



HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN
LIÊN CHI HỘI HEN - DỊ ỨNG - MIỄN DỊCH LÂM SÀNG TP.HCM 2023

VIÊM DA CƠ ĐỊA VÀ CÁC LỰA CHỌN ĐIỀU TRỊ TẠI CHỖ THAY THỂ CORTICOIDES

BS TRẦN THỊ THANH MAI

Tài liệu dành cho cán bộ y tế

DÀN BÀI

MỞ ĐẦU

NỘI DUNG

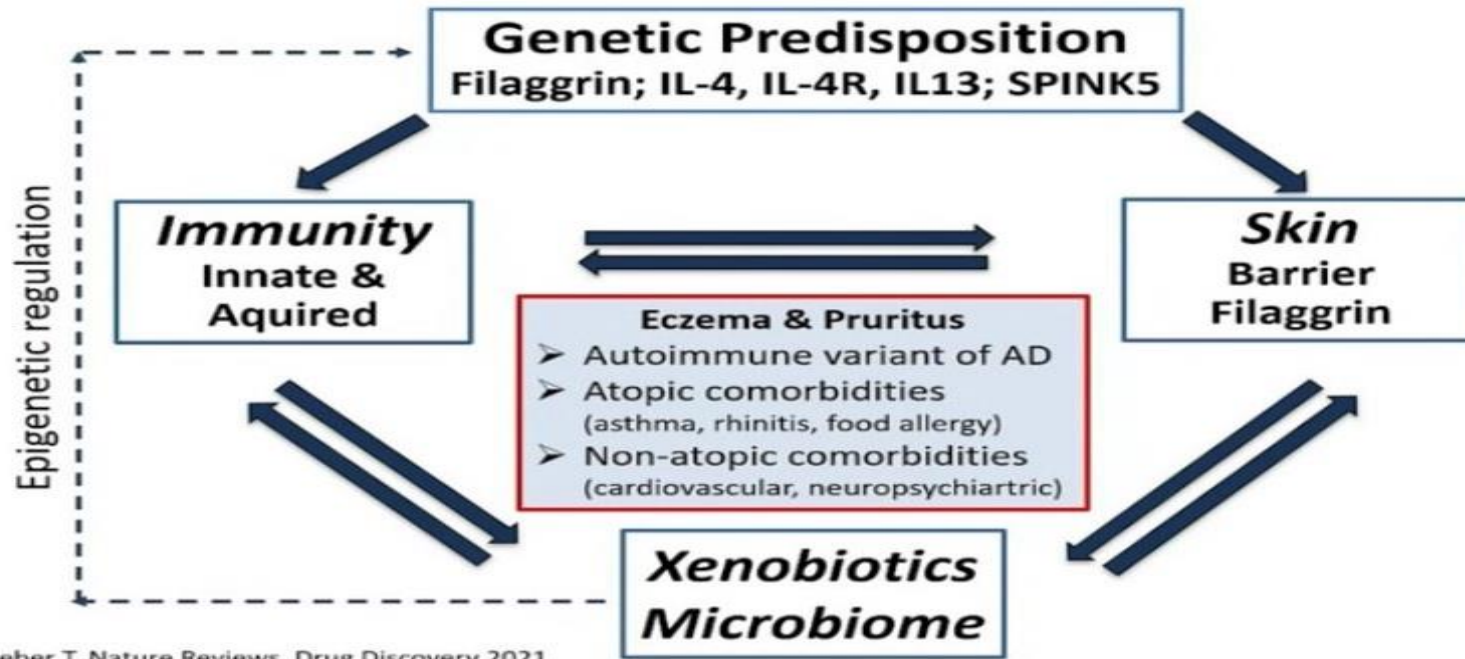
- NHẮC LẠI
- CHẤT GIỮ ẨM / MỀM DA
- ỨC CHẾ CALCINEURINE.
- ỨC CHẾ PDE4
- ỨC CHẾ JAK

MỞ ĐẦU

- Bệnh viêm da phổ biến với bệnh suất ngày càng tăng : trẻ em (15-20%), người lớn (1-3 %).
- Bệnh diễn tiến mạn tính , tái phát; khoảng 2/3 là thể nhẹ đến trung bình .
- AD có thể :
 - Giảm chất lượng cuộc sống (mất ngủ)
 - Bội nhiễm vi trùng (S. aureus)
 - Rối loạn tâm thần (lo âu, trầm cảm)
 - Đồng mắc các bệnh khác (tiền triển viêm da cơ địa: hen, viêm mũi, và bệnh tim mạch & chuyển hóa).

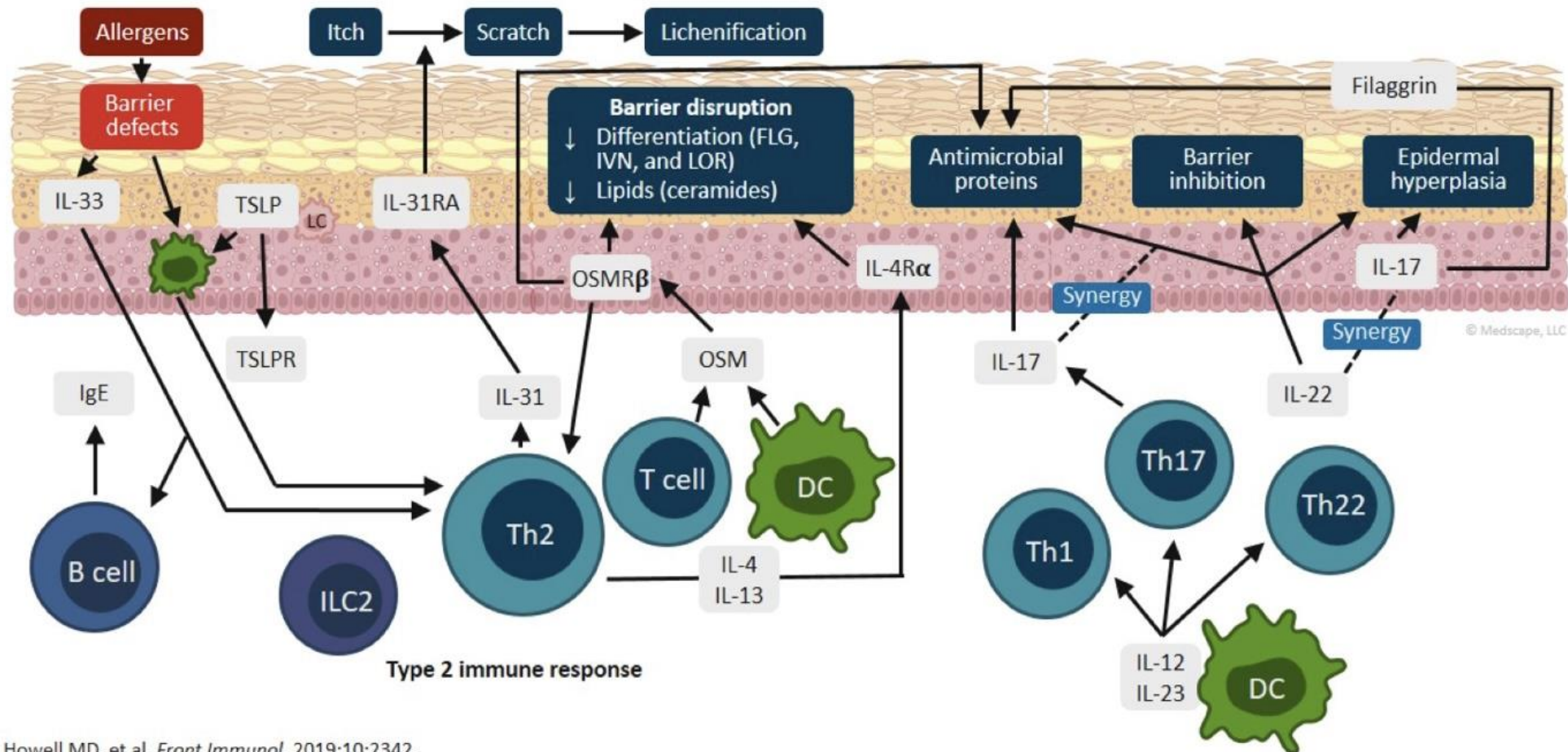
NỘI DUNG - NHẮC LẠI

A multidimensional model of atopic dermatitis



- Yếu tố di truyền
- Rối loạn chức năng hàng rào biểu bì
- Cơ chế miễn dịch
- Tác nhân môi trường

Immunopathogenesis of AD



Atopic Dermatitis

Age-related Morphology and Distribution of Lesions

Infants*

Face and **extensor surfaces** of limbs;
trunk might be affected, **diaper/napkin**
area is typically spared¹



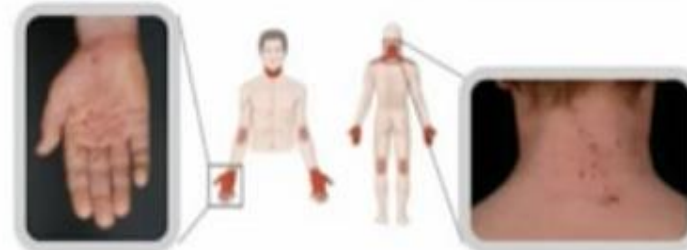
From age 1-2 years onwards

Polymorphous manifestations with different
types of **skin lesions**, particularly in **flexural folds**¹



