



Путь к долгосрочному контролю Т2-астмы (Type-2 asthma)

На симпозиуме ведущие российские эксперты представили результаты таргетной терапии бронхиальной астмы, обусловленной воспалением 2-го типа (Т2-астмы), с помощью дупилумаба – человеческого рекомбинантного моноклонального антитела, ингибирующего передачу сигналов интерлейкинов 4 и 13.



Член-корреспондент
РАН, д.м.н., профессор
С.Н. Авдеев

Симпозиум открыл заведующий кафедрой пульмонологии лечебной факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Сергей Николаевич АВДЕЕВ. Он подчеркнул, что в современной системе знаний о бронхиальной астме (БА) появляются новые концепции, термины и определения. И практикующий врач должен их знать. По данным статистики, БА – заболевание с глобальным бременем. В мире насчитывается 339,4 млн человек с БА¹. Согласно результатам эпидемиологических исследова-

Что нужно знать практикующему врачу о Т2-астме

ний, распространенность БА с 2006 по 2016 г. возросла на 17,5%². При этом у 23–56% пациентов заболевание остается неконтролируемым³.

БА – гетерогенное заболевание. Выделяют аллергический и неаллергический, эозинофильный и неэозинофильный фенотипы БА. Кроме того, БА подразделяют на обусловленную воспалением 2-го типа (Т2-астма) и не связанную с воспалением 2-го типа (не-Т2-астма). Особый интерес вызывает Т2-астма, ассоциируемая с эозинофильным и/или аллергическим фенотипом. Распространенность Т2-астмы среди пациентов с БА достигает 50–70%⁴.

Характер воспаления при Т2-астме обусловлен повышенной экспрессией цитокинов 2-го типа (Т2-цитокинов), к которым в первую очередь относятся интерлейкины (ИЛ) 4, 5 и 13. Они играют главную роль в патогенезе воспаления 2-го типа, лежащего в основе развития Т2-астмы.

У каждого цитокина свои функции. Так, ИЛ-4 отвечает за активацию В-лимфоцитов и переключение син-

теза на изотип иммуноглобулина (Ig) E, а также направленную миграцию эозинофилов. ИЛ-5 влияет на активацию эозинофилов крови, их дифференцировку и выживание. Кроме того, ИЛ-5, как и обозначенные выше цитокины, влияет на направленную миграцию эозинофилов. В свою очередь ИЛ-13 стимулирует активацию В-лимфоцитов, влияет на гиперплазию бокаловидных клеток и гиперпродукцию слизи, сокращение и пролиферацию гладкомышечных клеток⁵.

С расширением знаний о патогенезе БА меняются подходы к ее лечению. Если ранее предполагалось, что в возникновении БА большую роль играет бронхоконстрикция, или бронхоспазм, то с начала XX в. появилась концепция воспалительного генеза БА. Сегодня выделяют кластеры, фенотипы и эндотипы БА. Это позволяет индивидуализировать подход к терапии с помощью таргетных препаратов.

Первые препараты биологической терапии для лечения БА появились в начале 2000-х гг. Первым одобренным биологическим пре-

¹ Global Asthma Network the Global Asthma Report 2018 // globalasthmareport.org/ Accessed August 2019.

² Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet*. 2017. Vol. 390. № 10100. P. 1211–1259.

³ Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2004. Vol. 170. № 8. P. 836–844.

⁴ Peters M.C., Mekonnen Z.K., Yuan S. et al. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2014. Vol. 133. № 2. P. 388–394.

⁵ Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease // *Nat. Rev. Drug. Discov*. 2016. Vol. 15. № 1. P. 35–50.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

паратом для лечения тяжелой аллергической IgE-обусловленной БА был омализумаб. Позже были разработаны моноклональные антитела к молекуле ИЛ-5 меполизумаб и реслизумаб для лечения пациентов с тяжелой эозинофильной БА. В 2019 г. появился новый препарат, влияющий на ИЛ-4, – антагонист альфа-субъединицы рецептора ИЛ-4 (ИЛ-4R-альфа) дупилумаб. Действие дупилумаба направлено на каскад воспаления, опосредованный Т2-клетками. Препарат назначают пациентам с эозинофильным фенотипом БА и гормонозависимой БА. Дупилумаб – человеческое рекомбинантное моноклональное

антитело IgG4, которое связывается с ИЛ-4R-альфа и ингибирует сигнальные пути ИЛ-4 и ИЛ-13. Таким образом, дупилумаб препятствует экспрессии цитокинов и хемокинов Т2-иммунного ответа и активации дополнительных провоспалительных сигнальных путей. Последние данные свидетельствуют о том, что механизм действия дупилумаба значительно шире, чем у предыдущих биологических молекул. Дупилумаб воздействует не только на механизм продукции IgE и эозинофильное воспаление дыхательных путей, но и на целый спектр мишеней, в том числе барьерную функцию эпителия, процес-

сы ремоделирования дыхательных путей, включая гиперплазию бокаловидных и гладкомышечных клеток. Показано, что терапия дупилумабом у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА и гормонозависимой астмой сопровождается улучшением функции легких, снижением частоты обострений и уровней Т2-биомаркеров (концентрация оксида азота (FeNO), общий IgE, эотаксин-3 плазмы, тимус-ассоциированный регуляторный хемокин (TARC)). На фоне терапии дупилумабом у пациентов с тяжелой БА улучшаются контроль заболевания и качество жизни⁶.

Главная авантюра в лечении астмы: полная отмена системных глюкокортикостероидов

Как отметил д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Северо-Западного государственного медицинского университета (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова Александр Викторович ЕМЕЛЬЯНОВ, в настоящее время представления о терапии больных тяжелой БА претерпевают изменения. Появляются методы таргетной терапии, позволяющие облегчить судьбу тяжелых пациентов. Гормонозависимая БА – астма тяжелого течения. Для ее контроля требуется поддерживающее лечение пероральными глюкокортикостероидами (ГКС). Потребность в использовании пероральных ГКС при тяжелой

БА может быть обусловлена рядом показаний. Ингаляционные ГКС (ИГКС) не всегда достигают клеток-мишеней в дистальных отделах дыхательных путей. Кроме того, системные и ингаляционные ГКС могут действовать комплексно. Поэтому у некоторых больных с тяжелым течением БА и выраженным воспалением дыхательных путей назначение пероральных ГКС оправданно⁷. Частота назначения системных ГКС больным БА остается высокой. В США их постоянно получают 11–38% пациентов с тяжелой астмой⁸. Анализ данных американской программы SARP III показал, что системные ГКС принимают 22,4% взрослых и 13,5% детей



Профессор, д.м.н.
А.В. Емельянов

с БА⁹. В Европе эти препараты назначают 16–58% пациентов с тяжелой БА^{10,11}. Системные ГКС получают 45,8% некурящих больных тяжелой БА и 44,5% курящих. Инъекционные ГКС применяют 6,7% больных¹². Среди российских пациентов с тяжелой БА в 16% случаев имеет ме-

⁶ Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 26. P. 2486–2496.

