

НОВІТНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ АГЕНТИ В ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ СПОНТАННОЇ КРОПИВ'ЯНКИ

Підготувала Ганна Гаврюшенко

Хронічна спонтанна кропив'янка (ХСК) – це опосередкована тучними клітинами хвороба шкіри, яка проявляється уртикарними висипаннями, ангіоневротичним набряком чи їх поєднанням, що тривають понад 6 тижнів. ХСК є поширеним станом і вражає близько 1% загальної популяції, причому в понад 80% пацієнтів вона триває більш ніж 1 рік. Приблизно в 40% пацієнтів ХСК має значний негативний вплив на якість життя; частими коморбідними станами є тривожність, депресія, розлади сну та сексуальна дисфункція.

ХСК нерідко має непередбачуваний перебіг і погано піддається фармакотерапії. H_1 -антигістамінні препарати (H_1 -АГП) 2-го покоління, котрі є першою лінією лікування, дають змогу досягти повного контролю над хворобою менш ніж у 10% пацієнтів. Близько 70% пацієнтів з антигістамінорезистентною ХСК не досягають повного контролю при лікуванні омалізумабом, препаратом другої лінії. Отже, існує нагальна потреба в розробленні нових ефективних методів лікування ХСК, що дадуть змогу досягти повного контролю хвороби, а також модифікувати її перебіг і сприяти тривалій ремісії після скасування препарату.

У цьому огляді представлено оновлену інформацію про сучасний стан розвитку методів лікування ХСК, у тому числі про новітні препарати, які перебувають на фінальних етапах розроблення та клінічних випробувань і невдовзі можуть бути впроваджені в лікарську практику, а також про потенційні терапевтичні мішені при ХСК.

ФАРМАКОТЕРАПІЯ ХСК: СУЧАСНИЙ СТАН, ПРОБЛЕМИ ТА ВИКЛИКИ

Згідно з міжнародними клінічними рекомендаціями 2022 року метою лікування ХСК є захист від виникнення уртикарного висипу й ангіоневротичного набряку [2]. Алгоритм фармакологічного лікування кропив'янки подано на рисунку. Для оцінювання контролю ХСК широко використовується УСТ (Urticaria Control Test; табл. 1), тоді як активність хронічної індукованої кропив'янки (ХІК) в умовах клінічних досліджень оцінюється за допомогою UAS7 (Weekly Urticaria Activity Score; табл. 2).

Повний (16 балів УСТ) та хороший контроль хвороби (12-15 балів УСТ) під час приймання H_1 -АГП 2-го покоління в стандартних і підвищених дозах може бути досягнутий приблизно в 7 та 21% пацієнтів відповідно [11]. Близько 30% пацієнтів з ХСК, рефрактерною до антигістамінів

ТАБЛИЦЯ 1. Тест для оцінювання контролю за перебігом кропив'янки (Urticaria Control Test, UCT). Адаптовано з Weller K., et al. (2014)

1. Як сильно Ви страждали від фізичних симптомів кропив'янки (свербіж, висипання/пухирі, набряклість) за останні 4 тижні?				
<input type="checkbox"/> Дуже сильно (0)	<input type="checkbox"/> Значно (1)	<input type="checkbox"/> Дещо (2)	<input type="checkbox"/> Трохи (3)	<input type="checkbox"/> Зовсім ні (4)
2. Наскільки сильно кропив'янка вплинула на якість Вашого життя за останні 4 тижні?				
<input type="checkbox"/> Дуже сильно (0)	<input type="checkbox"/> Значно (1)	<input type="checkbox"/> Дещо (2)	<input type="checkbox"/> Трохи (3)	<input type="checkbox"/> Зовсім не вплинула (4)
3. Як часто протягом останніх 4 тижнів симптоми кропив'янки не піддавалися контролю за допомогою приймання лікарських препаратів?				
<input type="checkbox"/> Дуже часто (0)	<input type="checkbox"/> Часто (1)	<input type="checkbox"/> Іноді (2)	<input type="checkbox"/> Рідко (3)	<input type="checkbox"/> Зовсім не було (4)
4. Наскільки добре Ви контролювали симптоми кропив'янки протягом останніх 4 тижнів?				
<input type="checkbox"/> Зовсім ні (0)	<input type="checkbox"/> Трохи (1)	<input type="checkbox"/> Дещо (2)	<input type="checkbox"/> Добре (3)	<input type="checkbox"/> Дуже добре (4)

Результати: 16 балів – повний контроль хвороби; <12 балів – погано контрольований перебіг хронічної кропив'янки; ≥12 балів – добре контрольований перебіг; покращення на 3 бали – мінімальна відповідь на лікування; покращення на ≥6 балів – виражена відповідь на лікування.

