



Интеллектуальный подход к лечению тяжелой эозинофильной астмы: от стереотипного мышления к прецизионной медицине

В ходе мероприятия ведущие российские специалисты в области пульмонологии и аллергологии обсудили современные тенденции в диагностике и лечении тяжелой бронхиальной астмы (БА), а также подробно рассмотрели методы таргетной терапии тяжелой эозинофильной БА с использованием моноклональных антител к интерлейкину (ИЛ) 5. Эксперты поделились собственным опытом применения анти-ИЛ-5-моноклональных антител, в частности реслизумаба, при тяжелой БА с высоким уровнем эозинофилов крови.



Профессор, д.м.н.
Н.М. Ненашева

В начале выступления профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н. Наталья Михайловна НЕНАШЕВА привела определение тяжелой бронхиальной астмы (БА). Согласно Глобальной инициативе по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for

Дифференцированный подход к лечению тяжелой эозинофильной астмы: клинические портреты болезни

Asthma, GINA), тяжелой считается БА, которая требует лечения, соответствующего 4–5-й ступени (высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) совместно с длительно действующими бета-2-агонистами (ДДБА) или антилейкотриеновыми препаратами), в предыдущий год или применения системных ГКС более половины предыдущего года для достижения и сохранения контроля или которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию¹.

Пациенты с тяжелой БА составляют только 3–10% взрослого населения с БА. Тем не менее затраты на их лечение превышают 60% расходов, связанных с астмой в целом. Затраты системы здравоохранения на одного пациента с тяжелой БА выше, чем при сахарном диабете, инсульте или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)².

Согласно руководству GINA, неконтролируемая БА характеризуется плохим контролем симптомов, частыми (более двух в год) или серьезными обострениями, требующими соответственно применения пероральных ГКС или госпитализации. У многих пациентов с диагнозом тяжелой БА заболевание трудно поддается лечению. Речь идет о неконтролируемой БА, даже на фоне лечения 4–5-й ступени по GINA, или требующей лечения для поддержания хорошего контроля симптомов и уменьшения риска обострений. Во многих случаях лечение БА осложняется неадекватной техникой ингаляции, плохой приверженностью терапии, курением или наличием сопутствующих заболеваний. Тяжелая астма относится к подгруппе трудно поддающейся лечению астмы и приравнивается к БА,

¹ International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Kian Fan Chung, Sally E. Wenzel, Jan L. Brozek, Andrew Bush, Mario Castro, Peter J. Sterk, Ian M. Adcock, Eric D. Bateman, Elisabeth H. Bel, Eugene R. Bleeker, Louis-Philippe Boulet, Christopher Brightling, Pascal Chanez, Sven-Erik Dahlén, Ratko Djukanovic, Urs Frey, Mina Gaga, Peter Gibson, Qutayba Hamid, Nizar N. Jajour, Thais Mauad, Ronald L. Sorkness and W. Gerald Teague. Eur. Respir. J. 2014; 43: 343–373 // Eur. Respir. J. 2018. Vol. 52. № 1. pii: 1352020.

² Israel E., Reddel H.K. Severe and difficult-to-treat asthma in adults // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 10. P. 965–976.



15-й Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии

которая остается неконтролируемой даже на фоне максимально оптимизированной терапии и лечения сопутствующих заболеваний или ухудшается при снижении высоких доз ГКС. Важным условием верификации тяжелой БА является исключение альтернативных диагнозов, низкой приверженности назначенной терапии и неправильной техники ингаляции.

Среди больных БА пациенты с трудной для контроля астмой составляют 17,4%, из них у 3,7% наблюдается тяжелая резистентная БА, требующая биологической терапии. Поэтому крайне важно выделить целевую группу пациентов с тяжелой БА – кандидатов на проведение биологической терапии³.

Тяжелая БА отличается гетерогенностью, и для целевой терапии необходимо определить ее фенотипы. Фенотипы тяжелой БА основаны на клинических, иммунологических и молекулярных характеристиках. Выделяют атопический и неатопический фенотипы тяжелой БА. При этом тяжелая эозинофильная БА с Т2-иммунным ответом может развиваться как при атопическом, так и при неатопическом фенотипе. Обе группы характеризуются признаками выраженного эозинофильного воспаления. Неатопическая эозинофильная БА – тяжелая астма с момента дебюта, атопическая – с детства или с утяжелением во взрослом возрасте⁴.

