

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

Nguyễn Thị Kim Cúc^{1,*}, Vũ Nguyệt Minh^{1,2}

TÓM TẮT

Mày đay mạn tính tự phát là một bệnh lý trung gian qua tế bào mast, đặc trưng bởi sự xuất hiện của 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 bao gồm kháng histamin H1 liều chuẩn hoặc tăng liều, omalizumab và ciclosporin; tuy nhiên, vẫn còn một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân không đạt được đáp ứng điều trị tối ưu, đặt ra nhu cầu cấp thiết về các chiến lược điều trị mới.

Những hiểu biết gần đây cho thấy mày đay mạn tính tự phát là một bệnh viêm mạn tính typ 2, liên quan đến sự tương tác phức tạp giữa các cytokin có nguồn gốc từ thượng bì (TSLP, IL-33, IL-25), các cytokine Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31), tự kháng thể IgE, IL-24, cùng với sự hoạt hóa của tế bào mast và bạch cầu ái toan. Dựa trên cơ chế bệnh sinh này, nhiều liệu pháp điều trị mới đang được phát triển, nhằm trúng các thụ thể hoạt hóa như FcεRI, MRGPRX2, C5aR, TSLPR, CRTH2R; các thụ thể ức chế như Siglec-8; các tín hiệu nội bào quan trọng bao gồm BTK và SYK; cũng như các chiến lược gây chết tế bào mast thông qua ức chế KIT. Bên cạnh đó, các thuốc sinh học kháng cytokine typ 2 như dupilumab, benralizumab, mepolizumab, secukinumab và tildrakizumab cũng đang được nghiên cứu với những mức độ hiệu quả khác nhau. Trong số các thuốc mới,

remibrutinib (ức chế BTK) và barzolvolimab (kháng KIT) cho thấy hiệu quả điều trị rõ rệt và đầy hứa hẹn, trong khi một số liệu pháp khác vẫn còn hạn chế hoặc cần thêm bằng chứng lâm sàng. Những tiến bộ này mở ra triển vọng điều trị cá thể hóa cho bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát, không chỉ nhằm kiểm soát triệu chứng mà còn hướng tới khả năng thay đổi tiến triển tự nhiên của bệnh trong tương lai.

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 là bệnh lý trung gian qua tế bào mast, đặc trưng lâm sàng bởi sự xuất hiện của sẩn phù kèm ngứa, phù mạch hoặc cả hai, xảy ra ít nhất 2 lần mỗi tuần và kéo dài trên 6 tuần mà không xác định được yếu tố khởi phát. Tỷ lệ mắc bệnh ước tính khoảng 0,5 - 1% dân số chung. Mặc dù không đe dọa trực tiếp tính mạng, nhưng do tính chất diễn biến mạn tính, tự phát và khó dự báo, mày đay mạn tính tự phát gây suy giảm đáng kể chất lượng cuộc sống của người bệnh, ảnh hưởng đến giấc ngủ, sức khỏe thể chất và tinh thần, cũng như hiệu quả học tập và lao động.

Bên cạnh đó, mày đay mạn tính tự phát còn tạo ra gánh nặng đáng kể cho xã hội, xét đến chi phí điều trị kéo dài và tình trạng giảm hoặc mất ngày công lao động. Do vậy, việc khởi trị sớm nhằm kiểm soát triệu chứng và hạn chế các hệ lụy là hết sức cần thiết. Tuy nhiên, cho đến nay vẫn chưa có phương pháp nào có thể điều trị khỏi hoàn toàn mày đay mạn tính tự phát. Mục tiêu