⁷ Pavord I.D. Oral corticosteroid-dependent asthma: current knowledge and future needs // Curr. Opin. Pulm. Med. 2019. Vol. 25. № 1. P. 51–58.

⁸ Broder M.S., Raimundo K., Ngai K.M. et al. Cost and health care utilization in patients with asthma and high oral corticosteroid use // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2017. Vol. 118. № 5. P. 638–639.

⁹ Teague W.G., Phillips B.R., Fahy J.V. et al. Baseline features of the Severe Asthma Research Program (SARP III) cohort: differences with age // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2018. Vol. 6. № 2. P. 545–554.

¹⁰ Maio S., Baldacci S., Bresciani M. et al. RiTA: the Italian severe/uncontrolled asthma registry // Allergy. 2018. Vol. 73. № 3. P. 683–695.

¹¹ Sweeney J., Brightling C.E., Menzies-Gow A. et al. Clinical management and outcome of refractory asthma in the UK from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry // Thorax. 2012. Vol. 67. № 8. P. 754–756.

¹² Shaw D.E., Sousa A.R., Fowler S.J. et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort // Eur. Respir. J. 2015. Vol. 46. № 5. P. 1308–1321.



сто гормонозависимая астма (доза 5–30 мг, средняя доза – 11 мг)¹³.

В настоящее время в России формируется регистр пациентов с тяжелой БА. По предварительным данным, около 10% взрослых больных тяжелой БА используют системные ГКС и относятся к пациентам, страдающим гормонозависимой БА.

Побочные эффекты длительного приема системных ГКС хорошо известны: развитие и осложнения сахарного диабета (СД), остеопороза, артериальной гипертензии, синдрома Иценко – Кушинга, миопатии и др.^{14, 15}

В британском наблюдательном масштабном исследовании пациенты были разделены на две группы (в каждой по 24 117 человек) – получавшие системные ГКС и не получавшие их в течение семи лет¹⁶. Большинство побочных эффектов ассоциировалось с кумулятивной дозой системных ГКС от 1 до <2,5 г. Исследователи сделали вывод, что кумулятивная доза этих препаратов от 1 до <2,5 г эквивалентна четырем курсам пероральных ГКС для лечения обострений БА на протяжении жизни.

Итак, значительная часть пациентов с астмой получают системные ГКС. Побочные эффекты могут возникать при использовании четырех и более курсов на протяжении жизни. При этом побочные эффекты зависят от дозы и могут проявляться в течение месяца от начала терапии. Врачи должны обследовать пациентов для выявления побочных эффектов системных ГКС.

Профессор А.В. Емельянов рассказал об эффективности и безопасности биологической терапии анти-ИЛ-4/13 при гормонозависимой БА. Он представил результаты многоцентрового двойного слепого плаце-

боконтролируемого исследования фазы III Liberty Asthma VENTURE, в котором приняли участие специалисты из 16 стран, в том числе сотрудники кафедры пульмонологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова¹⁷.

Дизайн исследования предусматривал скрининг и фазу оптимизации пероральных ГКС – период, когда можно изменить дозу системных ГКС. После этого 210 пациентов с тяжелой гормонозависимой БА были разделены на две группы – дупилумаба 300 мг один раз в две недели и соответствующего плацебо один раз в две недели. Базисная терапия во время наблюдения предполагала использование ИГКС в высокой дозе + второй препарат поддерживающей терапии.

Первичной конечной точкой считалось процентное снижение дозы пероральных ГКС (от исходного уровня до 24-й недели) при одновременном поддержании контроля астмы.

Ключевыми вторичными конечными точками служили:

- процент пациентов, достигших снижения дозы пероральных ГКС на 50% по сравнению с исходным уровнем при одновременном поддержании контроля БА;
- процент пациентов, достигших снижения дозы до <5 мг/сут при одновременном поддержании контроля БА;
- процент пациентов, не нуждавшихся в приеме пероральных ГКС при одновременном поддержании контроля астмы;
- количество тяжелых обострений БА за год;
- абсолютное изменение пребронходилатационного значения (преБД) объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) по сравнению с исходным значением;

- динамика оценки по опроснику ACQ-5 (от исходного уровня до 24-й недели).

Средний возраст возникновения БА составил 31 год, среднее преБД ОФВ₁ – 52%. Больные в среднем имели двухлетний опыт применения пероральных ГКС, оптимизированная средняя суточная доза которых на исходном уровне составляла 10–12 мг.

Дупилумаб статистически значительно снижал дозу пероральных ГКС по сравнению с плацебо к 24-й неделе лечения в общей популяции. В группе дупилумаба потребность в пероральных ГКС снизилась на 70,1%, в группе плацебо – на 41,9%. Кроме того, дупилумаб статистически значительно повлиял на достижение вторичных конечных точек. 80% пациентов достигли снижения дозы пероральных ГКС на 50% и более, в 69% случаев дозу пероральных ГКС уменьшили до 5 мг/сут, у 48% пациентов отпала потребность в использовании этих препаратов. В группе плацебо аналогичные показатели составили 50, 33 и 25% соответственно.

Снижение потребности в пероральных ГКС в группе дупилумаба не зависело от исходного уровня эозинофилов крови. На фоне применения дупилумаба значительно снизилась частота тяжелых обострений у пациентов с широким диапазоном исходных уровней эозинофилов. Через 24 недели в группе дупилумаба тяжелые обострения астмы наблюдались на 59% реже, чем в группе плацебо. Кроме того, в группе дупилумаба статистически значимо улучшилась функция легких – прирост ОФВ₁ на 220 мл по сравнению с группой плацебо, несмотря на снижение дозы или полную отмену системных ГКС.

