимальная интенсивность кожного зуда по ЧРШ (баллы)	7,8 ± 0,7	3,4 ± 0,9
Индекс SCORAD (баллы)	59,4 ± 12,6	13,7 ± 3,6
Индекс ДИКЖ (баллы)	13,5 ± 4,7	4,2 ± 1,8
Индекс РОЕМ (баллы)	19,1 ± 3,4	11,3 ± 2,5
Индекс HADS (баллы)	11,8 ± 2,3	4,9 ± 1,1
Площадь поражения кожи (%)	47,4 ± 14,1	7,7 ± 2,9

Примечание: достоверность при $p \leq 0,01$.

пациента на участие в исследовании. Под наблюдением в амбулаторных условиях находилось 18 пациентов с тяжелым и среднетяжелым атопическим дерматитом. Среди них 11 (61,1%) лиц женского пола и 7 (38,9%) – мужского. Средний возраст пациентов составил $24,7 \pm 2,4$ года. Длительность заболевания в среднем составила $15,9 \pm 3,9$ года (табл. 2).

Большинство пациентов в анамнезе получали системную терапию (табл. 3), однако на протяжении последнего года процесс носил постоянно рецидивирующий характер.

Все пациенты получали уретапин (РАНВЭК) 15 мг раз в сутки независимо от приема пищи, топические кортикостероиды (при необходимости) и эмоленты.

Оценка эффективности проводилась в конечной точке 16 недель с учетом индексов тяжести / распространенности патологического процесса (EASI, SCORAD, IGA), зуда (показатель максимальной интенсивности кожного зуда по ЧРШ [0–10] за истекшие 24 часа), качества жизни (ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни), психоэмоционального состояния (Patient-Oriented Eczema Measure, POEM; the

Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Безопасность оценивали на основании динамического наблюдения, клинического анализа крови, биохимического анализа крови).

Результаты исследования

На фоне терапии уретапином у всех пациентов отмечалась выраженная положительная динамика как в отношении клинических симптомов, так и зуда, что сопровождалось улучшением качества жизни, сна и снижением показателей психоэмоционального статуса (табл. 4). Так, число пациентов с индексом IGA 0 или 1 составило 50%. Динамика максимальной интенсивности кожного зуда по ЧРШ в течение 16 недель терапии составила 56,4%. Доля пациентов с улучшением оценки максимальной интенсивности зуда по ЧРШ ≥ 3 баллов на 16-й неделе относительно исходного уровня составила 77,8%. Динамика индекса EASI составила 65,3%, а число пациентов, достигших ответа EASI-50 на 16-й неделе – 83,3%, EASI-75 – 61,1%. Динамика общего индекса SCORAD от исходного значения в течение 16 недель была 76,9%.

Индекс ДИКЖ позволяет оценить по 30-балльной шкале аспект качества жизни, связанный со здоровьем, при этом значение индекса обратно пропорционально качеству жизни. Было выявлено, что клинически значимое различие по сравнению с показателем до терапии отмечалось у всех пациентов, среднее снижение составило 68,9%.

Индекс РОЕМ – комплексный показатель, позволяющий пациенту самому оценить по 28-балльной шкале частоту симптомов АТД (в том числе кожного зуда) и их влияние на качество сна, тяжесть заболевания прямо пропорциональна величине индекса. Анализ показал, что достоверное различие с показателем до терапии отмечалось у всех пациентов, при этом среднее снижение составило 40,8%.

На 16-й неделе терапии уретапином было выявлено статистически значимое улучшение индекса HADS (Госпитальная шкала тревоги и депрессии): количество пациентов с HADS менее 7 баллов по шкале и тревоги, и депрессии составило 88,9%.

Наиболее частыми НЯ были назофарингит (11,1%), головная боль (11,1%). Частота развития НЯ (включая перечисленные выше) не превышала частоту, которая была зарегистрирована в клинических плацебо-контролируемых исследованиях.

Клинический пример

Пациентка К., 28 лет. Диагноз «атопический дерматит, тяжелое течение». До терапии: IGA – 4 балла, EASI – 27 баллов, ДИКЖ – 14 баллов, РОЕМ – 17 баллов, HADS – 10 баллов. После терапии: IGA – 1 балл, EASI – 4 балла, ДИКЖ – 4 балла, РОЕМ – 11 баллов, HADS – 4 балла.