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: 10.56320/tcdlhn.50.294



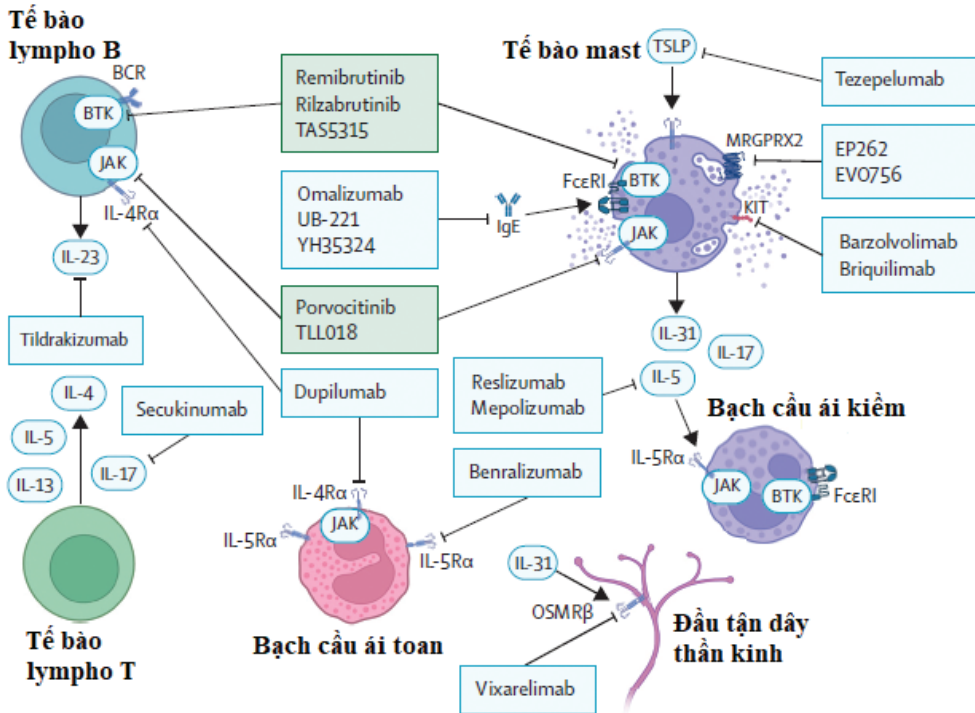
điều trị hiện tại chủ yếu là kiểm soát triệu chứng cho đến khi bệnh tự thoái lui, chứ chưa tác động được đến tiến triển tự nhiên của bệnh.

Theo các khuyến cáo hiện hành của EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI, chiến lược điều trị mề đay mạn tính tự phát gồm ba bậc: Kháng histamin H1, omalizumab và ciclosporin. Tuy nhiên, các lựa chọn này vẫn còn nhiều hạn chế và không đạt hiệu quả ở khoảng 20 - 30% bệnh nhân. Do đó, việc phát triển và nghiên cứu các phương pháp điều trị mới trong mề đay mạn tính tự phát đang trở thành một lĩnh vực thu hút sự quan tâm lớn trong những năm gần đây.

2. NỘI DUNG

Mề đay mạn tính tự phát được xác định là bệnh viêm mạn tính type 2. Các cytokin 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-4R α , IL-5R α , IL-31RA và Fc ϵ RI nằm trên tế bào mast và các tế bào đích khác như bạch cầu ái toan (BCAT), ái kiềm (BACK). Sự giải phóng 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 mề đay mạn tính tự phát (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).



Hình 1. Các thuốc mới trong điều trị mề đay mạn tính tự phát

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 chủ yếu ở trung bì, tập trung quanh mạch máu, sợi thần kinh và nang lông. Các tế bào này được trang bị nhiều loại thụ thể khác nhau, cho phép nhận diện mầm bệnh xâm nhập hoặc tín hiệu tổn thương mô, từ đó hoạt hóa quá trình giải phóng các chất trung gian viêm như histamin, cytokin, chemokin và protease. Nhờ đó, tế bào mast đóng vai trò quan trọng trong nhiều quá trình sinh lý của cơ thể, bao gồm bảo vệ vật chủ, đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và quá trình liền thương.

