

## **КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ЕКЗЕМИ З ВИКОРИСТАННЯМ ІНГІБІТОРІВ ЯНУС-КІНАЗ**

Дашук А. А., Мішина М. М., Добржанська Є. І.  
Харківський національний медичний університет

У статті висвітлено сучасні підходи до лікування хронічної екземи з акцентом на використання інгібіторів янус-кіназ (JAK), зокрема барицитинібу. Представлено результати клінічного дослідження за участю 80 пацієнтів із середньотяжким і тяжким перебігом захворювання, в якому порівнювалася ефективність стандартної терапії та комбінованого підходу з додаванням JAK-інгібітора. Оцінка проводилась за індексами EASI, DLQI та VAS.

Отримані дані свідчать про суттєве клінічне покращення при застосуванні барицитинібу, зниження тяжкості симптомів та підвищення якості життя пацієнтів вже на 2–4 тижнях лікування. Побічні реакції були незначними й порівнянними між групами. Результати підтверджують доцільність включення JAK-інгібіторів до алгоритмів ведення пацієнтів з резистентними формами екземи як елементу персоналізованої терапії.

**Ключові слова:** хронічна екзема, інгібітори янус-кіназ, барицитиніб

Упродовж останнього десятиліття дослідження екземи набули нового спрямування завдяки розвитку молекулярної дерматології та імунобіології. Ізольовані раніше патофізіологічні компоненти —

порушення бар'єрної функції, активація імунної відповіді, зміни мікробіому та нейрогенне запалення — нині розглядаються як взаємопов'язані елементи єдиного патогенетичного каскаду [1].

Зокрема, дослідження показали, що при хронічній екземи значно зростає експресія IL-4 та IL-13, які стимулюють продукцію IgE, знижують синтез філагрину та ламелярних тіл в епідермісі, а також сприяють колонізації *Staphylococcus aureus* [2]. Ці цитокіни активують сигнальний шлях JAK/STAT, що обґрунтовує доцільність застосування JAK-інгібіторів при тяжких формах екземи [3].

Окрему увагу в сучасних дослідженнях приділено нейроімунному компоненту екзематозного свербіжжю, де інтерлейкін-31 виступає ключовим медіатором, діючи на сенсорні нервові закінчення через рецептор IL-31RA за участі JAK1/2 [4]. Саме тому JAK-інгібітори демонструють не лише протизапальний, а й протисверб'іжний ефект, що є особливо важливим для якості життя пацієнтів [5].

У світі зростає клінічний інтерес до застосування інгібіторів янус-кіназ не лише в лікуванні атопічного дерматиту, а й при інших формах екземи. Зростаюча доказова база свідчить про їхню ефективність при різних фенотипах хронічного перебігу захворювання, особливо в пацієнтів, які не відповідають на стандартну терапію або мають протипоказання до системних глюкокортикостероїдів [6–9].

Крім того, особлива увага приділяється індивідуалізації лікування — з урахуванням супутніх захворювань, типу шкіри, попередніх спроб терапії та толерантності до препаратів. Застосування інгібіторів янус-кіназ у цій парадигмі розглядається як компонент персоналізованої дерматології [10–12].

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 80 пацієнтів із верифікованим діагнозом хронічної екземи, які перебували на лікуванні у КНП “Міський клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 5” ХМР. Критеріями включення були: повнолітні пацієнти; наявність хронічної екземи середнього, важкого та дуже важкого перебігу захворювання відповідно до індексу площі та тяжкості екземи EASI (Eczema Area and Severity Index)  $\geq 16$  балів; рецидивуючий або резистентний до терапії перебіг.

Критеріями виключення були: наявність онкологічних захворювань в анамнезі; активні інфекційні процеси (туберкульоз, гепатит В, С, ВІЛ); тяжкі системні аутоімунні або метаболічні розлади; період вагітності або лактації; прийом системних імуносупресивних препаратів протягом останніх 6 місяців; відмова від надання письмової інформованої згоди на участь у дослідженні.

Усі проведені процедури відповідали етичним стандартам Гельсінської декларації, отримано письмову інформовану згоду від кожного учасника. Оцінка ефективності терапії проводилася в контрольних точках: перед початком лікування (0 тиждень), а також на 2-му, 4-му тижнях терапії. Для об'єктивізації динаміки клінічного стану пацієнтів проводили оцінку за індексами EASI, DLQI та за візуально-аналоговою шкалою VAS.