Как известно, в формировании эозинофильного воспаления в дыхательных путях при БА участвуют аллергены, которые приводят к развитию иммунного ответа

по пути активизации Т-хелперов 2-го типа, продуцирующих интерлейкины (ИЛ) 4, 5 и 13. Однако врожденные лимфоидные клетки, синтезирующие и секретирующие медиаторы воспаления, активируются также поллютантами, вирусами, гликолипидами, микробами и т.д. Этим объясняется формирование эозинофильного воспаления при неаллергическом фенотипе БА. В исследованиях последних лет показано, что у 50% больных с тяжелой БА наблюдается Т2-иммунный ответ^{5,6}.

Клинические последствия эозинофильного воспаления при тяжелой БА разрушительны. У пациентов с тяжелой БА с высоким уровнем эозинофилов (≥ 400 клеток/мкл в периферической крови или $\geq 3\%$ эозинофилов в мокроте) риск возникновения краткосрочных и долгосрочных негативных последствий существенно выше, чем у пациентов с более низким уровнем эозинофилов.

Персистирующее эозинофильное воспаление у больных тяжелой БА приводит к ремоделированию, структурным изменениям дыхательных путей и потере функции легких.

Фенотипы, связанные с воспалением второго типа, могут отличаться и частично совпадать. У 23–55% пациентов с тяжелой эозинофильной БА отмечается эозинофильный и аллергический фенотип БА^{7–9}.

Какая терапия предпочтительна для этой категории больных?

В исследовании IDEAL, выполненном в условиях реальной клинической практики в Австралии, Канаде, США и странах Евросоюза, осуществляли отбор пациентов с тяжелой БА – кандидатов на проведение биологической терапии омализумабом, меполизумабом и реслизумабом. Исследователи отметили некоторое совпадение групп больных, подходивших для лечения и анти-ИЛ-5-монокло-

Выбор терапии больных тяжелой атопической эозинофильной бронхиальной астмой зависит от уровня IgE, наличия выраженного персистирующего воспаления, частых обострений, потребности в регулярном приеме системных глюкокортикостероидов. При выраженной эозинофилии, невозможности назначения анти-IgE-препарата или недостаточной эффективности предшествующей терапии омализумабом применяют анти-ИЛ-5-терапию реслизумабом

³ Hekking P.P., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2015. Vol. 135. № 4. P. 896–902.

⁴ Ray A., Raundhal M., Oriss T.B. et al. Current concepts of severe asthma // J. Clin. Invest. 2016. Vol. 126. № 7. P. 2394–2403.

⁵ Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many // Nat. Rev. Immunol. 2015. Vol. 15. № 1. P. 57–65.

⁶ Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F. et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009. Vol. 180. № 5. P. 388–395.

⁷ 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.

⁸ Hanania N.A., Wenzel S., Rosén K. et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013. Vol. 187. № 8. P. 804–811.

⁹ 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.



Реслизумаб – препарат гуманизированных моноклональных антител к ИЛ-5 избирательно связывает свободный ИЛ-5, предотвращая его воздействие на специфические рецепторы и их активацию. Реслизумаб препятствует мобилизации предшественников эозинофилов в кровь, их созреванию и миграции зрелых эозинофилов в очаг воспаления, контролирует эозинофильное воспаление в нижних дыхательных путях. Показан для лечения тяжелой БА с повышенным числом эозинофилов периферической крови

нальными антителами, и анти-IgE-препаратами¹⁰.

Профессор Н.М. Ненашева рассказала о подходах к терапии пациентов с различными фенотипами тяжелой БА. В клинической практике встречаются пациенты с тяжелой атопической БА без эозинофилии с семейным анамнезом аллергии, началом заболевания с детства, персистирующими эпизодами свистящих хрипов, одышки и выявленной сенсibilизацией к круглогодичным аллергенам. У таких больных часто имеет место сопутствующая аллергопатология: атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая и лекарственная аллергия. Диагноз подтверждается при положительных результатах анализа на определение уровня сывороточного аллергенспецифического и общего иммуноглобулина (Ig) класса E (30–1500 МЕ/мл), аллергопроб. Лечение больных с тяжелой атопической БА без эозинофилии начинают с применения ИГКС, ДДБА, монтелукаста, тиотропия бромида. При недостижении контроля заболевания к терапии добавляют омализумаб.

