

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Рецензия д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Собко Елены Альбертовны на реферат ординатора второго года обучения по специальности «Терапия» Галанина Владислава Васильевича по теме: «Биологическая терапия в лечении тяжелой бронхиальной астмы на примере Дупилиумаба»

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление недочетов и рекомендаций по оценке.

Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный/отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	+
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

Дата:

17.02.2021

Подпись рецензента:

Собко

Подпись ординатора:

Галанин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Реферат на тему:
Биологическая терапия в лечении тяжелой бронхиальной астмы на примере Дупилиумаба

Выполнил: Ординатор 2 года
Кафедры госпитальной терапии и
иммунологии с курсом ПО
Галанин Владислав Васильевич

Красноярск, 2021г.

Содержание:

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
1. Определение.....	5
2. Эпидемиология.....	6
3. Фенотипы ТБА.....	7
4. Алгоритм выявления пациентов с ТБА	9
5. Цели терапии ТБА.....	10
6. Терапия тяжелой БА биологическими препаратами	11
7. Выбор иммунобиологического препарата для лечения тяжелой БА	13
8. Дупилумаб	14
Заключение.....	18
Литература.....	19

Список сокращений

БА – бронхиальная астма

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ДДБА – длительно действующие В2-агонисты

АЛП - антилейкотриеновые препараты

ГКС - глюкокортикостероиды

ТБА – тяжелая бронхиальная астма

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Введение

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [1]. БА является широко распространенным заболеванием, которым в мире страдает до 360 млн пациентов [1]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность БА среди взрослого населения России составляет 6,9%, а среди детей и подростков – около 10% [2]. Стратегия терапии БА заключается в достижении контроля симптомов заболевания, предотвращении обострений и осложнений лекарственной терапии. С этой целью разработан и внедрен в клиническую практику ступенчатый подход к терапии БА [1]. Однако в общей популяции больных БА в РФ неконтролируемое течение наблюдается у 23% больных легкой формой заболевания, у 41% больных – астмой средней степени тяжести, а у пациентов с БА тяжелого течения – в 65% [3]. Группа больных с неконтролируемым течением БА неоднородна. Зарубежные и отечественные авторы предлагают выделить из группы пациентов с неконтролируемой БА «трудно контролируемую» или «трудную в лечении» БА, к которой относят пациентов с такими факторами риска, как некомпенсированная коморбидная патология, курение, низкая комплаентность, ошибки в использовании систем доставки препаратов, отсутствие элиминации аллергенов у больных аллергической БА [4, 5]. В большинстве случаев эти проблемы можно выявить и устранить, повысив уровень контроля БА. В отличие от «трудной в лечении», тяжелая БА резистентна к стандартной терапии даже при использовании максимально высоких доз рекомендованных препаратов (рефрактерная астма, стероид-резистентная астма) [4]. К пациентам, страдающим «собственно тяжелой БА» относят лиц, нуждающихся в лечении в соответствии 4–5-й ступеням терапии по рекомендации GINA [1]:

- 1) высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) совместно с длительно действующим β 2-адреноагонистом (ДДБА) или антилейкотриеновые препараты (АЛП) с теофилином в предыдущий год;
- 2) или применение системных глюкокортикостероидов (ГКС) $\geq 50\%$ от предыдущего года для достижения и сохранения контроля, или если БА остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию;
- 3) контролируемая тяжелая БА будет ухудшаться при уменьшении высоких доз ИГКС или системных ГКС (или биологических препаратов).

По данным Nekking et al., истинно рефрактерная к терапии высокими дозами ИГКС БА наблюдается лишь у 3,6% больных [6].