¹³ Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В. и др. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике // Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 12. С. 22–27.

¹⁴ Huscher D., Thiele K., Gromnica-Ihle E. et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. № 7. P. 1119–1124.

¹⁵ Fan H., Morand E.F. Targeting the side effects of steroid therapy in autoimmune diseases: the role of GILZ // Discov. Med. 2012. Vol. 13. № 69. P. 123–133.

¹⁶ Price D.B., Trudo F., Voorham J. et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study // J. Asthma Allergy. 2018. Vol. 11. P. 193–204.

¹⁷ Rabe K.F., Nair P., Brusselle G. et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 26. P. 2475–2485.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

В ходе исследования продемонстрированы благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость дупилумаба.

В исследование стероидсберегающего эффекта Liberty Asthma VENTURE включались пациенты с тяжелой гормонозависимой БА на основании клинических критериев, то есть без отбора по исходному уровню биомаркеров, характерных для воспаления 2-го типа. Исследователи сделали вывод, что

дупилумаб значительно сокращает потребность в пероральных ГКС, одновременно снижая количество тяжелых обострений БА и улучшая функцию легких. Препарат эффективен у пациентов с гормонозависимой БА независимо от исходного уровня эозинофилов крови или FeNO. Наиболее выраженные результаты имеют место при высоких значениях любого из этих биомаркеров. Дупилумаб хорошо переносится пациентами.

В заключение профессор А.В. Емельянов подчеркнул, что гормонозависимая астма – тяжелое заболевание, при котором часто наблюдаются серьезные побочные эффекты длительного использования системных ГКС. Биологическая терапия, в частности лечение дупилумабом, позволяет в большинстве случаев добиться снижения дозы или полной отмены системных ГКС без ухудшения течения БА.

Полеты во сне и наяву: данные реальной клинической практики применения дупилумаба

Заведующий отделением профпатологии и ВТЭ государственного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского», главный внештатный специалист-пульмонолог Московской области, д.м.н., профессор Станислав Анатольевич ТЕРПИГОРЕВ озвучил результаты исследования эффективности препарата дупилумаб у пациентов с тяжелой БА в реальной клинической практике. Он отметил, что эти данные подтверждают и дополняют результаты рандомизированных клинических исследований.

Результаты французского исследования показали, что около 90 000 пациентов страдают тяжелой БА. У них часто имеют место осложнения, такие как остеопороз, артериальная гипертензия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и другие коморбидные состояния¹⁸.

Во Франции, как и во многих других странах, существует практика предоставления разрешения для исключительного доступа особых

групп пациентов к определенным лекарственным средствам до получения регистрационного удостоверения в случае, если эффективность и безопасность препаратов доказаны в регистрационных исследованиях. По запросу лечащего врача разрешение предоставляется Французским агентством по безопасности лекарственных средств и продуктов для здоровья (ANSM). Кроме того, на использование препарата требуется одобрение его производителя.

В 2017 г. ранний доступ к дупилумабу предоставили пациентам с тяжелой БА в рамках разрешения на временное применение препарата (ATU). Основанием послужило то, что у больных тяжелой БА, несмотря на высокоинтенсивное лечение различными препаратами, сохранялось тяжелое рецидивирующее течение с обострениями и/или развивались тяжелые побочные эффекты на фоне применения пероральных ГКС.

Программа персонального ATU была одобрена во Франции на период с сентября 2017 г. до января 2018 г. до момента получения регистрационного удостоверения в Европе. Разрешение было выдано 86 пациентам с тяжелой БА. При



Профессор, д.м.н.
С.А. Тернигорев

отборе пациентов T2-биомаркеры не учитывались. В программу не включались пациенты с уровнем эозинофилов крови ≥ 1500 кл/мкл в предыдущие 12 месяцев.

До включения в исследование у пациентов сохранялись признаки тяжелой неконтролируемой БА, несмотря на ранее проведенную терапию.

Следует отметить, что пациенты могут быть исключены или не включены в рандомизированные клинические исследования по нескольким причинам. Так, только 9,8% больных тяжелой БА могли быть включены в рандомизированные клинические исследования в экспертном центре Великобритании¹⁹. Во Франции 73% пациентов не включают в исследования по несоответствию критериям обратимости обструк-

¹⁸ Bourdin A., Fabry-Vendrand C., Ostinelli J. et al. The Burden of severe asthma in France: a case-control study using a Medical Claims Database // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2019. Vol. 7. № 5. P. 1477–1487.

¹⁹ Brown T., Jones T., Gove K. et al. Randomised controlled trials in severe asthma: selection by phenotype or stereotype // Eur. Respir. J. 2018. Vol. 52. № 6. pii: 1801444.



ции, 58% – по частоте обострений, 23% – по статусу курения²⁰.

Опыт применения препарата в условиях реальной/рутинной практики позволяет решить критически важный вопрос, действует ли лекарственное средство в условиях большей неоднородности характеристик пациентов, в различных медицинских учреждениях и условиях. Таким образом, практический опыт применения препаратов в условиях рутинной практики подтверждает, дополняет и расширяет результаты рандомизированных клинических исследований для лучшего понимания, как данные об эффективности транслируются в повседневную клиническую практику.

В обсуждаемом когортном исследовании DUPI-France 17 из 86 исходно включенных в него пациентов не получали лечение в течение трех месяцев, через три месяца 64 пациента завершили трехмесячный период исследования. Спустя шесть месяцев под наблюдением остался 61 пациент, через 12 месяцев – 51. Часть пациентов прекращали лечение по объективным и субъективным причинам и выбывали из исследования.

Дупилумаб вводили подкожно: 600 мг в первый день, затем по 300 мг каждые две недели в течение 12 месяцев.

В исследовании участвовали взрослые пациенты (средний возраст – 51 год) со средним индексом массы тела (ИМТ) 27 кг/м². Среди них 50% были курильщиками на момент проведения исследования или в прошлом. Большинство больных имели коморбидные заболевания, такие как ГЭРБ, остеопороз, назальный полипоз, артериальная гипертензия, непереносимость аспирина, СД, депрессия, атопический дерматит. Все больные получали ИГКС 1200 мкг/сут. 73,4% пациентов продолжали получать системные ГКС ежедневно. Доза преднизолона составила в среднем 20 мг/сут.