Пациенты с тяжелой эозинофильной неаллергической БА характеризуются поздним нача-

лом заболевания (после 30 лет), фиксированной бронхиальной обструкцией, наличием частых обострений, воздушных ловушек и слизистых пробок, обтурирующих мелкие бронхи, а также зависимостью от ГКС. Заболевание нередко сопровождается хроническим риносинуситом в сочетании с назальным полипозом. Диагноз подтверждается персистирующей эозинофилией крови (≥ 300 клеток/мкл) и/или мокроты ($\geq 2-3\%$), отрицательным IgE-тестом (< 30 МЕ/мл) и отрицательными результатами кожных аллерготестов. Больным назначают ИГКС, ДДБА, тиотропия бромид. Если на фоне приема высоких доз препаратов контроль над заболеванием не достигается, рассматривают вопрос о назначении анти-ИЛ-5-терапии, в частности реслизумаба, особенно при уровне эозинофилов ≥ 400 клеток/мкл. Нежелательным выбором терапии считается добавление низких доз системных ГКС. Одной из целей биологической терапии считается сокращение частоты назначения системных ГКС.

У больных тяжелой атопической БА с выраженным эозинофильным воспалением заболевание характеризуется ранним началом

(с детства), прогрессирующим течением и наличием сопутствующей аллергопатологии. Диагноз подтверждается при выявлении персистирующей эозинофилии крови (≥ 300 клеток/мкл) и/или мокроты ($\geq 2-3\%$), положительных результатах аллергопроб и положительном IgE-тесте (> 30 МЕ/мл).

Выбор терапии больных тяжелой атопической эозинофильной БА зависит от уровня IgE, наличия выраженного персистирующего воспаления, частых обострений, потребности в регулярном приеме системных ГКС. При выраженной эозинофилии, невозможности назначения анти-IgE-препарата или недостаточной эффективности предшествующей терапии омализумабом применяют анти-ИЛ-5-терапию реслизумабом. При умеренной эозинофилии крови, клинически значимой атопии с подтвержденной связью между экспозицией аллергенов и развитием симптомов и обострений лечение можно начинать с омализумаба. Его эффективность оценивают в течение первых 16 недель. Если эффект отсутствует, пациента переводят на терапию реслизумабом или другим анти-ИЛ-5-препаратом.

Механизм действия реслизумаба хорошо изучен. Реслизумаб (препарат Синкейро) – препарат гуманизированных моноклональных антител к ИЛ-5. Он избирательно связывает свободный ИЛ-5, тем самым предотвращая его воздействие на специфические рецепторы и их активацию. Реслизумаб препятствует мобилизации предшественников эозинофилов в кровь, их созреванию и миграции зрелых эозинофилов в очаг воспаления. Реслизумаб показан для лечения тяжелой БА с повышенным числом эозинофилов периферической крови (≥ 400 клеток/мл)¹¹.

¹⁰ 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.

¹¹ Ненашева Н.М., Авдеев С.Н., Емельянов А.В. и др. Реслизумаб в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой эозинофильного фенотипа // Пульмонология. 2017. Т. 27. № 4. С. 515–528.



15-й Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии

аллергология и иммунология

Реслизумаб контролирует эозинофильное воспаление в нижних дыхательных путях, назначается один раз в четыре недели (13 доз в год) с индивидуальным подбором оптимальной терапевтической дозы (3 мг/кг)¹².

Показано, что у пациентов с тяжелой БА стабильная концентрация реслизумаба при внутривенном введении в дозе 3 мг/кг в 300 000 раз выше, чем концентрация ИЛ-5 в сыворотке крови, и в 251 раз выше, чем концентрация ИЛ-5 в дыхательных путях¹³.

