Tạp chí DA LIỄU HỌC VIỆT NAM

Tạp chí Da liễu học Việt Nam – Bài Tổng quan

CÁC THUỐC MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH MÀY ĐAY MẠN TÍNH TỰ PHÁT

Nguyễn Thị Kim Cúc[1,*], Vũ Nguyệt Minh[1,2]

[1] Bệnh viện Da liễu trung ương

[2] Trường Đại học Y Hà Nội

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Kim Cúc; email: kimcuc190989m@gmail.com

DOI:

TCDLHVN-Số 50

TÓM TẮT

Mày đay mạn tính tự phát (MĐMTTP) là bệnh trung gian qua tế bào mast, đặc trưng bởi sẩn phù, phù mạch hoặc cả hai, kéo dài trên 6 tuần mà không xác định được yếu tố khởi phát. Các lựa chọn điều trị hiện nay gồm kháng histamin H1, omalizumab và ciclosporin vẫn chưa đáp ứng ở một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân, do đó cần có các phương pháp mới. Hiểu biết gần đây cho thấy MĐMTTP là bệnh viêm mạn tính típ 2, liên quan đến các cytokine nguồn gốc thượng bì (TSLP, IL-33, IL-25), cytokine Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31) và tự kháng thể IgE, IL-24, kích hoạt tế bào mast và bạch cầu ái toan. Các thuốc mới tập trung vào thụ thể hoạt hóa (FcεRI, MRGPRX2, C5aR, TSLPR, CRTh2R), thụ thể ức chế như Siglec-8, các tín hiệu nội bào BTK, SYK, cũng như liệu pháp gây chết tế bào mast qua ức chế KIT. Ngoài ra, các thuốc kháng cytokine Th2 như dupilumab, benralizumab, mepolizumab, secukinumab, tildrakizumab cũng đang được nghiên cứu. Một số thuốc như remibrutinib và barzolvolimab cho thấy hiệu quả rõ rệt, trong khi các thuốc khác còn hạn chế. Sự phát triển này mở ra triển vọng điều trị cá thể hóa, hướng tới kiểm soát và thậm chí thay đổi tiến triển bệnh MĐMTTP.

Từ khóa: mày đay, mày đay mạn tính tự phát, thuốc sinh học, thuốc ức chế kinase.

1. ĐẠI CƯƠNG

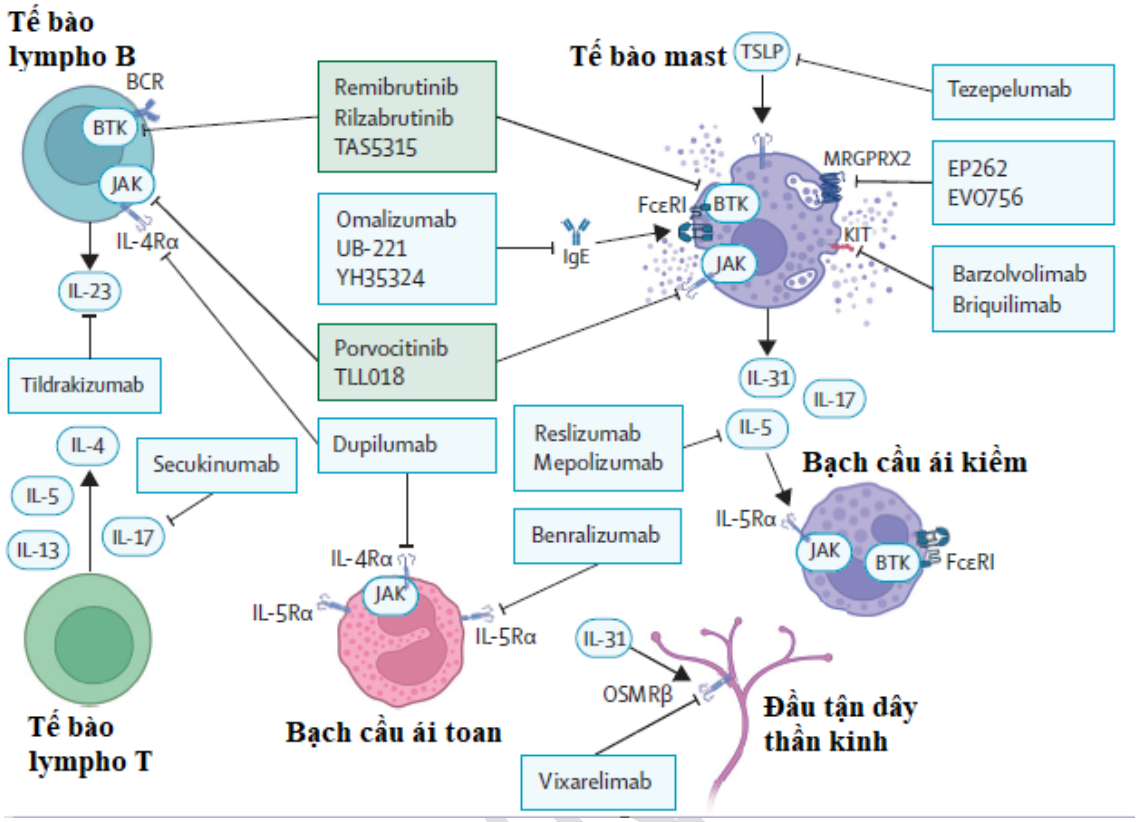
Mày đay mạn tính tự phát (MĐMTTP) là bệnh trung gian qua tế bào mast, đặc trưng lâm sàng là tổn thương sẩn phù có ngứa, hoặc phù mạch, hoặc cả hai; xuất hiện ít nhất 2 lần/ tuần và kéo dài trên 6 tuần mà không xác định được yếu tố khởi phát. Bệnh ước tính khoảng 0,5-1% dân số nói chung. Mặc dù không gây chết người nhưng do đặc tính diễn biến bệnh kéo dài, tự phát và không

