



Лечение тяжелой бронхиальной астмы: текущие опции и новые возможности

Несмотря на наличие эффективных терапевтических подходов, проблема лечения тяжелой астмы остается актуальной. Выступления ведущих российских экспертов на симпозиуме, организованном компанией «Санофи», были посвящены современной трактовке понятия тяжелой бронхиальной астмы, подходам к ее верификации, таргетной терапии Т2-астмы с помощью дупилумаба – человеческого рекомбинантного моноклонального антитела, ингибирующего передачу сигналов интерлейкинов 4 и 13.

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



Характерным признаком бронхиальной астмы (БА) является хроническое воспаление дыхательных путей¹. Как отметил заведующий кафедрой пульмонологии Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Сергей Николаевич АВДЕЕВ, воспаление приводит к патофизиологическим последствиям – гиперреактивности, ремоделированию дыхательных путей, бронхиальной обструкции и обострениям заболевания².

Т2-астма (Type-2 asthma) – фенотип, эндотип или другое? Место термина в современной системе знаний о бронхиальной астме

Концепция воспаления при БА в последнее время претерпела значительные изменения, обусловленные пониманием гетерогенности заболевания. Кроме того, сегодня БА следует рассматривать с позиции не только контроля, но и тяжести. Как известно, чем тяжелее астма, тем ниже контроль. По мнению докладчика, особую озабоченность специалистов вызывают пациенты с тяжелой БА. По данным национального исследования НИКА (2011 г.), таковых не более 10% всех пульмонологических больных, но именно данная группа пациентов требует наиболее сложных лечебных подходов³. В международном руководстве GINA (Global Initiative for Asthma, пересмотр 2018 г.) предусмотрен ступенчатый подход к лечению пациентов с БА. Терапия подразделяется на пять ступеней (этапов):

- 1-я ступень: короткодействующие бета-2-агонисты (КДБА) по требованию;

- 2-я ступень: плюс ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС);
- 3-я ступень: плюс длительно действующие бета-2-агонисты (ДДБА);
- 4-я ступень: плюс тиотропия бромид и/или другие препараты для базисной терапии;
- 5-я ступень: выбор лечения на основе фенотипов.

Терапия на основе фенотипа БА (5-я ступень) позволяет обеспечить персонализированный подход к ведению пациентов с астмой. По словам профессора С.Н. Авдеева, следует избегать путаницы в определении понятия фенотипа. «Сегодня мы говорим не просто о фенотипах в контексте заболеваний, а о клинических фенотипах», – уточнил он. Клинический фенотип – это по сути признак заболевания или комбинация признаков, описывающих клинические различия между группами пациентов, во многом определяю-

¹ GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018.

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.

³ Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА // Пульмонология. 2011. № 6. С. 87–93.



Сателлитный симпозиум компании «Санofi»

щие клинические исходы заболевания. Еще одним ключевым понятием является эндотип – подтип заболевания, характеризующийся уникальным или отличительным патогенетическим/молекулярным механизмом, определяющим ответ на лечение⁴. Таким образом, клинический фенотип и эндотип – два ключевых понятия, предопределяющие выбор терапии.

Согласно GINA-2018, наиболее распространенными фенотипами БА являются аллергическая, неаллергическая, астма с поздним дебютом, астма с фиксированной бронхиальной обструкцией, астма, ассоциированная с ожирением. Поскольку в настоящее время БА рассматривается как гетерогенное заболевание, она может быть разделена на два больших эндотипа: БА, обусловленная воспалением второго типа (Т2-астма),

и БА, не связанная с воспалением 2-го типа (не-Т2-астма)⁵⁻⁷.

БА, связанная с воспалением 2-го типа, ассоциируется с эозинофильным и/или аллергическим фенотипом. Бронхиальная астма, не связанная с воспалением 2-го типа, характеризуется поздним началом, и ее фенотипы ассоциируются с ожирением, курением, нейтрофильным воспалением⁵⁻⁷.

Сегодня в фокусе внимания пульмонологов прежде всего Т2-астма, характер воспаления при которой обусловлен повышенной экспрессией цитокинов 2-го типа (Т2-цитокинов). К цитокинам второго типа относятся интерлейкины (ИЛ) 4, 5, 13. Это ключевые цитокины, играющие главную роль в патогенезе воспаления 2-го типа, лежащего в основе развития Т2-астмы. У значительной доли пациентов (50–70%) отмечается эндо-

тип астмы с высоким уровнем экспрессии Т2-цитокинов ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5, характеризующийся иммунным ответом 2-го типа. При определении Т2-эндотипа астмы следует обращать внимание на эозинофилию крови, тканевую эозинофилию, повышение уровня иммуноглобулина (Ig) Е в сыворотке крови, уровень оксида азота, наличие сопутствующих заболеваний со стороны полости носа, атопического дерматита⁸⁻¹¹.