На эффективность реслизумаба у больных БА не влияет наличие или отсутствие аллергенспецифических IgE. Подтверждение тому – результаты ретроспективного анализа данных 52-недельного исследования III фазы реслизумаба¹⁴. Из 480 пациентов 303 (63%) имели положительный атопический статус. Из них 162 пациента получали плацебо, 141 – реслизумаб. Среди IgE-положительных пациентов среднее число положительных специфических IgE-тестов составило 3,8. Большинство пациентов (77%) имели положительные аллерготесты к двум и более аллергенам. Наиболее распространенными аллергенами были клещ домашней пыли, шерсть собаки и тимофеевка.

Группу с отрицательным атопическим статусом составили 177 пациентов, из них 80 получали плацебо, 97 – реслизумаб. Атопически негативные пациенты были старше как в момент постановки диагноза, так и в начале исследования. Они имели более высокий уровень эозинофилов в крови, были склонны к приему системных ГКС, чаще имели хронический риносинусит, назальные полипы и операции на назальных пазухах.

Реслизумаб продемонстрировал высокие показатели эффективности в снижении обострений астмы и улучшении функции легких у пациентов с атопической и неатопической эозинофильной БА. Показатели контроля БА улучшились у тех и у других пациентов. Приведенные данные свидетельствуют о том, что анти-ИЛ-5-терапия приводит к значительному улучшению контроля над заболеванием у пациентов с атопической и неатопической эозинофильной БА.

Таким образом, в соответствии с современными рекомендациями при неатопической БА с высокой эозинофилией крови применяют анти-ИЛ-5- и другие анти-T2-препараты. Пациентам с атопической БА с эозинофилией в первую очередь следует назначать омализумаб или анти-ИЛ-5 (высокий уровень доказательности А)¹⁵.

Первичную оценку эффективности и переносимости биологической терапии следует проводить через 16 недель от ее начала. Критериями эффективности биологической терапии служат:

- снижение уровня эозинофилов в крови;
- улучшение показателей объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁);
- уменьшение выраженности симптомов астмы по данным теста АСТ (Asthma Control Test) или опросника АСQ (Asthma Control Questionnaire) по контролю над астмой;
- уменьшение общей частоты обострений, а также тяжелых обострений (за 12 месяцев);
- повышение качества жизни по опроснику АQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) или HRQoL (Health-Related Quality of Life).

Среди дополнительных критериев в отношении эффективности анти-ИЛ-5-препаратов можно отметить влияние на назальный полипоз, улучшение и восстановление обоняния, снижение эозинофилов в мокроте и потребности в сальбутамоле, улучшение переносимости физической нагрузки.

К критериям неэффективности биологической терапии тяжелой БА относятся:

- неконтролируемое течение астмы, несмотря на терапию биологическими молекулами;
- обострения, требующие применения системных ГКС;
- невозможность снизить дозу системных (пероральных) ГКС при их исходном регулярном применении;
- сохраняющаяся высокая эозинофилия мокроты.

Подводя итог, профессор Н.М. Ненашева подчеркнула, что распространенность тяжелой рефрактерной к традиционной терапии БА не превышает 10% общей популяции больных. У пациентов с тяжелой астмой отмечается высокая частота обострений, госпитализаций и назначений системных ГКС. По крайней мере в половине случаев БА соответствует фенотипу тяжелой эозинофильной БА Т2-эндотипа.

Анти-ИЛ-5-препараты, в частности реслизумаб, являются средством с высокими показателями эффективности для лечения пациентов с умеренной и тяжелой БА, неадекватно контролируемой на фоне применения ГКС, с повышенным количеством эозинофилов крови. На фоне применения реслизумаба отмечаются снижение частоты обострений, стойкое улучшение функции легких, контроль симптомов и повышение качества жизни больных.

¹² Инструкция по медицинскому применению препарата Синкейро (реслизумаб).

¹³ Park S.W., Kim D.J., Chang H.S. et al. Association of interleukin-5 and eotaxin with acute exacerbation of asthma // Int. Arch. Allergy Immunol. 2003. Vol. 131. № 4. P. 283–290.

¹⁴ Bourdin A., McDonald M., Vanlandingham R. Reslizumab is effective in asthma patients with or without allergen specific IgE // EEAACI Congress. Munich, Germany, 26–30 May 2018.