thể dự báo trước được, MĐMTTP làm suy giảm đáng kể chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, ảnh hưởng đến nhiều lĩnh vực như chất lượng giấc ngủ, sức khỏe thể chất và tinh thần cũng như hiệu suất học tập hoặc làm việc kém. MĐMTTP cũng đặt ra gánh nặng đáng kể cho xã hội khi xét đến chi phí điều trị định kỳ và mất ngày công làm việc. Vì vậy, điểm quan trọng là phải bắt đầu điều trị sớm để tránh những biến chứng này. Tuy nhiên, cho đến thời điểm hiện tại chưa có phương pháp nào chữa khỏi được bệnh. Mục tiêu điều trị của MĐMTTP vẫn chỉ là kiểm soát triệu chứng bệnh cho đến khi bệnh tự thoái lui chứ chưa tác động được diễn biến của bệnh. Hơn nữa các lựa chọn điều trị theo các khuyến cáo của các tổ chức lớn như EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI hiện nay với ba bậc gồm thuốc kháng histamin H1, Omalizumab và Ciclosporin vẫn còn hạn chế và không hiệu quả ở gần 1/3-1/5 bệnh nhân. Do đó, các phương pháp điều trị mới trong MĐMTTP đang là chủ đề nghiên cứu nhận được sự quan tâm lớn trong những năm gần đây.

2. NỘI DUNG

MĐMTTP được xác định là bệnh viêm mạn tính típ 2. Các cytokine báo động có nguồn gốc từ tế bào thượng bì, cụ thể là TSLP (thymic stromal lymphopoietin), IL-33 (interleukin-33) và IL-25 (interleukin-25), chịu trách nhiệm kích hoạt tế bào lympho-2 bẩm sinh của da và biệt hóa thành dòng Th2. Các cytokine có nguồn gốc từ tế bào Th2 này (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31) và các tự kháng thể IgE do tế bào B tạo ra (ví dụ IgE kháng thyroperoxidase và IgE kháng IL-24) kích hoạt một loạt các thụ thể như IL-4Rα, IL-5Rα, IL-31RA và FcεRI nằm trên tế bào mast và các tế bào đích khác như bạch cầu ái toan (BCAT), ái kiềm (BACK). Sự giáng hạt của các tế bào đích này (chủ yếu là tế bào mast) gây giải phóng các chất trung gian viêm, chủ yếu là histamin gây nên triệu chứng của MĐMTTP (sẩn phù kèm ngứa và hoặc phù mạch). Do đó, các nhóm thuốc mới tập trung tác động vào tế bào mast và các thụ thể của các cytokine nói trên (Hình 1)