11,7% пациентов получали различные иммуносупрессивные препараты, 95% – длительно действующие бета-агонисты (ДДБА), 17,7% – азитромицин. Большинство пациентов до включения в исследование получали лечение моноклональными антителами: омализумаб (83,9%) и меполизумаб (16,7%). Четверем пациентам была проведена бронхиальная термопластика.

В среднем у пациентов за предыдущий год зафиксировано четыре обострения БА, за последние 12 месяцев 28 (43,7%) больных были госпитализированы. Средний уровень контроля БА по АСТ (Asthma Control Test) составил 14 и указывал на неконтролируемую БА. Согласно функциональным тестам, у пациентов имелись признаки нарушения функции внешнего дыхания по обструктивному типу, сниженные значения ОФВ₁. Уровень общего IgE превышал норму. В половине случаев уровень эозинофилов составил 150 кл/мкл и выше.

Для оценки контроля БА и эффективности терапии применяли АСТ (Asthma Control Test) и GETE (Global Evaluation of Treatment Effectiveness). Согласно глобальной системе оценки эффективности лечения (GETE), наступление контроля БА и хорошая динамика течения заболевания соответствуют одному баллу, хорошая динамика и выраженное улучшение состояния – двум баллам, умеренная динамика, заметное, но ограниченное улучшение состояния – трем, неудовлетворительная динамика, отсутствие заметных изменений – четырем, ухудшение состояния – пяти баллам.

В исследовании дупилумаб значимо улучшил оценку по АСТ к третьему месяцу терапии. К шести месяцам терапии улучшение сохранялось. Через 12 месяцев оценка по АСТ составила 22 балла (разница от исходной величины 8,5 балла). При этом у 25% пациентов к третьему месяцу терапии уровень контроля

превысил 20 баллов. К 12-му месяцу терапии процент таких пациентов достиг 51.

Частота обострений БА – важная характеристика эффективности терапии. Дупилумаб значительно снижал частоту обострений и улучшал функцию легких после 12 месяцев лечения. Исходно у пациентов было зафиксировано четыре обострения в год, после 12 месяцев терапии дупилумабом – одно. Кроме того, применение дупилумаба позволило уменьшить дозу пероральных ГКС. В среднем к 12-му месяцу терапии доза была снижена с 20 до 6 мг/сут без ухудшения состояния пациентов. Примерно 50% больных прекратили прием пероральных ГКС к 12-му месяцу терапии дупилумабом.

На фоне терапии снизились также дозы ИГКС. Исходно пациенты получали в среднем 1200 мкг/сут, а через три месяца доза была снижена до 1000 мкг/сут и сохранялась на протяжении последующих месяцев терапии без ухудшения состояния пациентов.

По мнению врача (GETE), отличный или хороший эффект лечения через три месяца от его начала наблюдался у 60% пациентов, через 12 месяцев – у 78%.

В ходе наблюдения исследователи обратили внимание на один важный момент: в данной когорте пациентов нередко встречается эозинофилия. У 25% пациентов зарегистрировано увеличение количества эозинофилов крови – 1500 кл/мкл и выше. Однако гиперэозинофилия не сопровождалась ухудшением клинической симптоматики и не приводила к отмене терапии. Более того, у пациентов с уровнем эозинофилов ≥ 1500 кл/мкл и пациентов, у которых уровень эозинофилов был меньше указанного, наблюдался сходный эффект от терапии.

Проанализировав полученные данные, исследователи пришли к выводу, что клинические эффекты (по ОФВ₁, оценке АСТ, использованию

²⁰ Pahus L., Alagha K., Sofalvi T. et al. External validity of randomized controlled trials in severe asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2015. Vol. 192. № 2. P. 259–261.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

и дозе пероральных ГКС, проценту GETE 1–2 балла) через 12 месяцев не менялись в зависимости от исходного количества эозинофилов крови. Предыдущее лечение препаратами моноклональных антител к IgE или ИЛ-5 не влияло на исходы лечения дупилумабом.

Подводя итог, профессор С.А. Терпигорев подчеркнул, что результаты исследования дупилумаба в условиях реальной клинической практики подтвердили его эффективность и безопасность у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА. Дупилумаб значимо

улучшал контроль БА и функцию легких, уменьшал частоту обострений и потребность в пероральных ГКС. Эти данные согласуются с данными об эффективности и безопасности, полученными в клинических рандомизированных широкомасштабных исследованиях.

Нужно ли платить за перевес на пути к дополнительному контролю Т2-астмы?

По словам заведующей кафедрой аллергологии и иммунологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО), д.м.н., профессора Натальи Михайловны НЕНАШЕВОЙ, большие БА нередко имеют избыточный вес. Как известно, избыточная масса тела негативно отражается на контроле БА. Имеются также данные, подтверждающие снижение эффективности терапии, в частности биологическими препаратами, у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Ожирение – фактор, ассоциируемый с большей тяжестью астмы, недостаточным контролем заболевания и ответом на ИГКС.

В ряде клинических исследований изучали эффективность биологической терапии у больных тяжелой БА. Так, в международном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании фазы III Liberty Asthma QUEST, в котором участвовали и сотрудники кафедры аллергологии и иммунологии РМАНПО, оценивали эффективность дупилумаба при неконтролируемой персистирующей БА²¹.

В исследование было включено свыше 1900 пациентов с неконтролируемой персистирующей БА (несмотря на применение средних и высоких доз ИГКС в сочетании с одним или двумя дополнительными базисными препаратами). При

включении пациентов в исследование сведения о каких-либо заранее установленных биомаркерах не учитывались.

Первичной целью исследования стала оценка эффективности дупилумаба, вторичными – оценка безопасности, переносимости и влияния препарата на исходы, сообщаемые пациентами (PRO – patient reported outcomes).

Основные критерии включения:

- возраст ≥ 12 лет;
- использование ИГКС в средней или высокой дозе + один-два дополнительных препарата базисной терапии;
- преБД $\text{ОФВ}_1 \leq 80\%$ от должного у взрослых, $\text{ОФВ}_1 \leq 90\%$ – у подростков;
- степень обратимости $\text{ОФВ}_1 \geq 12\%$;
- оценка по опроснику контроля астмы, состоящему из пяти вопросов (АСQ-5), $\geq 1,5$ при скрининге и исходном обследовании;
- обострение БА за последний год и, как следствие, госпитализация и обращение за неотложной помощью.