**ТАБЛИЦЯ 2. Шкала оцінювання активності кропив'янки протягом тижня (Weekly Urticaria Activity Score, UAS7).
Адаптовано із Zuberbier T., et al. (2014)**

Бали	Висипання/пухирі	Свербіж
0	Відсутні	Відсутній
1	Легкі (<20 висипань / 24 години)	Легкий (присутній, але не дратує та не турбує)
2	Помірні (20-50 пухирів / 24 години)	Помірний (турбує, але не заважає нормальній повсякденній активності або сну)
3	Інтенсивні (>50 висипань / 24 години або великі зливні ділянки висипань)	Інтенсивний (сильний свербіж, який заважає нормальній повсякденній активності або сну)

**Почати зі стандартної дози H₁-АГП 2-го покоління
За потреби збільшити дозу H₁-АГП 2-го покоління (до 4 разів)**

Розглянути напрямлення до спеціаліста



При недостатньому контролі на високій дозі: через 2-4 тижні або раніше, якщо симптоми неможливо толерувати ^a

**Додати до H₁-АГП 2-го покоління омалізумаб ^b
За потреби збільшити дозу та/або скоротити інтервал ^c**

Має проводитися під наглядом спеціаліста



При недостатньому контролі: протягом 6 місяців або раніше, якщо симптоми неможливо толерувати

Додати до H₁-АГП 2-го покоління циклоспорин ^d

Додатково:

в разі сильного загострення може бути призначений короткотривалий курс кортикостероїдів

Рис. Алгоритм лікування кропив'янки

(адаптовано з міжнародних клінічних рекомендацій EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI 2022 року)

Примітки. ^a Терапія другої та третьої ліній застосовується лише для лікування хронічної кропив'янки.

^b 300 мг щодня 4 тижні.

^c До 600 мг щодня 2 тижні.

^d До 5 мг/кг маси тіла.

(UCT <11), досягають повного контролю при лікуванні омалізумабом, препаратом другої лінії [11, 13]. Циклоспорин А (препарат третьої лінії) може покращити клінічну оцінку перебігу хвороби в більшості резистентних до H₁-АГП 2-го покоління пацієнтів, але він пов'язаний з розвитком ускладнень, як-от артеріальна гіпертензія, ниркова дисфункція та широка імуносупресія [11, 14]. Зважаючи на вищевказане, існує нагальна потреба в розробленні та впровадженні нових ефективних і безпечних методів лікування ХСК.



НОВІТНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХСК

Нині активно впроваджуються нові методи лікування, спрямовані на різні ланки патогенезу ХСК та ефективні для резистентних до H₁-АГП 2-го покоління й омалізумабу пацієнтів. Зокрема, нещодавно став доступним анти-IL-4Ra-препарат дупілумаб, а інші агенти, як-от інгібітори тирозинкінази Брутона (ремібрутиніб) і анти-KIT-препарати (барзолволімаб), перебувають на фінальних стадіях розроблення [17]. Клінічні дослідження демонструють

високу ефективність і хорошу переносимість цих засобів: 30-31, 28-32 та 38-51% пацієнтів з ХСК продемонстрували повну відповідь на терапію дупілумабом (фаза III, тиждень 24), ремібрутинібом (фаза III, тиждень 24) і барзолволімабом (фаза II, тиждень 12) відповідно. Найпоширенішими небажаними явищами були реакції в місці введення дупілумабу (12%), інфекції дихальних шляхів (11%), головний біль (6%) і петехії (4%) для ремібрутинібу та зміни кольору волосся (14%), нейтропенія / зниження кількості нейтрофілів (9%) і гіпопігментація шкіри (1%) для барзолволімабу.