Adolescents*

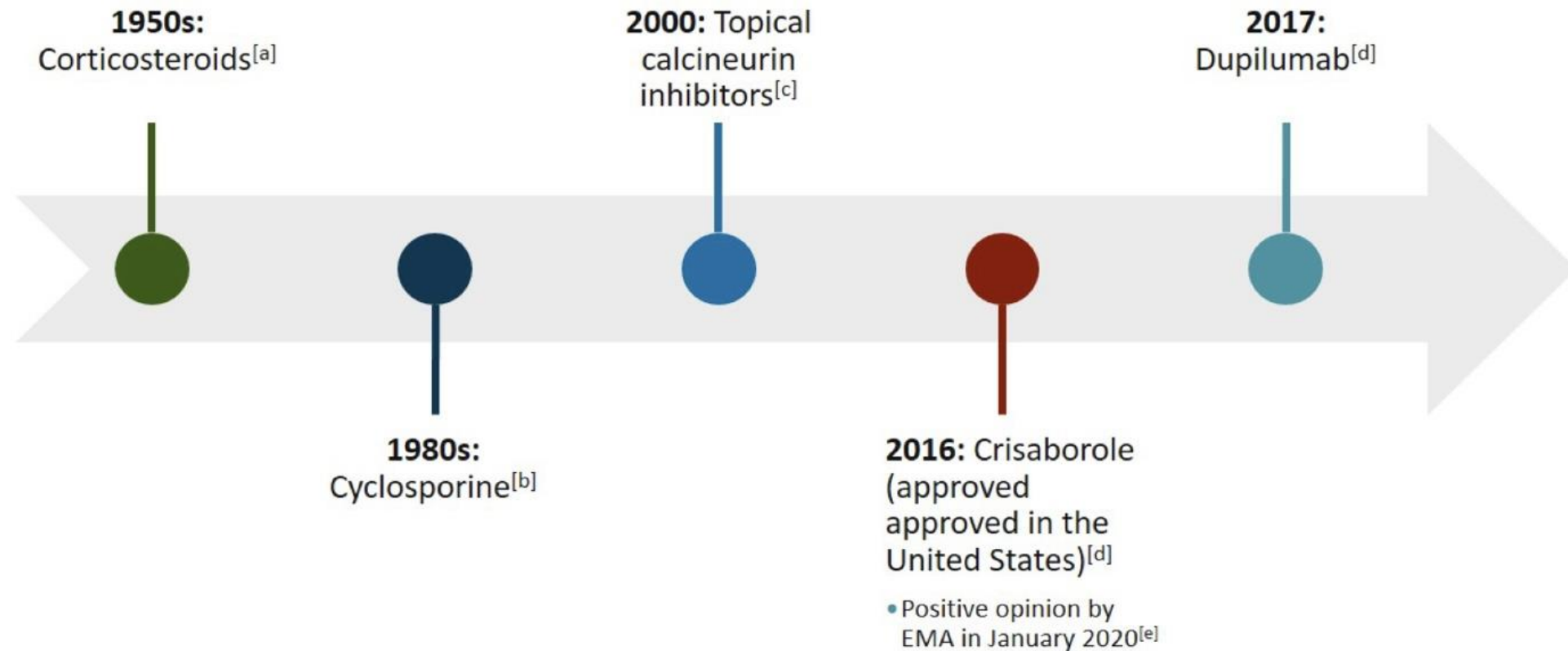
Lichenification and excoriated plaques at
flexures, wrists, ankles, and eyelids; in the
head and neck type, **upper trunk, shoulders,**
and **scalp** involved¹



¹ Weidinger S et al. *Lancet* 2016;387(10023):1109-22; ² Siegfried EC et al. *J Clin Med*. 2015;4(5):884-917; ³ Eichenfield LF et al. *Semin Cutan Med Surg*. 2017;36(2 Suppl 2):36-8.



Milestones in the Treatment of AD



a. Nygaard U, et al. *Dermatology*. 2017;233:333-343; b. Taylor RS. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21(3 Pt 1):580-583; c. Alomar A, et al. *Br J Dermatol*. 2004;151 Suppl 70; 2004:3-27; d. Eucrisa™ (crisaborole) [PI]. 2020; e. Summary of opinion: Staquis (crisaborole). EMA. 2020; f. Dupixent® (dupilumab) [PI]. 2020.

Guidelines - Treatment recommendation for AD

SEVERE: SCORAD >50 / or persistent eczema	Hospitalization, systemic immuno-suppression: short course of oral glucocorticosteroids, cyclosporin A, methotrexate, azathioprin, mycophenolate mofetil, PUVA*, Alitretinoin*, Dupilumab
MODERATE: SCORAD 25-50 / or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus or class II or class III topical glucocorticosteroids, wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm, medium dose UVA1), psychosomatic counseling, climate therapy
MILD: SCORAD <25 / or transient eczema	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors, antiseptics incl. silver, silver coated textiles*
BASELINE Basic Therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)

- For every phase, *additional* therapeutic options should be considered
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to guideline text for restrictions

Wollenberg A. et al JEADV 2018, 32, 657–682

ĐIỀU TRỊ TẠI CHỖ

1. Chất giữ ẩm /chất làm mềm da
2. Corticoid thoa
3. Chất ức chế calcineurin thoa (kem Pimecrolimus 1%, thuốc mỡ Tacrolimus 0,03 /0,1%).
4. Chất ức chế PDE4 thoa (Crisaborole).
5. Chất ức chế JAK (Ruxolitinib, Deglocitinib, Tafocitinib).
6. Những phát triển mới
 - Những chất chủ vận AHR (Topinarof)
 - Vi khuẩn (*Roseomonas mucosae*)

ĐIỀU TRỊ TOÀN THÂN

Có rất nhiều loại thuốc toàn thân sử dụng điều trị VDCĐ.

Chỉ nêu những thuốc được công nhận và khuyến dùng :

1. Glucocorticoides uống.
2. Cyclosporine A.
3. Ức chế Interleukine.
4. Ức chế PDE4 uống .
5. Ức chế JAK.
6. Kháng histamine.

Approved topical treatments for AD

- **Topical corticosteroids (TCS)**
- **Topical calcineurin inhibitors (TCI)**
 - Tacrolimus
 - Pimecrolimus
- **Phosphodiesterase 4 inhibitors (PDE4i)**
 - Crisaborole
- **Janus kinase inhibitors (JAKi)**
 - Delgocitinib (pan-JAKi)
 - Ruxolitinib (JAK 1/2 inhibitor)

Emerging topical treatments in the pipeline for AD

- **Aryl hydrocarbon receptor (AhR) modulating agents**
 - Tapinarof
- **Phosphodiesterase 4 inhibitors (PDE4i)**
 - Roflumilast
 - Difamilast
 - Lotamilast
 - LEO 29102
 - RVT-501
 - Hemay808
 - PF-07038124
- **Janus kinase inhibitors (JAKi)**
 - Cerdulatinib (pan-JAKi and SYK)
 - Brepocitinib (JAK1/TYK2)
 - Tofacitinib (JAK1/3 inhibitor)
 - ATI-1777 (JAK1/3 inhibitor)
 - ATI-502 (JAK1/3 inhibitor)
 - SHR0302 (JAK1i)
- **Skin microbiome modulating agents**
 - FB-401
 - *Staphylococcus hominis* A9 (SHA9)
 - Nitrosomonas eutropha (B244)
 - Niclosamide (ATx201)
 - Omiganan pentachloride
- **Liver X Receptor (LXR) agonists**
 - VTP-38543
 - ALX 101
- **Tropomyosin receptor kinase inhibitors (TRKi)**
 - BEN-2293
- **Nuclear transport modifiers (NTM)**
 - AMTX-100
- **Bruton tyrosine kinase inhibitors (BTKi)**
 - PRN473
- **Sphingosine-1-phosphate receptor subtype 1 (S1PR1) modulators**
 - AKP-11