¹⁵ Froidure A., Mouthuy J., Durham S.R. et al. Asthma phenotypes and IgE responses // Eur. Respir. J. 2016. Vol. 47. № 1. P. 304–319.



Результаты использования реслизумаба в реальной клинической практике. Разбор клинических случаев

Заведующая консультативно-диагностическим отделением городской клинической больницы (ГКБ) № 52 г. Москвы, главный внештатный аллерголог-иммунолог САО и СЗАО г. Москвы Елена Николаевна БОБРИКОВА поделилась опытом применения реслизумаба у больных тяжелой БА. Она отметила, что ведение пациентов с БА требует комплексного мультидисциплинарного подхода. Центр аллергологии и иммунологии на базе ГКБ № 52 включает консультативно-диагностические отделение и дневной стационар с кабинетом биологической генно-инженерной терапии. Перед назначением иммунобиологической терапии проводится консилиум с участием специалистов разного профиля. В настоящее время в Центре аллергологии и иммунологии биологическую терапию омализумабом получают 64 пациента, реслизумабом (Синкейро) – девять больных тяжелой БА. Для получения оптимальных результатов при использовании иммунобиологических препаратов таргетной терапии проводятся комплексная оценка клинико-anamnestических и лабораторных данных, анализ функциональных данных и специальных методов исследования. Как известно, наиболее частыми факторами, препятствующими достижению контроля над астмой, являются неадекватная техника ингаляции (до 80% случаев) и низкая приверженность терапии. Достижению контроля мешают ошибки при диагностировании, неконтролируемое течение сопутствующих заболеваний (риносинусит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, синдром обструктивного апноэ во сне, тревожность/депрессия), а также воздействие сенсибилизирующих агентов.



Е.Н. Бобрикова

Докладчик представила клинический случай.

Женщина, 71 год. Рост 151 см, вес 70 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 30,7 кг/см². Наблюдается в Центре аллергологии и иммунологии с мая 2018 г.

На момент осмотра жалобы на персистирующие симптомы (кашель с отделением мокроты, одышка при небольшой физической нагрузке) с эпизодами диспноэ до 4–6 раз в день, ночные симптомы практически каждый день, высокая потребность в короткодействующих бета-2-агонистах. Пациентка реагирует симптомами астмы на холод, при контакте с резкими запахами, уборке в доме, минимальной физической нагрузке.

У больной затруднено носовое дыхание, снижено восприятие запахов, имеют место ринорея, потребность в ежедневном применении деконгестантов.

Анамнез заболевания: с семи лет явления риноконъюнктивита весной и летом, в настоящее время круглогодичные симптомы аллергического ринита. В возрасте 50 лет диагностирована БА, состояние прогрессивно ухудшалось: в 2016–2017 гг. до четырех обострений в год. За прошедшие 12 месяцев – два обострения с потребностью



Н.Г. Недашковская

в дополнительных дозах системных и небулизированных ГКС.

Анамнез заболевания сформулирован на основании ретроспективного анализа амбулаторной карты и истории болезни: круглогодичный аллергический ринит, псориаз; полисенсibilизация (пыльцевые, бытовые аллергены); семейный анамнез неотягощен; не курит, не курила, пассивному курению не подвергалась, профессиональную вредность отрицает.

Аллергенспецифическую иммунотерапию пациентка не получила. С 2002 г. проводилась регулярная терапия беклометазона дипропионатом в низких дозах, в сезон пыления короткие курсы системными ГКС. С 2010 г. переведена на комбинированную терапию ИГКС в высокой дозе и ДДБА.

В 2011–2016 гг. дополнительно принимала Польшкортолон 4 мг/сут. В настоящее время получает сальметерол/флутиказона пропионат 50/500 мкг два раза в сутки, ингаляции тиотропия бромида, небулизированный будесонид (курсовое лечение).

Большая страдает сопутствующими патологиями: псориаз, распространенная форма, хронический гастрит, гипертоническая болезнь 2-й степени.



15-й Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии

По данным лабораторных исследований, на момент подбора биологической терапии (июль 2018 г.) уровень общего IgE составлял 1638 МЕ/мл. Персистирующая эозинофилия крови на протяжении нескольких лет, в мае 2018 г. – 14% (980 клеток/мкл), в июле 2018 г. – 12% (636 клеток/мкл). Выявлены положительные специфические IgE (домашняя пыль, клещи домашней пыли, перо подушки, шерсть кошки, пыльца березы, ольхи и полыни).