1 Определение

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению БА (2019)1, а также GINA-2019 и карманному руководству GINA по диагностике и лечению трудной для лечения и тяжелой БА, трудная для лечения БА– это астма, которая не контролируется, несмотря на лечение на ступени 4 или 5 по GINA (например, ИГКС в средней или высокой дозе со вторым контроллером (ДДБА или АЛТР); поддерживающая терапия ОКС), или для которой требуется такое лечение для поддержания хорошего контроля симптомов и уменьшения риска обострений [1, 5]. Во многих случаях БА может быть трудной для лечения из-за модифицируемых факторов, таких как неправильная техника ингаляции, плохая приверженность лечению, курение или сопутствующие заболевания, или из-за неправильного диагноза; тяжелая астма является подгруппой трудно поддающейся лечению астмы и означает ту астму, которая остается неконтролируемой, несмотря на приверженность максимально оптимизированной терапии и лечению сопутствующих заболеваний, или ухудшается, когда высокие дозы ГКС или ОКС уменьшаются. Таким образом, в настоящее время тяжелая астма является ретроспективным диагнозом. Ее иногда называют «тяжелой рефрактерной астмой», поскольку она характеризуется относительной устойчивостью к высоким дозам ИГКС. Однако с появлением биологической терапии слово «рефрактерная» больше не подходит для характеристики заболевания [4].

2 Эпидемиология

По меньшей мере 360 млн. пациентов во всем мире страдают БА [3]. В Российской Федерации, по данным недавно проведенного эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков – примерно 10% [7].

Результаты отечественных исследований, проведенных ранее, показывают довольно высокую частоту ТБА среди пациентов в нашей стране: 5–20% случаев у взрослых; до 30% у подростков и около 10% у детей [6–9]. Однако, скорее всего, существенная часть этих пациентов имели трудную для лечения БА, т. к., по данным международных исследований, 3–10% пациентов соответствуют критериям тяжелой БА [1–3, 5, 10]. В настоящее время в РФ по инициативе Российского респираторного общества проводится исследование по регистру пациентов с ТБА, которое позволит оценить распространенность ТБА, выявить основные фенотипы заболевания, а также особенности проводимого лечения и уровень контроля у пациентов, что, в свою очередь, будет способствовать оптимизации лечения ТБА, в том числе с помощью ГИБП. У большинства больных БА имеет место хороший ответ на традиционную терапию с достижением контроля заболевания. Однако существенная часть больных с трудными для терапии фенотипами БА, к которым относятся атопическая ТБА, БА при ожирении, БА курильщика, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной бронхиальной обструкцией, могут быть рефрактерны к традиционной терапии. К этой категории относятся примерно 5–10% больных БА, но на их лечение тратится более половины средств, требующихся для лечения всех больных БА [8].

Именно у этих больных отмечается высокая частота обострений и обращений за неотложной медицинской помощью [7, 8]. В приемных отделениях и отделениях неотложной помощи стационаров развитых стран на долю больных с обострением БА приходится до 12% всех обращений, причем 20–30% больных нуждаются в госпитализации в специализированные отделения и примерно 4% больных – в госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии.

Приблизительно 5% всех больных с обострением БА требуется проведение интубации трахеи и искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в случае проведения ИВЛ летальность достигает 7%.

3 Фенотипы ТБА

Для ТБА характерны те же фенотипы, что и для БА в целом.

Аллергическая ТБА: наиболее легко распознаваемый фенотип, который обычно начинается в детстве, связан с наличием других аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия) у пациента или его родственников. Для этого фенотипа характерно эозинофильное воспаление дыхательных путей. Пациенты с фенотипом аллергической БА обычно хорошо отвечают на терапию ИГКС.

Неаллергическая ТБА: чаще встречается и дебютирует у взрослых, не связана с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у больных с этим фенотипом может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным. В зависимости от характера воспаления пациенты с неаллергической БА могут не отвечать на терапию ИГКС.