TCDLHVN-Số 50



Hình 1: Các thuốc mới trong điều trị MĐMTTP

2.1. Nhóm thuốc tác động trên tế bào mast

2.1.1. Nhóm thuốc tác động lên thụ thể hoạt hóa trên màng tế bào mast

Tại da, tế bào mast cư trú ở vùng trung bì, nằm quanh mạch máu, thần kinh và nang lông. Chúng được trang bị rất nhiều thụ thể để nhận ra mầm bệnh xâm nhập hoặc tổn thương mô bằng cách giáng hạt, giải phóng các chất trung gian viêm như histamine, cytokine, chemokine và protease. Do đó, chúng đóng vai trò quan trọng trong nhiều quá trình sinh lý của cơ thể như bảo vệ vật chủ, quá trình liền thương … Tuy nhiên, khi quá trình giáng hạt tế bào mast trở lên quá mức sẽ tạo nên bệnh cảnh của nhiều bệnh da viêm như viêm da cơ địa, viêm da tiếp xúc dị ứng, vảy nến và đặc biệt là bệnh MĐMTTP. Một lượng lớn chất trung gian viêm, chủ yếu là histamine được giải phóng thông qua các thụ thể hoạt hóa trên màng tế bào như FcεRI, Mas-related G protein–coupled receptor X2 (MRGPRX2), C5aR, Protease activated receptor 1 và 2 (PAR1, PAR2), thụ thể với chất hóa ứng động và các thụ thể với cytokines. Trong đó, FcεRI là thụ thể có ái lực cao với IgE,

do vậy con đường giáng hạt thông qua thụ thể này được gọi là con đường giáng hạt phụ thuộc IgE. Con đường giáng hạt tế bào mast thông qua các thụ thể hoạt hóa khác được gọi là con đường giáng hạt không phụ thuộc IgE. Điều quan trọng là đến thời điểm hiện tại, các nhà khoa học vẫn chưa tìm ra yếu tố chính gây kích hoạt tế bào mast trong giai đoạn khởi phát của bệnh MĐMTTP và chưa xác định được thụ thể nào trên màng tế bào mast mới là thụ thể chính tham gia vào toàn bộ quá trình diễn biến của bệnh MĐMTTP. Các thụ thể hoạt hóa liên quan chặt chẽ với cơ chế bệnh sinh của bệnh MĐMTTP và là mục tiêu của các thuốc mới là FcεRI, MRGPRX2, C5aR, TSLPR (thymic stromal lymphopoietin receptor) và CRTh2R (Bảng 1).

Bảng 1: Nhóm thuốc tác động lên thụ thể hoạt hóa trên màng tế bào mast

STT	Cơ chế tác dụng	Tên thuốc	Phác đồ điều trị	Điểm chú ý	Tình trạng nghiên cứu hiện tại
1	Kết hợp với IgE tự do huyết thanh, làm giảm biểu hiện của FcεR1 trên màng tế bào mast, do đó giảm giáng hạt tế bào mast phụ thuộc IgE.	Ligelizumab	72-240mg tiêm dưới da mỗi 4 tuần	Ái lực với IgE và FcεR1 cao hơn so với Omalizumab. Thời gian tái phát lâu hơn so với Omalizumab	Nghiên cứu dừng lại tại pha III do không chứng minh được hiệu quả vượt trội so với Omalizumab
2		UB-221	0.2-10mg/kg truyền tĩnh mạch	Ức chế CD23 (thụ thể có ái lực thấp của IgE), giảm tổng hợp IgE. Tác động trên IgE tự do huyết thanh và IgE gắn màng tế bào	Thử nghiệm đang tiến hành ở pha II (NCT05298215)
3	Ức chế CRTh2R	AZD1981	10mg/ ngày đường uống	Ức chế tương tác của PGD2 với CRTh2R	Nghiên cứu ngừng lại ở pha II do không chứng minh được hiệu quả làm giảm điểm UAS7