Докладніша інформація про результати клінічних досліджень і профіль безпеки нових препаратів для лікування ХСК подана в таблицях 3 та 4 відповідно. У таблиці 5 наведено дані про підгрупи пацієнтів з ХСК, для котрих упровадження новітніх препаратів є особливо перспективним.

© Анти-IL-4Ra-препарати

Запалення 2-го типу, що перебігає за участю тучних клітин, активованих Th2-клітин і під впливом таких цитокінів, як інтерлейкін-4 (IL-4) й інтерлейкін-13 (IL-13), відіграє важливу роль у патогенезі

ХСК [17]. IL-4 й IL-13 головним чином продукуються Т-клітинами, тучними клітинами та базофілами [24, 25]. IL-13 частково розділяє сигнальні шляхи з IL-4 завдяки спільному рецепторному субодичному ланцюгу – IL-4R α [26-29]. Обидва цитокіни можуть спричиняти розвиток ХСК через стимуляцію вироблення IgE, а також авто-IgE й авто-IgG, активацію шкірних нервових волокон та/або підвищення чутливості тучних клітин до інших стимулів, як-от агоністи рецептора MRGPRX2.

Дупілумаб – це моноклональне антитіло, яке блокує IL-4R α , тим самим пригнічуючи передачу сигналу як від IL-4, так і від IL-13. Ефективність і профіль безпеки дупілумабу в пацієнтів з рефрактерністю до АГП й омалізумабу або з непереносимістю/відсутністю відповіді на омалізумаб оцінювалися в рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях III фази – LIBERTY-CSU CUPID A та B. Крім того, в дослідженні LIBERTY-CSU CUPID C вивчали ефективність і безпеку дупілумабу як доповнення до H₁-антигістамінних засобів у пацієнтів, у яких симптоми зберігалися, незважаючи на антигістамінну терапію, та які не отримували омалізумаб.

На сьогодні дупілумаб затверджений для лікування таких запальних захворювань 2-го типу, як atopічний дерматит, бронхіальна астма та вузликове пруріго [42]. Нещодавно він також був

схвалений у Японії й Об'єднаних Арабських Еміратах для застосування в пацієнтів з ХСК віком від 12 років, у яких захворювання не піддається належному контролю за допомогою наявної терапії. Наразі дупілумаб перебуває на етапі регуляторного розгляду в країнах Європи та Північної Америки.

© Інгібітори ВТК

У патогенезі ХСК крослінкінг рецепторів Fc ϵ RI є ключовим механізмом активації шкірних тучних клітин і подальшого вивільнення ними прозапальних медіаторів. Після активації Fc ϵ RI вмикається внутрішньоклітинна сигнальна мережа, в якій тирозинкіназа Брутона (ВТК) відіграє центральну роль [43, 44]. Окрім тучних клітин, ВТК експресується також у базофілах, В-клітинах, моноцитах і тромбоцитах, де бере участь у сигнальних шляхах, пов'язаних з В-клітинними рецепторами (BCR) та Toll-подібними рецепторами (TLR).

Інгібування ВТК запобігає Fc ϵ RI-опосередкованій дегрануляції та синтезу цитокінів *de novo* в тучних клітинах [47]. Отже, терапевтичне блокування ВТК може не лише зменшити дегрануляцію тучних клітин і базофілів, але й пригнітити активацію BCR і TLR-шляхів, потенційно обмежуючи експансію автореактивних клональних В-клітин [45]. У цьому контексті інгібітори ВТК забезпечують подвійний

ТАБЛИЦЯ 3. Показники повної відповіді на лікування / повного контролю хвороби (UAS7 = 0) та добре контрольованої ХСК (UAS7 \leq 6) у пацієнтів, які отримували омалізумаб і нові препарати; дані отримано з опублікованих рандомізованих контрольованих досліджень