Функция внешнего дыхания (ФВД) в динамике: ОФВ₁ исходно 45–56%, положительная обратимость обструкции при пробе с бронхолитиком.

По данным рентгенографии, легочные поля прозрачные, инфильтративных изменений нет.

На момент подбора терапии отмечались выраженное снижение ОФВ₁, косвенные признаки обструкции мелких дыхательных путей (ОФВ₁/форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) < 0,7).

По мнению докладчика, при подборе биологической терапии для данной пациентки прежде всего необходимо учитывать пожилой возраст (71 год), наличие сопутствующей патологии, позднюю манифестацию, тяжелое прогрессирующее неконтролируемое течение БА, а также поливалентную сенсibilизацию, наличие круглогодичных аллергенов, частые обострения астмы (2–4 эпизода в год), повышенный ИМТ. Кроме того, следует принимать во внимание наличие персистирующей эозинофилии крови, уровень общего IgE более 1500 МЕ/мл и фиксированную бронхиальную обструкцию.

Диагноз: аллергическая БА с эозинофилией, тяжелое неконтролируемое течение. Круглогодичный аллергический ринит. Псориаз, распространенная форма. Ожирение I-й степени.

В данном случае логичным представляется добавление к схеме терапии омализумаба. Однако

расчет дозы этого препарата возможен только при определенном уровне общего IgE – 30–1500 МЕ/мл. Учитывая высокий уровень IgE (выше указанных значений), а также особенности заболевания (выраженная эозинофилия, частые обострения астмы, потребность в регулярном применении системных ГКС), больной назначили реслизумаб. Согласно инструкции, разовая доза составила 210 мг (3 мг/кг × 70 кг). Таким образом, пациентка получает 200 мг реслизумаба (два флакона Синкейро) каждые четыре недели.

На фоне трехмесячной терапии реслизумабом зафиксированы положительная динамика показателей ОФВ₁ (+390 мл), ОФВ₁/ФЖЕЛ > 0,7, выраженное субъективное улучшение состояния, уменьшение выраженности симптомов БА по АСТ, улучшение функции легких, снижение уровня эозинофилов периферической крови, суммарной дозы ИГКС. Больная отмечает субъективное ощущение восстановления восприятия запахов, снижение потребности в назальных сосудосуживающих препаратах. Неожиданным результатом терапии реслизумабом стало выраженное снижение активности псориазического поражения кожи.

В продолжение темы заведующая пульмонологическим отделением ГБУ Ростовской области «Областная клиническая больница № 2» (г. Ростов-на-Дону), главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Ростовской области Наталья Геннадьевна НЕДАШКОВСКАЯ отметила, что еще в марте 2016 г. эксперты FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) одобрили лекарственную форму препарата реслизумаб (Синкейро) для внутривенного введения. В сентябре 2016 г.

было получено одобрение ЕМА (European Medicines Agency – Европейское медицинское агентство), а в апреле 2017 г. препарат Синкейро зарегистрирован в России.

Препарат показан для предотвращения обострений, облегчения симптомов и улучшения функции легких у взрослых больных БА с повышенным числом эозинофилов в периферической крови и отсутствием адекватного контроля над заболеванием на фоне терапии ИГКС.

Клинический случай 1. Пациент А., 32 года. Страдает БА с детства, ярко выраженная атопия отсутствует. Имеет место сопутствующий полипозный риносинусит. Проводилось удаление полипов (неоднократно). Больной не курит и никогда не курил, работает консультантом в магазине строительных инструментов. Его часто беспокоят утомляемость, одышка, кашель, острые респираторные заболевания. Он постоянно использует Серетид Мультидиск, монтелукаст и периодически вынужден прибегать к повторным курсам преднизолона – суммарно не менее восьми месяцев в год.