Аспириновая ТБА: ее выделяют в отдельный фенотип, подчеркивая наличие у таких пациентов гиперчувствительности к аспирину и некоторым другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), а также существенные отличия в ее патогенезе от других фенотипов БА. В основе этого фенотипа чаще всего лежит интенсивное эозинофильное воспаление, требующее для достижения контроля использования высоких доз противовоспалительных средств (ИГКС и зачастую системных ГКС). Нередко у больных аспириновой БА имеется хронический ринит с полипозом или полипозный риносинусит, которые утяжеляют течение БА и требуют назначения высоких доз интраназальных ГКС и частого применения системных ГКС. Тяжелая БА с поздним дебютом: у некоторых пациентов, особенно у женщин, БА развивается впервые уже во взрослом возрасте (старше 40 лет). У таких больных чаще нет аллергии, и им, как правило, требуются более высокие дозы ИГКС, или они рефрактерны к терапии ИГКС.

Тяжелая БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей: у некоторых пациентов с длительным анамнезом БА развивается фиксированная обструкция дыхательных путей, которая, по-видимому, формируется вследствие ремоделирования бронхиальной стенки. Фиксированная бронхиальная обструкция характеризуется соотношением $ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7$ после адекватной бронходилатации (сальбутамол 400 мкг) при отсутствии или исключении диагноза хронической обструктивной болезни легких у данного пациента.

Тяжелая БА у больных с ожирением: у пациентов с ожирением и БА часто имеют место выраженные респираторные симптомы, не связанные с эозинофильным воспалением.

Определение фенотипических особенностей заболевания является требованием времени, так как персонализированная медицина на основании отбора пациентов (выделение субпопуляций/кластеров/фенотипов БА) может предложить набор диагностических тестов и

при подтверждении предполагаемого фенотипа – таргетную терапию и направленные методы профилактики. Следует отметить, что одному больному могут быть присущи черты двух и более фенотипов БА, кроме того, эта характеристика не является постоянной, и один фенотип может со временем приобретать черты другого фенотипа или полностью трансформироваться в другой фенотип [9].