Больные БА с высоким уровнем экспрессии Т2-цитокинов отвечают на терапию глюкокортикостероидами (ГКС). Между тем при тяжелой форме Т2-астмы нередко приходится прибегать к так называемой биологической терапии. «Определяя эти понятия сегодня, мы все больше уходим в сторону персонализированной медицины», – констатировал профессор С.Н. Авдеев.

Гетерогенность бронхиальной астмы. Современные подходы к лечению тяжелой бронхиальной астмы

В соответствии с отечественными руководствами и рекомендациями GINA, тяжелая бронхиальная астма требует назначения терапии четвертой-пятой ступени. По словам профессора кафедры клинической аллергологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО),

д.м.н. Натальи Михайловны НЕНАШЕВОЙ, это предусматривает включение в алгоритм лечения высоких доз ингаляционных ГКС (ИГКС) и ДДБА или антилейкотриеновых препаратов/теофилина. Иногда пациентам назначают системные ГКС. Тем не менее, несмотря на применяемую терапию, пациенты с тяжелой БА не всегда достигают контроля¹².



Профессор, д.м.н.
Н.М. Ненашева

⁴ Agustí A., Bafadhel M., Beasley R. et al. Precision medicine in airway diseases: moving to clinical practice // Eur. Respir. J. 2017. Vol. 50. № 4. pii: 1701655.

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

⁶ Robinson D., Humbert M., Buhl R. et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications // Clin. Exp. Allergy. 2017. Vol. 47. № 2. P. 161–175.

⁷ Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many // Nat. Rev. Immunol. 2015. Vol. 15. № 1. P. 57–65.

⁸ Gauthier M., Ray A., Wenzel S.E. Evolving concepts of asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2015. Vol. 192. № 6. P. 660–668.

⁹ 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.

¹⁰ Dunican E.M., Fahy J.V. The role of type 2 inflammation in the pathogenesis of asthma exacerbations // Ann. Am. Thorac. Soc. 2015. Vol. 12. Suppl. 2. P. S144–149.

¹¹ 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.

¹² '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.



Тяжелая БА гетерогенна, и определение ее фенотипов необходимо для назначения целевой (таргетной) терапии. В американской исследовательской программе по изучению тяжелой БА (Severe Asthma Research Program – SARP) представлены пять кластеров, или пять фенотипов БА, но только три из них соответствуют тяжелой астме¹³:

- 1) тяжелая астма с поздним началом (характеризуется повышенным индексом массы тела и повышенным уровнем эозинофилов);
- 2) аллергическая БА (отличается ранним дебютом, вариабельностью течения с обострениями и повышенным уровнем эозинофилов);
- 3) астма с тяжелой фиксированной обструкцией (самый сложный фенотип, встречается у лиц пожилого возраста с выраженным снижением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), характеризуется нейтрофильным и эозинофильным воспалением).

Известно множество фенотипов астмы и как минимум два эндотипа. Эндотип – подтип заболевания, который определяется отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом. В настоящее время выделяют два эндотипа астмы – Т2 и не-Т2. Один эндотип может включать несколько фенотипов астмы, поскольку на формирование фенотипа, в частности, влияют окружающая среда и коморбидность.

Как уже отмечалось, аллергическая астма с ранним дебютом заболевания и эозинофильная астма с поздним началом – два больших фенотипа Т2-астмы. Поздняя эозинофильная астма нередко ас-

социируется с полипозным риносинуситом, непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов. В реальной клинической практике два указанных фенотипа сочетаются не менее чем в 30% случаев. Тогда можно говорить о смешанной БА. Таким образом, Т2-астму отличают эозинофильное воспаление, наличие аллергенспецифических IgE, бронхиальная гиперреактивность и ремоделирование. В формировании Т2-эндотипа участвуют Th2-клетки и тучные клетки, эпителиальные и врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2). Эти клетки вырабатывают цитокины, характерные для иммунного ответа 2-го типа, – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13¹⁴. Инициаторами воспалительного иммунного ответа 2-го типа являются клетки и медиаторы воспаления, относящиеся к механизмам врожденного и адаптивного иммунитета. Th2 и ILC2 не только передают сигнал воспаления эффекторным клеткам посредством секреции ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5, но и модулируют его.

Цитокины ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5 регулируют иммунный ответ 2-го типа, а функции ИЛ-4 и ИЛ-13 частично дублируют друг друга. ИЛ-4 способствует активации В-лимфоцитов и переключению синтеза на изотип IgE, направленной миграции эозинофилов и дифференцировке наивного Т-лимфоцита в Т-лимфоцит хелпер 2-го типа. ИЛ-13 участвует в активации В-лимфоцитов и переключении синтеза на изотип IgE, а также в ремоделировании дыхательных путей, гиперплазии бокаловидных клеток и гиперпродукции слизи, способствует сокращению и пролиферации глад-

комышечных клеток, направляет миграцию эозинофилов в ткани. ИЛ-5 активирует эозинофилы крови, способствует их дифференцировке и выживанию^{7, 15}.