Обсуждение

Важно отметить, что в клинической практике многие пациенты со среднетяжелым и тяжелым АТД, как правило, сначала получают терапию традиционными системными иммуносупрессантами перед началом таргетной терапии. В то же время следует подчеркнуть отсутствие ограничений при назначении ингибиторов янус-киназ с точки зрения сроков назначения, дозировок препарата и предшествовавшей системной иммуносупрессивной терапии.

Монотерапия упадацитинибом по сравнению с плацебо у подростков с 12 лет и взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым atopическим дерматитом: результаты исследований Measure Up 1 и 2

Цель

Оценить эффективность и безопасность монотерапии упадацитинибом у подростков и взрослых со среднетяжелым и тяжелым АД, которым показана системная терапия

Исследования Measure Up 1 и 2 — международные рандомизированные двойные слепые клинические исследования III фазы с идентичным дизайном

Критерии включения



Возраст 12-75 лет



Среднетяжелый и тяжелый АД

- EASI ≥ 16 и VIGA-AD ≥ 3
- WP-NRS ≥ 4
- Поражение $\geq 10\%$ площади поверхности тела

Недостаточный ответ на ТИК или ТКС

Дизайн исследования



Measure Up 1 N = 847

Measure Up 2 N = 836

Соперничные конечные точки: EASI 75 и VIGA-AD 0/1*



Упадацитиниб в обеих дозах в качестве монотерапии демонстрировал превосходство над плацебо на 16-й неделе по состоянию кожи, зуду и другим исходам, сообщаемым пациентами, у взрослых и подростков со среднетяжелым и тяжелым АД

Ключевые выводы



Никаких новых важных рисков безопасности при применении упадацитиниба выявлено не было, за исключением более высокой частоты развития акне по сравнению с плацебо

рематоидного артрита



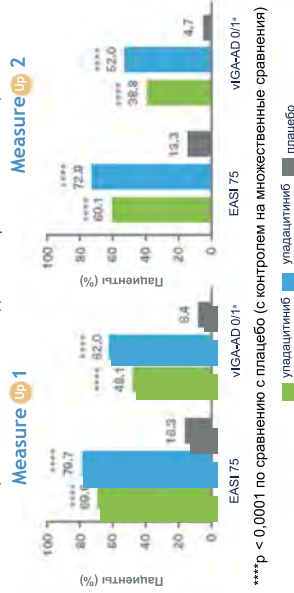
В заслепленном режиме продолжается проведение продленной части исследований длительностью до 5 лет

Упадацитиниб в дозах 15 мг или 30 мг был статистически значимо более эффективным, чем плацебо, по всем первичным и ранжированным вторичным конечным точкам



Соперничные конечные точки

Упадацитиниб приводил к статистически значимо более выраженному очищению кожи на 16-й неделе по сравнению с плацебо



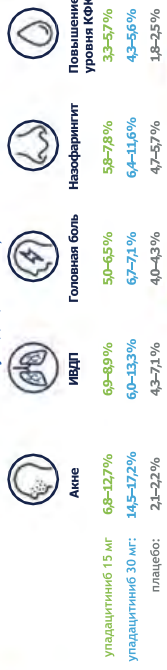
Снижение интенсивности кожного зуда

Статистически значимое снижение интенсивности кожного зуда наблюдалось в следующих временных точках:



Упадацитиниб в обеих дозах (15 мг и 30 мг) хорошо переносился на протяжении всех 16 недель терапии

Наиболее частые НЯ ($\geq 5\%$ пациентов в любой из групп применения упадацитиниба):



Measure Up 1

НЯЛ	упадацитиниб 15 мг	упадацитиниб 30 мг	упадацитиниб 30 мг
Серьезные НЯ	166 (59.1)	176 (62.6)	146 (60.1)
НЯ, которые привели к прекращению лечения	8 (2.8)	6 (2.1)	8 (2.9)
Серьезные инфекции	12 (4.3)	4 (1.4)	11 (3.9)
Герпетическая экзема	0	2 (0.7)	2 (0.7)
Опоясывающий герпес	4 (1.4)	0	3 (1.1)
НМРК	0	1 (0.4)	0
Злокачественные новообразования (за исключением НМРК)	0	0	2 (0.7)
Повышение уровня печеночных трансаминаз	2 (0.7)	5 (1.8)	4 (1.4)