Минимальные требования к исходным уровням эозинофилов крови или любым другим Т2-биомаркерам отсутствовали.

Пациенты были разделены на группы дупилумаба 200 или 300 мг подкожно один раз в две недели и соответствовавшего по объему плацебо (инъекции один раз в две недели). Исследование продол-



Профессор, д.м.н.
Н.М. Ненашева

жалось 52 недели с последующим наблюдением до 64-й недели или переходом в открытое продолженное исследование.

Среди исходных характеристик пациентов прежде всего следует отметить высокий процент больных (51%), получавших высокие дозы ИГКС и ДДБА. В большинстве случаев отмечались сниженный ОФВ_1 , выраженное нарушение контроля, повышенный ИМТ. Кроме того, имели место в среднем два тяжелых обострения БА за прошедший год. У большинства пациентов, включенных в исследование, БА сопутствовали заболевания, в основе которых лежало Т2-воспаление. Например, текущее atopическое/аллергическое заболевание (аллергический ринит, назальный полипоз, хронический риносинусит, atopический дерматит) зарегистрировано у 82% пациентов²².

На фоне применения дупилумаба статистически значимо снизилась частота тяжелых обострений у пациентов с неконтролируемой

²¹ Busse W.W., Maspero J.F., Rabe K.F. et al. Liberty asthma QUEST: phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma // Adv. Ther. 2018. Vol. 35. № 5. P. 737–748.

²² Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 26. P. 2486–2496.



персистирующей БА средней и тяжелой степени. Дупилумаб в дозе 200 мг способствовал уменьшению частоты тяжелых обострений БА на 48%, а в дозе 300 мг – на 46% по сравнению с плацебо. При этом терапия дупилумабом приводила к уменьшению частоты тяжелых обострений БА независимо от их частоты в анамнезе пациентов. На фоне лечения дупилумабом статистически значимо сократилась частота тяжелых обострений, требовавших госпитализации или неотложной помощи.

Дупилумаб статистически значимо улучшил контроль БА по опроснику ACQ-5 к 24-й неделе. Показано статистически значимое улучшение контроля астмы, качества жизни, утренних и вечерних симптомов по оценке пациента.

Эффекты лечения были схожими для обеих доз дупилумаба (200 и 300 мг). Эффективность не зависела от уровня эозинофилов крови или FeNO. Дупилумаб показал хорошую переносимость и безопасность. Субанализ данных исследования QUEST был посвящен оценке

эффективности терапии дупилумабом в отношении частоты обострений и функции легких у пациентов с неконтролируемой БА среднетяжелого и тяжелого течения в зависимости от ИМТ. Больных разделили на группы в зависимости от ИМТ (< 25 кг/м², 25–30 кг/м² и ≥ 30 кг/м²). Показано, что дупилумаб значимо снижает частоту тяжелых обострений БА в течение 52 недель терапии и улучшает преБД ОФВ₁ во всех группах пациентов независимо от исходного ИМТ.



Профессор, д.м.н.
О.М. Курбачева

Заведующая отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., профессор Оксана Михайловна КУРБАЧЕВА акцентировала внимание участников симпозиума на биомаркерах Т2-астмы. Долгое время в медицинской практике существовал только один дифференциальный диагностический критерий для выявления БА: наличие эозинофилии и бронхообструктивного синдрома. Позже стало понятно, что астма может ассоциироваться не только с эозинофильным воспалением, но и с другими воспалительными механизмами. Сегодня известно, что большинство пациентов с БА имеют Т2-астму, характеризующуюся Т2-воспалением²³.

Багаж знаний о биомаркерах Т2-астмы

Биомаркерами Т2-воспаления являются эозинофилы крови и мокроты, общие IgE/аллергенспецифические IgE сыворотки, уровень FeNO в выдыхаемом воздухе и периостин сыворотки. Используют также биомаркеры хемотаксиса – эотаксин-3 плазмы (CCL26) и тимус-ассоциированный регуляторный хемокин (TARC) сыворотки крови. Однако ни один биомаркер полностью не отражает процессы, лежащие в основе Т2-воспаления у пациентов с неконтролируемой персистирующей БА.

Ключевыми биомаркерами Т2-воспаления традиционно считаются уровни эозинофилов, FeNO в выдыхаемом воздухе и уровень общего и аллергенспецифического IgE^{24,25}.

В развитии Т2-воспаления участвует ряд ключевых клеток. Главную роль в патогенезе воспаления 2-го типа, лежащего в основе развития Т2-астмы, играют Т2-цитокины ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5.

В исследованиях дупилумаба фазы 3 QUEST и VENTURE оценивали изменения уровней биомаркеров Т2-воспаления, таких как общий IgE сыворотки, FeNO, эотаксин-3. В исследовании QUEST пациентов включали

независимо от уровней биомаркеров Т2-воспаления. Тем не менее проводились дополнительные анализы эффективности дупилумаба у пациентов различных популяций, выделенных на основании исходного уровня эозинофилов, IgE, наличия или отсутствия признаков аллергической БА.

Оказалось, что медиана абсолютного изменения уровней FeNO в выдыхаемом воздухе по сравнению с исходными значениями уже после первой инъекции дупилумаба существенно отличается в лечебных группах и группах плацебо. На фоне применения дупилумаба отмечалось стойкое статистически значимое снижение уровней FeNO во время 52-недельного периода лечения по сравнению с плацебо^{6,17,22,26}.

Кроме того, в отличие от группы плацебо в группе дупилумаба отмечалось постепенное и статистически значимое снижение уровней общего IgE в сыворотке во время 24- и 52-недельного периода лечения. У пациентов, получавших дупилумаб, зафиксировано быстрое и стойкое статистически значимое снижение уровней эотаксина-3 в плазме во время 24- и 52-недельного периода лечения.

²³ Seys S.F., Scheers H., Van den Brande P. et al. Cluster analysis of sputum cytokine-high profiles reveals diversity in T(h)2-high asthma patients // *Respir. Res.* 2017. Vol. 18. № 1. P. 39.

²⁴ McGregor M.C., Krings J.G., Nair P., Castro M. Role of biologics in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019. Vol. 199. № 4. P. 433–445.

²⁵ Fajt M.L., Wenzel S.E. Development of new therapies for severe asthma // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2017. Vol. 9. № 1. P. 3–14.