Препарат	Дослідження	UAS7 = 0, %		UAS7 \leq 6, %	
		Плацебо	Препарат	Плацебо	Препарат
Омалізумаб 300 мг 1 раз на 4 тижні	Фаза III ASTERIA I (12-й тиждень) [86]***	8,8	35,8	11,3	51,9
	Фаза III ASTERIA II (12-й тиждень) [87]***	5,0	44,0	12,0	66,0
	Фаза III GLACIAL (12-й тиждень) [88]***	4,8	33,7	12,0	52,4
Дупілумаб 200-300 мг 1 раз на 2 тижні	Фаза III CUPID A (24-й тиждень) [39]***	13,2	31,4	23,5	45,7
	Фаза III CUPID C (24-й тиждень) [40]***	18,0	30,0	-	-
Ремібрутиніб 25 мг 2 рази на добу	Фаза III REMIX-1/2 (24-й тиждень) [49]	8,2-9,1	28,4-32,1	27,5-35,3	51,9-54,7
Барзолволімаб 150 мг 1 раз на 4 тижні, 300 мг 1 раз на 8 тижнів	Фаза II (12-й тиждень) [63]	6,4	37,5-51,1*	12,8	59,6-62,5**

Примітки: * до 71% на 52-му тижні [63]; ** до 74% на 52-му тижні [63]; *** у пацієнтів, що раніше не отримували препарати біологічної терапії.

ТАБЛИЦЯ 4. Частота виникнення побічних реакцій у пацієнтів з ХСК, які отримували омалізумаб і нові препарати; дані отримано з опублікованих рандомізованих контрольованих досліджень

Препарат	Дослідження	Серйозні побічні реакції, %		Вибрані часті побічні реакції	
		Плацебо	Препарат	Плацебо-контрольований період (плацебо порівняно з препаратом), %	Період лікування до 52-го тижня, %
Омалізумаб 300 мг 1 раз на 4 тижні	Фаза III ASTERIA I (12-й тиждень) [86]	51,3 (5,0)	56,8 (0,0)	Головний біль: 2,5 проти 6,2 Артралгія: 0,0 проти 3,7	Немає даних
	Фаза III ASTERIA II (12-й тиждень) [87]	60,8 (3,0)	64,6 (6,0)	Головний біль: 6,3 проти 10,1 Артралгія: 5,1 проти 5,1	Немає даних
	Фаза III GLACIAL (12-й тиждень) [88]	63,9 (3,6)	65,1 (2,8)	Головний біль: 3,6 проти 8,7 Інфекції верхніх дихальних шляхів: 2,4 проти 7,1	Немає даних
Дупілумаб	Фаза III CUPID A+B [39]	56,6 (5,7)	57,3 (4,0)	ХСК: 7,4 проти 8,1 Назофарингіт: 5,7 проти 1,6 Еритема в місці ін'єкції: 5,7 проти 2,4	Немає даних
	Фаза III CUPID C [40]	53,0	53,0	Реакції в місці ін'єкції: 4,0 проти 12,0 Випадкове передозування: 3,0 проти 7,0 COVID-19: 5,0 проти 8,0	Немає даних
Ремібрутиніб	Фаза III REMIX-1+2 [49]	64,7 (2,3)	64,9 (3,3)	Інфекції верхніх дихальних шляхів, включно з COVID-19: 2,0-11,4 проти 3,0-10,7	5,6-15,5
				Головний біль: 6,2 проти 6,3	7,8
				Інфекції сечовивідних шляхів: 2,6 проти 3,1	4,6
				Петехії: 0,3 проти 3,8	4,0
Барзолволімаб	Фаза II [63]	39 (0,0)	66 (0,0)	Кропив'янка: 4,9 проти 2,5	3,3
				Зміни кольору волосся: 0,0 проти 14,0	26,0
				Кропив'янка: 10,0 проти 10,0	15,0
				Нейтропенія / зменшення кількості нейтрофілів: 0,0 проти 9,0	17,0
				Гіпопігментація шкіри: 0,0 проти 1,0	13,0
Назофарингіт: 6,0 проти 4,0	10,0				

Примітки: $\geq 5\%$ для дупілумабу, $\geq 3\%$ для ремібрутинібу й омалізумабу, $>10\%$ для барзолволімабу (всі дозування сумарно), 24 тижні для дупілумабу та ремібрутинібу, 16 тижнів для барзолволімабу.