Пацієнтів розподілили на дві групи. Перша група налічувала 70 пацієнтів віком від 24 до 81 року, які отримували стандартну терапію (системну дезінтоксикаційну терапію, системні антигістамінні препарати, топічні глюкокортикостероїди та емолієнти). Друга група налічувала 10 співставних за віком, статтю та клінічним станом пацієнтів, які додатково до стандартної терапії отримували інгібітор

янус-кіназ барицитиніб у дозі 4 мг на добу (перорально) для осіб віком до 60 років та 2 мг на добу (перорально) для пацієнтів віком від 60 років. До цієї групи входили 6 жінок та 4 чоловіки. Усі пацієнти мали середній, тяжкий або дуже тяжкий перебіг хронічної екземи.

У дослідженні для об'єктивного оцінювання ефективності лікування використовувалися такі клінічні інструменти: індекс площі та тяжкості екземи (Eczema Area and Severity Index, EASI), дерматологічний індекс якості життя (Dermatology Life Quality Index, DLQI) та візуально-аналогова шкала свербіж (Visual Analogue Scale, VAS).

Індекс EASI включає оцінку еритеми, інфільтрації, лущення та екскоріацій у чотирьох анатомічних ділянках, з максимально можливим балом 72. Значення до 7 свідчить про легкий перебіг, 7,1–21 — про середньотяжкий, понад 21 — про тяжкий перебіг захворювання.

Дерматологічний індекс якості життя DLQI оцінює вплив дерматологічного захворювання на якість життя пацієнта за сумарною шкалою від 0 до 30 балів. Сума формується на основі відповідей на 10 запитань, що охоплюють симптоми, емоційний стан, повсякденну активність, дозвілля, роботу або навчання, міжособистісні стосунки та лікування. Інтерпретація результатів: 0–1 бал — відсутній вплив на якість життя, 2–5 — слабкий, 6–10 — помірний, 11–20 — сильний, 21–30 — надзвичайно сильний вплив. Чим вищий бал, тим суттєвіше захворювання впливає на повсякденне життя пацієнта.

Візуально-аналогова шкала VAS дозволяє оцінити інтенсивність свербіж за суб'єктивною оцінкою пацієнта в діапазоні від 0 до 10, де 0 означає відсутність свербіж, а 10 — його максимальну нестерпність.

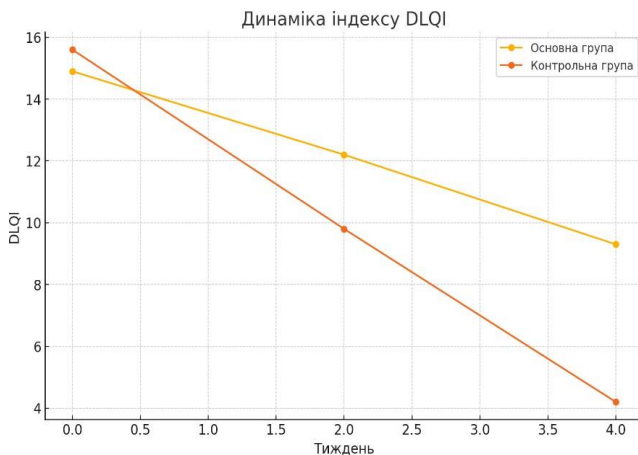
Результати. Після проведеного комплексного лікування зі стандартною терапією та додаванням інгібітора янус-кіназ барицитинібу у другій групі спостерігалось достовірне покращення клінічних показників порівняно з першою групою. Статистичний аналіз було виконано за допомогою парного t-тесту для оцінки динаміки показників в межах груп та незалежного t-тесту для міжгрупових порівнянь; рівень значущості приймали при  $p < 0,05$ .