ИЛ-4 и ИЛ-13 считаются центральными сигнальными молекулами в патогенезе воспаления 2-го типа. В ответ на эти сигнальные молекулы происходит активация эффекторных клеток, в частности клеток гладких мышц бронхов, клеток эпителия дыхательных путей, иммунных клеток. Взаимодействие ИЛ-4 и ИЛ-13 со специфическими рецепторами, а именно альфа-субъединицей рецептора ИЛ-4, приводит к активации этих клеток и экспрессии цитокинов 2-го типа, хемокинов, активации дополнительных воспалительных путей. Не случайно ИЛ-4 и ИЛ-13 служат основными мишенями при терапии БА, обусловленной иммунным ответом 2-го типа¹⁶. В России и за рубежом для биологической терапии БА зарегистрированы омализумаб (моноклональное анти-IgE-антитело), реслизумаб (моноклональное антитело к ИЛ-5), меполизумаб (моноклональное антитело к ИЛ-5). Ожидается регистрация бенрализумаба – моноклонального антитела к рецептору ИЛ-5. Однако данные биологические препараты не влияют на центральные сигнальные молекулы ИЛ-4 и ИЛ-13. В связи с этим особый интерес представляют молекулы, влияющие на ИЛ-4: антагонист альфа-субъединицы рецептора ИЛ-4 – дупилумаб. Как уже отмечалось, ИЛ-4 и ИЛ-13 связываются с общей субъединицей рецептора ИЛ-4Rα. Дупилумаб представляет собой человеческое рекомбинантное моноклональное антитело IgG4, которое связывается с ИЛ-4Rα и блокирует сигнальные пути как

¹³ Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol. 181. № 4. P. 315–323.

¹⁴ Muraro A., Lemanske R.F.Jr., Hellings P.W. et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 137. № 5. P. 1347–1358.

¹⁵ 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.

¹⁶ Fajt M.L., Wenzel S.E. Development of new therapies for severe asthma // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2017. Vol. 9. № 1. P. 3–14.



Сателлитный симпозиум компании «Санofi»

ИЛ-4, так и ИЛ-13. Поскольку у сигнальных путей ИЛ-4 и ИЛ-13 есть специфические и частично дублирующие друг друга функции, блокада с помощью дупилумаба уменьшает каскад воспаления, опосредованный Т2-клетками¹⁵.

Эффективность дупилумаба при тяжелой БА оценивали в ряде клинических исследований, в частности в международном исследовании фазы III Liberty Asthma QUEST. В нем участвовали и сотрудники кафедры клинической аллергологии РМАНПО. Всего в исследование Liberty Asthma QUEST было включено 1902 пациента с тяжелой БА. Основные критерии включения:

- ✓ использование ИГКС в средней или высокой дозе + один-два дополнительных препарата базисной терапии;
- ✓ пребронходилатационное значение (преБД) $ОФВ_1 \leq 80\%$ прогнозируемого значения для взрослых;
- ✓ $АСQ-5 \geq 1,5$;
- ✓ степень обратимости $ОФВ_1 \geq 12\%$;
- ✓ наличие более одного курса лечения системным ГКС или случая госпитализации/вызова скорой помощи по поводу обострения БА.

Пациенты включались в исследование на основании клинических критериев независимо от уровня каких-либо биомаркеров Т2-воспаления (эозинофилов, IgE и др.). Пациенты были разделены на группы: дупилумаб 200 мг, дупилумаб 300 мг, плацебо 200 мг и плацебо 300 мг (инъекции один раз в две недели). Исследование продолжалось 52 недели с последующим наблюдением до 64-й недели или переходом в открытое продолженное исследование^{17, 18}. Первичной конечной точкой служили годовая частота тяжелых обострений БА за 52 недели и абсолютное изменение преБД $ОФВ_1$ на 12-й не-

деле по сравнению с исходным значением. Вторичные основные конечные точки – годовая частота тяжелых обострений за 52 недели у пациентов с уровнем эозинофилов ≥ 150 и ≥ 300 кл/мкл, абсолютное изменение преБД $ОФВ_1$ на 12-й неделе у пациентов с уровнем эозинофилов ≥ 150 и ≥ 300 кл/мкл, изменение балльной оценки по АСQ-5 и общего балла по АQLQ на 24-й неделе по сравнению с исходным значением, приведенная к годовому показателю частота тяжелых обострений БА, ставших причиной госпитализации/вызова скорой помощи.

Результаты исследования показали статистически значимое преимущество дупилумаба в обеих дозах перед плацебо в снижении частоты тяжелых обострений у пациентов с неконтролируемой персистирующей БА (рис. 1).