Tuy nhiên, khi sự hoạt hóa và giải phóng của tế bào mast xảy ra quá mức hoặc không được kiểm soát, chúng có thể góp phần vào cơ chế bệnh sinh của nhiều bệnh da viêm mạn tính như viêm da cơ địa, viêm da tiếp xúc dị ứng, vẩy nến và đặc biệt là mày đay mạn tính tự phát (MĐMTTP). Trong bệnh cảnh này, một lượng lớn các chất trung gian viêm, chủ yếu là histamin, được giải phóng thông qua

các thụ thể hoạt hóa trên màng tế bào mast, bao gồm thụ thể FcεRI, Mas-related G protein-coupled receptor X2 (MRGPRX2), thụ thể bổ thể C5a (C5aR), protease-activated receptor 1 và 2 (PAR1, PAR2), các thụ thể với chemokine và thụ thể cytokine.

Trong số đó, FcεRI là thụ thể có ái lực cao với IgE; do vậy, quá trình giải phóng hạt thông qua thụ thể này được gọi là con đường giải phóng hạt phụ thuộc IgE. Ngược lại, sự hoạt hóa tế bào mast thông qua các thụ thể khác được xếp vào con đường giải phóng hạt không phụ thuộc IgE. Mặc dù vai trò trung tâm của tế bào mast trong mày đay mạn tính tự phát đã được khẳng định, đến nay vẫn chưa xác định được yếu tố khởi phát chính gây hoạt hóa tế bào mast trong giai đoạn đầu của bệnh, cũng như chưa làm rõ thụ thể nào đóng vai trò chi phối xuyên suốt toàn bộ quá trình diễn biến bệnh.

Các thụ thể hoạt hóa có liên quan chặt chẽ đến cơ chế bệnh sinh của mày đay mạn tính tự phát và hiện đang được xem là mục tiêu tiềm năng của các liệu pháp điều trị mới bao gồm FcεRI, MRGPRX2, C5aR, thụ thể TSLP (TSLPR) và thụ thể CRTh2 (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	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	đó giảm giáng hạt tế bào mast phụ thuộc IgE	UB-221	0,2 -10 mg/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	10 mg/ngày đường uống trong 8 tuần	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
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

STT	Cơ chế tác dụng	Tên thuốc	Phác đồ điều trị	Điểm chú ý	Tình trạng nghiên cứu hiện tại
6	Ức chế TSLPR	Tezepelumab	210 mg tiêm dưới da mỗi 4 tuần hoặc 420 mg 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 210 mg/420 mg so với omalizumab và giả được tương ứng là $-17,0 \pm 2,0$; $-16,9 \pm 1,9$; $-19,5 \pm 2,0$ và $-14,7 \pm 1,9$ điểm. Không có sự khác biệt giữa nhóm Tezepelumab và giả được ($p > 0,05$)

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 như những “người gác cổng”, hoạt động theo cơ chế phản hồi âm nhằm hạn chế phản ứng miễn dịch quá mức và góp phần chấm dứt tình trạng viêm. Trên tế bào mast, một số thụ thể ức chế đã được xác định có vai trò quan trọng trong việc điều hòa quá trình hoạt hóa và giải phóng hạt, qua đó duy trì cân bằng miễn dịch tại mô.

Các thụ thể ức chế này được chia thành hai siêu họ chính: siêu họ giống immunoglobulin (Ig-like superfamily) và siêu họ lectin type C. Siêu họ giống Ig bao gồm Allergin-1, Gp49B1, FcγRIIB, SIRPα, KIR, PECAM-1, CD300 và Siglecs; trong khi siêu họ lectin type C bao gồm MAFA và CD72. Các thụ thể này khi được hoạt hóa sẽ truyền tín hiệu ức chế nội bào, đối kháng với các tín hiệu hoạt hóa từ những thụ thể như FcεRI hoặc MRGPRX2,

từ đó làm giảm giải phóng các chất trung gian viêm từ tế bào mast.

