



Накопленный опыт и отдаленные перспективы лечения тяжелой астмы с использованием таргетных биологических препаратов

Последние годы ознаменовались появлением нового перспективного направления в лечении тяжелой астмы с помощью иммунобиологических препаратов. В рамках экспертной дискуссионной сессии были представлены подробные рекомендации по назначению, выбору, оценке эффективности и продолжительности лечения, сочетанию с ингаляционными средствами препаратов для биологической терапии пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.



Профессор
L. Vjermmer

Профессор Leif VJERMER (Лунд, Швеция) проанализировал эффективность и безопасность иммунобиологических препаратов у больных тяжелой бронхиальной астмой (БА). Биологические препараты считаются фармацевтическим продуктом, производимым биологическим источником или получаемым из него. Речь, в частности, идет о вакцине, препаратах крови, аллергенах, препаратах генной терапии, терапевтических рекомбинантных белках.

Как известно, тяжелая БА гетерогенна. Одной из ключевых причин тяжелого течения БА является эо-

Обобщая опыт использования иммунобиологических препаратов при лечении тяжелой бронхиальной астмы (доказательная медицина и реальная клиническая практика)

зинофильное воспаление дыхательных путей, наличие которого позволяет говорить о Т2-эндотипе БА. У пациентов с таким эндотипом тяжелая БА может быть аллергической и неаллергической, или эозинофильной.

Какие терапевтические опции используются для лечения пациентов с аллергической БА? При аллергической БА можно изменить механизм ответа иммунной системы на аллерген с помощью сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ). В отличие от подкожного способа введения при сублингвальном приеме препарата повышается его переносимость. В целом сублингвальная АСИТ позволяет улучшить контроль над заболеванием, сократить дозу ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и снизить риск возникновения обострений астмы.

Другая стратегия направлена на блокирование основных сигнальных путей с помощью биологической терапии. Например, препарат

омализумаб блокирует связывание иммуноглобулина E (IgE) с его рецептором, оказывая противоаллергическое действие.

В рандомизированном исследовании W.W. Busse и соавт. оценивали эффективность омализумаба у детей с аллергической БА. Омализумаб показал преимущество перед плацебо в снижении частоты обострений, наиболее выраженное во время сезонного подъема заболеваемости вирусными респираторными инфекциями¹. Это обусловлено способностью омализумаба усиливать продукцию вирус-индуцированного интерферона (ИФН) альфа.

В египетском исследовании в течение 36 месяцев изучали влияние омализумаба на уровень матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9) в сыворотке крови как маркера ремоделирования стенок дыхательных путей у пациентов с тяжелой аллергической БА². На фоне терапии омализумабом снижались уровень оксида азота в вы-

¹ Busse W.W., Morgan W.J., Gergen P.J. et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 11. P. 1005–1015.

² Affara N., Refaat A., Fathi M. et al. Study of the effect of anti-IgE (omalizumab) on serum level of matrix metalloproteinase-9 as a marker of remodeling in severe asthmatic patients // Egypt. J. Chest Dis. Tuberc. 2015. Vol. 64. P. 767–772.



Экспертная дискуссионная сессия компании «Тева»

дыхаемом воздухе (FeNO), показатели ММП-9 и увеличился объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁).

Профессор L. Vjermer рассмотрел возможности биологической терапии тяжелой неаллергической эозинофильной астмы, реализуемой за счет высокой активности врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2). Основным цитокином, способствующим запуску и поддержанию данного типа воспаления, является интерлейкин (ИЛ) 5. Секретция провоспалительными клетками (ILC2, Т-лимфоцитами, тучными клетками, эозинофилами) ИЛ-5 способствует высвобождению эозинофилов из костного мозга, их распространению, миграции в дыхательные пути и активации.

В настоящее время в клинической практике для блокирования действия ИЛ-5 используют такие биопрепараты, как меполизумаб, реслизумаб (моноклональные антитела к молекуле ИЛ-5) и бенрализумаб (моноклональное антитело к субъединице рецептора ИЛ-5Ra). Первые испытания ингибиторов ИЛ-5 не выявили их клинической эффективности, поскольку препараты назначали пациентам с легкой формой БА при многократной стимуляции аллергеном³.

В более позднем исследовании эффективность терапии антителами к ИЛ-5 оценивали у пациентов с рефрактерной астмой и уровнем эозинофилов мокроты > 3% на фо-

не применения высоких доз ИГКС. Была показана способность анти-ИЛ-5 уменьшать число эозинофилов и редуцировать число обострений БА по сравнению с плацебо⁴.

Как известно, эозинофильное воспаление в дыхательных путях коррелирует с тяжестью БА. В одном из недавних исследований у больных тяжелой неаллергической астмой в отличие от пациентов с нетяжелой аллергической БА отмечалась более выраженная в эозинофилах экспрессия рецепторов цитокинов, таких как ИЛ-3, ИЛ-5, эотаксин 1⁵.

Именно тяжелая эозинофильная БА служит показанием к назначению биологической терапии антителами к IgE, ИЛ-5, ИЛ-4, ИЛ-13.

При подборе рациональной фармакотерапии в случае трудно поддающейся лечению астмы необходимо учитывать ряд факторов, в частности воздействие окружающей среды, возраст пациента на момент дебюта заболевания, количество обострений в месяц/год, эндотип заболевания, клинический фенотип. Одним из значимых критериев тяжелой эозинофильной БА и эффективности анти-ИЛ-5-терапии является позднее начало заболевания.

Субанализ данных исследования по применению реслизумаба у пациентов с неадекватно контролируемой астмой с поздним дебютом и повышенным количеством эозинофилов в крови продемонстрировал преимущество реслизумаба перед плацебо в улучшении функции

легких: в группе реслизумаба показатель ОФВ₁ в среднем составил 224 мл, в группе плацебо – 115 мл. На фоне терапии реслизумабом частота обострений у пациентов с поздним дебютом снизилась на 75%. При этом реслизумаб, единственный внутривенный анти-ИЛ-5, характеризовался более выраженным эффектом у пациентов с дебютом в возрасте старше 40 лет по сравнению с пациентами с более ранним дебютом в возрасте младше 40 лет – 75 против 42% соответственно⁶.

В исследованиях SIROCCO и CALIMA по оценке эффективности бенрализумаба участвовали пациенты в возрасте 12–75 лет. Результаты обоих исследований показали способность препарата более эффективно по сравнению с плацебо снижать уровень эозинофилов мокроты и крови. В то же время проведенные субанализы полученных данных продемонстрировали отсутствие ответа на терапию бенрализумабом у пациентов в возрасте 12–18 лет^{7,8}.

В исследованиях 3082/3083, посвященных анализу эффективности и безопасности реслизумаба у пациентов с неконтролируемой эозинофильной астмой, реслизумаб в значительной степени увеличил время до первого обострения. При его использовании улучшение функции легких наблюдалось через четыре недели после применения первой дозы и сохранялось до 52-й недели⁹. Согласно субана-

³ Leckie M.J., ten Brinke A., Khan J. et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response // Lancet. 2000. Vol. 356. № 9248. P. 2144–2148.

