

Риски развития ПИ у пациентов с онкогематологическими заболеваниями превышают таковые, имеющиеся у здоровых, в 13,3 раза, у пациентов с хроническими заболеваниями — в 9,8 раза, у больных с ССЗ — в 4,2 раза, у пациентов с СД — в 3 раза. В случае если пациент имеет 2 или 3 хронических заболевания, риск реализации ПИ становится гораздо выше, чем у лиц с иммунодефицитными состояниями.

Как весомый аргумент для принятия решения о необходимости широкого внедрения программ массовой вакцинации от ПИ среди взрослых с хронической патологией и лиц пожилого возраста представлены данные последнего фармакоэкономического исследования. В частности, вакцинация против ПИ с использованием Превенар 13 является экономически высокоэффективной и позволяет вернуть в бюджет до 33% инвестированных средств за счет предотвращенных случаев ПИ у лиц старше 65 лет, а также до 96 и 83% у пациентов с СД и ХСН соответственно в возрасте 40 лет в пятилетней перспективе.

В рекомендательном порядке экспертами представлены следующие предложения для внесения изменений в НКПП.

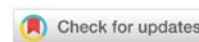
1. Расширение категории граждан, подлежащих обязательной вакцинации против ПИ: лиц в возрасте 60 лет и старше в рамках НКПП (в приложении № 1 приказа Минздрава России от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок

по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок»).

2. Расширение категории граждан, подлежащих обязательной вакцинации против ПИ: дети в возрасте от 2 до 17 лет включительно (ранее не привитые), взрослые, относящиеся к группам риска (лица, подлежащие призыву на военную службу; лица, занятые на вредных производствах; медицинские работники; лица, страдающие хроническими заболеваниями легких, органов сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы, печени, почек, с иммуносупрессивными состояниями, онкологическими заболеваниями) в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (в приложении № 2 приказа Минздрава России от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок»).

3. Усиление надзора за проведением, своевременным началом и соблюдением схем вакцинации против ПИ детей согласно НКПП (в приложении № 1 приказа Минздрава России от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок»), а также за проведением догоняющей вакцинации.

<https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2424>



Возможности системной терапии атопического дерматита селективными иммунодепрессантами: резолюция рабочего совещания экспертов по профилю «дерматология»

19 февраля 2022 г. в Москве состоялось рабочее совещание экспертов по проблеме atopического дерматита под председательством директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН А.А. Кубанова, академика РАН, главного внештатного детского специалиста по профилактической медицине, руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», д.м.н., профессора, академика РАН Л.С. Намазовой-Барановой, заместителя директора по клинической работе — главного врача ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России» д.м.н., профессора Н.И. Ильиной.

На совещании поднимались актуальные вопросы оказания медицинской помощи, уменьшения бремени заболевания и улучшения качества жизни пациентов с atopическим дерматитом (АтД). Обсуждались новые возможности и принципы системной терапии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД. Были проанализированы данные о новом представителе класса малых молекул — селективном ингибиторе янус-киназы 1 — упацитинибе, который зарегистрирован в Российской Федерации в июне 2021 г., с целью определить его

место в алгоритмах терапии АтД и возможности влияния терапии с его применением на качество жизни пациентов и бремя заболевания.

Атопический дерматит — мультифакторное, генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, манифестирующее в подавляющем большинстве случаев в раннем детском возрасте, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. АтД — это заболевание со значительным физическим, психологическим и экономическим бременем, которое сопровождается существенным снижением качества жизни как самого пациента, так и его родственников, и приводит к нарушениям социальной адаптации и работоспособности [1–4].

Распространенность АтД среди взрослых составляет 2,1–16,0%, среди детского населения — до 20%. Заболеваемость всего населения Российской Федерации АтД в 2019 г. в абсолютных цифрах составила 271 435 случаев, или 184,9 на 100 000 населения. У 60–70% детей манифестация АтД совпадает с первыми месяцами жизни и нередко является первой ступенью «атопического марша». Среднетяжелое течение составляет 36–46,9%, тяжелое — 14,6–34,1% среди всех больных АтД [1, 5–9].