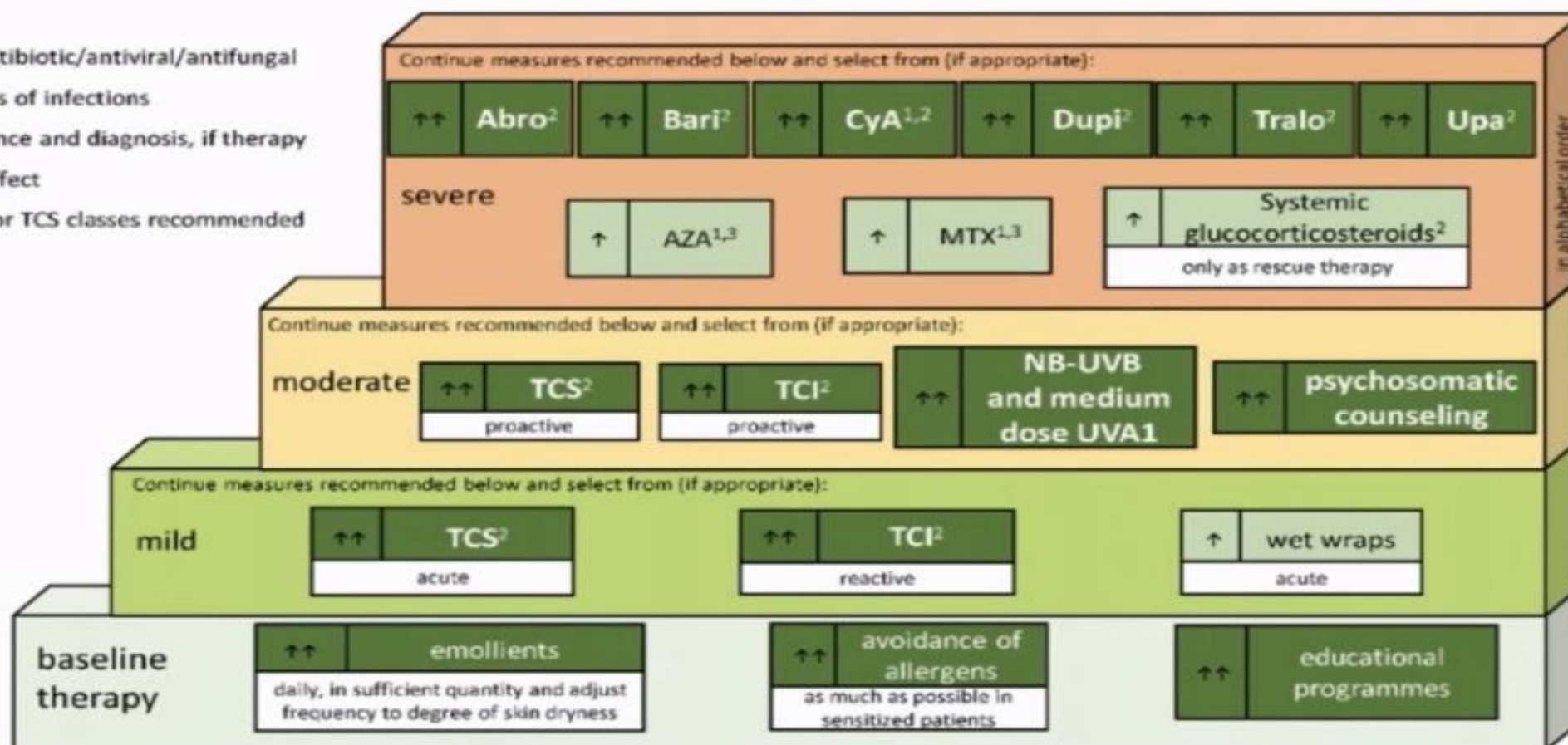
CHẤT GIỮ ẨM/ MỀM DA



EuroGuiDerm Guideline on Atopic Eczema

Stepped-care plan for adults with atopic eczema

- Add antiseptic/antibiotic/antiviral/antifungal treatment in cases of infections
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to table 3 for TCS classes recommended



¹ refer to guideline text for restrictions, ² licensed indication, ³ off-label treatment

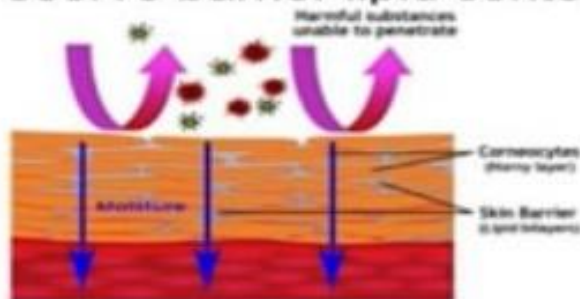
↑↑ (dark green) strong recommendation for the use of an intervention / ↑ (light green) weak recommendation for the use of an intervention

For definitions of disease severity, acute, reactive, proactive see section 'VII' and section 'Introduction to systemic treatment' of the EuroGuiDerm Atopic Eczema Guideline

Abro= abrocitinib; AZA=azathioprine; Bari=baricitinib; CyA=ciclosporin; Dupi=dupilumab; MTX=methotrexate; TCI=topical calcineurin inhibitors; TCS= topical corticosteroids; Tralo=tralokinumab; Upa=upadacitinib; UVA1=ultraviolet A1; NB-UVB=narrow-band ultraviolet B

Emollients may improve symptoms of AD through several mechanisms

Preserve barrier lipid content¹



Decrease the need for TCS³



Reduce susceptibility to irritants²



Normalize TEWL and moisturize the skin²



“The application of emollients should be an integral part of the treatment of patients with atopic dermatitis as there is strong evidence that their use can reduce disease severity and the need for pharmacologic intervention”²

1. Ring J, et al. J Eur Acad Dermatol Venerol 2012;26:1045-60; 2. Kownacki S. Nurs Times 2009;28:18-22.; 3. Hong J, et al. Semin Cutan Med Surg 2011;30:71-86. AD, atopic dermatitis; TEWL, transepidermal water loss

CHẤT GIỮ ẨM/ MỀM DA

Có nhiều loại chất giữ ẩm khác nhau, bao gồm chất hút ẩm, **chất khóa ẩm**, mỗi loại **có cơ chế riêng giúp cải thiện độ ẩm** cho da.

Các tài liệu về điều trị AD khuyến nghị mạnh mẽ về việc sử dụng chất giữ ẩm dựa trên bằng chứng chắc chắn vừa phải.

Các nghiên cứu về việc sử dụng chất giữ ẩm khác nhau trong AD tùy theo loại chất giữ ẩm, thiết kế nghiên cứu và kết quả được đánh giá. Do đó, việc sử dụng bất kỳ loại chất giữ ẩm hoặc hoạt chất cụ thể nào trong chất làm mềm da không thể được khuyến nghị dựa trên các bằng chứng hạn chế hiện có.

CHẤT GIỮ ẨM/ MỀM DA

Cải thiện những triệu chứng VDCĐ bằng nhiều cơ chế

Bảo tồn hàm lượng lipid của lớp da bảo vệ

Giảm nhu cầu sử dụng TCS

Giảm nhạy cảm với các chất kích ứng

Bình thường hóa TEWL và làm ẩm da

Thoa chất làm mềm da rất cần thiết điều trị bệnh nhân VDCĐ và có bằng chứng thuyết phục rằng việc sử dụng chất làm mềm da có thể giảm độ nặng bệnh và nhu cầu can thiệp được lý.

CHẤT GIỮ ẨM/ MỀM DA

Chất giữ ẩm làm **giảm** các dấu hiệu, triệu chứng và viêm ở AD, cải thiện mức độ nghiêm trọng của AD và tăng thời gian giữa các đợt bùng phát AD.

Chất giữ ẩm tại chỗ cải thiện tình trạng khô da bằng cách **giảm thiểu mất nước qua biểu bì và cải thiện quá trình hydrat hóa lớp sừng.**

Có thể được sử dụng **đơn trị liệu** trong các trường hợp nhẹ, nhưng thường được **sử dụng như một phần của chế độ điều trị toàn diện** với các phương pháp điều trị bằng thuốc.

CHẤT GIỮ ẨM/ MỀM DA

Một phân tích của 5 nghiên cứu về chất giữ ẩm (bao gồm 500 bệnh nhân) cho thấy mức độ nghiêm trọng của AD giảm nhẹ, được đo bằng công cụ SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) và Chỉ số mức độ nghiêm trọng và diện tích bệnh chàm (EASI)

Sự khác biệt trung bình được tiêu chuẩn hóa [SMD] là 0,51, khoảng tin cậy 95% [CI]: 0,17-0,85 Mendeley <https://data.mendeley.com/datasets/fmkr7fwx9j/2>).

CHẤT GIỮ ẨM/ MỀM DA

Chất giữ ẩm an toàn, hiếm khi có tác dụng phụ nghiêm trọng.

Kiểm tra 5 nghiên cứu cho thấy các tác dụng phụ (tức là nhẹ và ngoài da) xảy ra ở 34,3% bệnh nhân trong nhóm điều trị so với 22,1% bệnh nhân trong nhóm kiểm soát (RR: 1,32, KTC 95%: 1,01-1,74).

Việc phải ngưng điều trị do các phản ứng bất lợi hiếm gặp.

TẮM + THOA CHẤT GIỮ ẨM

Hạn chế sử dụng chất vệ sinh là xà phòng (khuyến cáo dùng sản phẩm pH trung tính đến thấp, ít gây dị ứng, không chứa chất thơm).

Để điều trị bệnh nhân viêm da cơ địa, bổ sung dầu, chất làm mềm da, và các chất phụ gia khác vào nước tắm bồn.

Việc sử dụng liệu pháp quần ẩm có hoặc không có corticoid bôi có thể khuyến cáo cho bệnh nhân viêm da cơ địa từ trung bình đến nặng để làm giảm mức độ trầm trọng bệnh và độ mất nước trong các cơn bùng phát.

TẮM + THOA CHẤT GIỮ ẨM

- Khuyến cáo chung nên tắm một lần mỗi ngày để làm tróc mại, nên thoa chất giữ ẩm, thời gian nên hạn chế (5-10 phút) dùng nước ấm.
- Nếu có những vùng da viêm nặng, ngâm nước ấm trong 20 phút tiếp theo thoa ngay các thuốc kháng viêm, không lau khô.
- Kỹ thuật “ngâm và thoa” này có thể tăng đáp ứng trong các trường hợp mà các thuốc kháng viêm thoa một mình không đủ.

TẮM + THOA CHẤT GIỮ ẨM

- Tắm bồn cho bệnh nhân viêm da cơ địa như một phần của điều trị tấn công và duy trì.
- Tuy nhiên, không có tiêu chuẩn về tần suất và thời gian tắm bồn thích hợp cho người bị viêm da cơ địa
- Nên thoa chất giữ ẩm ngay sau khi tắm bồn để tăng sự giữ nước cho da bệnh nhân viêm da cơ địa

TẮM + THOA CHẤT GIỮ ẨM

- Tắm bồn có thể có những hiệu quả khác nhau trên da tùy theo cách thực hiện.
- Tắm bồn nước giúp hydrat hóa da và xóa bỏ vảy, mào, chất kích ứng, và dị ứng nguyên, có thể có ích cho bệnh nhân viêm da cơ địa.
- Tuy nhiên, có thể gây mất nước qua biểu bì.
- Vì thế, cần thoa chất giữ ẩm ngay sau khi tắm để duy trì tình trạng hydrat hóa tốt.