Trong số các thụ thể ức chế nói trên, Siglecs (sialic acid-binding immunoglobulin-like lectins) thuộc siêu họ giống Ig đang nhận được sự quan tâm đặc biệt. Nhiều nghiên cứu cho thấy việc hoạt hóa Siglecs, đặc biệt là Siglec-8, có thể ức chế mạnh mẽ sự hoạt hóa và gây chết theo chương trình của tế bào mast và bạch cầu ái toan. Do đó, Siglecs được xem là một trong những đích điều trị đầy triển vọng trong các bệnh lý trung gian qua tế bào mast, đặc biệt là mề đay mạn tính tự phát.

Siglecs (sialic acid-binding immunoglobulin-like lectins) là một họ protein xuyên màng type I, có miền liên kết sialic acid ở đầu N. Các thụ thể này đóng vai trò như các “điểm kiểm soát miễn dịch” (immune checkpoints), tham gia điều hòa phản ứng miễn dịch thông qua các mô type truyền tín hiệu ức chế, điển hình là mô type ức chế dựa trên tyrosine của thụ thể miễn dịch nội

bào (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif - ITIM).

Khi được hoạt hóa, các ITIM này tuyển mộ các phosphatase nội bào như SHP-1, SHP-2 và SHIP1 thông qua các miền Src homology 2 (SH2). Các phosphatase này có vai trò khử phosphoryl các kinase tyrosine tham gia vào quá trình truyền tín hiệu hoạt hóa của tế bào mast, bao gồm cả các con đường phụ thuộc IgE và không phụ thuộc IgE. Nhờ đó, Siglecs có khả năng gây ức chế tín hiệu hoạt hóa một cách rộng rãi và hiệu quả.

Trong số các thành viên của họ Siglecs, Siglec-8 được quan tâm đặc biệt do có biểu hiện chọn lọc trên tế bào mast trưởng thành và bạch cầu ái toan trưởng thành. Các nghiên cứu cho thấy

mỗi tế bào mast và bạch cầu ái toan có thể biểu hiện khoảng 18.000 - 20.000 thụ thể Siglec-8 trên bề mặt tế bào. Trên tế bào mast, hoạt hóa Siglec-8 dẫn đến ức chế quá trình giải hạt thông qua cả con đường phụ thuộc IgE và không phụ thuộc IgE. Trong khi đó, trên bạch cầu ái toan, hoạt hóa Siglec-8 gây chết tế bào theo chương trình.

Với vai trò kép trong việc ức chế hoạt hóa tế bào mast và làm giảm số lượng bạch cầu ái toan, Siglec-8 được xem là một đích điều trị đầy tiềm năng trong các bệnh lý viêm trung gian qua tế bào mast và bạch cầu ái toan, đặc biệt là mày đay mạn tính tự phát. Các thuốc nhắm trúng Siglec-8 hiện đang được nghiên cứu và phát triển (Bảng 2).

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 để ra sau 12 tuần: Giảm điểm UAS7 và tỷ 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 mast theo con đường phụ thuộc IgE.	LY3454738		Đang tiến hành ở pha II (NCT04159701)

2.1.3. Nhóm thuốc gây chết tế bào mast

Gây chết tế bào mast có khả năng ức chế toàn bộ chức năng của tế bào này, do đó được xem là một chiến lược điều trị tiềm năng, có thể thay thế cho các liệu pháp chỉ tác động đơn lẻ lên từng thụ thể hoạt hóa. KIT (CD117) là thụ thể của yếu tố tế bào gốc (stem cell factor - SCF), đóng vai trò thiết yếu đối với sự sống còn, di chuyển, biệt hóa và

trưởng thành của tế bào mast. Khi trục tín hiệu SCF-KIT bị ức chế, tế bào mast trên toàn cơ thể sẽ bị loại bỏ; do đó, ngay cả khi có sự hiện diện của các yếu tố kích hoạt, các biểu hiện bệnh lý trung gian qua tế bào mast cũng không còn xuất hiện.