⁴ Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 10. P. 973–984.

⁵ Kalinauskaitė-Zukauske V., Januskevicius A., Janulaityte I. et al. Expression of eosinophil β chain-signaling cytokines receptors, outer-membrane integrins, and type 2 inflammation biomarkers in severe non-allergic eosinophilic asthma // BMC Pulm. Med. 2019. Vol. 19. № 1. P. 158.

⁶ Brusselle G., Germinaro M., Weiss S., Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils // Pulm. Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 43. P. 39–45.

⁷ Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β₂-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial // Lancet. 2016. Vol. 388. № 10056. P. 2115–2127.

⁸ FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // Lancet. 2016. Vol. 388. № 10056. P. 2128–2141.

⁹ Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials // Lancet Respir. Med. 2015. Vol. 3. № 5. P. 355–366.



лизу, эффективность реслизумаба значительно превысила эффективность плацебо у пожилых пациентов (≥ 65 лет), но уступила таковой плацебо у пациентов 12–17 лет.

Эффективность анти-ИЛ-5-терапии изучают и при других заболеваниях, в том числе при сочетании БА и сопутствующей патологии. Нередко сопутствующим заболеванием у больных тяжелой БА является хронический риносинусит (ХРС) с полипами или без полипов.

В двух 52-недельных сравнительных исследованиях эффективности реслизумаба и плацебо участвовали 953 пациента с тяжелой БА. Треть из них имела сопутствующий ХРС ($n = 250$), в том числе с полипами ($n = 150$). Пациенты с ХРС и БА, особенно с БА и полипозным риносинуситом (ПРС), отличались более высоким содержанием эозинофилов в периферической крови и чувствительностью к аспирину, что ассоциировалось с бо-

лее тяжелыми формами эозинофильной астмы.

При использовании реслизумаба частота обострений в общей популяции снизилась на 44%, в группе пациентов с БА и ХРС – на 70%, у больных БА и ПРС – на 83%. Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении улучшения функции легких и качества жизни пациентов¹⁰.

Как уже отмечалось, сегодня анти-ИЛ-5-терапия активно изучается не только при назальном полипозе, но и при atopическом дерматите, эозинофильном эзофагите, синдроме Черджа – Стросса.

В регулировании иммунного ответа 2-го типа наряду с ИЛ-5 участвуют ИЛ-4 и ИЛ-13¹¹. Не случайно ИЛ-4 и ИЛ-13 служат мишенями при БА, обусловленной иммунным ответом 2-го типа. Ингибирование дупилумабом общего рецептора ИЛ-4 и ИЛ-13 уменьшает каскад воспаления, опосредованный Т2-клетками. Терапия блокатором ИЛ-4/ИЛ-13

эффективна у пациентов с atopическим дерматитом, ХРС и назальными полипами.

Следовательно, основными мишенями для биологических препаратов являются такие заболевания, как тяжелая бронхиальная астма, atopический дерматит и риносинусит.

Завершая выступление, профессор L. Vjermer отметил, что ближайшие перспективы в лечении тяжелой БА связаны с переходом от дорогих биологических препаратов к более дешевым малым молекулам-ингибиторам. Целью лечения пациентов с тяжелой БА является не только сокращение количества обострений, достижение контроля над заболеванием, но и улучшение состояния организма в целом. От терапии, ориентированной на органы-мишени, к системному индивидуальному подходу – такова, по мнению профессора L. Vjermer, основная цель лечения тяжелой БА.



Профессор, д.м.н.
О.М. Курбачева

Аллергия как дифференцирующий маркер при выборе препарата таргетной терапии. Всегда ли наличие atopии является причиной тяжелой формы бронхиальной астмы?

Блиц-дискуссию начала ведущая отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., профессор Оксана Михайловна КУРБАЧЕВА. Она дала исчерпывающие ответы на вопросы: считается ли аллергия дифференцирующим маркером при выборе терапии моноклональными антителами и всегда ли atopия является причиной тяжелого течения бронхиальной астмы?

По словам профессора О.М. Курбачевой, atopия является причиной тяжелой формы БА только в том случае, если доказа-

на четкая связь между воздействием аллергена и клиническими симптомами и обострениями БА. У пациентов с анамнезом atopии развитие БА необязательно обусловлено аллергическим характером воспаления. В связи с этим у больных БА, имеющих подтвержденную сенсibilизацию к аллергенам и не достигающих контроля над заболеванием на фоне адекватного лечения, проводят дифференциальную диагностику тяжелой аллергической астмы и тяжелой эозинофильной БА. Цель диагностики – выявить высокий уровень эозинофилии крови или мокроты, уточнить

¹⁰ Weinstein S.F. A 12-month, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of reslizumab (3.0 mg/kg) in the reduction of clinical asthma exacerbations in patients (12–75 years of age) with eosinophilic asthma. AAAAI. 2016.

¹¹ Barranco P., Phillips-Angles E., Dominguez-Ortega J., Quirce S. Dupilumab in the management of moderate-to-severe asthma: the data so far // Ther. Clin. Risk Manag. 2017. Vol. 13. P. 1139–1149.



Экспертная дискуссионная сессия компании «Тева»

возраст манифестации заболевания, оценить связь аллергенов и клинических симптомов и обострений БА¹².

В исследовании IDEAL, проведенном в условиях реальной практики, из когорты больных БА были отобраны пациенты, которым можно было назначить один или несколько моноклональных антител – омализумаб, меполизумаб и реслизумаб. Приемлемость для терапии названными биопрепаратами определялась в соответствии с инструкциями к ним и варьировалась в зависимости от региона/страны. Отмечалось некоторое совпадение групп пациентов, подходивших для лечения как анти-ИЛ-5-моноклональными антителами, так и анти-IgE-препаратами¹³.

Эффективность анти-ИЛ-5-терапии не зависит от наличия/отсутствия атопии у пациентов с повышенным уровнем эозинофилов крови. В исследованиях показано, что уровень IgE и атопический статус в отличие от эозинофилии крови не влияют на ответ на терапию меполизумабом при тяжелой эозинофильной БА¹⁴. Кроме того, применение меполизумаба пациентами с тяжелой БА, ранее получавшими омализумаб, приводит к снижению обострений БА на 64%.

В ряде исследований бенрализумаб значительно снижал и улучшал функции легких у пациентов с эозинофильным фенотипом астмы и аллергическими проявлениями^{7, 8, 15}.

На эффективность реслизумаба у больных БА не влияет наличие/отсутствие аллергенспецифиче-

ских IgE. Ретроспективный анализ результатов исследований фазы III показал преимущество реслизумаба перед плацебо в снижении уровня обострений БА и улучшении функции легких у пациентов как с атопией, так и без атопии.