TẮM + THOA CHẤT GIỮ ẨM + QUẢN ỨỚT

- Liệu pháp quản ứớt (WWT) là một phương pháp làm giảm nhanh độ nặng viêm da cơ địa, và thường được sử dụng trong trường hợp bùng phát mạnh và/hoặc bệnh dai dẳng.
- Đa số đề nghị vài ngày sử dụng, mặc dù vài nghiên cứu tiếp tục dùng WWT đến 2 tuần

LỰA CHỌN CHẤT GIỮ ẨM



LỰA CHỌN CHẤT GIỮ ẨM

- Lựa chọn các chất làm ẩm, phụ thuộc nhiều vào sự ưu tiên riêng của từng người.
- Chất lý tưởng nên an toàn, hiệu quả, rẻ tiền và không có chất thơm, chất bảo quản và các chất có thể gây nhạy cảm khác.
- Nhưng bất kể sử dụng sản phẩm nào, làm ẩm để giải quyết màng ngăn bị hư tổn là một khái niệm điều trị quan trọng trong kiến thức hiện nay về nguyên sinh bệnh của viêm da cơ địa.



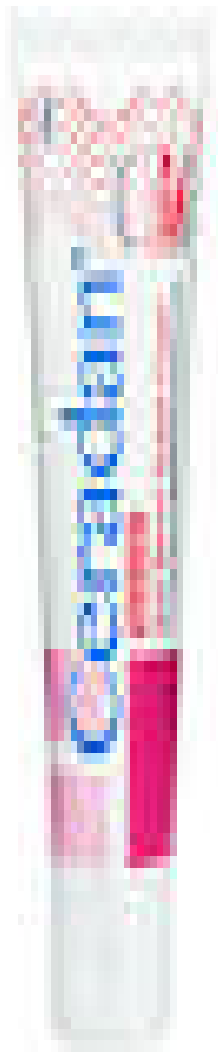
VN-ATO-072023-002

LỰA CHỌN CHẤT GIỮ ẨM

Chất giữ ẩm/ mềm da có thể thêm một số chất :

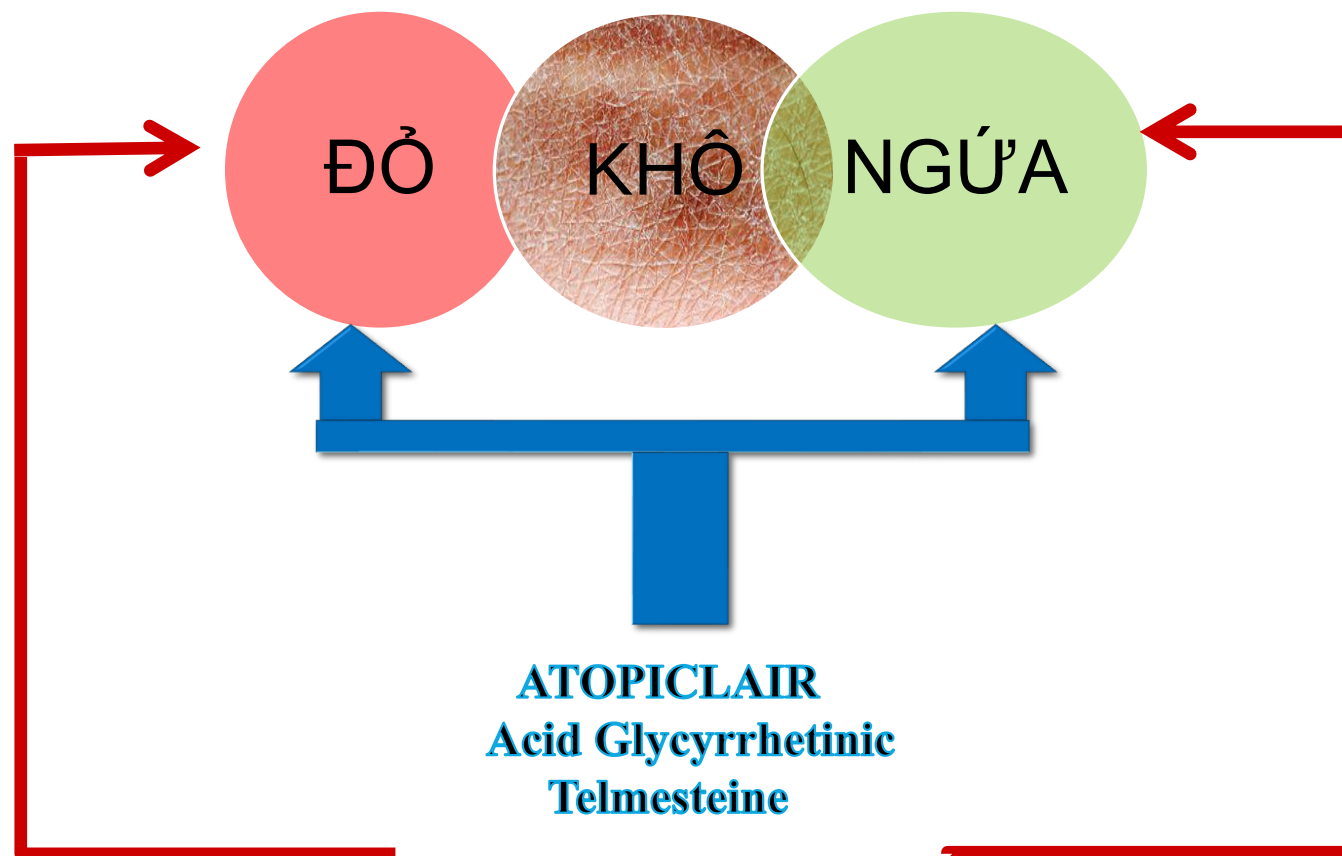
- Chống viêm
- Chống ngứa.
- Vitamine.





CÓ PHẢI CHẤT GIỮ ẨM NÀO CŨNG GIỐNG NHAU?

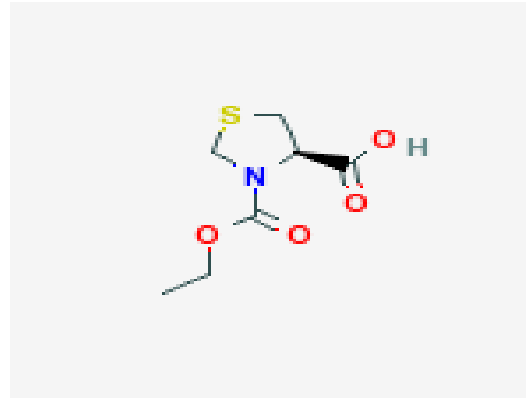
Chất giữ ẩm thông thường



Telmestaine

Hội nghị thường niên 2023

N-carbetoxy-4-tiazolidin carboxylic acid



- Đã được chứng minh có tác động bắt giữ các gốc tự do
- Là những **lipid thiết yếu**, bao gồm các **triglycerides** và **acid béo có nhiều nối đôi, xuyên thâm tầng sừng của thượng bì (Stratum corneum)** để giúp phục hồi chức năng hàng rào bảo vệ và giảm mạnh các cơn bùng phát trong tương lai

Glycyrrhetic Acid

- **Đặc tính kháng viêm và chống ngứa** làm dịu da
- 18- β -GrA là chất chuyển hóa chủ yếu của glycyrrhizin, thành phần chủ yếu của chiết xuất từ rễ cây Glycyrrhizia (cam thảo)
- Nó có cấu trúc tương tự như cortisone và được khuyến cáo sử dụng do đặc tính kháng viêm, chống sưng đỏ và chống ngứa
- Người ta đã chứng minh được rằng Glycyrrhetic acid ức chế được 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase, một enzyme giữ vai trò chuyển hóa hydrocortisone. Sự ức chế enzyme này dẫn đến sự tích tụ hydrocortisone nội sinh, một steroid tự nhiên có hoạt tính kháng viêm

Sodium Hyaluronate (Hyaluronic acid)

- Hyaluronic Acid (HA) là một thành phần quan trọng của làn da khỏe mạnh, khoảng 50% HA trong cơ thể được chứa trong khối cơ chất của da
- Là chất tự nhiên, không gây tác dụng miễn dịch (immunogenic response)
- Bổ sung HA vào thành phần chế phẩm chăm sóc da đảm bảo cho việc làm ẩm & làm lành da tốt hơn
- Khi có nước, phân tử HA có thể nở to thể tích **gấp 1000 lần và hình thành khối cơ chất chứa nước để giữ nước** hiệu quả hơn

Shea butter

- Shea butter được sử dụng rộng rãi trong mỹ phẩm như một tác nhân làm ẩm và làm mềm da: ngăn chặn sự mất nước qua da

Shea butter chứa các chuỗi triglycerides và được chiết xuất từ Hạt mỡ của cây *Butyrospermum Parkii* tại Bắc Phi

- Shea butter là một nguồn acid béo bão hòa, acid béo chưa bão hòa có một nối đôi và linoleic acid và có thành phần tương tự như chất nhờn của da
- Shea Butter là một chất làm **mềm và ẩm da có nguồn gốc thực vật tương tự như thành phần lipid của da**