²⁶ Wenzel S.E., Pavord I., Zhang B. et al. Type 2 biomarkers associated with dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma enrolled in the phase 3 study LIBERTY ASTHMA QUEST // *Am. J. Res. Crit. Care Med.* 2018. Vol. 197. A5949.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

Установлено, что при использовании дупилумаба у пациентов с исходными уровнями эозинофилов ≥ 150 кл/мкл статистически значимо снижается частота тяжелых обострений БА и улучшается функция легких. В течение периода наблюдения на фоне терапии дупилумабом 200 и 300 мг частота тяжелых обострений БА снижалась на 48 и 46% соответственно по сравнению с плацебо. Дупилумаб имел преимущество перед плацебо и по динамике ОФВ₁.

У пациентов с исходно нормальным уровнем эозинофилов < 150 кл/мкл не зафиксировано статистически достоверной разницы между лечебной группой и группой сравнения. Оценка частоты тяжелых обострений в зависимости от исходного уровня эозинофилов показала, что, чем интенсивнее воспаление, тем выше эффективность дупилумаба. Этот факт подтверждает значимость правильного отбора пациентов для назначения терапии.

При использовании дупилумаба у пациентов с высокими исходными уровнями FeNO (≥ 25 ppb) статистически значимо снижалась частота обострений БА и улучшалась функция легких.

Благодаря исследованию QUEST данные об эффективности дупилумаба расширились. Использование дупилумаба у пациентов с БА сопровождалось снижением уровней биомаркеров T2-воспаления (FeNO, общий сывороточный IgE, TARC и эотаксин-3). Целью дополнительных субанализов стала оценка влияния исходного уровня общего IgE на снижение обострений на фоне терапии дупилумабом, а также оценка эффективности препарата в улучшении функции легких при неконтролируемой БА среднетяжелого и тяжелого течения аллергического и неаллергического фенотипов.

Показано, что снижение частоты тяжелых обострений во всех выделенных на основании исходного уровня IgE подгруппах пациентов при лечении дупилумабом статистически значимо²⁷.

Терапия дупилумабом сопровождалась улучшением преБД ОФВ₁ на 12-й и 52-й неделе применения у пациентов с неконтролируемой БА среднетяжелого и тяжелого течения с признаками аллергической астмы и при их отсутствии²².

Таким образом, терапия дупилумабом 200 или 300 мг один раз в две недели

сопровождалась значимым снижением годовой частоты обострений у пациентов с БА среднетяжелого и тяжелого течения во всех выделенных на основании исходного уровня IgE подгруппах, у пациентов с исходными уровнями эозинофилов ≥ 150 кл/мкл и исходными повышенными уровнями FeNO в выдыхаемом воздухе. Кроме того, у этих пациентов на фоне применения дупилумаба улучшалась функция легких. При неконтролируемой БА среднетяжелого и тяжелого течения как с признаками аллергической астмы, так и в их отсутствие на протяжении 52 недель терапии применение дупилумаба ассоциировалось с улучшением пре- и постБД ОФВ₁. Выраженность данного эффекта была сопоставима у пациентов с аллергической БА и пациентов без таковой. Значимое улучшение функции легких было достигнуто к 12-й неделе и сохранялось до 52-й недели терапии^{6,26,27}. Резюмируя сказанное, профессор О.М. Курбачева подчеркнула, что использование основных биомаркеров T2-воспаления позволяет не только определить эндотип БА, но и прогнозировать эффективность терапии.

Функция легких у пациентов с тяжелой астмой: объем имеет значение

Профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Заурбек Рамазанович АЙСАНОВ рассказал о влиянии биологической терапии на функцию легких у пациентов с тяжелой БА.

Снижение функции легких при БА обусловлено нарушением проходимости дыхательных путей, гиперреактивностью бронхов и хроническим воспалением дыхательных путей. К снижению функции легких и ОФВ₁ приводят также частые и/или тяжелые

обострения БА, связанные с плохим контролем заболевания. В свою очередь T2-воспаление и ремоделирование дыхательных путей способствуют нарушению функции легких и развитию тяжелых обострений^{28,29}.

Как известно, клиническую картину БА во многом характеризуют гиперреактивность и бронхиальная обструкция. Обратимость бронхиальной обструкции оценивают с помощью спирометрии после пробы с бронходилататором. При этом увеличение ОФВ₁ после ингаляции свидетельствует об обратимой бронхиальной обструкции, характерной для БА. Обратимость бронхиальной обструк-



Профессор, д.м.н.
З.Р. Айсанов

ции – один из критериев постановки диагноза БА. Сказанное относится и к гиперреактивности дыхательных путей. Симптомы БА обусловлены гиперреактивностью бронхов в ответ

²⁷ Carr W., Jackson D.J., Corren J. et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma by immunoglobulin E levels at baseline // Eur. Res. J. 2019. Vol. 54. PA536.

²⁸ Dougherty R.H., Fahy J.V. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype // Clin. Exp. Allergy. 2009. Vol. 39. № 2. P. 193–202.

²⁹ Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many // Nat. Rev. Immunol. 2015. Vol. 15. № 1. P. 57–65.



на внешние стимулы. Для выявления гиперреактивности дыхательных путей проводится тест с использованием постепенно повышающейся концентрации провокационного агента. Бронхоконстрикция, возникающая при малых концентрациях ингалируемого метахолина, говорит о наличии гиперреактивности дыхательных путей и служит критерием, подтверждающим диагноз БА.

Естественное возрастное снижение функции легких значительно выше среди пациентов с БА³⁰. При этом низкий ОФВ₁ является значимым предиктором будущих обострений БА. У пациентов с БА с исходным ОФВ₁ < 50% от должного значения значительно повышается риск обострений³¹.

Кроме того, низкий ОФВ₁ ассоциируется с повышенным риском смертельного исхода у больных с БА³². При частых тяжелых обострениях БА у пациентов снижается функция легких^{33,34}.

Исследования функции легких у пациентов с БА показали, что тяжелые обострения астмы сопровождаются ускорением снижения ОФВ₁ и обратимости обструкции. Поэтому обострения БА могут иметь долгосрочные неблагоприятные последствия в отношении функции внешнего дыхания. Появление необратимого компонента бронхиальной обструкции при БА значительно ухудшает течение заболевания и его прогноз³⁵.

