



ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КРЕМА RUX ПРИ ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Баратова Мавжуда Раимовна

Самаркандский государственный медицинский институт
кафедра кожных и венерических болезней
<https://doi.org/10.5281/zenodo.6368421>

ИСТОРИЯ СТАТЬИ

Принято: 01 марта 2022 г.
Утверждено: 10 марта 2022 г.
Опубликовано: 14 марта 2022 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

дерматиты,
атопический дерматит

АННОТАЦИЯ

Аннотация: Изучение эффективности лечения атопического дерматита. Это рандомизированное двойное слепое исследование у взрослых пациентов с АД. Ключевые критерии включения включали возраст от 18 до 70 лет, активную АД с длительностью 2 и более лет в анамнезе, 2 или 3 балла по шкале Investigator's Global Assessment (IGA) и поражение поверхности тела от 3% до 20%. Ключевые критерии исключения включали наличие активных инфекций, использование местного лечения АД (кроме мягких смягчающих средств) в течение 2 недель от исходного уровня и использование системных иммуносупрессивных или иммуномодулирующих средств в течение 4 недель или 5 периодов полувыведения от исходного уровня (в зависимости от того, что было дольше). Все режимы RUX продемонстрировали терапевтический эффект на 4-й неделе; 1,5% два раза в день обеспечили наибольшее улучшение индекса площади и тяжести экземы (71,6% против 15,5%; $P < 0,0001$) и ответов по общей оценке исследователя (38,0% против 7,7%; $P < 0,001$) по сравнению с носителем.

Введения: Атопический дерматит (АД) является распространенным воспалительным заболеванием кожи, стоимость которого в Соединенных Штатах оценивается в 5,3 миллиарда долларов в год.1 Помимо сухих и экссудативных поражений кожи, зуд является ключевым симптомом АД, который приводит к нарушениям сна и значительному снижению качества жизни. 2, 3, 4, 5 В рамках проекта «Глобальное бремя болезней» АД была

определена как одно из наиболее распространенных заболеваний во всем мире, распространенность которого увеличивается, и которая занимает второе место среди всех незлокачественных кожных заболеваний.

АД преимущественно связан с иммунным ответом 2-го типа, характеризующимся повышенной продукцией цитокинов IL-4, IL-5, IL-13 и IL-31,7, 8, 9. Кроме того, цитокины



эпителиального происхождения, такие как IL-25, IL-33 и стромальный лимфопоэтин тимуса непосредственно стимулируют эти ответы цитокинов типа 2, воздействуя на различные эффекторные иммунные клетки. Иммунный ответ типа 3, связанный с продукцией IL-17, IL-22 и IL-23, на патогенез АД. Действительно, АД является сложным состоянием, и появляются доказательства того, что иммунные профили варьируются в зависимости от генетического фона пациента. Учитывая потенциальную гетерогенность иммунных путей, лежащих в основе АД, одновременное разрушение множества цитокиновых сетей представляет собой многообещающую стратегию лечения АД.

Иммунная дисрегуляция при АД еще больше усугубляется лежащей в основе дисфункцией кожного барьера. Таким образом, текущий стандарт лечения включает местные смягчающие средства для восстановления целостности барьера, а также противовоспалительные средства, такие как кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина и недавно одобренные ингибиторы фосфодиэстеразы-4. Однако, в зависимости от агента, клиническая польза может быть ограничена из-за недостаточной эффективности, ограничений для использования на чувствительных участках кожи или побочных эффектов. Включая жжение и покалывание, истончение кожи, телеангиэктазии и даже постоянные растяжки. Кроме того, местные кортикостероиды и ингибиторы

кальциневрина, как правило, не рекомендуются для длительного применения. Лечение АД, существует явная потребность в новом местном средстве, которое было бы одновременно высокоэффективным и не обременено ограничениями, описанными выше.