Vitis Vinifera

- **Vitis Vinifera** là một chiết xuất từ nho dùng để làm rượu vang – có tác dụng **chống oxy hóa** tự nhiên
- Thành phần chủ yếu của nó là epigallocatechin gallate (EGCG), một pro-anthocyanidine đã được chứng minh là có một số đặc tính không lão hóa
- **Vitis Vinifera** có chứa proanthocyanidine
 - Proanthocyanidines đã chứng tỏ có tác động ức chế mạnh collagenase, elastase, hyaluronidase. Tất cả những enzymes này tác động làm thoái biến collagen, elastin và hyaluronic acid, thành phần chủ yếu của khối cơ chất ngoại mạch
 - Proanthocyanidines hình thành một hàng rào chống lại sự tích tụ elastase, collagenase, hyaluronidase, and β -glucuronidase, là các enzyme tham gia trong việc làm suy biến elastin, collagen và hyaluronic acid proteins²⁷ là những chất làm da trông khỏe mạnh và chống lại sự vỡ mạch máu
 - Proanthocyanidine là một trong những chất chống oxy hóa mạnh nhất trong tự nhiên: chúng có ái lực rất mạnh với các gốc tự do (là các tác nhân gây lão hóa da) và trung hòa chúng

Vitamin E & C

- Là những chất chống oxy hóa có tác dụng được biết rõ ràng
- Tích tụ trong màng tế bào, bảo vệ tế bào chống khỏi sự tấn công của các gốc tự do
- Vitamin E đóng vai trò trì hoãn sự oxy hóa của các acid béo tự do đa nối đôi và được biết là có tác dụng trực tiếp lên sự viêm

ỨC CHẾ CALCINEURINE



ỨC CHẾ CALCINEURINE

Calcineurune thoa đã được sử dụng 20 năm trong điều trị VDCĐ :

- Trẻ em có da nhạy cảm
- Nhu cầu cao về một thuốc hiệu quả và an toàn
- Điều trị bắt đầu sớm nhất có thể (nhũ nhi)
- Pimecrolimus 1% kem: Trẻ em < 2 tuổi , VDCĐ nhẹ đến trung bình.
- Tacrolimus 0,03% thuốc mỡ: trẻ em 2-16 tuổi, thuốc mỡ 0,1%: người lớn VDCĐ nhẹ đến trung bình.
- Pemicrolimus được phép dùng < 3 tháng ở:

Úc, New Zealand, Brazil, Philippin, Ấn độ, Nga, Indonesia, Thái Lan, Israel, Canada, Châu Âu (EMA 28/10/2021)

ỨC CHẾ CALCINEURINE

- >85% bệnh nhân khỏi/gần như khỏi VDCĐ.
- >95% bệnh nhân khỏi/gần như khỏi VDCĐ ở mắt.
- Pimecrolimus 1% kem hạn chế sử dụng steroid mạnh.
- Không tổn hại hệ miễn dịch đang phát triển ở nữ nhi.
- Không có ca u lympho bào nào được ghi nhận.
- Pimecrolimus được khuyến cáo cho các vùng da nhạy cảm (Nguyên tắc hướng dẫn EDF 2018).
- Không làm tổn thương lớp da bảo vệ (cải thiện qua hoạt tính kháng viêm).
- Điều trị hiệu quả VDCĐ ở người lớn & trẻ em
- Không teo da (cải thiện qua hiệu quả tăng tổng hợp collagen).
- Điều trị dài hạn (5 năm) với pimecrolimus kem hiệu quả và an toàn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với thuốc tacrolimus và các thuốc nhóm macrolides.
- Phụ nữ có thai và cho con bú (xếp loại C).
- Sử dụng đồng thời với ciclosporines.
- Suy giảm miễn dịch
- Thoa trên sang thương ác tính hoặc tiền ác tính.
- Nhiễm trùng da
- Hội chứng Netherton

TÁC DỤNG PHỤ

- Cảm giác bỏng rát, châm chích ngứa chỗ thoa thuốc.
- Sốt.
- Thay đổi màu da chỗ thoa thuốc .
- Nhiễm trùng siêu vi : mụn cóc, herpes
- Da đỏ và cảm giác châm chích khi uống rượu bia.





ỨC CHẾ PDE4

ỨC CHẾ PDE4

- Các thuốc thoa kháng viêm không steroid dựa trên hiểu biết ngày càng tăng về nguyên nhân sinh bệnh VDCĐ.
- Phosphorylase 4 (PDE4) được coi là đích mong muốn vì vai trò trong dòng thác viêm của VDCĐ.
- Các chất ức chế Phosphorylase 4 (PDE4) đang được nghiên cứu để quản lý VDCĐ vì khả năng làm giảm sản xuất các cytokine gây viêm.

ỨNG CHẾ PDE4

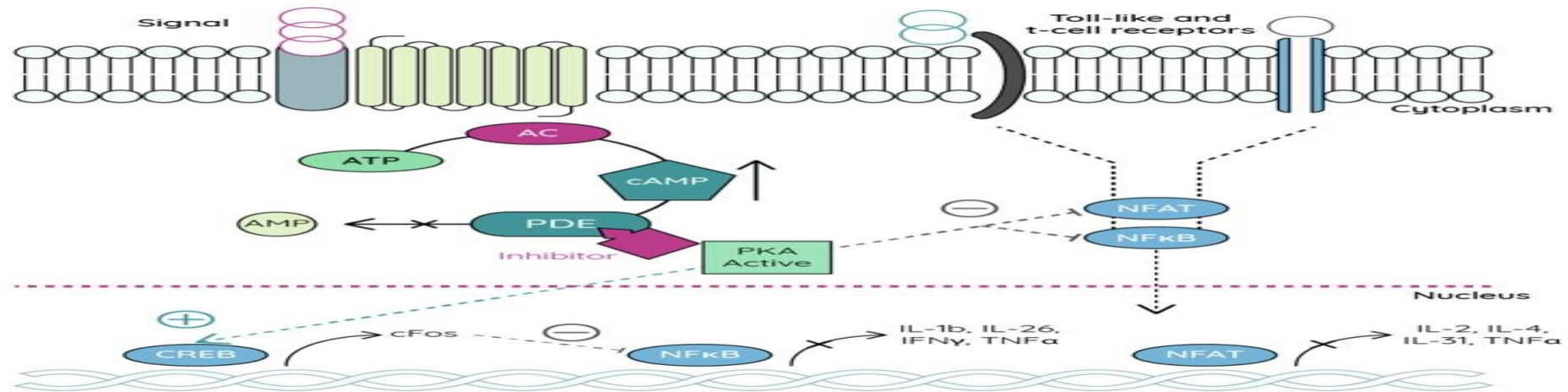


Figure 6: PDE4 inhibitor-mediated downregulation of proinflammatory cytokines (adapted from Ahluwalia et al.⁴⁴). AC adenylyl cyclase; CREB cAMP response element-binding protein; IL interleukin; NFAT nuclear factor of activated T-cells; NFkB nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; PKA protein kinase A.

ỨC CHẾ PDE4

CƠ CHẾ TÁC DỤNG

- Bệnh nhân bị viêm da cơ địa có sự gia tăng hoạt động PDE4.
- Ức chế chọn lọc PDE4 ngăn AMP vòng chuyển hóa thành AMP và làm tăng AMP vòng
- Tăng AMP vòng tác động trên NF-Kb dẫn đến ức chế IFN- γ và làm giảm viêm

➤ CHỈ ĐỊNH

- Loại đầu tiên lưu hành trên thị trường là Crisaborole, một phân tử nhỏ thân mỡ, dựa trên nguyên tố Bo được thêm vào tá dược thoa.
- FDA chấp thuận cho điều trị VDCĐ từ trung bình đến nặng ở bệnh nhân >2 tuổi ở Mỹ.
- EMA chấp thuận cho điều trị VDCĐ từ trung bình đến nặng ở bệnh nhân >2 tuổi với tổn thương <40% diện tích cơ thể.