В группах применения упадацитиниба не наблюдалось летальных исходов и случаев развития активной формы ТБ, нарушения функции почек, подтвержденной перфорации ЖКТ, MACE и ВТЗ



В группах применения упадацитиниба в дозе 30 мг была отмечена более высокая частота развития анемии и нейтропении по сравнению с группой применения упадацитиниба в дозе 15 мг и группе плацебо; большинство таких НЯ имели преходящий характер

Сноски: исследование Measure Up 1: NCT03569293; исследование Measure Up 2: NCT03607422. *Снижение на ≥ 2 балла относительно исходного уровня.

Сокращения: АД — atopический дерматит; ВТЗ — венозные тромбозы и эмболии; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ИВДП — инфекция верхних дыхательных путей; КЭК — креатининфосфокиназа; НМРК — нежелательный рак кожи; НЯ — нежелательное явление; Р — рандомизация; ТКС — токсические ингибиторы кальциневрина; ТКС — токсические ингибиторы кальциневрина; ТКС — индекс распространенности и тяжести экземы (от англ. Extrema Area and Severity Index); EASI 75/90/100 — улучшение оценки по EASI на $\geq 75\%$, $\geq 90\%$, $\geq 100\%$ относительно исходного уровня; MACE — серьезное нежелательное сердечно-сосудистое явление (от англ. major adverse cardiovascular event); VIGA-AD — валидированная шкала для общей оценки тяжести АД; WP-NRS — серьезное нежелательное событие (от англ. Worst Pruritus numerical rating scale).

Список литературы

1. Guttman-Yassky E, et al. Lancet 2021;397:2151–68

Селективное подавление опосредованной цитокинами воспалительной реакции в коже обуславливает более благоприятный профиль безопасности системной терапии среднетяжелого и тяжелого АтД у падацитинибом.