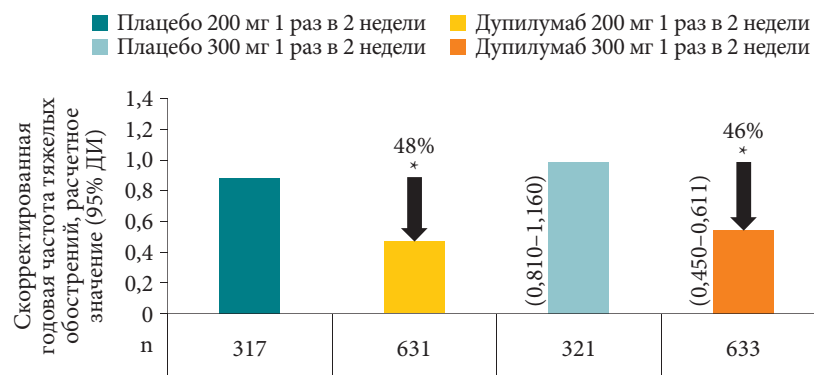
Дупилумаб в дозе 200 мг снижал частоту тяжелых обострений БА на 48%, а в дозе 300 мг – на 46% по сравнению с плацебо в группе пациентов, получивших не менее одной дозы препарата (популяция intention-to-treat (ИТТ), в которую включались пациенты независимо от уровня каких-либо биомаркеров Т2-воспаления).

Предварительно запланированный субанализ по оценке эффективности дупилумаба при различном уровне эозинофилии показал выраженное преимущество дупилумаба перед плацебо у пациентов с разным уровнем эозинофилов (рис. 2). У пациентов с исходным уровнем эозинофилов 300 кл/мкл дупилумаб в дозе 200 мг снижал частоту тяжелых обострений на 66%, а в дозе 300 мг – на 67% по сравнению с плацебо. У пациентов с исходным уровнем эозинофилов 150 кл/мкл и выше данный показатель составил 56 и 60% соответственно¹⁸.

Дупилумаб продемонстрировал преимущество перед плацебо и по динамике $ОФВ_1$ (рис. 3).

Эффект дупилумаба в улучшении функции дыхания был быстрым и стабильным на протяжении всего периода терапии (52 недели) в популяции ИТТ независимо от уровня биомаркеров Т2-воспаления.

Предварительно запланированный субанализ показал более выраженный эффект на фоне терапии дупилумабом по сравнению с плацебо у пациентов с исходным уровнем эозинофилов 300 кл/мкл: прирост преБД $ОФВ_1$ к 12-й неделе лечения составил 210 и 240 мл соответствен-



* $p < 0,001$.

Рис. 1. Фаза III (QUEST): статистически значимое снижение частоты тяжелых обострений у пациентов с неконтролируемой персистирующей БА на фоне применения дупилумаба

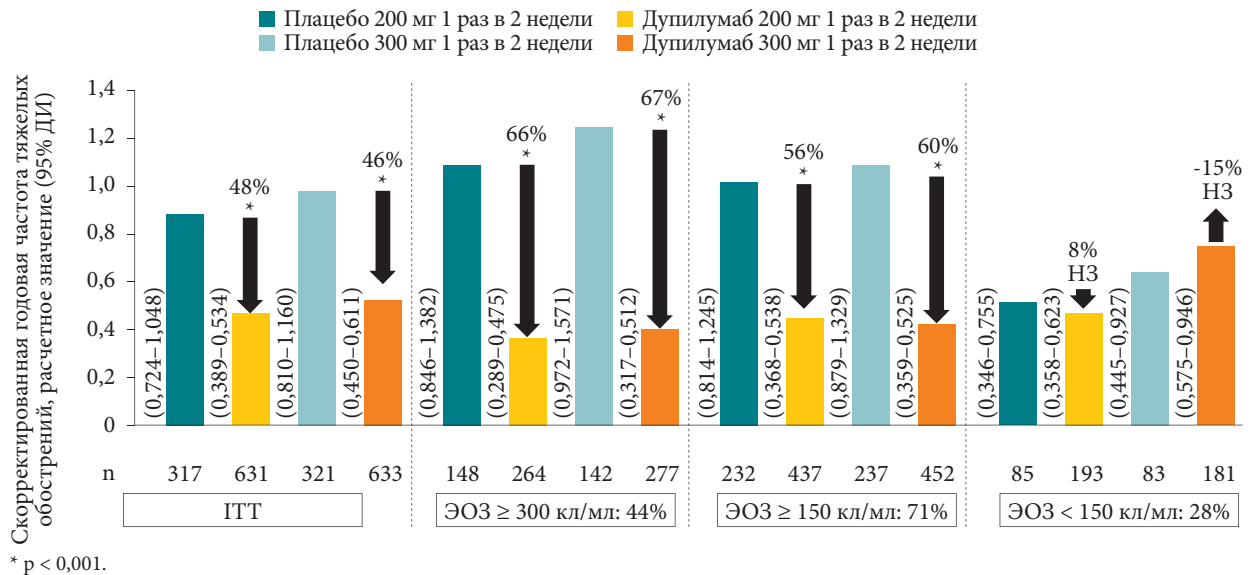
¹⁷ Busse W.W., Maspero J.F., Rabe K.F. et al. Liberty Asthma QUEST: phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma // Adv. Ther. 2018. [Epub ahead of print]

¹⁸ 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.