механізм дії в лікуванні ХСК: ефективно пригнічують активацію ефекторних клітин (тучних клітин і базофілів) і водночас знижують вироблення аутоантитіл.

Ремібрутиніб – це пероральний високоселективний незворотний інгібітор ВТК. Його ефективність і безпеку оцінювали в подвійно сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях III фази REMIX-1 і REMIX-2. У них брали участь, відповідно, 470 і 455 пацієнтів з ХСК віком ≥ 18 років, які не досягли адекватного контролю симптомів у разі застосування H_1 -АГП 2-го покоління. Об'єднаний аналіз результатів цих досліджень продемонстрував ефективність ремібрутинібу та сприятливий профіль його безпеки [49].

Наразі ремібрутиніб додатково вивчається в когорті пацієнтів з ХІК, а також серед підлітків з ХСК.

© **KIT-таргетні препарати**

Тирозинкіназний рецептор KIT і його ліганд – фактор стовбурових клітин (ФСК) – є важливими для розвитку та диференціації тучних клітин з гемопоетичних стовбурових клітин, а також для регуляції вивільнення ними прозапальних медіаторів [60, 61].

Барзолволімаб – гуманізоване моноклональне антитіло класу IgG1к, яке з високою афінністю зв'язується з рецептором KIT і блокує взаємодію з ФСК, тим самим запобігаючи його активації. Ефективність

ТАБЛИЦЯ 5. Перспективні методи лікування для резистентних субпопуляцій пацієнтів з ХСК

Субпопуляція	Терапевтична відповідь		Можливі ендотипи	Доступні методи лікування	Новітні методи лікування
	H ₁ -АГП 2-го покоління	Омалізумаб			
Відсутність відповіді на терапію першої та другої лінії	–	–	IgG-опосередкована аутоімунна ХСК	Циклоспорин А	Інгібітори ВТК, анти-КІТ
Пізня відповідь на омалізумаб	–	Після 2-5 місяців лікування	IgE- й IgG-опосередкована аутоімунна ХСК	↑ доза омалізумабу або + циклоспорин А	Інгібітори ВТК, анти-КІТ, дупілумаб
Пацієнти з коморбідними захворюваннями	-/+	-/+	ХСК з коморбідними захворюваннями	H ₁ -АГП 2-го покоління, омалізумаб	Алергія, ХІК: дупілумаб, анти-КІТ. Аутоімунні хвороби: інгібітори ВТК
Пацієнти з імовірним довготривалим перебігом хвороби	-/+	-/+	Довготривалий перебіг ХСК	Імовірно, циклоспорин А*	Імовірно, інгібітори ВТК, дупілумаб*

Примітки: * потенційно дасть змогу модифікувати перебіг хвороби; – зазвичай немає відповіді на лікування; +/- відповідь на лікування можлива.

барзолволімабу при антигістамінорезистентній ХСК була продемонстрована в клінічному дослідженні II фази за участю 208 пацієнтів (NCT05368285) [62]. Препарат виявився ефективним незалежно від попереднього застосування омалізумабу [63].

Наразі триває програма клінічних досліджень III фази, що включає два дослідження (EMBARQ-CSU1 та EMBARQ-CSU2), у яких оцінюються ефективність і безпека барзолволімабу в дорослих пацієнтах з ХСК, рефрактерною до H₁-АГП 2-го покоління. У дослідження також залучені пацієнти, які раніше отримували біологічну терапію.

ІНШІ ПОТЕНЦІЙНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХСК

● Інгібітори JAK

Сімейство Янус-кіназ (JAK) включає чотири цитоплазматичні тирозинкінази – JAK1, JAK2, JAK3 і Tyk2, які зв'язуються безпосередньо з внутрішньоклітинними доменами рецепторів цитокінів (наприклад, IL-4R, IL-5R, IL-6R, IL-13R) і активуються багатьма цитокінами. Після активації JAK фосфорилують білки STAT, що мігрують у ядро й активують експресію прозапальних цитокінів, як-от IL-4, IL-13, IL-31 та TSLP [67, 68].