В снижении легочной функции у пациентов с БА большую роль играет коморбидность. Так, БА с сопутствующим хроническим полипозным риносинуситом сопровождается значительным снижением функции легких. Это касается показателей ОФВ₁, индекса Тиффно (ОФВ₁/форсированная жизненная емкость легких)³⁶.

Таким образом, представленные данные подтверждают взаимосвязь между нарушением функции легких и тяжелыми обострениями БА. Т2-воспаление обуславливает патологические изменения в легких при БА – обструкцию дыхательных путей и нарушение функции легких. В дыхательных путях происходят Т2-опосредованные патофизиологические эффекты:

- пролиферация и сократимость гладкомышечных клеток;
 - субэпителиальный фиброз и отложение коллагена;
 - формирование воспалительного инфильтрата;
 - гиперплазия бокаловидных клеток, гиперпродукция слизи;
 - дисфункция эпителиального барьера;
 - утолщение базальной мембраны^{37,38}.
- Среди обратимых эффектов можно отметить воспалительный инфильтрат, гиперплазию бокаловидных клеток, бронхоспазм. К необратимым, плохо поддающимся лекарственной терапии эффектам относятся утолщение базальной мембраны, субэпи-

телиальный фиброз и отложение коллагена.

Внедрение в клиническую практику компьютерной томографии существенно повысило информативность исследований дыхательных путей при БА. Применение метода мультidetекторной компьютерной томографии позволяет определить степень гиперсекреции и закупорки бронхов слизью при БА. Закупорка слизи способствует снижению функции легких у больных БА со значительным снижением ОФВ₁. Гиперпродукция слизи приводит к обструкции дыхательных путей^{39,40}.

Пролиферация гладкомышечных клеток приводит к увеличению их сократимости и обструкции дыхательных путей. Пролиферация гладкомышечных клеток сопровождается гиперплазией/гипертрофией клеток, связана с тяжестью БА и является важным компонентом структурных изменений дыхательных путей при БА. Предполагается, что пролиферация гладкомышечных клеток – основной фактор, определяющий бронхоконстрикцию и степень бронхиальной гиперреактивности^{38,39}. В свою очередь субэпителиальный фиброз приводит к необратимости бронхиальной обструкции, утолщению стенок дыхательных путей и связан со степенью тяжести астмы. При этом механизмы, приводящие к фиброзу дыхательных путей, также обусловлены их воспалением⁴¹.

³⁰ Lange P, Parner J, Vestbo J. et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. № 17. P. 1194–1200.

³¹ Khan A., Kamat S., Eckert L. et al. Impact of baseline eosinophils on future exacerbations in patients with moderate-to-severe asthma // Ann. Allergy Immunol. 2018. Vol. 121. № 5. Suppl. P. S44.

³² Ali Z., Dirks C.G., Ulrik C.S. Long-term mortality among adults with asthma: a 25-year follow-up of 1,075 outpatients with asthma // Chest. 2013. Vol. 143. № 6. P. 1649–1655.

³³ Bai T.R., Vonk J.M., Postma D.S., Boezen H.M. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma // Eur. Respir. J. 2007. Vol. 30. № 3. P. 452–456.

³⁴ O'Byrne P.M., Pedersen S., Lamm C.J. et al. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009. Vol. 179. № 1. P. 19–24.

³⁵ Matsunaga K., Hirano T., Oka A. et al. Progression of irreversible airflow limitation in asthma: correlation with severe exacerbations // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2015. Vol. 3. № 5. P. 759–764.

³⁶ Bilodeau L., Boulay M.E., Prince P. et al. Comparative clinical and airway inflammatory features of asthmatics with or without polyyps // Rhinology. 2010. Vol. 48. № 4. P. 420–425.

³⁷ Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease // Nat. Rev. Drug. Discov. 2016. Vol. 15. № 1. P. 35–50.

³⁸ Mauad T., Bel E.H., Sterk P.J. Asthma therapy and airway remodeling // J. Allergy Clin. Immunol. 2007. Vol. 120. № 5. P. 997–1009.

³⁹ Doeing D.C., Solway J. Airway smooth muscle in the pathophysiology and treatment of asthma // J. Appl. Physiol. 2013. Vol. 114. № 7. P. 834–843.

⁴⁰ Dunican E.M., Elicker B.M., Gierada D.S. et al. Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction // J. Clin. Invest. 2018. Vol. 128. № 3. P. 997–1009.

⁴¹ Bergeron C., Al-Ramli W., Hamid Q. Remodeling in asthma // Proc. Am. Thorac. Soc. 2009. Vol. 6. № 3. P. 301–305.

Дупиксент® — биологический препарат, ингибирующий функции одновременно двух ключевых цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13, играющих роль в патогенезе астмы^{1,2}

T2-АСТМА³
Дупиксент®
(дупилумаб)

ПУТЬ К ДОЛГОСРОЧНОМУ КОНТРОЛЮ АСТМЫ⁴

В качестве дополнительной поддерживающей терапии для пациентов старше 12 лет со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой¹

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ
ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ

до **81%**

у пациентов с исходным уровнем ЭОЗ > 300 кл/мкл, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией*²

ПОЛНАЯ ОТМЕНА
ПГКС

до **48%**

пациентов, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией*⁵

УЛУЧШЕНИЕ ОФВ₁

до **480** мл

к 52 неделе по сравнению с исходным уровнем у пациентов с ЭОЗ > 300 кл/мкл, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией*⁴

Реклама

ЭОЗ – эозинофилы; кл/мкл – клеток в микролитре; к2н – каждые 2 недели; ПГКС – пероральные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду
* Базисная терапия включала в себя применение средних или высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с бета-2 агонистами и ПГКС у пациентов с гормонозависимой астмой

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб), Регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019 г. 2. Wenzel S, et al, Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial, Lancet, 2016; 388: 31–44. 3. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients, GINA Pocket Guide for Health Care Professionals v2.0, Global Initiative for Asthma, April 2019, 38 p. 4. Castro M, et al, Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma, N Engl J Med, 2018; 378: 2486–2496. 5. Rabe KF, et al, Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma, N Engl J Med, 2018; 378: 2475–2485.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб), Регистрационный номер: ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупилумаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субъединице рецептора интерлейкина-4. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых пациентов при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению, препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами; в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупилумabu или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 18 лет у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения и детский возраст до 12 лет у пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью применения. С осторожностью (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). Способ применения и дозы: препарат Дупиксент® вводится подкожно. Атопический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов состоит из начальной дозы 600 мг и введения далее 300 мг каждые 2 недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее – по 200 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг каждые 2 недели. Для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент® начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с атопическим дерматитом, были конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, блефарит, зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были аризмия, отек и зуд в месте инъекции.