Пульмонология



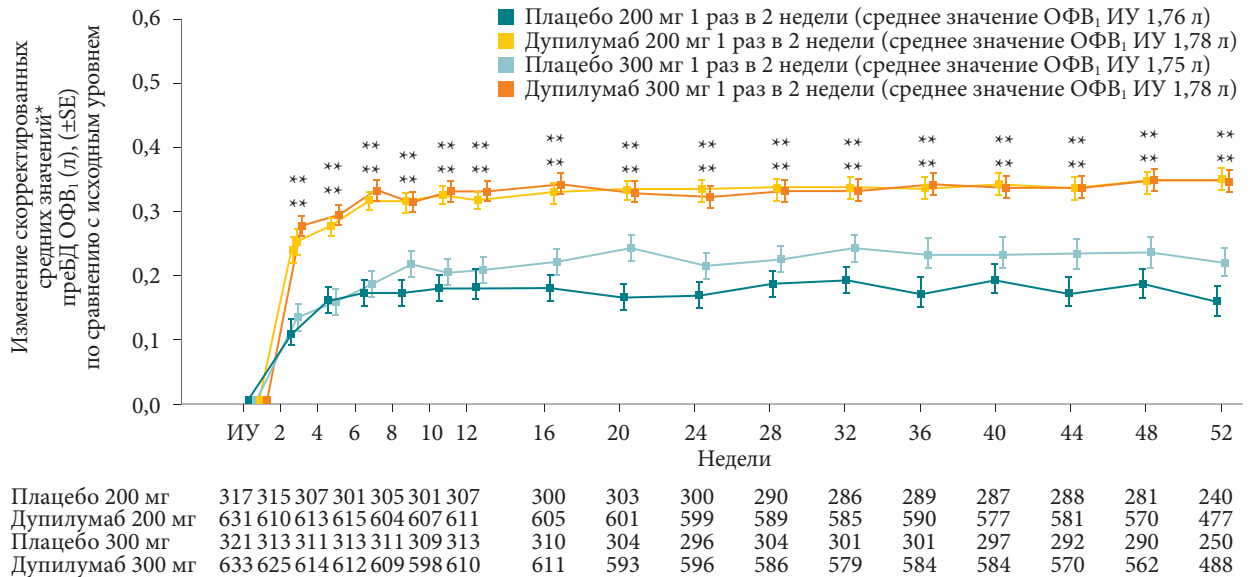
дульмаба



* p < 0,001.

Примечание. ЭОЗ – эозинофилы. НЗ – отсутствие статистически значимых различий.

Рис. 2. Фаза III (QUEST): статистически значимое снижение частоты тяжелых обострений при разном уровне эозинофилов на фоне применения дупилумаба



* LS mean (least-squares mean) – скорректированное среднее значение («среднее средних значений»).

** p < 0,001.

Примечание. ИУ – исходный уровень.

Рис. 3. Фаза III (QUEST): быстрое, через две недели, и стойкое улучшение преБД ОФВ₁ при использовании дупилумаба в течение 52 недель

но. У пациентов с исходным уровнем эозинофилов >150 мк/мкл аналогичные показатели по сравнению с группой плацебо достигли 170 и 150 мл соответственно. У пациентов с уровнем эозинофилов < 150 кл/мкл до-

стоверной разницы между группами активной терапии и плацебо не зарегистрировано. Дупилумаб статистически значительно улучшал контроль БА по опроснику ACQ-5 к 24-й неделе

у пациентов с неконтролируемой персистирующей БА. Дупилумаб продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность. Общая частота любых нежелательных явлений в группах



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

дупилумаба и плацебо была схожей: 81% – в группах дупилумаба, 83–84% – в группах плацебо. Дупилумаб в обеих дозировках чаще, чем плацебо, вызывал реакцию в месте введения – 17 против 8%. Как правило, реакция отмечалась при первом введении препарата с последующей регрессией и не требовала прекращения терапии. Резюмируя сказанное, профессор Н.М. Ненашева подчеркнула, что тяжелая БА фенотипически ге-