Важно, что на фоне применения реслизумаба у пациентов, подходивших для лечения омализумабом, частота обострений снизилась на 42%, ОФВ₁ увеличился на 173 мл, оценка по АСQ-6 улучшилась на 0,37 по сравнению с плацебо¹⁶.

Существуют большие и малые критерии тяжелой эозинофильной астмы. Большие включают подтвержденный диагноз тяжелой БА, наличие персистирующей эозинофилии крови (> 300 кл/мкл) и/или мокроты, по результатам двух исследований, частые обострения БА (более двух раз в течение года), зависимость от системных ГКС. К малым относятся поздний дебют БА, патология верхних дыхательных путей, повышенная активность других биомаркеров эозинофильного воспаления, фиксированная бронхиальная обструкция, наличие воздушных ловушек и слизистых пробок, обтурирующих мелкие бронхи¹².

Следует ли снижать объем базисной терапии тяжелой БА по достижении контроля астмы на фоне биологической терапии? По словам профессора О.М. Курбачевой, в ряде случаев терапия моноклональными антителами настолько эффективна, что пациенты сами снижают

дозу или прекращают базисную терапию ИГКС и длительно действующими бета-2-агонистами (ДДБА) (\pm длительно действующими антихолинергическими препаратами (ДДХА), монтелукастом). Это связано с тем, что на фоне биологической терапии значительно улучшается функция легких.

В исследовании показана способность реслизумаба, единственного внутривенного анти-ИЛ-5, обеспечивать достижение ответа на терапию в виде улучшения ОФВ₁ и оценки по АСQ-6 на ранних этапах лечения у большинства пациентов (83%). Улучшение показателей функции легких и симптомов астмы на ранних этапах коррелирует со значительным снижением частоты обострений в год¹⁶.

Реслизумаб значительно снижал количество назначенных системных ГКС по сравнению с плацебо – 29 против 48%. В целом на фоне терапии реслизумабом практически в два раза сократилось среднее количество новых назначений ГКС на одного пациента (0,5) по сравнению с плацебо (1) и общее количество назначений. Реслизумаб значительно снизил общую кумулятивную дозу, сократив потребность в системных ГКС.

Таким образом, имеются доказательства обоснованности отказа от системных ГКС. Это не означает полное выздоровление пациентов, но на фоне успешного лечения моноклональным антителом они переходят в другую категорию больных.

¹² Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus // Eur. Respir. J. 2017. Vol. 49. № 5. pii: 1700634.

¹³ Albers F.C., Müllerová H., Gunsoy N.B. et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study // J. Asthma. 2018. Vol. 55. № 2. P. 152–160.

¹⁴ Pavord I.D., Korn S., Howarth P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9842. P. 651–659.

¹⁵ Chipps B.E., Newbold P., Hirsch I. et al. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2018. Vol. 120. № 5. P. 504–511.e4.

¹⁶ Juniper E.F., Svensson K., Mörk A.C., Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire // Respir. Med. 2005. Vol. 99. № 5. P. 553–558.



Профессор, д.м.н.
Н.М. Ненашева

Блиц-дискуссию продолжила профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н. Наталья Михайловна НЕНАШЕВА. Она отметила, что ключевым фактором успеха лечения тяжелой эозинофильной БА, бесспорно, является правильный выбор правильного препарата для правильного пациента.

Прежде всего следует определить фенотип тяжелой БА. Как известно, тяжелая астма подразделяется на два эндотипа – обусловленная воспалением 2-го типа (Т2-астма) и не связанная с воспалением 2-го типа (не-Т2-астма). Они формируют несколько фенотипов – аллергическую БА, эозинофильную БА и неаллергическую, неэозинофильную астму. Аллергическая и эозинофильная тяжелая БА – проявление Т2-эндотипа, или Т2-астмы, неаллергическая и неэозинофильная БА – проявление не-Т2-астмы¹⁷.

После определения фенотипа заболевания переходят к выбору препарата. В обновленных рекомендациях GINA (Global Initiative for Asthma 2019 г.) по лечению тяжелой Т2-астмы указаны маркеры Т2-воспаления:

✓ эозинофилы крови ≥ 150 кл/мкл и/или FeNO ≥ 20 ppb;

Каким образом можно предсказать ответ на биологическую терапию и выбрать между анти-IgE-, анти-ИЛ-5- и анти-ИЛ-4/13-препаратами при лечении пациентов с тяжелыми формами бронхиальной астмы?

✓ эозинофилы мокроты $\geq 2\%$ и/или астма аллергического характера и/или астма, требующая применения пероральных ГКС.

Согласно рекомендациям GINA-2019, биологическая терапия Т2-астмы представлена анти-IgE-, анти-ИЛ-5/анти-ИЛ-5R- и анти-ИЛ-4R-препаратами. Какие клинические характеристики помогают сделать верный выбор терапии при тяжелой Т2-астме?

Анти-IgE-терапия показана пациентам с наличием сенсибилизации, по данным кожных прик-тестов, уровнем общего IgE и веса в рамках возможного режима дозирования и обострениями за предшествующий год.

Анти-ИЛ-5-терапия рекомендована пациентам с наличием обострений за предшествующий год и уровнем эозинофилов крови ≥ 300 кл/мкл.

Анти-ИЛ-4R-терапия подходит пациентам, имевшим обострения в течение предшествующего года, уровень эозинофилов крови ≥ 150 кл/мкл или FeNO ≥ 25 ppb и получавших постоянную базисную терапию пероральными ГКС. Между тем фенотипы, связанные с воспалением 2-го типа, могут не только отличаться, но и частично совпадать. По оценкам, 20–50% больных БА имеют смешанный (аллергический и эозинофильный) фенотип^{15, 18, 19}. Именно такие пациенты требуют перевода с терапии омализумабом на анти-ИЛ-5-препараты.

Для пациентов с тяжелой атопической астмой без эозинофилии характерными признаками являются семейный анамнез аллергии, ранний дебют (астма с детства), персистирующие эпизоды, одыш-

ка и круглогодичное воздействие аллергена, а также наличие сопутствующей аллергопатологии, такой как аллергический ринит, пищевая или лекарственная аллергия. Подтверждением диагноза служат положительные кожные пробы либо положительные сывороточные специфические IgE и уровень общего IgE в пределах от 30 до 1500 МЕ/мл.

Какое лечение назначают в таких случаях? ИГКС в высоких дозах, возможно в сочетании с ДДБА, монтелукастом, тиотропия бромидом. В отсутствие контроля добавляют анти-IgE-терапию омализумабом с последующим шестимесячным наблюдением. Если должный эффект отсутствует, рассматривают вопрос о переходе на препараты другого класса.