TCDLHVN-SO 50

			trong 8 tuần		
4	Ức chế MRGPRX2	EP262		Ức chế tương tác giữa MGRPRX2 với chất chủ vận của nó là chất P, MBP và EPO	Đang tiến hành ở pha II (NCT06077773)
5	Ức chế C5aR1	Eculizumab		Ức chế tương tác giữa C5aR với C5a	Đang tiến hành ở pha II
6	Ức chế TSLPR	Tezepelumab	210mg tiêm dưới da mỗi 4 tuần hoặc 420mg mỗi 2 tuần	Ức chế tương tác giữa TSLP và TSLPR	Đã kết thúc pha IIb (INCEPTION), giảm điểm UAS7 sau 16 tuần ở nhóm Tezepelumab 210mg/ 420mg so với Omalizumab và giả dược tương ứng là -17,0±2,0; -16,9±1,9; -19,5±2,0 và -14,7±1,9 điểm. Không có sự khác biệt giữa nhóm Tezepelumab và giả dược (p>0,05).

2.1.2. Nhóm thuốc tác động lên thụ thể ức chế trên màng tế bào mast

Các thụ thể ức chế trên màng tế bào miễn dịch đóng vai trò là người gác cổng, hoạt động theo vòng phản hồi tiêu cực nhằm chống lại sự nguy hiểm của phản ứng miễn dịch hoạt động quá mức và giúp giải quyết tình trạng viêm. Một vài thụ thể ức chế đã được phát hiện trên màng tế bào mast

TCDLHVN-Số 50

với vai trò điều hòa cơ chế hoạt hóa và giáng hạt tế bào mast. Các thụ thể này được chia thành 2 siêu họ: siêu họ giống Ig (Allergin-1, Gp49B1, FcδRIIB, SIRPα, KIR, PECAM-1, CD300 và Siglecs) và siêu họ lectin típ C (MAFA, CD72). Trong đó, siêu họ giống Ig (Immunoglobulin), mà cụ thể là Siglecs (Sialic-acid-binding immunoglobulin-like lectin) đã được chứng minh có tác dụng điều trị trong nhiều bệnh lý tế bào mast, đặc biệt là MĐMTTP.

Siglecs là một họ protein xuyên màng loại I có chứa các miền liên kết đầu N. Siglecs đóng vai trò là điểm kiểm tra miễn dịch, sử dụng các mô típ truyền tín hiệu như mô típ ức chế dựa trên tyrosine của thụ thể miễn dịch nội bào (ITIM) để truyền tín hiệu ức chế nhằm làm giảm hoặc chấm dứt tín hiệu kích hoạt. Các ITIM này tuyển dụng các phosphatase (ví dụ: SHP-1, SHP-2, SHIP1) thông qua các miền Src Homology 2 (SH2) của chúng, từ đó các kinase tyrosine khử phospho chịu trách nhiệm truyền tín hiệu phụ thuộc IgE và không phụ thuộc IgE, cho phép gây tác dụng ức chế rộng rãi. Trong số các loại Siglecs thì Siglec-8 có biểu hiện chọn lọc trên dòng tế bào mast trưởng thành và bạch cầu ái toan trưởng thành. Các nhà khoa học ước tính có từ 18000 đến 20000 thụ thể này trên tế bào mast và BCAT. Đối với tế bào mast, Siglec-8 có tác dụng ức chế con đường giáng hạt phụ thuộc IgE và không phụ thuộc IgE. Đối với BCAT, thụ thể này gây chết tế bào. Do đó, các thuốc nhắm mục tiêu vào Siglec-8 trong các bệnh lý liên quan đến tế bào mast và BCAT, đặc biệt là MĐMTTP đang được nghiên cứu (bảng2).

Bảng 2: Nhóm thuốc tác động lên thụ thể ức chế trên màng tế bào mast

STT	Cơ chế tác dụng	Tên thuốc	Phác đồ điều trị	Tình trạng nghiên cứu hiện tại
1	Tác động trên siglec-8 ức chế hoạt hóa tế bào mast theo con đường phụ thuộc IgE và không phụ thuộc IgE.	Lirentelimab	Tiêm dưới da 300mg mỗi 2 tuần	NC pha IIb (NCT05528861) cho thấy Lirentelimab không đạt mục tiêu đề ra sau 12 tuần: giảm điểm UAS7 và tỉ lệ BN đạt UAS7=0 không có sự khác biệt với giả dược (tương ứng là -7,9 và -8,4 điểm; 6% và 0%)
2	Tác động trên CD200R, ức chế hoạt hóa tế bào	LY3454738		Đang tiến hành ở pha II (NCT04159701)

	mast theo con đường phụ thuộc IgE.			