терогенна и в ее основе лежат по крайней мере два эндотипа – с доминированием Т2-воспаления и отсутствием значимого Т2-воспаления. В формировании Т2-воспаления участвуют разные цитокины, из которых наиболее значимы ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5. Дупилумаб – полностью человеческое моноклональное IgG4-антитело, уменьшающее каскад воспаления, опосредованный Т2-клетками. В исследовании фазы III Liberty Asthma

QUEST, включавшем подростков старше 12 лет и взрослых, дупилумаб улучшал исходы БА по всем ключевым доменам в общей популяции пациентов, способствуя статистически и клинически значимому снижению годовой частоты тяжелых обострений, улучшению функции легких, качества жизни и контроля БА. Кроме того, у пациентов с неконтролируемой персистирующей БА отмечалась хорошая переносимость дупилумаба.

Гормонозависимая бронхиальная астма. Новые опции для достижения стероид-спарринг-эффекта

Гормонозависимая БА – это астма тяжелого течения, контроль которой достигается на фоне поддерживающей терапии пероральными ГКС¹⁹. Заведующий кафедрой пульмонологии Северо-Западного государственного медицинского университета (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор Александр Викторович ЕМЕЛЬЯНОВ рассказал о ведении пациентов с гормонозависимой БА, а также об эффективности и безопасности анти-ИЛ-4/13 моноклонального антитела.

Число больных БА, принимающих системные ГКС, остается высоким. Так, в США системные ГКС получают 11–38% пациентов с тяжелой астмой, в Европе – 16–58%^{20, 21}. По данным отечественного исследования, из 119 пациентов с тяжелой астмой 13% имеют гормонозависимую астму и получают системные ГКС в качестве поддерживающего лечения²².

Как известно, длительный прием системных ГКС опасен развитием побочных эффектов, таких как ос-

теопороз и переломы, артериальная гипертензия, сахарный диабет, синдром Иценко – Кушинга, миопатия, инфекции, пептические язвы, расстройства сна, диспноэ, депрессия и апатия, катаракта и глаукома. Не случайно сегодня особый интерес специалистов вызывает дупилумаб как средство совершенствования лечения тяжелой астмы.

Профессор А.В. Емельянов представил результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования фазы III Liberty Asthma VENTURE, в котором приняли участие специалисты из 16 стран, в том числе сотрудники кафедры пульмонологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова²³. В исследование после так называемой фазы оптимизации пероральных ГКС были включены 210 больных гормонозависимой астмой. Пациенты были разделены на две группы – группу дупилумаба 300 мг один раз в две недели и группу плацебо 300 мг один раз в две недели.



Профессор, д.м.н.
А.В. Емельянов

Основные критерии включения:

- ✓ регулярное лечение системными пероральными ГКС 5–30 мг/сут последние шесть месяцев;
- ✓ использование ИГКС в высокой дозе + до двух препаратов базисной терапии;
- ✓ преБД ОФВ₁ ≤ 80% прогнозируемого значения для взрослых;
- ✓ степень обратимости ОФВ₁ ≥ 12%.

Пациенты включались в исследование независимо от уровня каких-либо биомаркеров Т2-воспаления. Первичной конечной точкой считалось процентное снижение дозы пероральных ГКС (от исходного уровня до 24-й недели) при одно-

¹⁹ Bel E.H. Severe asthma // *Breath*. 2006. Vol. 3. № 2. P. 129–139.

²⁰ 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.

²¹ 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.

²² 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. 26–31.

²³ 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.



дупилумаб

временном поддержании контроля астмы.

Ключевые вторичные конечные точки:

- ✓ процент пациентов, достигших снижения дозы пероральных ГКС на 50% по сравнению с исходным уровнем при одновременном поддержании контроля бронхиальной астмы;
- ✓ 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 преБД ОФВ₁ по сравнению с исходным значением;
- ✓ динамика оценки по опроснику АСQ-5 (от исходного уровня до 24-й недели).

В исследовании участвовали взрослые пациенты (средний возраст – 51 год) с тяжелой формой

стероид-зависимой астмы: средний возраст возникновения БА – 31 год, среднее значение преБД ОФВ₁ – 52%. Участники исследования в среднем имели двухлетний опыт применения пероральных ГКС, оптимизированная средняя суточная доза которых на исходном уровне составляла 10–12 мг.

Согласно полученным данным, дупилумаб статистически значимо снижал дозу пероральных ГКС по сравнению с плацебо к 24-й неделе лечения в общей популяции (рис. 4).

При использовании дупилумаба потребность в пероральных ГКС сокращалась на 70,1% (в группе плацебо – на 41,9%; среднее значение; медиана составила 100 и 50% соответственно)²³.