Các thuốc ức chế KIT dạng phân tử nhỏ như imatinib mesylate, avapritinib và midostaurin hiện đã được chấp thuận trong điều trị mastocytosis hệ

thống tiến triển. Trong mày đay mạn tính tự phát, kháng thể đơn dòng kháng KIT là barzolvolimab đã được đánh giá trong thử nghiệm lâm sàng pha II (NCT05368285). Nghiên cứu sử dụng các phác đồ: 75 mg tiêm dưới da mỗi 4 tuần, 150 mg mỗi 4 tuần hoặc 300 mg mỗi 8 tuần, trong thời gian 16 tuần.

Kết quả cho thấy các liều 150 mg và 300 mg mang lại hiệu quả vượt trội so với giả dược trong việc cải thiện điểm hoạt động mày đay UAS7, với mức giảm trung bình lần lượt là -23,87; -23,02 so với -10,47 ở nhóm giả dược. Đáng chú ý, tỷ lệ bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn (UAS7 = 0) ở các nhóm 150 mg và 300 mg lần lượt là 37,5% và 51,1%, cao hơn rõ rệt so với 6,4% ở nhóm giả dược ($p < 0,05$).

Barzolvolimab nhìn chung được dung nạp tốt, với các tác dụng không mong muốn chủ yếu ở mức độ nhẹ đến trung bình. Một số tác dụng phụ được ghi nhận bao gồm thay đổi màu tóc (9%) và giảm bạch cầu trung tính (8%), tuy nhiên không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ nhiễm trùng so với nhóm giả dược. Các biến cố này được cho là liên quan đến sự biểu hiện của KIT trên các loại tế bào khác ngoài tế bào mast, bao gồm 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 gắn kết với các chất chủ vận tương ứng, các con đường dẫn truyền tín hiệu nội bào sẽ được khởi động, dẫn đến hiện tượng giải hạt tế bào mast. Quá trình này bao gồm sự giải phóng các chất trung gian viêm đã được dự trữ sẵn (như histamine), đồng thời kích thích tổng hợp de novo và phóng thích thêm các chất trung gian mới cũng như các cytokin. Trong mạng lưới dẫn truyền tín hiệu nội bào của tế bào mast, Bruton tyrosine kinase (BTK) giữ vai trò trung tâm, đặc biệt trong con đường giải hạt phụ thuộc IgE

thông qua thụ thể FcεRI. Hoạt hóa BTK là một bước then chốt dẫn đến sự khuếch đại tín hiệu, huy động ion calci nội bào và cuối cùng là phóng thích các chất trung gian gây viêm.

Sau khi thụ thể FcεRI được hoạt hóa, các chuỗi β và γ của thụ thể này sẽ bị phosphoryl hóa bởi kinase thuộc họ Src, chủ yếu là LYN, từ đó tạo ra các vị trí gắn kết cho spleen tyrosine kinase (SYK) và dẫn đến hoạt hóa SYK. SYK tiếp tục khởi phát chuỗi tín hiệu nội bào, trong đó Bruton tyrosine kinase (BTK) đóng vai trò then chốt.

BTK được tuyển mộ đến màng tế bào, nơi nó được phosphoryl hóa tại vị trí tyrosine 551 (Y551) trong vòng hoạt hóa bởi SYK hoặc các kinase họ Src. Sau đó, BTK tự phosphoryl hóa tại vị trí Y223 trong miền SH3, một bước quan trọng giúp ổn định trạng thái hoạt hóa của BTK và tạo điều kiện thuận lợi cho việc tuyển dụng các protein tiếp hợp, bao gồm protein bạch cầu chứa miền SH2 có trọng lượng 76 kDa (SLP-76).