2.1.3. Nhóm thuốc gây chết tế bào mast

Gây chế tế bào mast có tác dụng ức chế toàn bộ chức năng của tế bào này, do đó có thể là một liệu pháp điều trị thay thế cho các liệu pháp điều trị riêng lẻ như ức chế thụ thể hoạt hóa. KIT (CD117) là thụ thể của yếu tố tế bào gốc (SCF: stem cell factor) có vai trò quan trọng đối với sự tồn tại, di chuyển, biệt hóa và trưởng thành của tế bào mast. Khi thụ thể này bị ức chế thì tế bào mast của toàn cơ thể bị chết, khi đó dù có mặt của các yếu tố kích hoạt cũng không gây nên bệnh cảnh tương ứng. Các thuốc ức chế KIT dạng phân tử nhỏ như imatinib mesylate, avapritinib và midostaurin đã được chấp thuận trong điều trị bệnh mastocytosis hệ thống tiến triển. Còn trong MĐMTTP, kháng thể đơn dòng kháng KIT là barzolvolimab đã được tiến hành nghiên cứu ở pha II (NCT05368285) với phác đồ 75mg tiêm dưới da mỗi 4 tuần hoặc 150mg mỗi 4 tuần hoặc 300mg mỗi 8 tuần trong 16 tuần. NC cho thấy liều 150mg và 300mg đạt kết quả vượt trội về giảm điểm UAS7 so với giả dược (tương ứng là -23,87; -23,02 và -10,47), đặc biệt tỉ lệ BN đạt UAS7=0 tương ứng là 37,5%; 51,1% và 6,4% ($p<0,05$). Tác dụng phụ của thuốc chủ yếu ở mức độ nhẹ và trung bình, 9% thay đổi màu tóc, 8% giảm bạch cầu trung tính nhưng không có sự khác biệt về tỉ lệ nhiễm trùng so với giả dược. Lí do của các biến cố bất lợi này liên quan đến sự biểu hiện cuả KIT trên màng các tế bào khác như tế bào gốc tạo máu, tế bào sắc tố và tế bào mầm…

2.1.4. Nhóm thuốc ức chế dẫn truyền nội bào

Sau khi các thụ thể hoạt hóa trên màng tế bào mast được kích hoạt bởi sự gắn kết với các chất chủ vận tương ứng sẽ hoạt hóa con đường dẫn truyền nội bào để gây lên phản ứng giáng hạt, giải phóng các chất trung gian sẵn có và hoặc tổng hợp các chất trung gian mới và hoặc giải phóng các cytokin. Trong các thành phần của con đường dẫn truyền nội bào tế bào mast, BTK (Bruton tyrosine kinase) đóng vai trò trung tâm, đặc biệt liên quan đến con đường giáng hạt tế bào phụ thuộc IgE.

Sau khi FcεRI được hoạt hóa, chuỗi β và chuỗi δ của nó được phosphoryl hóa bởi LYN đồng thời tạo vị trí gắn kết và hoạt hóa SYK (spleen tyrosine kinase). BTK di chuyển đến màng tế bào, nơi

TCDLHVN-Số 50

có SYK hoặc proto-oncogene tyrosine-protein (SRC) kinase phosphorylate Y551 trong vòng kích hoạt của nó. BTK sau đó tự phosphoryl hóa ở Y223 trong miền SH3, tạo điều kiện thuận lợi cho việc tuyển dụng các protein tiếp hợp như protein bạch cầu chứa miền SH2 có trọng lượng 76 kDa (SLP-76). Đổi lại, điều này dẫn đến sự phosphoryl hóa phospholipase C gamma 2 (PLCg2). PLCg2 được kích hoạt tạo ra inositol-3,4,5-phosphate (IP3) và diacylglycerol (DAG). IP3 kích hoạt các kênh canxi, cho phép đưa yếu tố hạt nhân của tế bào T đã hoạt hóa (NFAT) vào nhân và DAG kích hoạt protein kinase Cβ, dẫn đến biểu hiện yếu tố hạt nhân κB. Kết quả cuối cùng gây giáng hạt tế bào mast. Như vậy, để ức chế tín hiệu dẫn truyền nội bào của con đường hoạt hóa tế bào mast phụ thuộc IgE, có thể tác động lên BTK và hoặc SYK (bảng 3).