Семейство янускиназ (JAK) и трансдуктор сигнала и активатор транскрипции семейства факторов транскрипции опосредуют внутриклеточную передачу сигналов для более чем 50 цитокинов и факторов роста. IL-13, IL-22, IL-23, IL-31 и стромальный лимфопоэтин тимуса вовлечены в запуск нижнего JAK-сигнального преобразователя и активатора транскрипционных сигнальных событий. дифференциальная зависимость от специфических JAK, а именно JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназы-2, в отношении их влияния на транскрипцию клеточных мишеней. для лечения ряда заболеваний, включая ревматоидный артрит, миелофиброз и истинную полицитемию.²⁸ Кроме того, в настоящее время исследуются несколько ингибиторов JAK у пациентов с АД.²⁷ Помимо нарушения цитокиновых сигналов Недавно было показано, что ингибирование JAK облегчает хронический зуд, вызванный взаимодействием цитокинов 2 типа с их рецепторами на сенсорных нейронах.²⁹ Кроме того, ингибирование JAK может улучшать барьерную функцию кожи посредством регуляции белка кожного барьера филлагрина.³⁰ В совокупности Эти исследования подтверждают концепцию о том, что местное



ингибирование JAK представляет собой новый и многогранный подход к лечению БА посредством эпителиальных, иммунных и нейронных механизмов действия.

Цель; Изучение эффективности лечения атопического дерматита

Материалы и обсуждения:

Это рандомизированное двойное слепое исследование у взрослых пациентов с АД. Ключевые критерии включения включали возраст от 18 до 70 лет, активную АД с длительностью 2 и более лет в анамнезе, 2 или 3 балла по шкале Investigator's Global Assessment (IGA) и поражение поверхности тела от 3% до 20%. Ключевые критерии исключения включали наличие активных инфекций, использование местного лечения АД (кроме мягких смягчающих средств) в течение 2 недель от исходного уровня и использование системных иммуносупрессивных или иммуномодулирующих средств в течение 4 недель или 5 периодов полувыведения от исходного уровня (в зависимости от того, что было дольше).

Всего для этого исследования потребовалось 39 пациентов, чтобы обеспечить большую базу данных по безопасности и достаточную мощность для статистического сравнения конечных точек эффективности. Для первичного и ключевого вторичного анализов сравнения между каждой группой лечения кремом RUX и носителем или активным контролем на основе среднего процентного изменения по сравнению с исходным уровнем в EASI были выполнены для популяции, предназначенной для

лечения (все рандомизированные пациенты) со смешанной моделью с повторными меры. Все другие вторичные и исследовательские показатели эффективности оценивались с использованием описательной статистики. Исследовательские анализы IgE были описаны с использованием сводной статистики, а различия между контрольным раствором и каждой группой лечения были оценены как $P < 0,05$. Анализ эффективности по исходному уровню общего IgE и подгруппам проводился для процентных изменений по сравнению с исходным уровнем в баллах EASI и определялся с использованием повторных измерений смешанной модели; значимость присваивалась при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждения:

В этом обнаружении все обнаружение крема RUX привело к быстрому и устойчивому развитию признаков и симптомов АД по сравнению с носителем. Была достигнута первичная конечная точка; Применение 1,5% крема RUX два раза значительно улучшило среднее процентное изменение по сравнению с исходным показателем уровня EASI по сравнению с носителем на 4-й неделе (71,6% против 15,5%; $P < 0,0001$). Примечательно, что при всех схемах лечения было достигнуто и стойкое улучшение зуда; для 1,5% крема RUX два раза в день значительное улучшение зуда наблюдалось в течение 36 часов после лечения. Улучшения были успешны во всех конечных точках, включая ответ EASI-90 и IGA. В целом,



крем RUX продемонстрировал улучшение показателей по шкале EASI, реакции IGA и зуда в течение времени и с продолжительной дозировкой препарата. Крем RUX хорошо переносился, о серьезных природных явлениях не сообщалось.