4 Алгоритм выявления пациентов с ТБА

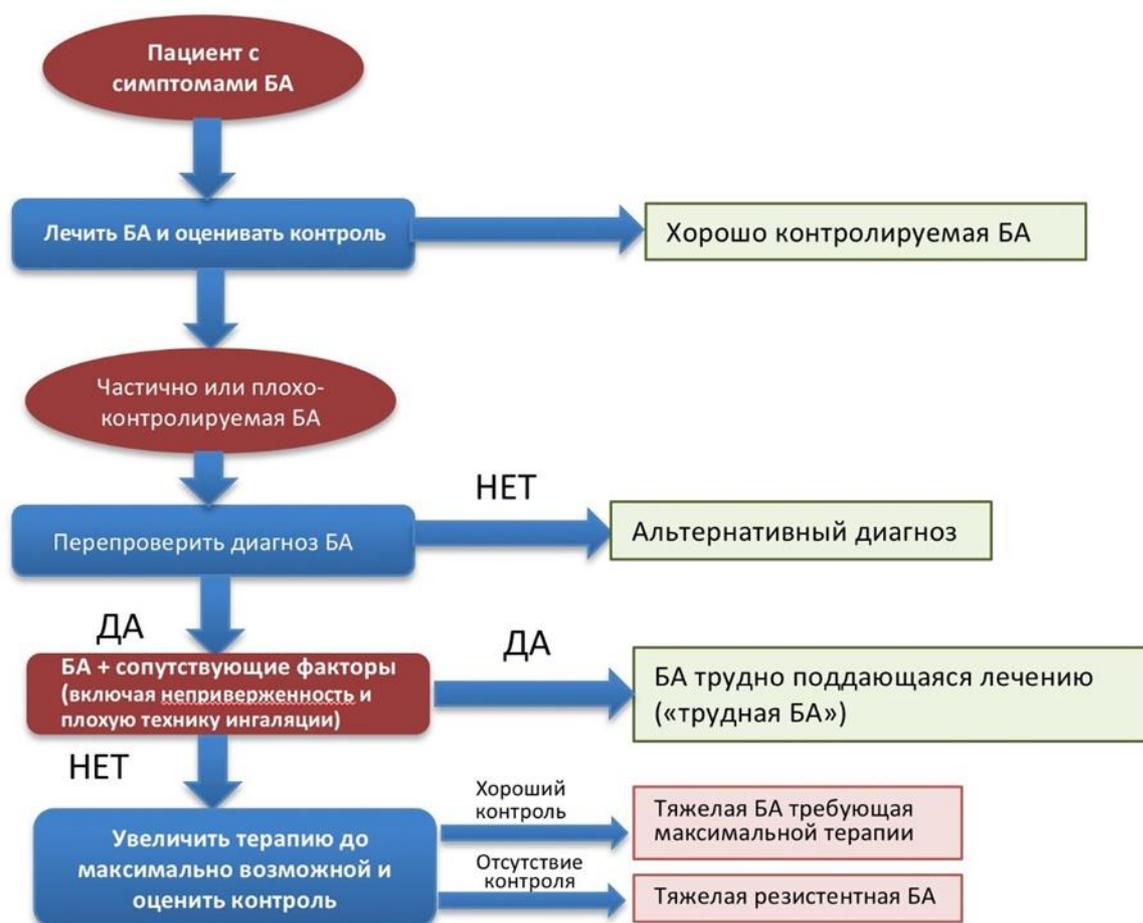


Рис.1 Алгоритм определения пациентов с трудной для контроля и ТБА

Пациентов с тяжелой БА следует направлять к специалистам, обладающим опытом лечения данного заболевания для обследования и назначения терапии. Дополнительные обследования, которые следует назначать пациентам с подозрением на ТБА, дополнительные препараты или стратегии, которые могут быть использованы в их лечении, представлены ниже (рис.1). при этом необходимо исключить наиболее часто встречающиеся проблемы прежде, чем будет рассмотрен диагноз «Тяжелая бронхиальная астма»:

- ✓ плохая техника ингаляции (до 80% больных),
- ✓ низкая приверженность лечению (до 50% больных),
- ✓ ошибочный диагноз БА,
- ✓ наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на течение БА,
- ✓ продолжающийся контакт с триггером.

6 Терапия тяжелой БА биологическими препаратами

Тяжелая БА по патогенезу не является однородной.

На основании анализа биомаркеров воспаления в индуцированной мокроте выделяют четыре биологических фенотипа тяжелой БА:

- 1) эозинофильный (эозинофилы мокроты $\geq 3\%$; преимущественно при T2-эндотипе как атопической, так и неаллергической БА);
- 2) нейтрофильный (нейтрофилы мокроты $> 61\%$ и $\geq 76\%$; при не-T2-эндотипе);
- 3) смешанный (эозинофилы мокроты $\geq 3\%$ и нейтрофилы мокроты $> 61\%$ и $\geq 76\%$);
- 4) малогранулоцитарный (с нормальным содержанием эозинофилов и нейтрофилов, присутствуют только резидентные клетки) [10, 11, 12].

По последним данным, у 77% больных тяжелой БА встречается фенотип атопической БА, ассоциированный с эозинофильным воспалением дыхательных путей [5]. Биологическая терапия, направленная на конкретные звенья патогенеза БА, в настоящее время активно изучается и внедряется в клиническую практику лечения тяжелой БА. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы биологические препараты, представляющие собой гуманизированные моноклональные антитела омализумаб, меполизумаб и реслизумаб, одобренные для лечения тяжелой БА.

Омализумаб – это гуманизированные моноклональные антитела к $C\epsilon 3$ -связанному домену человеческих IgE. Этот препарат наиболее хорошо изучен и используется более 10 лет. У более чем 70% больных тяжелой БА терапия омализумабом привела к значительному улучшению контроля [13].