Тяжелая эозинофильная астма характеризуется поздним началом (после 30 лет), отсутствием связи с аллергенами, частыми обострениями (два эпизода и более за год), фиксированной бронхиальной обструкцией, наличием воздушных ловушек и слизистых пробок, обтурирующих мелкие бронхи, зависимостью (продолжающаяся или эпизодическая) от пероральных ГКС. Сопутствующая патология представлена ХРС, зачастую с назальными полипами. В ряде случаев наблюдаются непереносимость ацетилсалициловой кислоты и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Диагноз подтверждается персистирующей эозинофилией крови (≥ 300 кл/мкл) и/или мокроты ($\geq 2-3\%$), нормальным

¹⁷ Ненашева Н.М. Биологическая терапия тяжелой астмы: новые цели и новые возможности лечения // Медицинский совет. 2019. № 15.

¹⁸ Tran T.N., Zeiger R.S., Peters S.P. et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2016. Vol. 116. № 1. P. 37–42.

¹⁹ Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches // Nat. Med. 2012. Vol. 18. № 5. P. 716–725.



Экспертная дискуссионная сессия компании «Тева»

уровнем IgE сыворотки крови (< 100 МЕ/мл) и отрицательными результатами кожных тестов.

Пациентам с тяжелой эозинофильной астмой назначают ИГКС и ДДБА, тиотропия бромид и, возможно, монтелукаст. В отсутствие контроля над заболеванием в схему лечения вводят анти-ИЛ-5-препарат, например реслизумаб, единственный внутривенный анти-ИЛ-5.

Характерными признаками для пациентов с тяжелой атопической астмой в сочетании с атопическим дерматитом являются возможный ранний дебют астмы, прогрессирующее течение БА, наличие обострений за предшествующий год, потребовавших назначения системных ГКС. В качестве сопутствующей болезни помимо атопического дерматита может присутствовать иная аллергия (аллергический ринит, пищевая аллергия).

Подтверждением диагноза служат персистирующая эозинофилия крови (≥ 300 кл/мкл) и/или мокроты ($\geq 2-3\%$), по-

ложительные аллергопробы, нередко высокий уровень IgE (≥ 1500 МЕ/мл). В такой ситуации назначают стандартную терапию ИГКС в сочетании с ДДБА, тиотропия бромидом и, возможно, монтелукастом. Если контроля достичь не удается, добавляют анти-ИЛ-4/ИЛ-13-препарат (дупилумаб).

Наиболее трудной для лечения считается тяжелая атопическая эозинофильная астма. Характерными признаками могут быть возможная астма с детства, прогрессирующее течение во взрослом возрасте с частыми обострениями. Сопутствующими заболеваниями могут быть ХРС, часто с назальными полипами, иная аллергопатология.

Диагноз подтверждается персистирующей эозинофилией крови (≥ 300 кл/мкл) и/или мокроты ($\geq 2-3\%$), положительными аллергопробами и/или аллергенспецифическим IgE, повышенным уровнем общего IgE (> 30 МЕ/мл). Каков алгоритм лечения при тяжелой атопической эозино-

фильной БА? Сначала назначают базисную терапию ИГКС в сочетании с ДДБА, тиотропия бромидом, возможно монтелукастом. В отсутствие контроля и при наличии умеренной эозинофилии крови, клинически значимой атопии с подтвержденной связью между экспозицией аллергенов и развитием симптомов добавляют омализумаб.

Когда к терапии омализумабом предпочтительно добавлять анти-ИЛ-5- или анти-ИЛ-4/ИЛ-13-препараты? При выраженной эозинофилии (≥ 400 кл/мкл), частых обострениях, требующих приема системных ГКС или регулярного применения пероральных ГКС, а также при невозможности назначения анти-IgE-препаратов из-за высокого уровня IgE или недостаточной эффективности предшествующей терапии омализумабом в течение 4-6 месяцев.

Таковы основные клинические подходы к рациональному выбору биологического препарата для терапии Т2-астмы.

Каковы оценка эффективности биологической терапии тяжелой астмы и возможность перехода с одной группы препаратов на другую?

Отвечая на эти актуальные вопросы, профессор L. Vjermer оперировал результатами ряда рандомизированных плацебоконтролируемых исследований.

В исследовании P. Haldar и соавт. продемонстрирована эффективность меполизумаба в снижении числа обострений и улучшении качества жизни больных тяжелой эозинофильной астмой, получавших высокие дозы ГКС²⁰. Немаловажно, что в данном исследовании меполизумаб в высокой дозе 750 мг назначали

внутривенно, что способствовало выраженному уменьшению уровня эозинофилов крови и мокроты и позволило достичь более значимого эффекта в снижении обширного эозинофильного воспаления в дыхательных путях.

В исследовании DREAM сравнивали эффективность разных доз меполизумаба у пациентов с тяжелой эозинофильной БА. Эффективность самой низкой дозы 75 мг (внутривенно) не отличалась от эффективности дозы 100 мг (подкожно) в отношении снижения уровня эозинофилов

крови, но не эозинофилов мокроты. Снижение уровня эозинофилов мокроты на фоне меполизумаба 75 мг (внутривенно) было менее значимым²¹.

По словам профессора L. Vjermer, единой универсальной дозы биопрепарата, которая подходила бы каждому больному тяжелой БА, не существует. Как показывает собственный клинический опыт докладчика, далеко не все пациенты отвечают на терапию меполизумабом 100 мг (подкожно).

М. Mukherjee и соавт. провели исследование эффективности реслизумаба с коррекцией дозы в зависимости от массы тела пациентов. Участниками исследования стали больные тяжелой БА с недо-

²⁰ Haldar P, Brightling C.E., Hargadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 10. P. 973-984.

²¹ Pavord I.D., Korn S., Howarth P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9842. P. 651-659.



статочным ответом на подкожное применение меполизумаба в фиксированной дозе²². Согласно полученным данным, эффективность реслизумаба, единственного внутривенного анти-ИЛ-5, в снижении количества эозинофилов крови сопоставима с таковой меполизумаба, но достоверно выше в отношении снижения количества эозинофилов мокроты.

Кроме того, на фоне терапии реслизумабом отмечалось более выраженное улучшение показателя ОФВ₁ и контроля симптомов астмы по АСQ-5.

В исследовании M. Liddament и соавт. оценивались аффинность и активность *in vitro* реслизумаба и меполизумаба²³. Показано, что по сравнению с меполизумабом реслизумаб характеризуется более высокой связывающей способностью в отношении ИЛ-5 и *in vitro* активностью.

Безусловно, чем тяжелее протекает заболевание, чем выше индекс массы тела пациента, тем более высокие дозы препарата требуются для достижения надлежащего эффекта.

В рандомизированном исследовании фазы III с подбором дозы пациентам с плохо контролируемой БА и повышенным уровнем эозинофилов крови применяли реслизумаб в дозах 0,3 и 3 мг/кг²⁴. Результаты исследования продемонстрировали более высокую эффективность терапии реслизумабом 3 мг/кг в снижении количества эозинофилов периферической крови по сравнению с реслизумабом 0,3 мг/кг и плацебо. Аналогичная тенденция отмечалась и в отношении увеличения объема форсирован-

ной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ).