Bảng 3: Nhóm thuốc ức chế dẫn truyền nội bào

STT	Cơ chế tác dụng	Tên thuốc	Phác đồ điều trị	Tình trạng nghiên cứu hiện tại
1	Ức chế BTK	Fenebrutinib	Thuốc phân tử nhỏ, đường uống, liên kết không cộng hóa trị với BTK, liều dùng nghiên cứu 150mg hoặc 200mg x 2 lần/ngày	Đã kết thúc ở pha II (NCT03137069), hiệu quả điều trị phụ thuộc liều: mức giảm UAS7 so với giả dược sau 8 tuần ở liều 150mg là -6,4 điểm; liều 200mg là -9,5 điểm. Không tiến hành tiếp ở pha III do liên quan đến biến cố bất lợi tăng men gan độ 2 và độ 3.
		Remibrutinib	Thuốc phân tử nhỏ, đường uống, liên kết cộng hóa trị với BTK, liều dùng nghiên cứu là 10mg x 1 lần/ngày; 35mg x 1 lần/ngày;	Pha II cho thấy hiệu quả vượt trội và an toàn của Remibrutinid (khởi phát tác dụng nhanh duy trì hiệu quả dài hơn Fenebrutinib, hiệu quả không phụ thuộc liều) trên BN CSU kháng với thuốc KH1: giảm nhanh điểm UAS7 sau 4 tuần so với giả dược là -19,1 điểm (10mg/ngày), -19,1 điểm (35mg/ngày), -14,7 điểm (100mg/ngày), -16,0 điểm (10mg x 2

TCDLHVN-Số 50

			100mg x 1 lần/ngày; 10mg x 2 lần/ngày; 25mg x 2 lần/ngày; 100mg x 2 lần/ngày	lần/ngày), -20 điểm (25mg x 2 lần/ngày), -18,1 điểm (100mg x 2 lần/ngày), p<0,0001. Không có sự khác biệt giữa BN chưa từng dùng hoặc đã dùng Omalizumab Nghiên cứu ở pha III: Remibrutinid 25mg x 2 lần/ngày giảm nhanh điểm UAS7 trên các BN MĐMTTP kháng KH1 sau 2 tuần so với giả dược (tương ứng REMIX1: -20,1±0,7 với -13,8±1,0 và REMIX2 -19,6±0,7 với -11,7±0,9). Đang tiến hành nghiên cứu đối đầu với Omalizumab.
2	Ức chế SYK	GSK2646264	Bôi tại chỗ	Đang tiến hành ở pha II

2.2. Nhóm thuốc khác

Bên cạnh tế bào mast, tế bào Th2 cũng đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của MĐMTTP. Tăng biểu hiện của các cytokine Th2 như IL-4, IL-5, IL-13 được tìm thấy trong da và hoặc trong huyết thanh của BN MĐMTTP. Ức chế các cytokine của tế bào này có tác dụng giảm tổng hợp IgE và giảm hoạt hóa tế bào mast và BACK. Do đó, đây là một trong các hướng mới đang được nghiên cứu.