Меполизумаб представляет собой полностью гуманизированное нейтрализующее IgG1 антитело к ИЛ-5, которое препятствует связыванию цитокина с α -субъединицей ИЛ-5R и блокирует эффект ИЛ-5, тем самым нейтрализует эозинофильное воспаление и нормализует количество эозинофилов в крови и мокроте. В проведенных многоцентровых исследованиях MENSA [14] и COSMOS [15] показано, что терапия меполизумабом позволяет добиться увеличения ОФВ1 на 98–100 мл, уменьшения числа обострений на 47–53%, улучшения показателей опросников SGRQ и ACQ-5. При этом профиль безопасности при применении меполизумаба не отличался от плацебо. В исследовании SIRIUS [16] показано снижение дозы системных ГКС на 50% при уменьшении числа обострений и улучшении контроля астмы в результате терапии меполизумабом у больных с тяжелой БА по сравнению с плацебо.

Реслизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело IgG4k, высокоаффинное к ИЛ-5, препятствующее активации эозинофилов ИЛ-5. В клинических исследованиях

показано, что в результате терапии реслизумабом достигнуто увеличение ОФВ1 на 120 и 153 мл, уменьшение количества обострений на 31–34%, сокращение баллов ACQ-7 на 76–77%, при этом количество побочных явлений соответствовало плацебо [17, 18].

Бенрализумаб – это моноклональное антитело против рецептора ИЛ-5, которое в Российской Федерации не зарегистрировано. В исследованиях SIROCCO и CALIMA [19, 20] показан прирост ОФВ1 на 106–159 мл, уменьшение частоты обострений на 37–40% и 28–36% соответственно, при этом нежелательные явления существенно не отличались от плацебо при лечении больных тяжелой БА бенрализумабом.

Дупилумаб – антиинтерлейкин-4-рецепторное α -моноклональное антитело, ингибирует передачу сигналов интерлейкина 4 и интерлейкина 13 имеет иные точки приложения и, вероятно, найдет свое место в терапии определенного фенотипа тяжелой БА [21].

Лебрикизумаб – моноклональное антитело против интерлейкина 13 [22] и тралокинумаб – человеческое интерлейкин 13 (нейтрализующее моноклональное антитело) [23] также показали эффективность в терапии тяжелой БА. Таким образом, появилась возможность эффективной терапии тяжелой БА в реальной клинической практике с использованием новых препаратов на основе моноклональных антител. В то же время возникла проблема выбора пациента, которому показана такая терапия.

7 Выбор иммунобиологического препарата для лечения тяжелой БА

Совет экспертов Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) и Российского респираторного общества (РРО) в 2016 г. разработал алгоритм терапии тяжелой БА с использованием препаратов, созданных на основе моноклональных антител, основанный на оценке клинических данных и биомаркеров иммунного воспаления, доступных для определения в реальной клинической практике [5].

Необходимость в назначении такой терапии возникает у пациентов, получающих лечение по поводу тяжелой БА на протяжении 6 и более месяцев в объеме, соответствующем 4–5-й ступени терапии по рекомендациям по GINA [1], при отсутствии достижения контроля или в случае утраты контроля над БА при уменьшении высоких доз ИГКС или отмене системных ГКС.

Алгоритм ведения больного тяжелой БА определяет последовательное выполнение следующих шагов:

1. Подтверждение диагноза БА, исключение ошибок со стороны пациента в технике проведения ингаляций и низкой комплаентности, коррекция терапии сопутствующих заболеваний, исключение курения. Необходимо уточнить спектр сенсибилизации и контакта с аллергенами, определить уровень общего IgE и провести цитологическое исследование мокроты.
2. Следующий шаг предполагает представление больного на мультидисциплинарную комиссию с целью уточнения диагноза, оценки влияния факторов риска и объема лечения, при необходимости коррекции лечения и повторного представления на комиссию через 3–6 мес.
3. Биофенотипирование астмы, выбор и назначение иммунобиологического препарата терапии на основании определения уровня эозинофилов периферической крови и общего IgE, при возможности следует определить уровень эозинофилов в индуцированной мокроте и NO выдыхаемого воздуха. В перспективе рассматривается возможность определения уровня периостина и дипептидилпептидазы 4.
4. Оценка мультидисциплинарной комиссией эффективности биологической терапии на основании клинических критериев и динамики биологических маркеров воспаления через 16 нед лечения. В случае наличия эффекта от лечения и отсутствия нежелательных явлений повторное рассмотрение вопроса о продолжении биологической терапии проводится через 12 мес от начала лечения [5].

8 Дупилумаб

Препарат дупилумаб представляет собой рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело (МАТ), нацеленное на α -субъединицу рецептора ИЛ-4, блокирующее тем самым пути ИЛ-4 и ИЛ-13, ключевых цитокинов Т2-воспаления. В настоящее время дупилумаб (Дупиксент®) одобрен в нашей стране, странах Евросоюза и США для дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов в возрасте 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонально зависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды, а также для лечения среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению, при этом дупилумаб может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами.

Связываясь с $IL-4R\alpha$ -субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13, дупилумаб блокирует сигнальные пути как ИЛ-4, так и ИЛ-13, тормозя активацию JAK/STAT и тем самым приводя к уменьшению каскада воспаления, опосредованного Т2-клетками. Блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумабом у пациентов снижает концентрации многих медиаторов Т2-воспаления, включая иммуно глобулин Е, периостин и множественные провоспалительные цитокины и хемокины (например, эотаксин, тимус-ассоциированный регуляторный хемокин (ТАRC)), а также уровень фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) – маркер эозинофильного воспаления в легких. Было показано, что блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумабом в гуманизированных моделях животных предотвращает последующие действия этих цитокинов и хемокинов, в том числе гиперплазию бокаловидных клеток, гиперреактивность гладкомышечных клеток дыхательных путей, эозинофильное воспаление в легких, другие воспалительные процессы в легких, а также предотвращает нарушение функции легких; при этом снижение выраженности эозинофильного воспаления в легких происходит независимо от нормального или повышенного уровня эозинофилов в крови.

Было проведено три рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследования в параллельных группах (DRI12544, QUEST и VENTURE) продолжительностью от 24 до 52 недель с участием 2 888 пациентов (в возрасте 12 лет и старше). Во все три исследования пациенты были включены независимо

от минимального исходного уровня эозинофилов или другого биомаркера Т2-воспаления (например, уровня FeNO или иммуноглобулина E).

Базовое исследование эффективности дупилумаба 3-й фазы QUEST [24, 25] было 52-недельным, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым, включало пациентов в возрасте ≥ 12 лет со среднетяжелой и тяжелой БА, неконтролируемой ИГКС в средней или высокой дозе (флутиказона пропионат ≥ 500 мкг/сут или его эквивалент) в сочетании с одним или двумя дополнительными препаратами поддерживающей терапии (ДДБА или антагонистом рецепторов лейкотриена). Кроме того, все пациенты имели одно или больше обострений БА, потребовавших применения системных ГКС или госпитализации/вызова скорой помощи в предыдущем году.