АтД является междисциплинарной проблемой. У большинства больных (в среднем у 80%), в особенности при тяжелом течении АтД, присутствуют другие аллергические заболевания — пищевая аллергия, аллергический ринит, бронхиальная астма [2]. В последние десятилетия обсуждается системная природа АтД. Повышенные уровни медиаторов воспаления во внешне непораженной коже и периферической крови, высокая распространенность коморбидных atopических и ассоциированных заболеваний обуславливает гетерогенную клиническую картину, трудности диагностики и терапии АтД. Нарушение кожного барьера, хроническое воспаление и IgE-опосредованная гиперчувствительность являются основными механизмами, способствующими возникновению патологического состояния, поражающего несколько органов и систем при АтД [10–20]. Все это подчеркивает системный характер воспаления при тяжелых формах atopического дерматита и обосновывает комплексный подход к ведению и терапии таких пациентов врачами разных специальностей — педиатрами, дерматологами, аллергологами-иммунологами [10–24].

На сегодняшний день выбор терапии зависит от степени тяжести АтД. Наружная терапия с применением эмолентов, топических глюкокортикостероидов (тГКС) используется на всех этапах лечения, однако не всегда бывает в полной мере эффективной. Назначение системной терапии, в том числе таргетной, пациенту с АтД, согласно международным рекомендациям Европейской ассоциации дерматовенерологов (EADV Eczema task force 2020 position paper) [25] и российским федеральным клиническим рекомендациям «Атопический дерматит» (2021) [1] осуществляется при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. До недавнего времени выбор препаратов для системной терапии АтД ограничивался применением традиционных средств: системных ГКС, циклоспорина А и других иммунодепрессантов, применяемых off-label (метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил) [26–33]. В современных условиях появились новые эффективные препараты для системной терапии АтД — генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) дупилумаб и ингибиторы янус-киназ [34–37].

Основными параметрами, определяющими тяжесть течения АтД, являются частые обострения (≥ 3 раз в год) с увеличением их продолжительности, длительность ремиссий не более 2–3 мес, неэффективность / недостаточный эффект от терапии с учетом выявления и устранения триггерных факторов (если возможно) и причинно-значимых аллергенов [1, 25, 38–40]. Тяжелому течению АтД соответствуют следующие значения шкал и индексов, используемых для оценки состояния больного: SCORAD > 50 или IGA ≥ 3 , BSA $\geq 10\%$, максимальная интенсивность зуда по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) ≥ 4 [1, 25, 34, 38].

При назначении системной терапии важно оценивать степень влияния АтД на качество и уровень жизни пациента (профессиональную деятельность, повседневную активность, личную сферу), приверженность лечению, предпочтения пациента и соотношение пользы/риска в каждом конкретном случае [4, 6, 13].

Поэтому при постановке целей терапии, помимо контроля кожных проявлений, зуда и увеличения периодов ремиссии, необходимо учитывать такие аспекты, как улучшение качества жизни пациента, удобство терапии, уход от инъекционных форм, уменьшение потребности в тГКС, улучшение сна и работоспособности пациентов [34, 41–44].

Заслуживают внимания, дальнейшей разработки и внедрения в практику алгоритмы выбора препаратов для системной терапии АтД с возможностью повышения/уменьшения дозы, методы оценки эффективности терапии, объем скрининга перед назначением и текущего мониторинга лабораторных показателей пациента во время терапии, а также определение целесообразности проведения консультаций специалистов.

Системную терапию АтД следует применять с целью достижения и последующего поддержания контроля над заболеванием, однако «традиционная» иммуносупрессивная системная терапия, широко используемая до сих пор, не может быть проводиться длительно из-за потенциальных побочных эффектов, спорной эффективности и ограничений для терапии детей с АтД [27, 45–47].