Результаты обследования показали высокий уровень эозинофилии крови (1200 клеток/мкл) при относительно невысоком уровне IgE (110 МЕ/мл). Для исключения системных аутоиммунных заболеваний выполнен ANA-скрининг (антитела к ядерным антигенам) – отрицательно. Исследования ФВД показали выраженную обструкцию, ОФВ₁ – 48%. По данным ЛОР-обследования – полипы пазух и решетчатой кости. Пациент получает терапию реслизумабом с октября 2018 г. (всего шесть введений). На третий день после первого введения реслизумаба отмечалось восстановление обоняния. Ко второму месяцу терапии прекратились ночные приступы удушья. В настоящее время пациент

аллергология и иммунология



Для получения оптимальных результатов при использовании иммунобиологических препаратов таргетной терапии проводятся комплексная оценка клинико-anamnestических и лабораторных данных, анализ функциональных данных и специальных методов исследования

полностью отказался от приема преднизолона, отмечает значительное уменьшение одышки, повышение работоспособности. В марте 2019 г. на фоне терапии реслизумабом показатель $ОФВ_1$ составил 80%, уровень эозинофилов крови снизился до 158 клеток/мкл, рост полипов не зафиксирован. У пациента значительно улучшилось качество жизни.

Клинический случай 2. Пациентка Л., 49 лет. Страдает БА с 2011 г. Непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Значимая бытовая, пыльцевая сенсibilизация не выявлена, профессиональной вредности нет, не курит. Достичь контроля над заболеванием даже на фоне терапии 5-й ступени по GINA не удается. Пациентка практически постоянно использует преднизолон, монтелукаст, будесонид + формотерол.

Результаты обследования: эозинофилы крови – 873 клеток/мкл, IgE – 67 МЕ/мл, ANA-скрининг – отрицательный. Показатели ФВД демонстрируют постоянно сохраняющуюся обструкцию, $ОФВ_1$ – 69%. На рентгенограмме органов грудной клетки верифицируются признаки центрилобулярной эмфиземы.

На текущий момент введено три дозы реслизумаба в течение трех месяцев. Пациентка отметила восстановление обоняния, существенное улучшение переносимости физической нагрузки.

Она полностью отказалась от приема преднизолона. Кроме того, на фоне терапии реслизумабом зарегистрированы положительная динамика показателей уровня эозинофилов крови – снижение до 50 клеток/мкл и полное восстановление функциональных показателей ($ОФВ_1$ – 108%). При проведении спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки эмфизема не выявлена. Пациентка полностью отказалась от системных ГКС и планирует продолжить терапию реслизумабом.

Клинический случай 3. Пациент, 33 года, инвалид второй группы. Страдает БА с 24 лет. Выраженный полипозный риносинусит, непереносимость НПВП, бытовая сенсibilизация, аллергия на полынь, крайне тяжелое течение БА. В течение месяца зафиксировано до шести вызовов скорой помощи по поводу неконтролируемых эпизодов затрудненного дыхания. Пациент нуждается в постоянном приеме системных ГКС.

Данные исследований: эозинофилы крови – до 650 клеток/мкл, IgE – 150 МЕ/мл, ANA-скрининг – отрицательный. По данным обследования ФВД – обструктивная обструкция.

Пациенту назначили терапию омализумабом (Ксолар) с мая 2018 г. в течение четырех месяцев. На фоне терапии отмечалось некоторое улучшение, уменьшилось число приступов, но одышка и кашель сохранялись. В октябре 2018 г. больного перевели на терапию препаратом Синкейро. Оценка ФВД в динамике показала, что в августе 2017 г. в максимальный сезон цветения полыни и амброзии $ОФВ_1$ составлял 27%. После начала терапии омализумабом ситуация улучшилась ($ОФВ_1$ – 57%), но не пришла в норму. На фоне лечения реслизумабом (Синкейро) в апреле 2019 г. показатели $ОФВ_1$ составили 90%. У пациента в течение четырех

месяцев не зафиксировано ни одного приступа одышки. В настоящий момент он полностью отказался от системных ГКС. Для контроля БА ему назначили вилантерол + флутиказона фуоат и монтелукаст. Пациент отмечает выраженное субъективное улучшение состояния, значительное улучшение качества жизни.

Таким образом, данные реальной клинической практики демонстрируют эффективность реслизумаба в снижении уровня обострений, улучшении функции легких и повышении качества жизни пациентов с тяжелой БА.