Дупилумаб назначался в качестве дополнительной терапии в дозе 200 или 300 мг п/к 1 раз в две недели. Комбинированными первичными конечными точками исследования QUEST были годовая частота тяжелых обострений и абсолютное изменение ОФВ1 через 12 недель по сравнению с исходным значением. Вторичными конечными точками исследования были эти же параметры у пациентов с числом эозинофилов ≥ 150 и ≥ 300 кл/мкл. В результате терапии дупилумабом было достигнуто выраженное снижение частоты тяжелых обострений БА по сравнению с плацебо: на 48% у пациентов, получавших дозу 200 мг, и на 46% у получавших 300 мг (рис. 6). Анализ в зависимости от выраженности эозинофилии крови пациентов показал, что наибольшее снижение годовой частоты тяжелых обострений наблюдалось в подгруппе пациентов с исходным числом эозинофилов ≥ 300 кл/мкл (66–67%-ное снижение по сравнению с соответствующим плацебо), а у пациентов с исходным числом эозинофилов >150 и <300 кл/мкл снижение годовой частоты тяжелых обострений также было статистически значимо выше в группах активной терапии (36–44%-ное снижение по сравнению с соответствующим плацебо) [24]. Дупилумаб вызывал быстрое улучшение функции легких, оцениваемой по предбронходилатационному ОФВ1, различие между дупилумабом и соответствующим плацебо при первой оценке уже на 2-й неделе было статистически значимым ($p < 0,001$) для обеих доз препарата. Улучшение функции легких было стойким, статистически значимые различия между дупилумабом и плацебо определялись при всех оценках эффективности на протяжении 52-недельного периода лечения. Наиболее выраженное улучшение ОФВ1 наблюдалось в подгруппе пациентов с исходным числом эозинофилов ≥ 300 кл/мкл (изменение по сравнению с плацебо составило 0,21 и 0,24 л для дупилумаба 200 мг 1 р/2 нед и 300 мг 1 р/2 нед соответственно; изменение по сравнению с исходным

уровнем составило 0,43 и 0,47 л соответственно), а у пациентов с исходным числом эозинофилов >150 и <300 кл/мкл изменение составило 0,28 и 0,25 л для доз 200 и 300 мг соответственно по сравнению с исходным значением [27]. У пациентов, получавших дупилумаб, отмечено улучшение контроля БА по АСQ-5. Дупилумаб продемонстрировал хорошую переносимость, частота нежелательных явлений была сходной в группах плацебо и дупилумаба. Реакции в месте инъекции (преимущественно гиперемия, иногда с зудом) возникали чаще в группах дупилумаба, чем в группах плацебо (15 и 5% [200 мг 1 р/2 нед]; 18 и 10% [300 мг 1 р/2 нед]), что согласовывалось с данными клинических исследований 2-й фазы дупилумаба при БА. Исходя из собственного опыта, эти реакции возникают у пациентов чаще в начале терапии, являются умеренно выраженными и, как правило, проходят самостоятельно через короткий интервал времени оценивалось влияние препарата дупилумаб на снижение применения поддерживающих пероральных глюкокортикостероидов. Так же как и в исследовании QUEST, пациенты включались независимо от уровня эозинофилов или других биомаркеров Т2-воспаления (например, FeNO или IgE). Исходная средняя доза пероральных кортикостероидов составляла 11,75 мг в группе плацебо и 10,75 мг в группе, получавшей дупилумаб. По сравнению с плацебо, у пациентов, получавших дупилумаб, отмечалось большее снижение ежедневной дозы пероральных глюкокортикостероидов при сохранении контроля над астмой. Среднее общее снижение ежедневной дозы пероральных глюкокортикостероидов при сохранении контроля над астмой составляло 70,1% по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших дупилумаб, и 41,9% в группе плацебо. Полной отмены удалось достичь у 48% больных, снижение дозы на 50% – у 80% больных, а снижение дозы до <5 мг/сут – у 69%. Несмотря на снижение или полную отмену пероральных глюкокортикостероидов, частота тяжелых обострений в группе дупилумаба снизилась на 59%, а прирост ОФВ1 составил 0,22 л по сравнению с группой плацебо [26].