CHỈ ĐỊNH

- AD nhẹ đến trung bình
- Thoa ngày 2 lần
- Hiệu quả sau 4 tuần

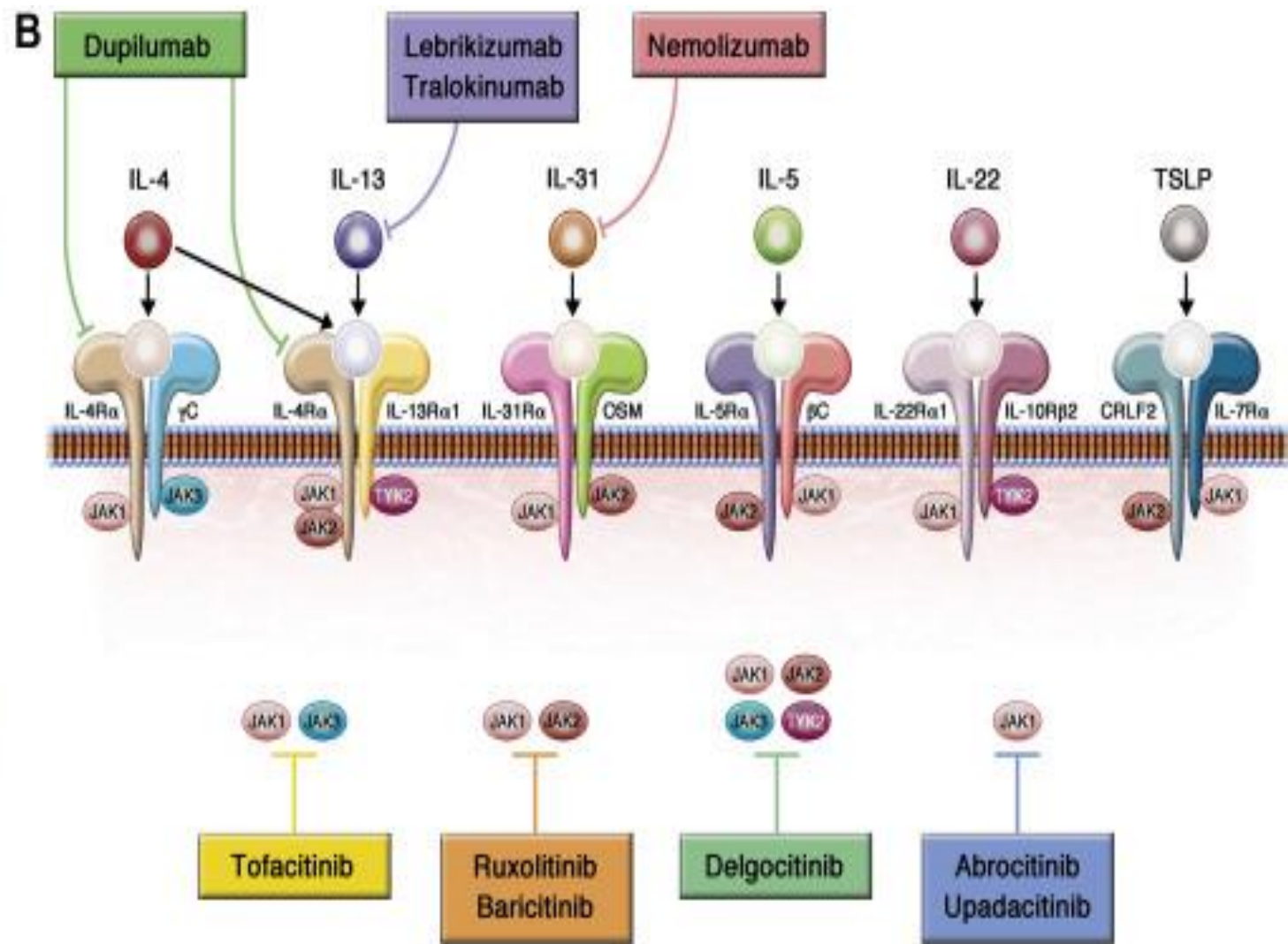
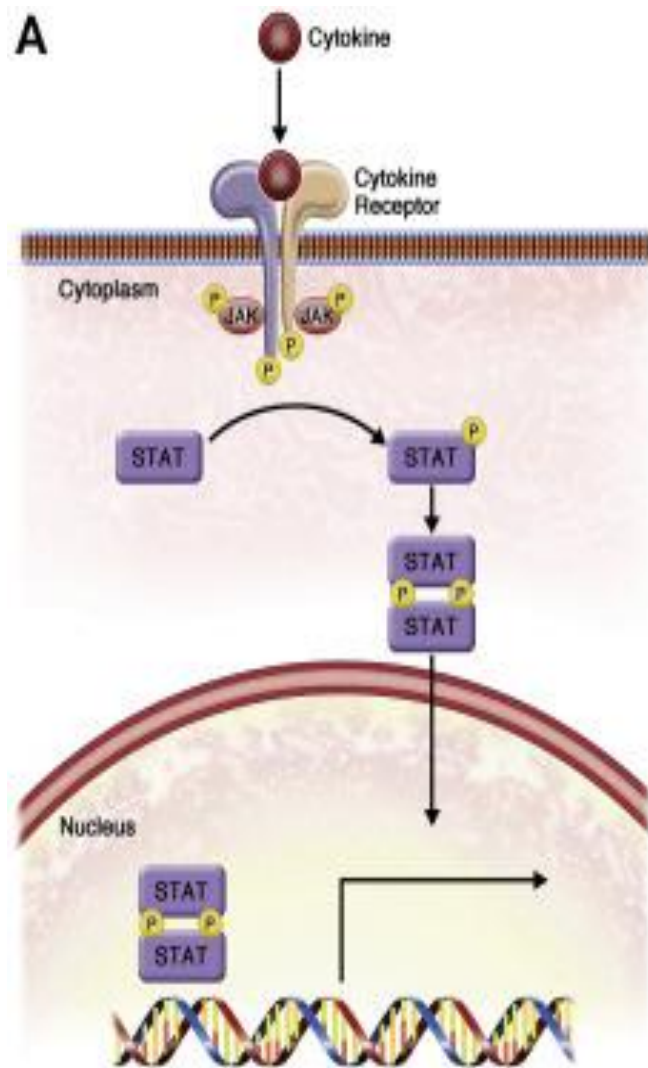


ỨC CHẾ JAK

- JAK là gì?
- Cơ chế và vị trí tác dụng.
- Chất ức chế JAK tại chỗ điều trị AD

JAK LÀ GÌ?

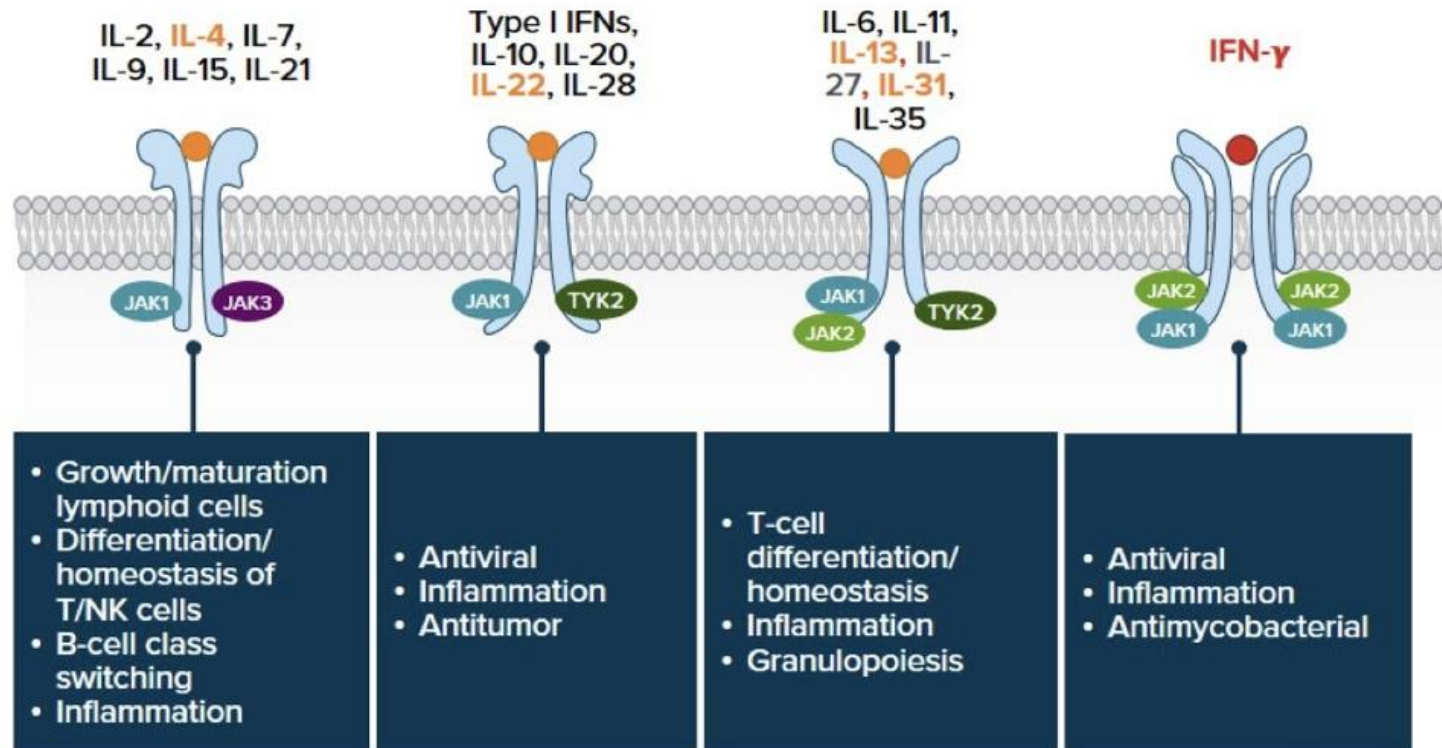
- Janus kinase thuộc tyrosine kinase, gồm: JAK1, JAK2, JAK3 và TYK2,
 - Nằm ở phía bào tương của các receptor của cytokine type I và II
 - Dẫn truyền tín hiệu khi các cytokine này gắn với các receptor tương thích
 - JAK kích hoạt chất dẫn truyền tín hiệu và yếu tố sao chép trong tế bào (STATs)
- JAK1, JAK3 và STAT 6 (signal transducer and activator of transcription) là trung gian cho tín hiệu IL4, và đây là mục tiêu điều trị tiềm năng của AD
- Ức chế JAK 1, JAK 3 sẽ làm giảm tín hiệu IL4, qua đó giảm đáp ứng miễn dịch của Th2 và làm cải thiện triệu chứng AD



CƠ CHẾ VÀ VỊ TRÍ TÁC DỤNG

- Tăng đáp ứng miễn dịch của tế bào Th2 là trung tâm của sinh bệnh học AD và IL4 là cytokine chính gây biệt hóa Th2
- JAK1, JAK3 và STAT 6 (signal transducer and activator of transcription) là trung gian cho tín hiệu IL4, và đây là mục tiêu điều trị tiềm năng của AD
- Ức chế JAK 1, JAK 3 sẽ làm giảm tín hiệu IL4, qua đó giảm đáp ứng miễn dịch của Th2 và làm cải thiện triệu chứng AD

JAK/STAT Involvement in AD Pathogenesis



© WebMD Global, LLC

- **IL-4, IL-22, IL-13, and IL-31** contribute to epidermal barrier disruption and itch
- **IFN- γ** further amplifies inflammation in the chronic phase by recruiting additional inflammatory cells

EPO, erythropoietin; GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor; TPO, thrombopoietin.
Clark JD, et al. J Med Chem. 2014;57:5023-5038; Leung DY, et al. J Allergy Clin Immunol. 2014;134:769-779.