Способность реслизумаба более эффективно по сравнению с плацебо улучшать функцию легких подтверждена и данными по ОФВ₁ при долгосрочном применении реслизумаба (в продолжение исследований BREATHE 1+2)²⁵.

Важно учитывать концентрацию эозинофилов не только в крови, но и в тканях. В тканях локально активируются эозинофилы, происходит лизис клеток, из эозинофилов высвобождаются медиаторы, которые интегрируются в прилежащие ткани, матрицу. В итоге образуются внеклеточные ловушки. Сказанное необходимо принимать во внимание при оценке эффективности биологической терапии. Как правило, неэффективность анти-ИЛ-5-терапии у ряда пациентов объясняется наличием эозинофильных медиаторов в тканях. У пациентов, не ответивших на терапию меполизумабом, концентрация антител выше, чем у пациентов, получающих реслизумаб²². Кроме того, между самими моноклональными антителами классов IgG1 и IgG4 могут быть потенциальные различия.

Моноклональное антитело класса IgG1 способно связываться с факторами системы комплемента и активироваться с помощью C1q. При наличии высокой нагрузки в тканях за счет эозинофильных медиаторов возникает риск формирования аутоантител. Их связывание в иммунологические комплексы, гетерокомплексы чревато воспалением.

Моноклональное антитело класса IgG4 не связывается с C1q, то есть ингибирует связывание с C1q и лизис клеток.

Следовательно, моноклональное анти-ИЛ-5-антитело класса IgG1 в отличие от моноклонального анти-ИЛ-5-антитела класса IgG4 может иметь риск развития аутоантител. Режим дозирования моноклонального антитела класса IgG1 не подходит для пациентов с местными аутоантителами. Поэтому пациенты, у которых сформировались аутоантитела, не отвечают на терапию анти-ИЛ-5-препаратом в низких дозах.

При подборе биологической терапии следует учитывать и тот факт, что анти-ИЛ-5-препараты, в частности меполизумаб, способны эффективно снижать концентрацию эозинофилов крови, не влияя на уровень FeNO. В то же время анти-ИЛ-13-терапия неэффективна в снижении уровня эозинофилов крови, но способна значимо уменьшать уровень FeNO²⁰. Это также может служить биомаркером при оценке долгосрочного эффекта терапии.

Плохой контроль БА со временем не только усугубляет течение заболевания, но и приводит к развитию сопутствующей патологии. Практически половина пациентов с умеренной и тяжелой астмой имеет сосудистую дисфункцию, метаболические расстройства, мигрень, нарушение физиологической функции. По мнению профессора L. Bjermer, только контроль над БА, достигнутый на раннем этапе заболевания, способен снизить долгосрочные риски.

²² Mukherjee M., Aleman Paramo F, Kjarsgaard M. et al. Weight-adjusted intravenous reslizumab in severe asthma with inadequate response to fixed-dose subcutaneous mepolizumab // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018. Vol. 197. № 1. P. 38–46.

²³ Liddament M., Husten J., Estephan T. et al. Higher binding affinity and *in vitro* potency of reslizumab for interleukin-5 compared with mepolizumab // Allergy Asthma Immunol. Res. 2019. Vol. 11. № 2. P. 291–298.

²⁴ Bjermer L., Lemiere C., Maspero J. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study // Chest. 2016. Vol. 150. № 4. P. 789–798.

²⁵ Murphy K., Jacobs J., Bjermer L. et al. Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with eosinophilic asthma // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2017. Vol. 5. № 6. P. 1572–1581.



Экспертная дискуссионная сессия компании «Тева»

Персонализированный выбор анти-ИЛ-5-препарата: фиксированная доза, или скорректированная по весу дозированная подкожная инъекция, или внутривенная инфузия?

Профессор Н.М. Ненашева кратко охарактеризовала три одобренных для клинического применения препарата анти-ИЛ-5 – меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб.

Указанные препараты, направленные против ИЛ-5, имеют разный механизм действия. Реслизумаб и меполизумаб – моноклональные антитела собственно к молекуле ИЛ-5. Бенрализумаб, будучи моноклональным антителом к альфа-субъединице рецептора к ИЛ-5, приводит к полному апоптозу эозинофилов.

Показанием к применению всех трех препаратов является эозинофильный фенотип тяжелой неконтролируемой астмы. При этом меполизумаб может назначаться детям с шести лет и взрослым, реслизумаб и бенрализумаб – взрослым с 18 лет. В отличие от меполизумаба и бенрализумаба, которые вводятся подкожно, реслизумаб предназначен для внутривенного введения.

В исследованиях препараты показали сопоставимую клиническую эффективность в снижении частоты обострений, прироста ОФВ₁ (несколько выше на фоне применения реслизумаба), в отношении контроля астмы, сокращения поддерживающей дозы пероральных ГКС, влияния на уровень эозинофилов крови и мокроты при сопоставимом профиле безопасности.

Итак, только реслизумаб предназначен для внутривенного введения. Он выпускается в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл во флаконах по 10 мл. Рекомендация доза составляет

3,0 мг/кг, применяется один раз в четыре недели (13 доз в год).

Как уже отмечалось, в сравнительном исследовании оценивали ИЛ-5-связывающую аффинность и *in vitro* нейтрализующую активность реслизумаба и меполизумаба. Анализ пролиферации клеток продемонстрировал в 3,1 раза более высокую эффективность ингибирования ИЛ-5 реслизумабом по сравнению с меполизумабом.

Более высокая скорость связывания ИЛ-5 реслизумабом (в 20 раз) по сравнению с меполизумабом позволяет уменьшить время, в течение которого ИЛ-5 должен стимулировать соседнюю клетку для ее защиты от апоптоза, прежде чем он будет связан и нейтрализован анти-ИЛ-5²⁶.

Препараты моноклональных антител не являются легкодоступными для тканей и дыхательных путей. Между тем сывороточная концентрация реслизумаба 3 мг/кг, вводимого внутривенно, в три раза превышает такую меполизумаба. Благодаря внутривенному введению и индивидуальному подбору дозы реслизумаб обеспечивает более высокую концентрацию у большинства пациентов и оказывает быстрое воздействие, ингибирует ИЛ-5 и эозинофилы в дыхательных путях и легочной ткани для достижения эффективного контроля над воспалением.

Исходя из сказанного, рациональным подходом можно считать перевод пациентов, не ответивших на терапию анти-ИЛ-5-препаратами в меньших дозах, вводимых подкожно, на реслизумаб. Эффективность такого подхода доказана в ряде исследований. Так, в канадском

исследовании продемонстрирована эффективность терапии индивидуально дозированной в зависимости от веса внутривенной формой реслизумаба у больных тяжелой БА с неадекватным ответом на лечение меполизумабом для подкожного введения в фиксированной дозе 100 мг²². Десять пациентов с тяжелой эозинофильной астмой в течение 12 месяцев получали меполизумаб 100 мг подкожно один раз в четыре недели. У шести больных зафиксирован недостаточный ответ на терапию меполизумабом. После отмывочного периода пациентов перевели на терапию реслизумабом 3 мг/кг один раз в четыре недели на протяжении четырех месяцев.