Триамцинолон был выбран в качестве активного, потому что это кортикостероид средней активности, который часто используется в качестве препарата первой линии для лечения АД. В результате проверки триамцинолон был привлечен к уголовной ответственности (по этикетке) и, таким образом, не был привлечен к ответственности после 4-й недели.

Пациенты, включенные в это исследование, требуют различную степень тяжести заболевания (по шкале EASI и IGA, а также по площади поверхности тела). Все схемы лечения активным кремом RUX привели к выявлению случаев по сравнению с исходным состоянием и по сравнению с носителем, независимо от течения болезни. Таким образом, наше исследование предполагает, что эффективность крема RUX не ограничивается эмоциональными подгруппами, наблюдаемыми исходной тяжестью заболеваний. Соответственно, ожидается, что крем RUX станет широко доступным местным средством для широкого спектра пациентов с АД. Лечение назначением кортикостероидов или ингибиторов кальциневрина может быть связано с ограниченной эффективностью, опасениями по поводу безопасности и/или нарушениями переносимости в

месте применения и поэтому не рекомендуется для применения соответствующим образом. обладающим оптимальным сочетанием эффективности, безопасности и переносимости.

Исходный уровень средней тяжести зуда кожи $6,0 \pm 2,1$. Пациенты были одинаково распределены как выше, так и ниже 7 баллов по шкале EASI. При применении 1,5% крема RUX два раза в день отмечалось снижение тяжести воспаления, так что это было чувствительным заболеванием. Кроме того, быстрое уменьшение зуда наблюдается в течение 36 часов, что согласуется с недавними исследованиями, указывающими на то, что ингибиторы JAK могут проявляться прямыми и противозудными свойствами.^{29,38,39}

Помимо высокого уровня эффективности, наблюдаемого при использовании 1,5% крема RUX два раза в день, сывороточные уровни TARC/CCL17, биомаркера тяжести заболевания,⁴⁰ были значительно снижены после 8 недель лечения. Учитывая низкую системную биодоступность RUX, наблюдаемую в этом исследовании, маловероятно, что это снижение связано с системным действием крема RUX. Эти данные свидетельствуют о том, что 1,5% крем RUX улучшает течение заболевания за счет локального воздействия на воспаление кожи, что впоследствии приводит к снижению системных биомаркеров.

Что касается безопасности, у пациентов, получавших крем RUX, не наблюдалось



серьезных нежелательных явлений; частота и тяжесть ТЕАЕ были сопоставимы с таковыми при применении носителя. Крем RUX хорошо переносился (т. е. не сопровождался какими-либо значительными реакциями в месте нанесения). Хорошо известно, что другие агенты, такие как местные ингибиторы кальциневрина и ингибиторы фосфодиэстеразы 4, вызывают ощущение жжения/покалывания при нанесении. Хотя крем RUX не наносился на лицо в этом исследовании, он одинаково хорошо переносился как на типичных участках кожных поражений АД, так и на более чувствительных участках кожи, таких как складки и складки. Таким образом, маловероятно, что крем RUX будет связан с проблемами переносимости на коже.

Сообщалось об улучшении эффективности пероральных ингибиторов JAK при лечении БА по сравнению с плацебо^{41, 42, 43}; однако пероральные ингибиторы JAK в качестве системных препаратов могут быть связаны с дополнительными проблемами безопасности.²⁸ Результаты нашего исследования свидетельствуют об эффективности, безопасности и хорошей переносимости местного ингибирования JAK при лечении БА. В настоящее время разрабатывается несколько ингибиторов JAK для лечения БА,²⁷ включая препараты для местного применения, такие как тофацитиниб³⁸ (ингибитор JAK1/JAK3) и дельгоцитиниб³⁹ (ингибитор пан-JAK), которые также продемонстрировали

эффективность при лечении БА. Тем не менее, это первое исследование, посвященное селективному местному ингибитору JAK1/JAK2 у пациентов с атопическим дерматитом, которое включает прямое сравнение с кортикостероидом средней активности (0,1% триамцинолон). Учитывая ограниченную эффективность, побочные эффекты, реакции в месте нанесения и невозможность длительного использования других доступных в настоящее время местных средств, крем RUX представляет собой новую терапевтическую стратегию при АД с двойным механизмом действия: противовоспалительным и противозудным.