THUỐC ỨC CHẾ JAK

- Con đường truyền tín hiệu JAK-STAT là không thể thiếu để làm trung gian tác động của một số cytokine chính liên kết với các tế bào miễn dịch, tế bào sừng và tế bào thần kinh cảm giác ngoại vi để truyền viêm và ngứa, bao gồm IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, IL-22 và TSLP.
- Chất ức chế JAK hứa hẹn là thế hệ tiếp theo của liệu pháp AD nhằm mục tiêu. Các dữ liệu trong thực hành lâm sàng là cần thiết để hiểu rõ hơn về độ an toàn, độ bền và thành công của việc điều trị lâu dài.
- Các tác dụng ngoại ý khi điều trị chủ yếu ở mức độ nhẹ đến trung bình và bao gồm mụn trứng cá, buồn nôn, nhức đầu, nhiễm trùng đường hô hấp trên và ở mức độ thấp hơn là nhiễm herpes và một số bất thường xét nghiệm.

THUỐC ỨC CHẾ JAK

- Tiềm năng điều trị của ức chế JAK lần đầu tiên được nhận ra trong các nghiên cứu về các bệnh tự miễn dịch và tự viêm với đa hình JAK-STAT và/hoặc tín hiệu JAK-STAT tăng cao.
- Gần đây hơn, sự ức chế JAK đã được đưa ra giả thuyết là một phương pháp điều trị mới cho AD, do tầm quan trọng của tín hiệu JAK-STAT (đặc biệt là JAK1) đối với các cytokine Th2, bao gồm IL-4, IL-13 và IL-31.
- Các mô hình thử nghiệm đã cho thấy chức năng hàng rào bảo vệ da được cải thiện, giảm triệu chứng ngứa, và suy giảm khả năng biệt hóa phụ thuộc IL-4– và IL-13– của các tế bào Th2 để đáp ứng với các chất ức chế JAK.

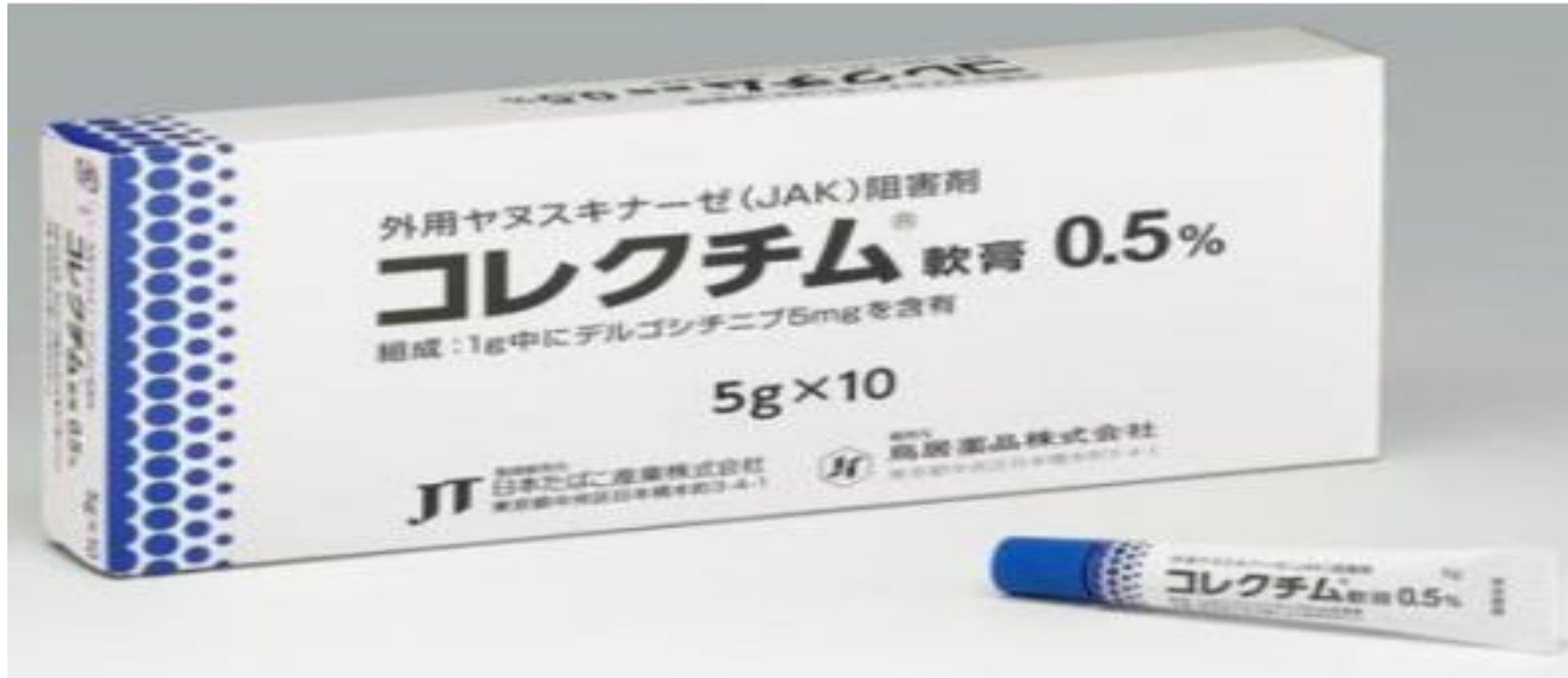
THUỐC ỨC CHẾ JAK

- Các sự kiện bất lợi nghiêm trọng và khẩn cấp rất hiếm gặp khi sử dụng
- Nóng rát, đau và ngứa tại vị trí bôi thuốc có thể xảy ra
- Dựa trên bằng chứng chắc chắn vừa phải, có đủ dữ liệu để khuyến nghị mạnh mẽ sử dụng các chất ức chế JAK tại chỗ trong AD.
- Tuy nhiên, khuyến nghị này dựa trên dữ liệu an toàn và hiệu quả ngắn hạn hiện có và có thể cần được cập nhật trong tương lai khi có dữ liệu an toàn dài hạn.

CÁC LOẠI ỨC CHẾ JAK DẠNG THOA



DELGOCITINIB



DELGOCITINIB

- Delgocitinib dạng mỡ, ức chế không chọn lọc JAK1, đã được phê duyệt tại Nhật Bản vào năm 2020 để điều trị AD.
- Thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, giai đoạn III bao gồm các bệnh nhân người Nhật Bản ≥ 16 tuổi mắc AD từ trung bình đến nặng. Những người tham gia được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 để sử dụng thuốc mỡ delgocitinib 0,5% hai lần mỗi ngày trong bốn tuần.
- EASI (mEASI)-75 đạt được ở 26,4% bệnh nhân được điều trị bằng delgocitinib, so với 5,8% ở nhóm giả dược ($p < 0,01$). MEASI là một biện pháp được sửa đổi để loại trừ việc đánh giá các vùng cơ thể không được điều trị trong nghiên cứu

DELGOCITINIB

Dữ liệu về hiệu quả đã được xác nhận trong một nghiên cứu kéo dài 52 tuần Tương tự như mEASI, điểm IGA và thang đánh giá ngứa (NRS) đã giảm đáng kể ở nhánh delgocitinib so với giả dược.

Tác dụng phụ được báo cáo ở 69% bệnh nhân, tác dụng phụ phổ biến nhất là viêm mũi họng (25,9%) và viêm da tiếp xúc (4,5%).

Dữ liệu hiệu quả có thể so sánh được lấy từ một thử nghiệm giai đoạn III thu nhận bệnh nhân từ 2–15 tuổi. Bệnh nhân bôi thuốc mỡ delgocitinib 0,25% trong bốn tuần, với hồ sơ an toàn thuận lợi

Kem Delgocitinib (LEO242549) hiện đang được thử nghiệm trong thử nghiệm pha III để điều trị bệnh chàm tay mạn tính (CHE).

RUXOLITINIB



RUXOLITINIB

- Kem Ruxolitinib 1,5% ức chế chọn lọc JAK1 và JAK2, và đã được FDA chấp thuận vào tháng 9 năm 2021 để điều trị bệnh AD mạn tính ngắn hạn và không liên tục từ nhẹ đến trung bình ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch ≥ 12 tuổi.
- Hai thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III, ngẫu nhiên, mù đôi, song song (Đánh giá Ruxolitinib tại chỗ trong Viêm da cơ địa : TRuE-AD1 và TRuE-AD2), đã điều tra hiệu quả và độ an toàn của kem bôi ruxolitinib 0,75% và 1,5% trong 8 tuần. Tổng cộng có 1249 bệnh nhân AD từ nhẹ đến trung bình ở độ tuổi ≥ 12 với IGA cơ bản 2/3 và diện tích bề mặt cơ thể (BSA) là 3–20%, đã được ghi danh vào nghiên cứu.