Дупилумаб статистически значимо влиял на достижение вторичных конечных точек по сравнению с плацебо. В группе дупилумаба 80% пациентов достигли снижения дозы пероральных ГКС на ≥ 50%, у 69% пациентов доза пероральных ГКС была уменьшена до 5 мг/сут, 48% пациентов более

не нуждались в этих препаратах. В группе плацебо аналогичные показатели составили 50, 33 и 25% соответственно (рис. 5)²³.

Существенное снижение потребности в пероральных ГКС в группе дупилумаба отмечалось при разном исходном уровне эозинофилов. Так, при исходном уровне ≥ 300 кл/мкл в группе дупилумаба подобное снижение составило 79,5%, в группе плацебо – 42,7%. При исходном уровне ≥ 150 кл/мкл данные показатели составили 75,9 и 46,5% соответственно, а при исходном уровне эозинофилов < 150 кл/мкл – 63,8 и 36,9% соответственно²³.

Через 24 недели в группе дупилумаба тяжелые обострения астмы наблюдались на 59% реже, чем в группе плацебо. Кроме того, в группе дупилумаба отмечалось статистически значимое улучшение функции легких²³.

Переносимость дупилумаба была хорошей. Общее количество любых нежелательных явлений в группе дупилумаба было сопоставимо с таковым в группе пла-

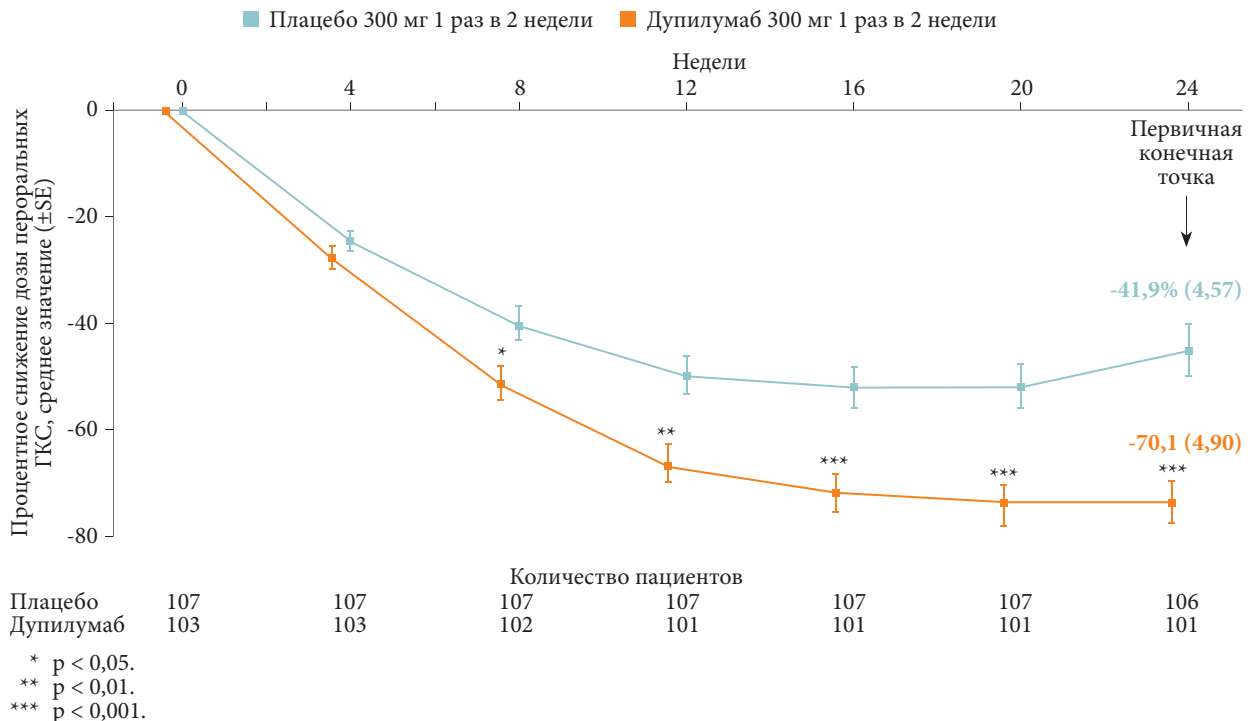


Рис. 4. Исследование стероид-сберегающего эффекта (VENTURE): статистически значимое снижение потребности в пероральных ГКС по сравнению с плацебо к 24-й неделе в общей популяции на фоне применения дупилумаба

- АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ АСТМА
- ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ АСТМА
- ГОРМОНОЗАВИСИМАЯ АСТМА
- СМЕШАННАЯ АСТМА