Подтверждение этих результатов необходимо в большей популяции пациентов. Что касается ограничений исследования, лечение лицевого дерматита с помощью исследуемого препарата не разрешалось в этом исследовании из-за ограничений на использование триамцинолона на лице.

В заключение, крем RUX обеспечил быстрое и устойчивое облегчение признаков АД и зуда без каких-либо заметных результатов в отношении безопасности. Эти данные показывают, что крем RUX может предложить новое и эффективное местное лечение пациентов с атопическим дерматитом.

Выводы: Все режимы RUX продемонстрировали терапевтический эффект на 4-й неделе; 1,5% два раза в день обеспечили наибольшее улучшение индекса площади и тяжести экземы (71,6% против 15,5%; $P < 0,0001$) и ответов по общей оценке



исследователя (38,0% против 7,7%; $P < 0,001$) по сравнению с носителем. Быстрое уменьшение количества баллов по числовой шкале оценки зуда произошло в течение 36 часов (1,5% два раза в день по сравнению с носителем, -1,8 по сравнению с -0,2; $P < 0,0001$) и сохранялось в течение 12 недель. Пациенты, которые перешли на 1,5%

RUX два раза в день, улучшились по всем показателям. RUX не был связан с клинически значимыми реакциями в месте применения. Крем RUX обеспечивал быстрое и устойчивое улучшение симптомов АД и хорошо переносился.

Литературы:

1. Исламов Н. Х., Шадыев У. Х., Саламова Л. А. Применение «Бетаметазон-Дарница» в лечении микробной экземы //Тюменский медицинский журнал. – 2011. – №. 2. – С. 50-51.
2. Саттарова Х. Г. и др. Особенности использования иммуноферментного анализа при диагностике эхинококкозов //Общество и инновации. – 2020. – Т. 1. – №. 1/С. – С. 598-603.
3. Salamova L. A., Baratova M. R., Islamov N. H. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease //ISJ Theoretical & Applied Science, 11 (91). – 2020. – С. 250-254.
4. Ахмедов Ш. К. и др. Эффективность влияния антиоксидантов и иммуностимуляторов на иммунологический статус больных сифилисом //Достижения науки и образования. – 2020. – №. 1 (55). – С. 111-114.
5. Сувонкулов У. Т. и др. Распространенность кожных лейшманиозов среди населения в эндемичных районах Узбекистана //Общество и инновации. – 2020. – Т. 1. – №. 1/С. – С. 592-597.
6. Абдуллаев Х. Д. и др. Определение цитокинового статуса у больных с псориазом на фоне стандартного лечения //Общество и инновации. – 2020. – Т. 1. – №. 1/С. – С. 625-629.
7. Нарзикулов Р. М. и др. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ГОНОРЕЕЙ ЖЕНЩИН В САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ //ВЕСТНИК ВРАЧА. – С. 92.
8. Саттарова Х. Г. и др. Особенности использования иммуноферментного анализа при диагностике эхинококкозов //Общество и инновации. – 2020. – Т. 1. – №. 1/С. – С. 598-603.
9. Ачилова О. Д. и др. Эхинококкоз касаллигини иммуноташхислашда антигенларни қўллашнинг тамоиллари //Общество и инновации. – 2020. – Т. 1. – №. 1/с. – С. 598-603.
10. Salamova L. A., Baratova M. R., Islamov N. H. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease //ISJ Theoretical & Applied Science, 11 (91). – 2020. – С. 250-254.
11. Baratova M. R., Salamova L. A., Islamov N. H. Epidermal parasitic skin diseases as a neglected category of diseases related to poverty //ISJ Theoretical & Applied Science, 11 (91). – 2020. – С. 259-264.
12. Islamov N. H., Baratova M. R., Salamova L. A. Factors related to the efficiency of treatment by a doctor-dermatovenerologist and the recommended treatment of gonorrhoea //ISJ Theoretical & Applied Science, 11 (91). – 2020. – С. 255-258.
13. Salamova L. A. et al. CUTANEOUS LEISHMANIASIS AND CONCOMITANT TISSUE HELMINTHIASIS //ResearchJet Journal of Analysis and Inventions. – 2021. – Т. 2. – №. 03. – С. 64-72.
14. Rizaev J. A. et al. Medical and organizational measures to improve the provision of medical care in the dermatovenerology profile //International Journal of Current Research and Review. – 2020. – Т. 12. – №. 24. – С. 120-122.