Согласно полученным результатам, девять из десяти результатов продемонстрировали адекватный ответ на терапию реслизумабом. Только реслизумаб статистически значимо уменьшал эозинофилию мокроты по сравнению с исходным уровнем ($p=0,002$). У пяти из шести пациентов со стойкой эозинофилией мокроты более 3% на фоне применения реслизумаба был достигнут контроль эозинофильного воспаления в дыхательных путях ($< 3\%$ эозинофилов в мокроте).

Важно, что улучшение контроля над астмой на 57% от исходного, согласно результатам заполнения АСQ-5 ($p=0,006$), было значительно выше при использовании реслизумаба.

Резюмируя сказанное, профессор Н.М. Ненашева констатировала, что способ введения препарата и дозы имеют значение при проведении анти-ИЛ-5-терапии у больных с тяжелой эозинофильной БА и потребностью в ГКС. Таким пациентам рекомендуется биологическая терапия анти-ИЛ-5-препаратом с внутривенным введением и ранжированием дозы исходя из веса.

²⁶ Poulliquen I.J., Kornmann O., Barton S.V. et al. Characterization of the relationship between dose and blood eosinophil response following subcutaneous administration of mepolizumab // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 53. № 12. P. 1015–1027.



К.м.н.
Н.П. Княжеская

По словам заведующей учебной частью кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н., доцента Надежды Павловны КНЯЖЕСКОЙ, однозначного ответа на вопрос о длительности анти-ИЛ-5-терапии тяжелой астмы нет. Тяжелая неконтролируемая астма с атопией, равно как и неаллергическая БА, сопровождается эозинофильным воспалением. В структуре тяжелой неконтролируемой Т2-астмы эозинофильный фенотип воспаления занимает одну из лидирующих позиций (55%)²⁷. Эозинофилы играют ключевую роль в повреждении эпителия при БА. При астме эозинофилы присутствуют в большом количестве в дыхательных путях, высвобождая лейкотриены, факторы роста и факторы, повреждающие эпителий дыхательных путей²⁸. Наличие эозинофилов в легких ассоциировано с ремоделированием дыхательных путей. Более того, от количества эозинофилов

Длительность терапии тяжелой астмы анти-ИЛ-5-моноклональными антителами: как долго и чего ждать после отмены? Результаты применения реслизумаба в реальной клинической практике

зависит степень ремоделирования дыхательных путей при БА. Существует прямая корреляция между повышением уровня эозинофилов мокроты и снижением функции легких (ОФВ₁)^{29, 30}. В центре внимания остается базальная мембрана. Как правило, у пациентов с астмой увеличена толщина не только базальной мембраны, но и бокаловидных клеток³¹. Не случайно таргетная терапия БА проводится в сочетании с базисными препаратами, в частности ИГКС, влияющими на уровень повреждения базальной мембраны. Несомненно, наиболее важные этапы вмешательства таргетной терапии при воспалении дыхательных путей связаны прежде всего с разработкой и внедрением анти-IgE-антитела омализумаба, анти-ИЛ-5/ИЛ-5R-препаратов меполизумаба, реслизумаба и бенрализумаба, а также анти-ИЛ-4/ИЛ-13-препарата дупилумаба. Следует отметить, что оптимальная продолжительность лечения реслизумабом и другими моноклональными антителами не изучалась. Если исходить из современного понимания патогенеза астмы, лечение должно быть длительным. По мнению Н.П. Княжеской, лечение необходимо проводить до достижения стойкого эффекта. Реслизумаб обеспечивает снижение количества эозинофилов крови уже к концу четвертой недели. Уровень эозинофилов остается сниженным в течение 96 недель лечения. После прекращения лечения

реслизумабом (Синкейро) резкого увеличения уровня эозинофилов или клинического ухудшения течения астмы не наблюдается. Согласно современным международным руководствам по ведению больных тяжелой, неконтролируемой астмой, у пациентов с аллергической астмой эффективность терапии омализумабом оценивают на 16-й неделе. У пациентов с высоким количеством эозинофилов крови эффективность реслизумаба или другого анти-ИЛ-5-препарата оценивают через год после его использования. Наличие эффекта служит основанием для продолжения таргетной терапии. Н.П. Княжеская ознакомила участников симпозиума с результатами применения реслизумаба в реальной клинической практике. Она обратила внимание на то, что опыт применения биологической терапии на базе ГКБ им. Д.Д. Плетнева связан с двумя классами моноклональных антител – анти-IgE-препаратом Ксолар (омализумабом) и анти-ИЛ-5-препаратом Синкейро (реслизумабом). Терапию препаратом Синкейро с марта 2019 г. получают семь пациентов с тяжелой астмой, проводится комплексная оценка клиничко-anamнестических данных, анализ функциональных данных и специальных методов исследования, а также лабораторных данных. *Клинический случай.* Пациентка Ф., 59 лет, вес – 92 кг, инвалид 2-й группы с 1993 г. Не курит. В 1989 г. диагностирована БА и полипозный риносинусит. НПВП пе-

²⁷ Ильина Н.И., Ненашева Н.М., Авдеев С.Н. и др. Алгоритм биофенотипирования и выбор таргетной терапии тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей // Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14. № 3. С. 5–18.

²⁸ Bousquet J, Chanet P, Lacoste J.Y. et al. Eosinophilic inflammation in asthma // N. Engl. J. Med. 1990. Vol. 323. № 15. P. 1033–1039.

²⁹ Vignola A.M., Kips J, Bousquet J. Tissue remodeling as a feature of persistent asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. Vol. 105. № 6. Pt. 1. P. 1041–1053.

³⁰ Louis R., Sele J., Henket M. et al. Sputum eosinophil count in a large population of patients with mild to moderate steroid-naive asthma: distribution and relationship with methacholine bronchial hyperresponsiveness // Allergy. 2002. Vol. 57. № 10. P. 907–912.

³¹ Samitas K., Zervas E., Vittorakis S. et al. Osteopontin expression and relation to disease severity in human asthma // Eur. Respir. J. 2011. Vol. 37. № 2. P. 331–341.



СИНКЕЙРО

РЕСЛИЗУМАБ

**ЕДИНСТВЕННЫЙ¹ ВНУТРИВЕННЫЙ
АНТИ-IL5 ПРЕПАРАТ²**

От тяжелой эозинофильной астмы – к снижению обострений.