Sự hình thành phức hợp tín hiệu này dẫn đến phosphoryl hóa và hoạt hóa phospholipase C gamma 2 (PLCγ2). PLCγ2 xúc tác sự thủy phân phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP2), tạo thành hai chất truyền tin thứ hai là inositol-1,4,5-trisphosphate (IP3) và diacylglycerol (DAG). IP3 kích hoạt giải phóng ion canxi từ lưới nội sinh chất, thúc đẩy sự di chuyển của yếu tố nhân NFAT (nuclear factor of activated T cells) vào nhân, trong khi DAG hoạt hóa protein kinase Cβ (PKCβ), dẫn đến hoạt hóa yếu tố nhân κB (NF-κB). Sự hoạt hóa phối hợp của các yếu tố phiên mã này cuối cùng gây ra hiện tượng giải hạt tế bào mast và phóng thích các chất trung gian viêm. Như vậy, để ức chế con đường dẫn truyền tín hiệu nội bào trong quá trình hoạt hóa tế bào mast phụ thuộc IgE, có thể can thiệp vào các phân tử then chốt như 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	Tiêm dưới da 300mg mỗi 2 tuần	NC pha IIb (NCT05528861) cho thấy Liren-telimab không đạt mục tiêu để ra sau 12 tuần: Giảm điểm UAS7 và tỷ 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%)
		Remibruti-nib	Thuốc phân tử nhỏ, đường uống, liên kết cộng hóa trị với BTK, liều dùng nghiên cứu là 10 mg x 1 lần/ngày; 35 mg x 1 lần/ngày; 100 mg x 1 lần/ngày; 10 mg x 2 lần/ngày; 25 mg x 2 lần/ngày; 100 mg x 2 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 bệnh nhân CSU kháng với thuốc KH1: giảm nhanh điểm UAS7 sau 4 tuần so với giả dược là -19,1 điểm (10 mg/ngày), -19,1 điểm (35 mg/ngày), -14,7 điểm (100 mg/ngày), -16,0 điểm (10 mg x 2 lần/ngày), -20 điểm (25 mg x 2 lần/ngày), -18,1 điểm (100mg x 2 lần/ngày), p < 0,0001. Không có sự khác biệt giữa bệnh nhân chưa từng dùng hoặc đã dùng omalizumab Nghiên cứu ở pha III: Remibrutinid 25 mg x 2 lần/ngày giảm nhanh điểm UAS7 trên các bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát 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 T hỗ trợ type 2 (Th2) cũng đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của mày đay mạn tính tự phát. Nhiều nghiên cứu ghi nhận sự tăng biểu hiện của các cytokine Th2, bao gồm IL-4, IL-5 và IL-13, trong da tổn thương và/hoặc trong huyết thanh của bệnh nhân MĐMTTP. Các cytokin này thúc đẩy đáp ứng viêm type 2, làm tăng tổng hợp IgE, hoạt hóa tế

bào mast và bạch cầu ái toan, từ đó góp phần duy trì tình trạng viêm mạn tính và các biểu hiện lâm sàng của bệnh.

Việc ức chế các cytokin nguồn gốc từ tế bào Th2 có thể làm giảm sản xuất IgE, hạn chế sự hoạt hóa của tế bào mast và bạch cầu ái toan, qua đó cải thiện triệu chứng lâm sàng ở bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát. Do đó, các liệu pháp sinh học nhắm trúng đích vào trục cytokin Th2 đang

được xem là một trong những hướng điều trị mới đầy triển vọng trong bệnh lý này.

Dupilumab là kháng thể đơn dòng tái tổ hợp nhắm vào thụ thể IL-4R α , qua đó ức chế đồng thời tín hiệu của IL-4 và IL-13 - hai cytokin chủ chốt trong đáp ứng viêm type 2. Thuốc có hồ sơ an toàn và hiệu quả rõ ràng từ năm 2017, khi được FDA chấp thuận điều trị viêm da cơ địa mức độ vừa đến nặng ở bệnh nhân từ 6 tháng tuổi trở lên, và sau đó là bệnh hen phế quản vào năm 2018. Ngoài ra, dupilumab còn được phê duyệt trong điều trị nhiều bệnh lý viêm mạn tính type 2 khác như sẩn cục, viêm mũi xoang mạn tính kèm polyp mũi và viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan.