15. Baratova M. R., Salamova L. A., Islamov N. H. ЭПИДЕРМАЛЬНЫЕ ПАРАЗИТАРНЫЕ КОЖНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КАК ПРЕНЕБРЕГАЕМАЯ КАТЕГОРИЯ БОЛЕЗНЕЙ, СВЯЗАННЫХ С БЕДНОСТЬЮ //Theoretical & Applied Science. – 2020. – №. 11. – С. 259-264.
16. Salamova L. A., Baratova M. R., Islamov N. H. ВЫЗЫВАЕТ ЛИ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА? //Theoretical & Applied Science. – 2020. – №. 11. – С. 250-254.
17. Islamov N. H., Baratova M. R., Salamova L. A. ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ЛЕЧЕНИЯ ВРАЧА-ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГА И РЕКОМЕНДУЕМОЙ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ГОНОРЕИ //Theoretical & Applied Science. – 2020. – №. 11. – С. 255-258.
18. Abdullaev X. D. et al. EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE DRUG GEPON IN THE TREATMENT OF GENITAL CANDYLOMAS //Web of Scientist: International Scientific Research Journal. – 2021. – Т. 1. – №. 02. – С. 16-19.
19. Ачилова О. Д. и др. Эхинококкоз касаллигини иммуноташхислашда антигенларни кўллашнинг тамоиллари //Общество и инновации. – 2020. – Т. 1. – №. 1/s. – С. 598-603.
20. Kurbonalievich A. S. et al. Experience of the Combination of Tiflox and Immunomax in the Treatment of Trichomoniasis Combined with a Bacterial Process //Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – С. 2376-2380.
21. Нарзикулов Р. М. и др. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ГОНОРЕЕЙ ЖЕНЩИН В САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ //ВЕСТНИК ВРАЧА. – С. 92.
22. Baratova M. R., Salamova L. A., Suvonkulov U. T. A NEW COMPLEX CONSERVATIVE METHOD FOR TREATMENT OF SKIN LEISHMANIOSIS //ResearchJet Journal of Analysis and Inventions. – 2021. – Т. 2. – №. 03. – С. 73-78.
23. Саттарова Х. Г. и др. Особенности использования иммунферментного анализа при диагностике эхинококкозов //Общество и инновации. – 2020. – Т. 1. – №. 1/S. – С. 598-603.
24. Kurbonalievich A. S. et al. Experience of the Combination of Tiflox and Immunomax in the Treatment of Trichomoniasis Combined with a Bacterial Process //Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – С. 2376-2380.
25. Нарзикулов Р. М. и др. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ГОНОРЕЕЙ ЖЕНЩИН В САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ //ВЕСТНИК ВРАЧА. – С. 92.
26. Саламова Л. М., Нарзикулов Р. М., Абдуллаев Д. М. Об эффективности Гепона в терапии остроконечных кандилом //Тюменский медицинский журнал. – 2011. – №. 2. – С. 52.