Dupilumab là kháng thể đơn dòng kháng lại IL-4/13Rα. Thuốc đã có hồ sơ an toàn từ năm 2017 (được FDA khuyến cáo sử dụng cho BN viêm da cơ địa từ 6 tháng tuổi trở lên mức độ vừa đến nặng vào năm 2017 và bệnh hen vào năm 2018). Ngoài ra, Dupilumab cũng được chấp thuận điều trị cho các bệnh viêm mạn tính típ 2 như sẩn cục, viêm mũi xoang mạn tính kèm polype mũi, viêm thực quản tăng BCAT. Trong MĐMTTP, nghiên cứu CUPID-A pha 3 đã được chứng minh Dupilumab có hiệu quả trong cải thiện điểm số UAS7 trên BN MĐMTTP kháng lại KH1 thế hệ 2

TCDLHVN-số 50

với mức giảm điểm UAS7 sau 24 tuần nhiều hơn so với giả dược là -8,5 điểm; p=0,0003. Tuy nhiên, trong nghiên cứu CUPID-B trên các BN MĐMTTP kháng trị Omalizumab thì Dupilumab lại chưa đem lại hiệu quả vượt trội. Từ các kết quả này, Dupilumab có thể được xem xét sử dụng thay thế Omalizumab trên các BN MĐMTTP kháng trị với KH1 thế hệ 2 mà không dung nạp được Omalizumab hoặc khi không có sẵn Omalizumab hoặc có kết hợp với bệnh viêm mạn tính típ 2 khác như viêm da cơ địa, hen… Thực tế, từ đầu năm 2024, Nhật Bản đã cho phép sử dụng Dupilumab trên BN MĐMTTP từ 12 tuổi trở lên.

IL-5 là interleukin chính ảnh hưởng đến quá trình biệt hóa và hóa ứng động của BCAT (tế bào chính liên quan đến con đường giáng hạt tế bào mast không phụ thuộc IgE). Kháng thể đơn dòng kháng lại IL-5 như Benralizumab, Mepolizumab đã được thử nghiệm ở pha II trong điều trị MĐMTTTP kháng trị với thuốc KH1. Tuy nhiên, kết quả từ thử nghiệm pha 2b ARROYA Trial D3259C00001 cho thấy Benralizumab chưa đạt được mục tiêu chính về giảm điểm UAS7.

Nồng độ IL-17 và IL-23 huyết thanh cũng được ghi nhận tăng cao trong MĐMTTP và có mối liên quan với mức độ hoạt động của bệnh, đặc biệt tăng ở nhóm có test huyết thanh tự thân dương tính, một chỉ điểm của MĐMTTP tự phản ứng. Secukinumab, một mAb kháng IL-17A, đã làm giảm điểm UAS7 trung bình lần lượt là 55% và 82% sau 30 ngày và 90 ngày ở 8 BN MĐMTTP hoạt động mạnh và không đáp ứng với thuốc kháng histamine, omalizumab và ciclosporin. Tương tự, tildrakizumab, một mAb kháng IL-23, làm giảm 19–75% hoạt động của bệnh (được đo bằng UAS7) sau 90 ngày ở 3 BN MĐMTTP từ trung bình đến nặng kháng histamine và omalizumab. Cần thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để chứng minh hiệu quả của hai thuốc này.

3. KẾT LUẬN

MĐMTTP là bệnh lý viêm dai dẳng và thường đáp ứng kém với điều trị. Mặc dù tế bào mast là tế bào hiệu ứng chính trong sinh bệnh học của MĐMTTP, một số yếu tố khác đã được mô tả, bao gồm các dòng tế bào lympho, bạch cầu ái toan, bạch cầu ái kiềm, bạch cầu trung tính và các cytokine của chúng, dòng thác đông máu, hệ thống bổ thể, nhiễm trùng và phản ứng viêm thần kinh. Kiến thức sâu hơn về cơ chế bệnh sinh của MĐMTTP đã tạo điều kiện thuận lợi cho việc phát triển các chiến lược điều trị mới hơn, có mục tiêu hơn. Nhờ đó, việc điều trị bệnh MĐMTTP trong tương lai có thể sẽ thay đổi. Mỗi loại thuốc đang được phát triển có thể sẽ mang lại lợi ích

TCDLHVN-Số 50

điều trị đối với các kiểu hình MĐMTTP khác nhau. Chúng ta có thể hướng tới mục tiêu chữa khỏi MĐMTTP thay vì chỉ kiểm soát hoàn toàn các triệu chứng như hiện tại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Folci M, Ramponi G, Brunetta E. A Comprehensive Approach to Urticaria: From Clinical Presentation to Modern Biological Treatments Through Pathogenesis. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1326:111-137. doi:10.1007/5584_2020_612