Інгібітори JAK продемонстрували ефективність у лікуванні низки дерматологічних захворювань, у тому числі atopічного дерматиту [68]. Проте опубліковані дані щодо ефективності цих препаратів у лікуванні ХСК поки що обмежені. Зокрема, Mansouri та колеги повідомили про чотири випадки ХСК й один випадок уртикарного васкуліту, успішно контрольовані за допомогою тофацитинібу (5 мг двічі на добу), а Shibu та колеги описали ще п'ять випадків ХСК, чутливих до тофацитинібу [70, 71]. У пацієнтів спостерігалось покращення

або досягнення ремісії навіть після безуспішної терапії H₁-АГП 2-го покоління, кортикостероїдами, циклоспорином А й іншими імуносупресантами. Водночас варто брати до уваги потенційні ризики застосування інгібіторів JAK, зокрема розвиток опортуністичних інфекцій (наприклад, *Herpes zoster*), цитопеній, венозного тромбозу та гіперліпідемії [67].

● Інгібітори MRGPRX2

MRGPRX2 – це нещодавно описаний рецептор, який бере участь в IgE-незалежних шляхах активації тучних клітин [72, 73]. Ступінь залучення цього й інших не-FcεRI-залежних механізмів у дегрануляцію тучних клітин у разі ХСК поки що остаточно не з'ясований. Однак, з огляду на значущу роль MRGPRX2, його інгібітори розглядаються як перспективні терапевтичні агенти при різних опосередкованих тучними клітинами хворобах [72].

Підходи до терапії, спрямованої на MRGPRX2, умовно поділяються на три категорії: 1) пряме блокування рецептора MRGPRX2; 2) пригнічення внутрішньоклітинної сигналізації, зокрема шляхом зменшення концентрації кальцію в цитозолі; 3) альтернативні механізми, як-от активація CD300f – супресора MRGPRX2-залежної активації тучних клітин [72]. Наразі тривають клінічні дослідження I та II фаз MRGPRX2-спрямованих терапевтичних агентів у лікуванні ХСК.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Ландшафт терапії ХСК динамічно розширюється: біосиміляри омалізумабу вже виходять на ринок, а нові малі молекули та біологічні препарати стануть доступними в найближчі 1-2 роки. Зокрема, ST-P39 (Omlyclo®) – перший біосиміляр омалізумабу був нещодавно схвалений для використання

в Європі. Такі препарати, як дупілумаб і ремібрутиніб, можуть незабаром отримати схвалення для терапії резистентної до H₁-АГП 2-го покоління ХСК у різних країнах світу. Вони також мають потенціал для лікування пацієнтів, які не відповідають на анти-IgE-терапію або мають супутні хвороби.

Ендотипування пацієнтів з ХСК – наприклад, диференціація між автоімунною, автоалергічною, перехресною або FcεRI-незалежною формами – разом з виявленням специфічних біомаркерів, як-от загальний рівень IgE та базофільні тести, сприятиме персоналізованому підходу в межах прецизійної медицини, оптимізуючи ефективність терапії. Деякі терапевтичні підходи, зокрема інгібітори ВТК й анти-KIT-препарати, демонструють потенціал

у лікуванні складних для контролю ендотипів ХСК, як-от автоімунна форма ХСК.

У довгостроковій перспективі ще специфічніші новітні методи можуть покращити результати лікування ХСК. До таких методів належать вплив одночасно на декілька цитокинових шляхів (наприклад, біспецифічні або триспецифічні антитіла [82]), комбіноване застосування препаратів (наприклад, омалізумаб з дупілумабом), модуляція кишкового мікробіому [83], а також вакцинотерапія, спрямована проти IgE, IL-4 та/або IL-13 [84]. Зрештою, майбутні дослідження з довготривалим спостереженням покажуть, чи зможуть нові терапевтичні агенти, як-от інгібітори ВТК або дупілумаб, змінити перебіг хвороби та стати проривом у терапії ХСК.

Література

Kolkhir P., Fok J.S., Kocatürk E., et al. Update on the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Drugs*. 2025 Apr; 85 (4): 475-486. doi: 10.1007/s40265-025-02170-4.