С 2019 года для лечения средне-тяжелого и тяжелого АтД начал использоваться генно-инженерный биологический препарат дупилумаб (ДУПИ) — полностью человеческое моноклональное антитело, направленное против общей субъединицы рецептора IL-4 α двух интерлейкинов — IL-4 и IL-13. После 16 нед монотерапии ДУПИ менее половины пациентов достигают чистой или почти чистой кожи [48]. По результатам широкого применения ГИБП в рутинной клинической практике было показано, что часть пациентов не отвечают на терапию [49–52].

Помимо IL-4 и IL-13, ключевыми цитокинами, вовлеченными в патофизиологические механизмы АтД, являются IL-5, IL-22, IL-31, TSLP и ИФН- γ , которым для передачи сигнала требуется участие янус-киназы 1 (JAK1) [1]. Одним из современных направлений системной терапии АтД является селективное ингибирование янус-киназ [53–58].

В июне 2021 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации одобрило применение препарата упадацитиниб (УПА) по показанию «лечение среднетяжелого и тяжелого atopического дерматита у взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше, которым показано лечение препаратами системного действия»; препарат может применяться в монотерапии или в сочетании с топической терапией у взрослых в дозе 15 или 30 мг в сутки в зависимости от индивидуальных особенностей течения, у подростков с массой тела не менее 40 кг — в дозе 15 мг в сутки [37].

При изучении механизмов действия упадацитиниба определено его важное преимущество — селективное обратимое ингибирование JAK1, выражающееся в подавлении воздействия не только IL-4/IL-13, но и множества других ключевых провоспалительных цитокинов, значимых для иммунопатогенеза АтД [59–61].

Эффективность и безопасность УПА оценивали в ходе обширной программы клинических исследований III фазы с участием более 2500 пациентов: Measure Up 1, Measure Up 2 (монотерапия УПА в дозе 15 мг или 30 мг в сутки) и AD Up (УПА в тех же дозах в комбинации с тГКС) [62, 63].

В исследованиях принимали участие подростки (в возрасте 12–17 лет) и взрослые (в возрасте 18–75 лет) с АтД, имевшие показания к системной терапии. Исследования включали 16-недельный двойной слепой плацебо-контролируемый период, а затем пациенты, получавшие плацебо, были повторно рандомизированы 1 : 1 для приема УПА 15 мг или 30 мг. Сопервизируемыми конечными точками во всех трех исследованиях было по крайней мере 75% снижение индекса тяжести и распространенности экземы (Eczema Area and Severity Index — EASI 75) и уменьшение валидизированной оценки тяжести проявлений АтД до состояния чистой

или почти чистой кожи (vIGA-AD до 0/1) на 16-й нед. Вторичные конечные точки включали клинически значимое уменьшение зуда (улучшение на ≥ 4 балла по ЧРШ) от исходного уровня, а также достижение EASI 90 и EASI 100 на 16-й нед [62, 63].

Результаты исследования Measure Up 1 продемонстрировали высокую эффективность УПА в режиме монотерапии у больных АтД: среди пациентов, получавших УПА в дозах 15 и 30 мг, через 16 нед терапии показатель EASI 75 был достигнут у 70 и 80% соответственно по сравнению с 16,3% пациентов в группе плацебо. Достижение оценки vIGA 0/1 наблюдалось у 48,1% (15 мг УПА) и 62,0% (30 мг УПА) по сравнению с 8% пациентов, получавших плацебо. Клинически значимое снижение интенсивности кожного зуда было достигнуто через 16 нед у значительно более высокой доли пациентов, получавших УПА в дозах 15 и 30 мг (52,2 и 60,0% соответственно), по сравнению с плацебо (12%). Соизмеримые результаты по перечисленным показателям были достигнуты и в исследовании Measure Up 2.

Результаты комбинированной терапии УПА и тГКС в исследовании AD Up на 16-й нед также продемонстрировали высокую эффективность, сопоставимую с данными Measure Up 1 и 2. Кроме того, в обеих группах УПА (15 мг и 30 мг) был продемонстрирован стероид-сберегающий эффект — большее количество дней без стероидов при сохранении ответа EASI 75 в сравнении с группой плацебо [62].

Эффективность УПА в режиме монотерапии и в комбинации с тГКС на 16-й нед терапии была сопоставима у взрослых и подростков [64].