2. Yang BG, Kim AR, Lee D, An SB, Shim YA, Jang MH. Degranulation of Mast Cells as a Target for Drug Development. *Cells*. May 29 2023;12(11)doi:10.3390/cells12111506

3. Kaplan A, Lebwohl M, Gimenez-Arnau AM, Hide M, Armstrong AW, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances. *Allergy*. Nov 30 2022;doi:10.1111/all.15603

4. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Jan 2020;124(1):2-12. doi:10.1016/j.anai.2019.08.014

5. Maurer M, Casale TB, Saini SS, et al. Dupilumab in patients with chronic spontaneous urticaria (LIBERTY-CSU CUPID): Two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Journal of allergy and clinical immunology*. Jul 2024;154(1):184-194. doi:10.1016/j.jaci.2024.01.028

6. Tan IJ, Podwojniak A, Parikh A, Cohen BA. Precision Dermatology: A Review of Molecular Biomarkers and Personalized Therapies. *Curr Issues Mol Biol*. Mar 30 2024;46(4):2975-2990. doi:10.3390/cimb46040186

7. Gimenez-Arnau AM, Salman A. Targeted Therapy for Chronic Spontaneous Urticaria: Rationale and Recent Progress. *Drugs*. Nov 2020;80(16):1617-1634. doi:10.1007/s40265-020-01387-9

8. Maselli DJ, Rogers L, Peters JI. Benralizumab, an add-on treatment for severe eosinophilic asthma: evaluation of exacerbations, emergency department visits, lung function, and oral corticosteroid use. *Therapeutics and clinical risk management*. 2018;14:2059-2068. doi:10.2147/tcrm.S157171

TCDLHVN-Số 50

9. Zuberbier T, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, et al. Chronic urticaria: unmet needs, emerging drugs, and new perspectives on personalised treatment. *Lancet (London, England)*. Jul 11 2024;doi:10.1016/S0140-6736(24)00852-3

10. Maurer M, Berger W, Gimenez-Arnau A, et al. Remibrutinib, a novel BTK inhibitor, demonstrates promising efficacy and safety in chronic spontaneous urticaria. *The Journal of allergy and clinical immunology*. Dec 2022;150(6):1498-1506 e2. doi:10.1016/j.jaci.2022.08.027

SUMMARY

Review Article

NEW EMERGING THERAPEUTIC AGENTS FOR CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIS

Cuc Thi Kim Nguyen, MD[1,*], Minh Nguyet Vu, MD, PhD[1,2]

[1] *National Hospital of Dermatology and Venereoloy*

[2] *Hanoi Medical University*

Corresponding author: Cuc Thi Kim Nguyen, MD; email: kimcuc190989m@gmail.com

ABSTRACT

Chronic spontaneous urticaria (CSU) is a mast cell–mediated disease characterized by recurrent wheals, angioedema, or both, persisting for more than six weeks without identifiable triggers. Current guideline-based therapies, including H1 antihistamines, omalizumab, and ciclosporin, remain insufficient for a significant proportion of patients, highlighting the need for novel approaches. Advances in understanding CSU as a type 2 chronic inflammatory disorder have identified key pathways involving epithelial-derived cytokines (TSLP, IL-33, IL-25), Th2 cytokines (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31), and autoantibodies against IgE or IL-24, which activate mast cells and eosinophils. Emerging therapies target mast cell activation receptors (FcεRI, MRGPRX2, C5aR, TSLPR, CRTh2R), inhibitory receptors such as Siglec-8, and intracellular signaling molecules including BTK and SYK. Additional strategies include mast cell depletion

TCDLHVN-Số 50

via KIT inhibition and modulation of Th2 cytokines with agents such as dupilumab, benralizumab, mepolizumab, secukinumab, and tildrakizumab. Clinical trials have demonstrated promising efficacy for some agents, particularly remibrutinib and barzolvolimab, while others have shown limited benefit. Overall, the expanding therapeutic landscape offers hope for more personalized and effective management of CSU, potentially shifting treatment goals from symptom control toward disease modification and remission.

Keywords: *urticaria, chronic spontaneous urticaria, biologics, kinase inhibitors.*

TCDLHVN-Số 50