Trong mày đay mạn tính tự phát, thử nghiệm lâm sàng pha III CUPID-A cho thấy dupilumab có hiệu quả rõ rệt trong cải thiện hoạt tính bệnh ở bệnh nhân kháng kháng histamin H1 thế hệ 2, với mức giảm điểm UAS7 sau 24 tuần điều trị cao hơn so với giả dược là -8,5 điểm ($p = 0,0003$). Tuy nhiên, trong nghiên cứu CUPID-B, được thực hiện trên nhóm bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát kháng trị với omalizumab, dupilumab không cho thấy hiệu quả vượt trội so với giả dược.

Từ các kết quả này, dupilumab có thể được xem xét như một lựa chọn điều trị thay thế omalizumab ở bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát kháng kháng histamin H1 thế hệ 2 trong các trường hợp không dung nạp omalizumab, không có sẵn omalizumab, hoặc khi bệnh nhân đồng mắc các bệnh viêm mạn tính type 2 khác như viêm da cơ địa hoặc hen phế quản. Trên thực tế, từ đầu năm 2024, Nhật Bản đã chính thức cho phép sử dụng dupilumab trong điều trị mày đay mạn tính tự phát cho bệnh nhân 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 trong huyết thanh cũng được ghi nhận tăng cao ở bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát và có mối liên quan với mức độ hoạt động của bệnh, đặc biệt tăng rõ ở nhóm có test huyết thanh tự thân dương tính - một chỉ điểm của thể mày đay mạn tính tự phát tự phản ứng. Secukinumab, một kháng thể đơn dòng kháng IL-17A, đã cho thấy khả năng làm giảm điểm UAS7 trung bình lần lượt 55% và 82% sau 30 ngày và 90 ngày điều trị ở 8 bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát hoạt động mạnh và không đáp ứng với kháng histamin, omalizumab và ciclosporin. Tương tự, tildrakizumab, một kháng thể đơn dòng kháng IL-23, giúp giảm 19 - 75% hoạt động bệnh (đánh giá bằng UAS7) sau 90 ngày ở 3 bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát mức độ trung bình đến nặng, kháng kháng histamin và omalizumab. Tuy nhiên, cần có thêm các nghiên cứu lâm sàng với cỡ mẫu lớn và thiết kế đối chứng để khẳng định hiệu quả và tính an toàn của hai thuốc này trong điều trị mày đay mạn tính tự phát.

3. KẾT LUẬN

Mày đay mạn tính tự phát là một bệnh lý viêm dai dẳng, thường diễn tiến kéo dài và đáp ứng điều trị còn hạn chế. Mặc dù tế bào mast được xem là tế bào hiệu ứng trung tâm trong cơ chế bệnh sinh, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy vai trò của các yếu tố khác, bao gồm các dòng tế bào lympho, bạch cầu ái toan, bạch cầu ái kiềm, bạch cầu trung tính và các cytokin liên quan, cùng với sự tham gia của dòng thác đông máu, hệ thống bổ thể, nhiễm trùng và cơ chế viêm thần kinh.

Sự hiểu biết ngày càng sâu sắc về sinh bệnh học phức tạp của mày đay mạn tính tự phát đã



mở đường cho việc phát triển các chiến lược điều trị mới, mang tính cá thể hóa và nhắm trúng đích hơn. Nhờ đó, cách tiếp cận điều trị mày đay mạn tính tự phát P trong tương lai nhiều khả năng sẽ có những thay đổi đáng kể. Mỗi nhóm thuốc đang được nghiên cứu có thể mang lại lợi ích điều trị cho những kiểu hình bệnh khác nhau. Xa hơn, mục tiêu điều trị mày đay mạn tính tự phát có thể không chỉ dừng lại ở việc kiểm soát triệu chứng, mà hướng tới khả năng kiểm soát bền vững, thậm chí là chữa khỏi bệnh.

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, Lebowitz 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.
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}

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 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.*

¹ National Hospital of Dermatology and Venereology

² Hanoi Medical University

* Corresponding author: Cuc Thi Kim Nguyen, MD

Email: kimcuc190989m@gmail.com