Список литературы / References

1. Хамаганова И.В., Новожилова О.А., Воронцова И.В. Эпидемиология атопического дерматита. Клиническая дерматология и венерология 2017; 14: 21–25.
2. Khamaganova I.V., Novozhilova O.L., Vorontsova I.V. Epidemiology of atopic dermatitis. Clinical Dermatology and Venereology 2017; 14: 21–25.
3. Barbarot S., Auziere S., Gadkari A., Girolomoni G., Puig L., Simpson E.L., et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. Allergy. 2018 Jun; 73 (6): 1284–93.
4. Flohr C., Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. Allergy. 2014 Jan; 69 (1): 3–16.
5. Tamagawa-Mineoka R., Katoh N. Atopic dermatitis: identification and management of complicating factors. Int J Mol Sci. 2020; 21 (8): 2671.
6. Yamamoto-Hanada K., Yang L., Ishitsuka K., et al. Allergic profiles of mothers and fathers in the Japan Environment and Children's Study (JECS): a nationwide birth cohort study. World Allergy Organ J. 2017; 10 (1): 24.
7. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Lee S.P., et al. Common loss-of-function variants of epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet. 2006; 38: 441–6.
8. Rajagopalan M., De A., Godse K., et al. Guidelines on Management of Atopic Dermatitis in India: An Evidence-Based Review and an Expert Consensus. Indian J Dermatol. 2019; 64 (3): 166–181.
9. Siegfried E.C., Jaworski J.C., Mina-Osorio P. A Systematic Scoping Literature Review of Publications Supporting Treatment Guidelines for Pediatric Atopic Dermatitis in Contrast to Clinical Practice Patterns. Dermatol Ther (Heidelb). 2018; 8 (3): 349–377. DOI: 10.1007/s13555-018-0243-4.
10. Comez I., Yajnanarayana S.P., Wolf A.M., Wolf D. JAK/STAT disruption induces immuno-deficiency: rationale for the development of JAK inhibitors as immunosuppressive drugs. Mol Cell Endocrinol. 2017; 451: 88–96.
11. Cotter D.G., Schairer D., Eichenfield L. Emerging therapies for atopic dermatitis: JAK inhibitors. J Am Acad Dermatol. 2018; 78 (3 Suppl 1): S53–S62.
12. Damsky W., King B.A. JAK inhibitors in dermatology: the promise of a new drug class. J Am Acad Dermatol. 2017; 76 (4): 736–744.
13. Cosgrove S.B., Wren J.A., Cleaver D.M., et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel®) in client-owned dogs with atopic dermatitis. Vet Dermatol. 2013; 24 (6): 587.e142.
14. Guttman-Yassky E., Teixeira H.D., Simpson E.L., Papp K.A., Pangan A.L., Blauvelt A., Thaçi D., Chu C.Y., Hong H.C., Katoh N., Paller A.S., Calimlim B., Gu Y., Hu X., Liu M., Yang Y., Liu J., Tenorio A.R., Chu A.D., Irvine A.D. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. Lancet. 2021 Jun 5; 397 (10290): 2151–2168.
15. Guttman-Yassky E., Thaçi D., Pangan A.L., et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. Published online November 29, 2019.
16. Nakashima C., Yanagihara S., Otsuka A. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. Allergol Int. 2022 Jan; 71 (1): 40–46.
17. Nguyen J., Chen J.K., Honari G., Pol-Rodriguez M., Ko J.M., Chlou A.S. Bridging to a selective Janus kinase 1 inhibitor in severe atopic dermatitis: An instructive case with upadacitinib. JAAD Case Rep. 2020 Nov 6; 7: 65–67.
18. Silverberg J.I., Thyssen J.P., Fahrback K., et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021; 35 (9): 1797–1810.
19. Silverberg J.I., Thyssen J.P., Fahrback K., et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021; 35 (9): 1797–1810.
20. Guttman-Yassky E., et al. Oral presentation at EADV 2020, D3T03.4B
21. Guttman-Yassky E., et al. Lancet 2021; 397: 2151–68
22. Arden-Jones M.R., et al. ISAD 2021 (PE-21)
23. Eyreich K., et al. ISAD 2021 (PE-20)
24. Reich K., et al. ISAD 2021 (PE-19)

Статья поступила / Received 23.03.22

Получена после рецензирования / Revised 30.03.22

Принята в печать / Accepted 04.04.22

Сведения об авторах

Миченко Анна Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: amichenko@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2985-5729

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии². E-mail: krugloval@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Львов Андрей Николаевич, д.м.н., проф., рук. отдела аспирантуры и ординатуры, проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии¹, г.н.с.². ORCID: 0000-0002-3875-4030

Хотко Алексей Аслангеринович, к.м.н., доцент, зам. гл. врача по медицинской части³. E-mail: alkes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-8688-4876

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

²Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва

³ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

Автор для переписки: Анна Валентиновна Миченко, E-mail: amichenko@mail.ru

Для цитирования: Круглова Л.С., Миченко А.В., Львов А.Н., Хотко А.А. Селективное ингибирование JAK1 в лечении атопического дерматита: особенности назначения и опыт применения упадацитиниба. Медицинский алфавит. 2022; (8): 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-35-40>.



About authors

Michenko Anna V., PhD Med, associate professor at Dermatovenerology and Cosmetology Dept. E-mail: amichenko@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2985-5729

Kruglova Larisa S., DM Sci (habil.), professor, head of Dermatovenerology and Cosmetology Dept¹. E-mail: krugloval@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Lvov Andrei N., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Postgraduate Studies and Residency, professor at Dermatovenerology and Cosmetology Dept¹, chief researcher². ORCID: 0000-0002-3875-4030

Hotko Alkes A., PhD Med, associate professor, deputy chief physician³. E-mail: alkes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-8688-4876

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

²Medical Scientific and Educational Centre at Moscow State University n.a. M.V. Lomonosov, Moscow, Russia

³Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Michenko Anna V., E-mail: amichenko@mail.ru

For citation: Kruglova L.S., Michenko A.V., Lvov A.N., Hotko A.A. Selective inhibition of JAK1 in treatment of atopic dermatitis: prescription features and experience with upadacitinib. Medical alphabet. 2022; (8): 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-35-40>.