К новой жизни!⁴

Высокая скорость инфузионной доставки¹⁻³

- ✓ Подавление эозинофильного воспаления³
- ✓ Снижение частоты обострений на 77%⁴
- ✓ Индивидуальный подбор дозы²

Синкейро. Сокращенная информация по применению лекарственного препарата. Торговое наименование: Синкейро. Международное непатентованное наименование: реслизумаб. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл. Состав: В 1 мл концентрата содержится: действующее вещество реслизумаб 10,00 мг; вспомогательные вещества: сахароза 70,00 мг, натрия ацетат тригидрат 2,45 мг, углекислая кислота ледяная 0,12 мг, вода для инъекций до 1 мл. **Фармакотерапевтическая группа:** интерлейкины ингибиторы. **Код АТХ:** R03DX08. **Показания к применению:** предотвращение обострений, облегчение симптомов и улучшения функции легких у взрослых пациентов, страдающих бронхиальной астмой с повышенным числом эозинофилов в периферической крови и отсутствием адекватного контроля в результате терапии ингаляционными глюкокортикостероидами. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу или одному из компонентов препарата; детский возраст до 18 лет; непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или сахарозо-изомальтазная недостаточность; беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). С осторожностью: применение у пациентов с высоким риском гельминтозов, одновременное назначение терапии иммунодепрессантами, вакцинация и использование живых/аттенуированных вакцин, пожилой возраст старше 75 лет. **Способ применения и дозы (Полная информация – см. инструкцию по применению):** Рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг, применяется один раз каждые четыре недели в качестве дополнения к стандартной терапии бронхиальной астмы. Препарат Синкейро предназначен только для внутривенного введения. Требуемый объем препарата Синкейро (10 мг/мл) должен быть помещен в инфузионный флакон, содержащий 50 мл раствора натрия хлорида 0,9%. Препарат Синкейро в растворенном виде вводится путем внутривенной инфузии в течение 20-50 минут через стерильный, аспиронный, однократный, незначительно связывающий белки фильтр (0,2 мкм). Не применять препарат Синкейро болонно или неразведенным. **Побочное действие (Полная информация – см. инструкцию по применению):** часто – анафилактическая реакция и миалгия. В ходе плацебо-контролируемых исследованиях у менее 1% (иногда 6/1026) пациентов, получавших реслизумаб в дозе 3 мг/кг, зарегистрирован случай злокачественного образования и менее 1% (иногда 2/730) пациентов из группы, получавшей плацебо. В ходе долгосрочного открытого клинического исследования у менее 1% (иногда, 15/1051) пациентов, получавших реслизумаб в дозе 3 мг/кг, зарегистрирован случай злокачественного образования. В целом данные не указывают на взаимосвязь между применением реслизумаба и риском возникновения злокачественных образований. В ходе исследований, продолжительностью от 16 до 52 недель, у более 5% (часто, 53/983) больных бронхиальной астмой, получавших реслизумаб в дозе 3 мг/кг, отмечалось незначительное количество транзиторных антител к реслизумабу в плазме крови. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Reg. номер:** ЛП-004265 от 28.04.2017. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. CINO-RU-NP-00168-DOK-PHARM-INT

1. https://grfs.rosmintzdrav.ru/Grfs_View_v2.aspx?routingGuid=46d6d8a9-d958-4b23-9bae-f9d210c05b5a&t= доступ от 14.04.2020

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Синкейро

3. Pouliquen L.J., Kormann O., Barton S.V., et al. Characterization of the relationship between dose and blood eosinophil response following subcutaneous administration of mepolizumab // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2015, Vol. 53, № 12, P. 1015-10127.

4. Guy-Brusselle, Matthew Germaino, Sivan Weiss, et al.; Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics Volume 43, April 2017, pages 39-45

За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 495 644-22-34, звонок по Москве бесплатный, из других городов – платный. Факс: +7 495 644-22-35. E-mail: info@teva.ru. Для информирования медицинских специалистов, не для демонстрации пациентам.



реносит, принимает их при подъеме температуры тела и различных болевых симптомах. С 2001 г. последовательно принимала флутиказон/салметерол 500/50 по одной ингаляции два раза в сутки, с 2016 г. – беклометазон/формотерол 100/6 мкг по два вдоха два раза в сутки, фенотерол/ипратропия бромид – по потребности.

Сенсибилизация к бытовым, пыльцевым, эпидермальным аллергенам не выявлена. Домашних животных никогда не было.

С 1990 по 1995 г. получала частые курсы системных ГКС (четыре-пять курсов), продолжительностью до двух недель. На протяжении 30 лет – постоянная эозинофилия – до 10–12%. В 1999, 2005 и 2012 гг. перенесла операцию по поводу полипозного риносинусита. С 2012 г. находится под наблюдением эндокринолога по поводу стероидного остеопороза.

ОФВ₁ – 58%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 54%, диффузная способность легких в норме.

В 2016 г. проведена 12-недельная терапия омализумабом – без эффекта. Пациентка неоднократно обследовалась на наличие бытовой, эпидермальной, пищевой и пыльцевой аллергии. Результат отрицательный. АСQ-5 – 3,2 балла. Анамнез лекарственной терапии с марта 2019 г. до начала терапии реслизумабом: метипред 12 мг/сут, дексаметазон 4–8 мг до двух раз в месяц (вводила самостоятельно), беклометазон/формотерол 100/6 мкг по две ингаляции два раза в сутки, тиотропия бромид 5 мкг/сут, фенотерол/ипратропия бромид по потребности (до пяти-шести раз в сутки), небулайзерная терапия фенотерол/ипратропия бромид плюс будесонид 0,5–2 мл. Наблюдались побочные эффекты системных ГКС: частичная надпочечниковая недостаточность (базальный утренний уровень кортизола – 8,5 нмоль/л), лунообразное лицо, увеличение веса на 22 кг,

сахарный диабет, васкулит (на коже), остеопороз.

Данные лабораторных анализов: общий уровень IgE – 300 МЕ/мл, эозинофилия – до 700 кл/мкл, ANCA и ANA – отрицательно, паразитарной инфекции нет, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки – без патологии.

Диагноз: бронхиальная астма неаллергическая (эозинофильная) тяжелого течения, стероидозависимая (5-я ступень терапии), осложнения стероидной терапии – васкулит, сахарный диабет 2-го типа, остеопороз, хронический рецидивирующий полипозный риносинусит.

По словам Н.П. Княжеской, к факторам, делающим целесообразным назначение реслизумаба, следует отнести тяжелую неаллергическую астму, высокий уровень эозинофилов, отсутствие контроля на 5-й ступени лечения, выраженные обструктивные нарушения, тяжелые побочные эффекты системных ГКС, КТ органов дыхания без патологии, отрицательные параметры ANA-, ANCA-маркеров, отсутствие паразитарной инфекции.

Таким образом, с марта 2019 г. пациентка Ф. получает каждые четыре недели реслизумаб 300 мг, который хорошо переносится и лишен побочных эффектов. Через шесть месяцев терапии реслизумабом (сентябрь 2019 г.) отмечалось значительное улучшение контроля БА, оценка по опроснику АСQ-5 составила 1,8 балла.