Для работников здравоохранения.

Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция)
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
SARU.DUP.19.05.0717 Май 2019

SANOFI GENZYME

Дупиксент®
(дупилумаб)



Как уже отмечалось, основными медиаторами T2-воспаления являются ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13. Они обладают уникальными и частично перекрывающимися функциями, в том числе в отношении компонентов, влияющих на ремоделирование легких. Так, ИЛ-4 способствует дифференцировке Th2-клеток. ИЛ-13 влияет на гиперпродукцию слизи, гиперплазию бокаловидных клеток, пролиферацию гладких мышц дыхательных путей, гиперреактивность дыхательных путей, бронхоконстрикцию. ИЛ-13 напрямую и косвенно задействован в развитии фиброза посредством трансформирующего фактора роста бета (TGF-бета). Согласно экспериментальным данным, антагонисты TGF-бета снижают ИЛ-13-индуцированное образование коллагена у мышей⁴². ИЛ-13 индуцирует сократимость и пролиферацию гладкомышечных клеток дыхательных путей. При бронхиальной обструкции большое значение имеют нарушения кальциевого гомеостаза. ИЛ-13 *in vitro* статистически значимо увеличивает приток ионов кальция в гладкомышечные клетки дыхательных путей человека⁴³. Кроме того, ИЛ-13 вносит вклад в патофизиологические структурные изменения эпителия и подслизистого слоя дыхательных путей. ИЛ-13 способствует увеличению толщины гладкой мускулатуры, метаплазии бокаловидных клеток, влияет на субэпителиальный фиброз, десквамацию эпителия, ангиогенез, увеличение объема бронхиальных желез^{38,44}. И так, ИЛ-4 и ИЛ-13 играют основную роль в ремоделировании дыхательных путей. Поэтому они служат основными мишенями терапии БА, обусловленной иммунным ответом 2-го типа. Дупилумаб в клинических исследованиях доказал эффективность в отношении функции легких у пациентов с неконтролируемой БА. В исследовании QUEST применение дупилумаба

сопровождалось значительным увеличением ОФВ₁ уже ко второй неделе терапии. Улучшение функции легких сохранялось на протяжении 52 недель терапии. При этом улучшение показателей ОФВ₁ на фоне дупилумаба отмечалось у пациентов не только с уровнем эозинофилов >150 кл/мкл, но и с уровнем >300 кл/мкл. Показано, что дупилумаб статистически значимо улучшает функцию легких у пациентов с FeNO₂₅ ≥ 25 ppb²².

Докладчик подчеркнул, что мелкие бронхи – часть респираторного тракта, участвующая не только в проведении воздуха, но и газообмене. Терапия дупилумабом способствует восстановлению функции малых дыхательных путей у пациентов с неконтролируемой БА.

В исследовании VENTURE под влиянием терапии дупилумабом улучшалась функция легких, несмотря на снижение дозы пероральных ГКС. Отмечалось увеличение преБД ОФВ₁ на 220 мл по сравнению с плацебо к 24-й неделе терапии дупилумабом. Кроме того, у пациентов значительно снижалась частота обострений¹⁷.

В заключение профессор З.Р. Айсанов прокомментировал клинический случай применения дупилумаба. У пациентки 39 лет с неконтролируемой тяжелой БА в анамнезе был неадекватный ответ на терапию биологическими препаратами. Ей назначили терапию дупилумабом 300 мг каждые две недели. В течение пятимесячной терапии дупилумабом у больной отмечались улучшение контроля астмы, снижение закупорки бронхов густками слизи и обструкции дыхательных путей по данным магнитно-резонансной томографии. Снизились уровни T2-биомаркеров в крови и нормализовалась легочная вентиляция.

Очевидно, что при обследовании и лечении пациентов с БА необходимо учитывать нарушение легочной функции ввиду значительного клинического бремени. Сопутствующие забо-

левания верхних дыхательных путей, такие как хронический полипозный риносинусит, ассоциируются с более выраженным нарушением функции внешнего дыхания. T2-воспаление обуславливает патологические изменения при БА, которые приводят к обструкции дыхательных путей и нарушению легочной функции. Терапия дупилумабом у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой неконтролируемой БА позволяет снизить дозу или отменить прием пероральных ГКС при одновременном уменьшении частоты тяжелых обострений и улучшении легочной функции у пациентов с гормонозависимой астмой.

Подводя итог, профессор З.Р. Айсанов отметил, что благодаря своим уникальным эффектам современная биологическая терапия позволяет обеспечивать устойчивое улучшение функции легких и уменьшение каскада T2-воспаления у больных тяжелой БА.

Заключение

Интерлейкины 4 и 13 считаются центральными сигнальными молекулами в патогенезе T2-воспаления. Дупилумаб (Дупиксент®) – человеческое рекомбинантное моноклональное антитело IgG4, которое связывается с ИЛ-4R-альфа субъединицей и блокирует сигнальные пути ИЛ-4 и ИЛ-13.

Как показали результаты многоцентровых клинических исследований, дупилумаб снижает потребность в пероральных ГКС, уменьшает количество тяжелых обострений БА и улучшает функцию легких у пациентов с неконтролируемой персистирующей БА среднетяжелого и тяжелого течения, а также у больных гормонозависимой астмой. На фоне терапии дупилумабом достигается контроль БА и повышается качество жизни пациентов. Препарат характеризуется благоприятным профилем безопасности. 🌟

⁴² Lee C.G., Homer R.J., Zhu Z. et al. Interleukin-13 induces tissue fibrosis by selectively stimulating and activating transforming growth factor beta(1) // J. Exp. Med. 2001. Vol. 194. № 6. P. 809–821.

⁴³ Risse P.A., Jo T., Suarez F. et al. Interleukin-13 inhibits proliferation and enhances contractility of human airway smooth muscle cells without change in contractile phenotype // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2011. Vol. 300. № 6. P. L958–L966.

⁴⁴ Fehrenbach H., Wagner C., Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters // Cell Tissue Res. 2017. Vol. 367. № 3. P. 551–569.