В ходе анализа объединенных данных исследований Measure Up 1, Measure Up 2 и AD Up была продемонстрирована ценность достижения высоких ответов (EASI 90 и EASI 100), так как наименьшее негативное влияние АтД на работоспособность и производительность труда пациентов выявлено при достижении максимальных клинических результатов терапии. По данным исследований Measure Up 1 и 2 было показано существенное улучшение оценки пациентом сна, повседневной активности, качества жизни, уменьшения зуда, тревоги и депрессии к 16-й нед терапии УПА [65–69].

В прямом сравнительном 24-недельном исследовании Heads Up монотерапии препаратом УПА 30 мг 1 раз в сутки и препаратом ДУПИ 300 мг 1 раз в 2 нед были достигнуты первичная конечная точка EASI 75 на 16-й нед и все вторичные конечные точки, что продемонстрировало превосходство монотерапии УПА над монотерапией ДУПИ у взрослых со среднетяжелым и тяжелым АтД [70].

Наиболее существенные различия между группами УПА и ДУПИ заключались в достижении высоких уровней ответов EASI 90 и EASI 100 и быстром начале действия при приеме УПА [70].

Согласно данным систематических обзоров и сетевых метаанализов, для пациентов со среднетяжелым и тяжелым atopическим дерматитом среди препаратов для системной таргетной терапии, используемой в каче-

стве монотерапии без применения тГКС, упадацитиниб в дозе 30 мг является наиболее эффективной опцией [56–58].

Объединенный анализ клинических исследований III фазы Measure Up 1 и 2 показал устойчивость показателей очищения кожи при использовании обеих дозировок УПА на протяжении 52 нед [71].

Серьезные нежелательные явления в течение плацебо-контролируемого периода фиксировались нечасто, в группе плацебо и в группе УПА 30 мг встречались с сопоставимой частотой — 11,5 и 10,0 на 100 пациенто-лет (ПЛ), в группе упадацитиниба 15 мг — 7,7/100 ПЛ. Наиболее частыми нежелательными явлениями были акне и инфекции верхних дыхательных путей. Акне было преимущественно легкой и умеренной степени тяжести. Обе дозировки упадацитиниба хорошо переносились, профиль безопасности на протяжении 52 нед в целом соответствовал плацебо-контролируемому периоду [71, 72].

В ходе дискуссии эксперты обсудили новые возможности оказания медицинской помощи, уменьшения бремени заболевания и улучшения качества жизни пациентов с atopическим дерматитом. Определили место упадацитиниба в алгоритме терапии АтД в российской клинической практике. По результатам обсуждения представленных данных эксперты пришли к следующим выводам.

1. Упадацитиниб может быть эффективным вариантом лечения, существенно улучшать качество жизни и уменьшать бремя заболевания у подростков с 12 лет и взрослых с АтД средней и тяжелой степени.

2. Соотношение польза/риск упадацитиниба позволяет рекомендовать его для системной терапии тяжелого и среднетяжелого АтД, минуя этап применения «традиционных» системных иммунодепрессантов, особенно если симптомы заболевания оказывают существенное влияние на качество жизни пациента.

3. Представленные данные об эффективности и безопасности позволяют рекомендовать включение препарата упадацитиниб в клинические рекомендации «Атопический дерматит» для лечения среднетяжелого и тяжелого atopического дерматита у взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше, которым показано лечение препаратами системного действия. Для актуализации текста клинических рекомендаций «Атопический дерматит» (2021), одобренных Научно-практическим советом Министерства здравоохранения Российской Федерации и утвержденных профессиональными ассоциациями — составителями документа, рекомендовано провести инициацию процесса пересмотра текущих клинических рекомендаций «Атопический дерматит».

Таким образом, появление новых эффективных средств для системной иммуносупрессивной терапии АтД, способных быстро уменьшить и длительно контролировать зуд и воспаление кожи с благоприятным соотношением «польза/риск», расширяет существующие возможности патогенетически обоснованной терапии и диктует необходимость внедрения их в клиническую практику для лечения как взрослых, так и детей с АтД.