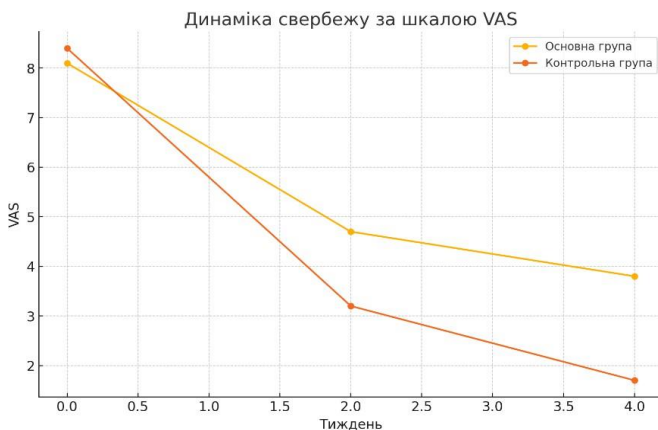
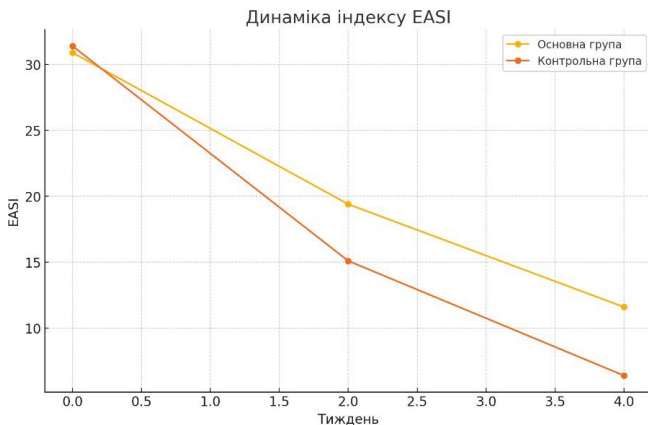
У першій групі середнє значення Eczema Area and Severity Index (EASI) перед початком лікування становило  $30,9 \pm 5,4$  бала, що знизилось до  $19,4 \pm 4,8$  бала на 2-му тижні (парний t-тест,  $p = 0,032$ ) та до  $11,6 \pm 3,2$  бала на 4-му тижні (парний t-тест,  $p = 0,007$ ). У другій групі середній EASI зменшився з  $31,4 \pm 5,7$  бала перед початком лікування до  $15,1 \pm 3,9$  бала на 2-му тижні (парний t-тест,  $p = 0,001$ ) та до  $6,4 \pm 2,5$  бала на 4-му тижні (парний t-тест,  $p < 0,0001$ ). Міжгрупове порівняння показало статистично значуще зниження EASI у другій групі порівняно з першою як на 2-му тижні ( $19,4 \pm 4,8$  порівняно з  $15,1 \pm 3,9$ ; незалежний t-тест,  $p = 0,021$ ), так і на 4-му тижні ( $11,6 \pm 3,2$  порівняно з  $6,4 \pm 2,5$ ; незалежний t-тест,  $p = 0,004$ ).

У першій групі дерматологічний індекс якості життя (Dermatology Life Quality Index, DLQI) знизився з  $14,9 \pm 2,5$  бала перед початком до  $12,2 \pm 2,1$  бала на 2-му тижні ( $p = 0,038$ ) та до  $9,3 \pm 1,9$  бала на 4-му тижні ( $p = 0,024$ ). У другій групі середній DLQI зменшився з  $15,6 \pm 2,7$  бала перед початком до  $9,8 \pm 1,8$  бала на 2-му тижні ( $p < 0,0001$ ) та до  $4,2 \pm 1,2$  бала на 4-му тижні ( $p < 0,0001$ ). Різниця між групами була статистично значущою як на 2-му тижні ( $12,2 \pm 2,1$  порівняно з  $9,8 \pm 1,8$ ;  $p = 0,002$ ), так і на 4-му тижні ( $9,3 \pm 1,9$  порівняно з  $4,2 \pm 1,2$ ;  $p < 0,001$ ).

За візуально-аналоговою шкалою свербіж (Visual Analogue Scale, VAS) середній показник у першій групі знизився з  $8,1 \pm 1,2$  бала перед початком лікування до  $4,7 \pm 1,0$  бала на 2-му тижні ( $p = 0,021$ ) та до  $3,8 \pm 0,9$  бала на 4-му тижні ( $p = 0,009$ ). У другій групі спостерігалось швидше зниження VAS – з  $8,4 \pm 1,3$  бала перед початком лікування до  $3,2 \pm 0,8$  бала на 2-му тижні ( $p < 0,0001$ ) і до  $1,7 \pm 0,6$  бала на 4-му тижні ( $p < 0,0001$ ). Міжгрупові відмінності були статистично значущими як на 2-му тижні ( $4,7 \pm 1,0$  порівняно з  $3,2 \pm 0,8$ ;  $p = 0,003$ ), так і на 4-му тижні ( $3,8 \pm 0,9$  порівняно з  $1,7 \pm 0,6$ ;  $p < 0,001$ ).