Терапия реслизумабом позволила пациентке отказаться или уменьшить дозу других препаратов: с апреля 2019 г. она перестала вводить дексаметазон, снизила дозу метипреда до одной таблетки (4 мг) в сутки. Пациентка продолжает принимать комбинацию беклометазона/формотерола (100/6 мкг по две ингаляции два раза в сутки по потребности). С марта 2019 г. не зафиксировано ни одного случая обострения БА.

Пациентка стала социально активна и впервые за последние 15 лет оправилась в путешествие на Кипр. По ее словам, с марта 2019 г. у нее началась совсем другая жизнь.

В сентябре 2019 г. эффект от терапии реслизумабом был подтвержден данными лабораторных исследований. Согласно клиническому анализу крови, уровень эозинофилии снизился до 100 кл/мкл, ОФВ₁ увеличился на 400 мл и составил 63%.

Когда следует завершить терапию реслизумабом во избежание модификации заболевания? Оптимальная продолжительность терапии реслизумабом не установлена.

Доказано, что реслизумаб в течение первого года лечения сокращает потребность в системных ГКС на 77,5%, в течение пяти лет стойко улучшает показатели функции внешнего дыхания³².

Заключение

Результаты рандомизированных клинических исследований и реальная клиническая практика показывают высокий профиль эффективности и переносимости анти-ИЛ-5-препарата реслизумаб (Синкейро) у пациентов с тяжелой и плохо контролируемой астмой, атопией и без атопии. Среди наиболее значимых эффектов препарата Синкейро – достижение раннего и стабильного снижения уровня эозинофилов крови и мокроты, обеспечение раннего и долгосрочного улучшения функции легких, снижение частоты применения пероральных ГКС, значительное уменьшение выраженности симптомов и улучшение качества жизни.

Внедрение препарата Синкейро в рутинную практику расширяет возможности успешного лечения больных тяжелой неконтролируемой астмой. 🌟

³² Carr W.W., McDonald M., Meizlik M. Effect of intravenously administered reslizumab on spirometric lung age in patients with moderate-to-severe eosinophilic asthma // Allergy Asthma Proc. 2019. Vol. 40. P. 240–249.

ДуоРесп Спиромакс

будесонид + формотерол

- ✓ **Интуитивный ингалятор** для использования в реальной клинической практике¹
- ✓ **Подготовка дозы одним щелчком** – просто окройте крышку!²
- ✓ **Точное дозирование** от первой дозы и до последней!¹
- ✓ **На 24% ниже риск обострений и на 44% выше вероятность стабильности необходимого объема лечения астмы** в сравнении с оригинальным препаратом^{2,3,4}
- ✓ **Разрешен для поддерживающей терапии и купирования симптомов (MART) при астме²**



Формы выпуска:

160/4,5 мкг/доза – 120 доз №1 и №3;
320/9 мкг/доза – 60 доз №1

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Торговое наименование: ДуоРесп Спиромакс. **Международное непатентованное наименование:** будесонид + формотерол. **Лекарственная форма:** порошок для ингаляций дозированных. **Состав:** 1 доставленная доза содержит: действующие вещества: будесонид (микронизированный) 160 мкг/320 мкг, формотерола фумарата дигидрат (микронизированный) 4,5 мкг/9 мкг; вспомогательное вещество лактозы моногидрат 5 мг/10 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** бронходилатирующее средство комбинированное (бета2-адреностимулятик селективный + глюкокортикостероид местный). **Код АТХ:** R03AK07. **Показания для применения:** бронхиальная астма (недостаточно контролируемая приёмом ингаляционных ГКС и β_2 -адреностимуляторов короткого действия в качестве терапии по требованию или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и β_2 -адреностимуляторами длительного действия); хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой ХОБЛ с постбронходилатационным ОФВ₂ < 70% от должного и с обострениями в анамнезе, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами длительного действия). **Противопоказания для применения:** повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе; детский возраст до 18 лет; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью** (полная информация – см. инструкцию по медицинскому применению): туберкулез легких; грибковые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания; тиреотоксикоз, феохромоцитома, сахарный диабет, снижение функции коры надпочечников; неконтролируемая гипокалиемия, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, удлинение интервала QT. **Способ применения и дозы** (полная информация – см. инструкцию по медицинскому применению): при БА ДуоРесп Спиромакс 160/4,5 мкг/доза в качестве поддерживающей терапии – 1-2 ингаляции два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 4 ингаляций два раза в день. ДуоРесп Спиромакс 160/4,5 мкг/доза в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов – 2 ингаляции в сутки, по 1 ингаляции утром и вечером или 2 ингаляции однократно только утром или только вечером. Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживающая доза препарата ДуоРесп Спиромакс 160/4,5 мкг/доза: 2 ингаляции два раза в сутки. Препарат ДуоРесп Спиромакс 320/9 мкг/доза – 1 ингаляция два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 2-х ингаляций 2 раза в день. При ХОБЛ: ДуоРесп Спиромакс 160/4,5 мкг/доза – 2 ингаляции препарата два раза в день; ДуоРесп Спиромакс 320/9 мкг/доза – 1 ингаляция препарата два раза в день. **Побочное действие** (полная информация – см. инструкцию по медицинскому применению): часто – головная боль, тремор, ощущение сердцебиения, кандидозы слизистой оболочки полости рта и глотки, раздражение глотки, кашель, хрипота, пневмония (у пациентов с ХОБЛ); нечасто – агрессия, психомоторное возбуждение, беспокойство, нарушения сна, головокружение, нарушение зрения, тахикардия, тошнота, кровоподтеки, мышечные судороги; редко – реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа (экзантема, крапивница, зуд, дерматит, ангиоэдема и анафилактическая реакция), гипокалиемия, аритмия (например, фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, экстрасистолия), бронхоспазм; очень редко – синдром Кушинга, адреналовая супрессия, замедление роста, понижение минеральной плотности костной ткани, гипергликемия, признаки или симптомы системных глюкокортикостероидных эффектов (включая гипопункцию надпочечников), депрессия, нарушения поведения, нарушения вкуса, катаракта и глаукома, стенокардия, удлинение интервала QT, колебания артериального давления (АД), парадоксальный бронхоспазм; с неизвестной частотой – центральная серозная нейропатия. **Срок годности:** 3 года. Срок годности препарата после вскрытия обертки из фольги – 6 месяцев. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Рег. номер:** ЛП-003678. **Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не для демонстрации пациентам. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению, DUOR-RU-NP-00007**

1. Chrystyn H, et al. Int J Pharm 2015; 1:491:268-76; Canonica et al. J Aerosol Med Pulm Drug Del 2015; 28: 309-319. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата ДуоРесп Спиромакс. 3. Voorham J, et al. Real-World effectiveness evaluation of budesonide/formoterol Spiromax for the management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the UK. BMJ Open 2018; 8:e022051. 4. Roche N, et al. Poster presented at the ERS, Milan, Italy, 9-13 September 2017. Poster PA937.