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

 у **48%**

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

УЛУЧШЕНИЕ ОФV₁

 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

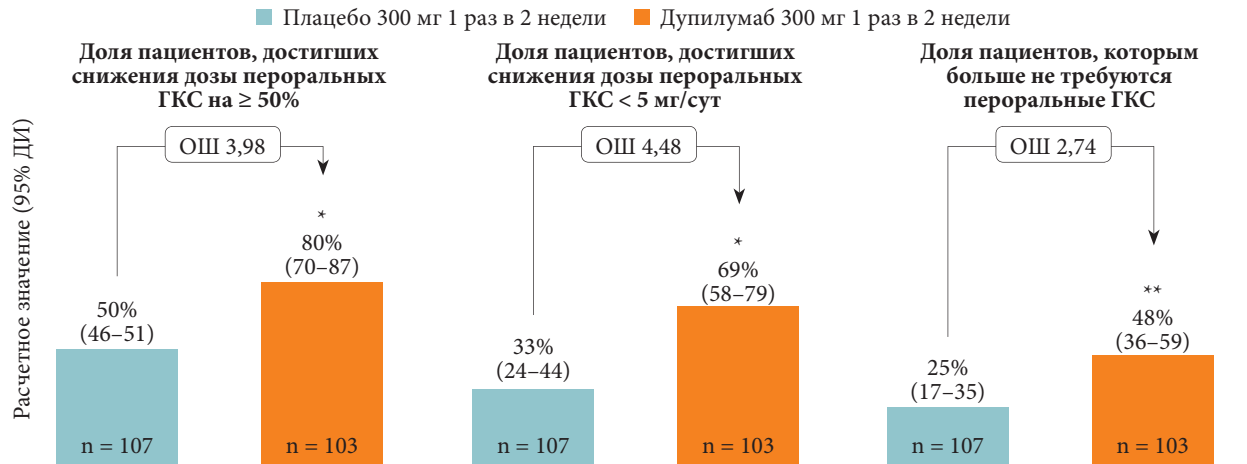
ЭОЗ – эозинофилы; кл/мкл – клеток в микролитре; к2н – каждые 2 недели; ПГКС – пероральные глюкокортикостероиды; ОФV₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду
 * Базисная терапия включала в себя применение средних или высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с бета-2 агонистами 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 дупилумабу 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.



* p < 0,001.

** p < 0,01.

Примечание. ОШ – отношение шансов.

Рис. 5. Исследование стероид-сберегающего (steroid-sparing) эффекта (VENTURE): статистически значимое влияние дупилумаба на вторичные конечные точки – снижение использования пероральных ГКС

цебо (62 против 64%). Наиболее частым нежелательным явлением у пациентов, получавших дупилумаб, было транзиторное повышение уровня эозинофилов периферической крови (14 против 1%), которое не имело клинического значения, и реакции в месте инъекции (9 против 4%).

Важный момент: в исследовании стероид-сберегающего эффекта Liberty Asthma VENTURE включали пациентов с тяжелой стероид-зависимой БА на основании клинических критериев, то есть без отбора по исходному уровню биомаркеров, характерных для воспаления 2-го типа. На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

- 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.

Завершая выступление, профессор А.В. Емельянов отметил, что гормонозависимая астма – тяжелое заболевание. При длительном использовании системных ГКС часто наблюдаются серьезные побочные

эффекты. Однако биологическая терапия, в частности с использованием дупилумаба, позволяет добиться снижения дозы или полной отмены системных ГКС без ухудшения течения БА у значительной части пациентов.

Заключение

Бронхиальная астма – гетерогенное заболевание, которое подразделяется на два эндотипа – Т2-астма и не-Т2-астма. У пациентов с тяжелой Т2-астмой, несмотря на применение базисной терапии, сохраняется активное Т2-воспаление. В связи с этим особый интерес представляет ингибирование эффектов ИЛ-4 и ИЛ-13, играющих центральную роль в развитии воспаления 2-го типа, с помощью дупилумаба. Дупилумаб продемонстрировал эффективность в лечении тяжелой астмы в многоцентровых клинических исследованиях фазы III Liberty Asthma QUEST и Liberty Asthma VENTURE. В исследовании QUEST в результате применения дупилумаба улучшались исходные БА по всем ключевым доменам в общей популяции пациентов, снижалась годовая частота тяжелых обострений на 46–48% у па-

циентов с неконтролируемой персистирующей БА по сравнению с плацебо, статистически и клинически значимо улучшалась функция легких как у больных с уровнем эозинофилов от 150 кл/мкл, так и особенно выражено у больных с исходно высоким уровнем эозинофилов, а также улучшался контроль БА и повышалось качество жизни.

Результаты исследования VENTURE, посвященного оценке эффективности дупилумаба у больных гормонозависимой тяжелой астмой, показали, что дупилумаб статистически значимо (на 70%) снижает потребность в пероральных ГКС по сравнению с плацебо к 24-й неделе в общей популяции, уменьшает количество тяжелых обострений БА на 59% и улучшает функцию легких. Препарат характеризуется благоприятным профилем безопасности. ☺