Побічні ефекти. У першій групі побічні явища спостерігалися у 15 % пацієнтів (сухість шкіри, сонливість), у другій — у 11,3 % (транзиторна нейтропенія, підвищення печінкових трансаміназ, диспепсичні явища); різниця між групами не була статистично значущою ( $\chi^2$  тест,  $p = 0,45$ ).





Зміна клінічних показників у пацієнтів із хронічною екземою при стандартній терапії та при додаванні до неї інгібітора янус-кіназ барицитиніба:

Графік 1 — динаміка індексу EASI (Eczema Area and Severity Index);

Графік 2 — динаміка дерматологічного індексу якості життя DLQI (Dermatology Life Quality Index);

Графік 3 — динаміка свербєжу за шкалою візуальної аналогової оцінки VAS (Visual Analog Scale).

Статистичний аналіз: парний та незалежний t-тести,  $p < 0,05$ .

Висновки. Барицитиніб продемонстрував високу ефективність у лікуванні екземи середнього, тяжкого та дуже тяжкого ступеня, забезпечуючи швидкий регрес клінічних симптомів (зниження індексу EASI, інтенсивності свербєжу за VAS) вже на 2–4-му тижні терапії, а також значне покращення якості життя пацієнтів за показником DLQI. Отримані результати узгоджуються з даними міжнародних рандомізованих досліджень [6–9] та реальних клінічних спостережень [10,13,14]. Завдяки прийнятному профілю безпеки, підтверженому як у клінічних випробуваннях, так і в реальній практиці, барицитиніб може бути обґрунтовано рекомендований для включення в клінічні протоколи ведення резистентних форм екземи як компонент персоналізованої терапії.

#### Список літератури

1. Kim BE, Leung DYM. Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(2):157–165.
2. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *Clin Immunol.* 2017;176:24–33.
3. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: the promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(1):177–186.
4. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(6):1410–1413.

5. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, et al. Efficacy and safety of baricitinib in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A review. *J Cutan Med Surg*. 2021;25(3):272–280.
6. Reich K, Gooderham M, Greenlaw R, et al. Baricitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10290):2151–2168.
7. Yoon S, Park HJ, Kim DH, et al. Efficacy of Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: a real-world study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(1):52–61.
8. Wang B, Yu H, Zhang H, et al. Mechanisms and clinical value of JAK inhibitors in atopic dermatitis. *Front Immunol*. 2024;15:1342810.
9. Blauvelt A, Simpson EL, Silverberg JI, et al. Efficacy and safety of baricitinib for moderate to severe atopic dermatitis: results from two phase 3 trials. *JAMA Dermatol*. 2021;157(9):1047–1055.
10. Simpson EL, Paller AS, Silverberg JI, et al. Real-world use of baricitinib in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2023;22(5):693–707.
11. Woo YR, Kim HS, Park HJ. Emerging trends in clinical research on Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis. *Sci Direct*. 2023.
12. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Simpson EL, et al. Practical guide to using oral Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2023;192(1):135–147.
13. Moon DS, Han TY, Lee JH, et al. Real-world effectiveness and safety of upadacitinib and abrocitinib in the treatment of atopic dermatitis. *J Clin Med*. 2023;14(9):2953.
14. Wang L, Liu H, Qian L, et al. Efficacy and safety of topical JAK inhibitors in treatment of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Exp Dermatol*. 2023;32(5):605–617.

## **COMPREHENSIVE TREATMENT OF ECZEMA USING JANUS KINASE INHIBITORS**

A. A. Dashchuk, M. M. Mishyna, Ye. I. Dobrzhanska

Kharkiv National Medical Univerisity

The article presents current approaches to the treatment of chronic eczema, with a focus on the use of Janus kinase (JAK) inhibitors, particularly baricitinib. Results of a clinical study involving 80 patients with moderate to severe disease are discussed, comparing the effectiveness of standard therapy versus a combined approach with the addition of a JAK inhibitor. The assessment was conducted using EASI, DLQI, and VAS scores.

The data demonstrate significant clinical improvement with baricitinib use, including reduction of symptom severity and improvement in patients' quality of life as early as weeks 2–4 of treatment. Adverse events were mild and comparable between the groups. These findings support the inclusion of JAK inhibitors in the management algorithms for treatment-resistant forms of eczema as part of a personalized therapeutic strategy.