В заключительной части симпозиума состоялась дискуссия, в ходе которой в режиме открытого диалога участники мероприятия обсудили аспекты применения биологической терапии при тяжелой БА. Так, были проанализированы потенциальные риски развития нежелательных явлений при использовании анти-ИЛ-5-моноклональных антител, в частности реслизумаба, критерии подбора пациентов – кандидатов на проведение иммунобиологической терапии.

Подводя итог, участники симпозиума пришли к общему выводу, что появление на российском фармацевтическом рынке нового препарата для биологической генно-инженерной терапии Синкейро (реслизумаб) значительно расширяет возможности лечения больных тяжелой БА с эозинофильным воспалением.

Кроме того, необходимы дальнейшие рандомизированные исследования и исследования реальной клинической практики для анализа новых способов введения и расширения показаний к применению препарата реслизумаб у разных категорий пациентов с тяжелой БА. ●



СИНКЕЙРО®

РЕСЛИЗУМАБ

Инновационный иммунобиологический препарат, кардинально меняющий течение тяжелой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей*.



ПРОЧЬ ОТ ЭОЗИНОФИЛИИ И ОБОСТРЕНИЙ! С ЛУЧШЕЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕГКИХ!

СИНКЕЙРО – ингибитор интерлейкина 5¹⁻⁵

-  подавляет эозинофильное воспаление в дыхательных путях у больных тяжелой астмой
-  демонстрирует раннюю и устойчивую клиническую эффективность
-  обладает сопоставимым с плацебо профилем безопасности



К НОВОЙ ЛУЧШЕЙ ЖИЗНИ! 1-4

Синкейро. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

Торговое название препарата: Синкейро. **Международное непатентованное название:** реслизумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл. **Состав.** В 1 мл концентрата содержится: активное вещество реслизумаб 10,00 мг; вспомогательные вещества: сахараза 70,00 мг, натрия ацетата тригидрат 2,45 мг, уксусная кислота ледяная 0,12 мг, вода для инъекций до 1 мл. **Фармакотерапевтическая группа:** интерлейкина ингибитор. **Код АТХ:** R03DX08.

Показания к применению: предотвращение обострений, облегчение симптомов и улучшение 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»). **В период грудного вскармливания:** применение у пациентки с высоким риском галактоземии, одновременное назначение терапии иммуносупрессантами, 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 20-90 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):** нечасто – анафилактическая реакция и миалгии. В ходе плацебо-контролируемых исследований у менее 1% (нечасто, 6/1028) пациентов, получавших реслизумаб в дозе 3 мг/кг, зарегистрирован случай злокачественного образования и у менее 1% (нечасто, 2/730) пациентов из группы, получавшей плацебо. В ходе долгосрочного открытого клинического исследования у менее 1% (нечасто, 15/1261) 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, 53/863) пациентов, получавших реслизумаб в дозе 3 мг/кг, отмечалось незначительное количество транзиторных антител к реслизумабу в плазме крови. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Рег. номер:** ЛП-004265 от 28.04.2017.

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. CINQ-RU-NP-00001-DOK-PHARM-INT

¹ Castro M., Mather S., Hargreaves F., Boulet L.P., Xia F. et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study // Am. J. Respir. Crit. Care Med., no. 184, p. 1125–1132, 2011.

² 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; 3:355–366.

³ Ивашкина Н.И., Нендеева Н.М., Азиев С.Н. и соавт. Алгоритм биомониторинга и выбор тактики терапии легкой неконтролируемой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей // Российский аллергологический журнал. 2017. №3: 5-18.

⁴ Murphy K., Jacobs J., Vetter L., et al. Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with inadequately controlled, moderate-to-severe asthma and elevated blood eosinophil counts: an open-label extension study. Presented at the American Thoracic Society (ATS) International Conference; 15–20 May 2015.

⁵ Инструкция по медицинскому применению препарата Синкейро (реслизумаб)

* Препарат Синкейро – первый в классе ингибиторов интерлейкина 5, зарегистрированный в России.

teva

ООО «Тева»
Россия, 115054, Москва
улица Валуев, дом 36
Тел.: +7 495 644-22-34
Факс: +7 495 644-22-35
www.teva.ru

CINQ-RU-00002-DOK

реклама