RUXOLITINIB

- Trong cả hai thử nghiệm, nhiều bệnh nhân đạt được IGA 0/1 và cải thiện ≥ 2 bậc so với ban đầu khi sử dụng ruxolitinib ở mức 0,75% (50% TRuE-AD1, 39,0% TRuE-AD2) hoặc 1,5% (53,8%, 51,3%) so với nhóm phương tiện (15,1%, 7,6%) .
- Tình trạng ngứa cải thiện nhanh chóng và kéo dài đã được phát hiện khi sử dụng kem ruxolitinib 1,5% hoặc 0,75% trong cả hai thử nghiệm TRuE-AD1 và TRuE-AD2. Hiệu quả nhanh chóng trong việc giảm ngứa cũng được hỗ trợ bởi một phân tích nhỏ gần đây bắt nguồn từ dữ liệu chương trình thử nghiệm TRuE-AD.
- Ruxolitinib nhìn chung được dung nạp tốt ở cả hai nhóm điều trị, với viêm mũi họng là tác dụng phụ phổ biến nhất được báo cáo, với tỷ lệ mắc bệnh cao hơn đáng kể (3% và 2,6%) ở nhóm ruxolitinib so với giả dược (0,8%) [43] . Các tác dụng phụ liên quan đến điều trị bao gồm viêm nang lông tại vị trí bôi thuốc và mụn trứng cá.

RUXOLITINIB

- Hiệu quả của ruxolitinib cũng được đánh giá ở thanh thiếu niên, cho thấy cải thiện EASI $\geq 90\%$ (EASI-90) ở 41,5% bệnh nhân bôi kem 0,75%, 39,1% đối với kem ruxolitinib 1,5% và 7% đối với giả dược, với hồ sơ an toàn phù hợp với kết quả thử nghiệm trước đó .
- Một phân tích tổng hợp gần đây đã chứng minh hiệu quả tương tự về thành tích IGA 0/1 ở người da đen hoặc người Mỹ gốc Phi và là sự cải thiện toàn cầu trên tất cả các vùng cơ thể
- Một số nghiên cứu hiện đang được tiến hành, cụ thể là nghiên cứu giai đoạn III, mù đôi, ngẫu nhiên, có kiểm soát phương tiện, sau đó là giai đoạn kéo dài an toàn lâu dài ở trẻ em mắc AD (tuổi từ 2 đến <12 tuổi) (TRUE-AD3).
- Giai đoạn III, nghiên cứu mở, an toàn kéo dài một năm về kem ruxolitinib ở thanh thiếu niên mắc AD (tuổi $\geq 12 < 18$) vẫn chưa phê duyệt sử dụng. Hiệu quả và độ an toàn của AD trên mặt và/hoặc cổ sẽ được nghiên cứu trong thử nghiệm giai đoạn II, được đánh giá tích cực.

THOA BAO NHIÊU LÀ ĐỦ



CÁCH TÍNH SỐ LƯỢNG THUỐC THOÁ

FINGERTIP UNIT (FTU):

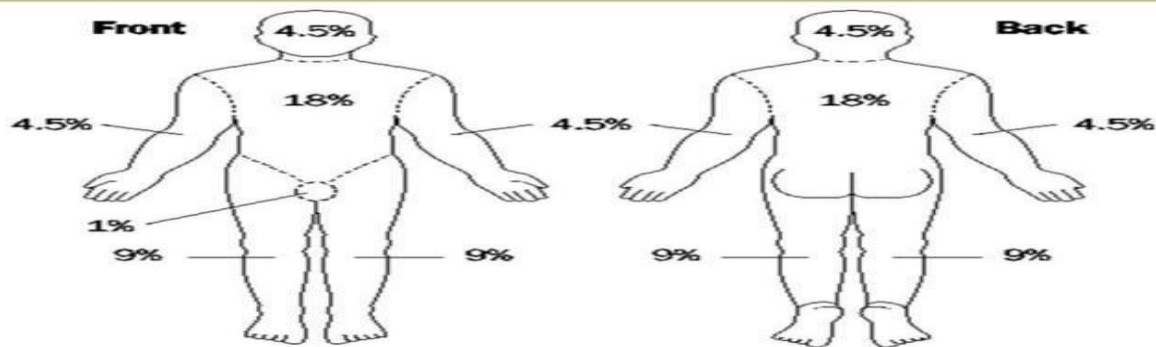
5mm đường kính, độ dài 1 đốt ngón đầu/ngón trỏ



1 FTU = 0,5 g thuốc = 2% diện tích cơ thể

1 bàn tay = 1% diện tích cơ thể = 0.5 FTU = 0.25g thuốc

CÁCH TÍNH SỐ LƯỢNG THUỐC THOÁ



CÁCH TÍNH SỐ LƯỢNG THUỐC THOÁ

FTU thay đổi theo tuổi và giới

- Người lớn nam: $1 \text{ FTU} = 0,5\text{g}$
- Người lớn nữ: $1 \text{ FTU} = 0,4\text{g}$
- Trẻ em > 4 tuổi : $1/3$ so với người lớn
- Trẻ em 6 -12 tháng : $1/4$ so với người lớn
- 1 bàn tay : 1 FTU
- 1 bàn chân : 2 FTU

CÁCH TÍNH SỐ LƯỢNG THUỐC THOA

Ví dụ

Nam, cần thoa thuốc 2 bàn tay và 2 bàn chân, ngày 2 lần

$(2 \text{ tay: } 2 \times 1\text{FTU}) + (2 \text{ chân: } 2 \times 2 \text{ FTU}) = 3\text{g ngày}$

7 ngày = 21g

Tube 50g sẽ sử dụng được khoảng 2 tuần rưỡi

KẾT LUẬN

- Phương pháp điều trị tại chỗ là nền tảng trong điều trị AD nhưng vẫn còn những hạn chế.
- Các thuốc thoa hiện có sẵn để điều trị viêm da cơ địa nhẹ hoặc nhẹ-trung bình, có thể được bổ sung bằng các liệu pháp toàn thân để xử lý các trường hợp phức tạp hơn hoặc không đáp ứng.
- Các hợp chất được sử dụng nhiều nhất bao gồm corticosteroid tại chỗ và chất ức chế calcineurin, mặc dù có thể gây ra tác dụng phụ, đáp ứng kém và sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân thấp.
- Do đó, các loại thuốc cải tiến mới có hiệu quả và độ an toàn cao hơn (cả trong ngắn hạn và dài hạn) cần được áp dụng vào thực hành lâm sàng.

XIN CẢM ƠN QUÍ ĐỒNG NGHIỆP

KẾT LUẬN

- Hiểu rõ hơn về cơ chế bệnh sinh của AD đang dẫn đến việc xác định các mục tiêu điều trị và phát triển của các loại thuốc mới có thể mở rộng cơ hội kiểm soát các triệu chứng của AD bằng nhiều loại chất / hợp chất thoa tại chỗ.
- Hơn nữa, nhiều loại chất / hợp chất thoa tại chỗ hơn sẽ cho phép điều chỉnh phương pháp điều trị tại chỗ, cho phép lựa chọn thuốc chính xác và hiệu quả trong quản lý bệnh nhân AD hàng ngày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- AD Pathophysiology and Role of Il-1@ in AD.
- Autoreactive IgE antibodies in AD, EAACI Annual Congress 11/6/2023
Inge Kortekass Krohn
- JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis
Raj Chovatiya, MD, PhD , Amy S. Paller, MD
- Novel Therapeutic Strategies in the Topical Treatment of Atopic Dermatitis
Lorenzo Maria Pinto, Andrea Chiricozzi, Laura Calabrese, Maria Mannino, and Ketty Peris.
Published online 2022 Dec 10. doi: [10.3390/pharmaceutics14122767](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122767)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Published: August 23, 2021 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.009>.
Peter Lio, MD
- Perspectives on JAK inhibitors for AD
Killian Eyerich, MD, Ph D
- Unmet Needs in AD
Emma Guttman-Yassky, MD, PD
- Real world study of Dupilumab in adults with AD, EAACI Annual Congress 11/6/2023
Charlotte G Mortz.

THIẾT BỊ Y TẾ

KEM ATOPICLAIR 40 ML & HỒN DỊCH ATOPICLAIR 120 ML

Chỉ định

ATOPICLAIR™ giúp làm giảm cảm giác ngứa, rát và đau do một số vấn đề da liễu gây ra, như viêm da cơ địa và viêm da tiếp xúc. ATOPICLAIR™ hỗ trợ làm giảm khô ráp da nhờ duy trì độ ẩm của da, cần thiết cho quá trình phục hồi da.

Liều lượng và cách sử dụng

Thoa ATOPICLAIR™ lên vùng da bị ảnh hưởng 3 lần/ngày và xoa nhẹ nhàng

Chống chỉ định

Cận trọng: ATOPICLAIR™ chứa bơ của cây hạt mỡ (*B.parkii*). Bệnh nhân có tiền sử dị ứng với thành phần này và/hoặc có tiền sử mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của sản phẩm nên hỏi ý kiến bác sĩ trước khi sử dụng.