Таким образом, в исследованиях 3-й фазы Liberty Asthma QUEST и VENTURE дупилумаб значительно снижал годовую частоту тяжелых обострений БА, значительно улучшал функцию легких, приводил к улучшению качества жизни и контролю над астмой, выраженному снижению дозы пероральных ГКС при одновременном уменьшении частоты обострений и улучшении функции легких. При этом дупилумаб хорошо переносился у взрослых пациентов с неконтролируемой персистирующей и гормонозависимой бронхиальной астмой. Анализ результатов клинических исследований показал, что наиболее выраженное улучшение функции легких и снижение частоты

обострений в результате лечения дупилумабом наблюдается у пациентов с высоким профилем двух биомаркеров 2-го типа (исходный уровень эозинофилов в крови ≥ 150 /мкл и исходный уровень FeNO ≥ 25 ppb), а при стероидозависимой БА уровень эозинофилов в крови не влиял на эффективность дупилумаба.

Способ применения и дозы дупилумаба при БА. Препарат выпускается в предварительно заполненном шприце, содержащем 200 или 300 мг дупилумаба. Рекомендуемая доза препарата дупилумаб у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная (нагрузочная) 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; начальная (нагрузочная) доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг каждые 2 недели для пациентов с гормонозависимой БА или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата дупилумаб. Препарат может вводиться самим пациентом (предварительно обученным медицинским персоналом) подкожно с помощью заранее заполненного одноразового шприца в область бедра или живота. Если инъекцию проводит другой человек, препарат также можно вводить в верхнюю часть плеча.

В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата.

Дупилумаб, как и другие биологические препараты для терапии БА, применяется длительно, постоянно. Оптимальная длительность применения неизвестна и требует наблюдения за пациентами в реальной клинической практике.

9 Заключение

Появление биологических препаратов, направленных на основные цитокины или IgE, участвующие в формировании Т2-воспаления при БА, открыло новые возможности достижения контроля у пациентов с тяжелой эозинофильной БА. Более половины пациентов с ТБА имеют эозинофильное Т2-воспаление в основе их заболевания, именно для этих пациентов в настоящее время появилась альтернатива системным ГКС. Правильный выбор пациентов для биологических препаратов основывается не только на анамнестических, клинических и функциональных критериях, но и на обязательном определении биомаркеров: эозинофилии крови, FeNO, IgE.

В настоящее время для пациентов с ТБА, которые соответствуют критериям Т2-астмы и не достигают контроля с помощью традиционной фармакотерапии, прежде всего высоких доз ИГКС, ДДБА и длительно действующего антихолинергического препарата, следует рассмотреть назначение биологического препарата как следующий этап лечения, до назначения оральных ГКС. Одним из одобренных к применению биологических препаратов у пациентов с астмой является дупилумаб, представляющий рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело, направленное на α -субъединицу рецептора ИЛ-4, и блокирующий, таким образом, сигнальные пути как ИЛ-4, так и ИЛ-13 – ключевых цитокинов данного типа воспаления. Приводя к уменьшению каскада воспаления в нижних дыхательных путях пациентов с ТБА, дупилумаб приводит к значимому сокращению обострений БА, улучшению функции легких, улучшению контроля и уменьшению дозы оральных ГКС у гормонозависимых пациентов. При этом дупилумаб хорошо переносится взрослыми пациентами с неконтролируемой персистирующей и гормонозависимой БА.

Таким образом, для пациента с аллергической или эозинофильной ТБА, не контролируемой высокими дозами ИГКС/ДДБА, с анамнезом тяжелых обострений в предшествующий год, с эозинофилией крови > 150 кл/мкл или FeNO > 25 ppb или получающего оральные ГКС (независимо от числа эозинофилов в периферической крови) следует рассмотреть назначение терапии дупилумабом. Дополнительным критерием в пользу назначения дупилумаба является наличие атопического дерматита, так как препарат проявил высокую эффективность и одобрен при этом заболевании.

Литература

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2017. – Access mode: www.ginasthma.com.
2. Бронхиальная астма. Пересмотр 2018 / МОО «Российское респираторное общество», Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. – URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/asthmaru.pdf>
3. Архипов, В.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА / В.В. Архипов, Е.В. Григорьева, Е.В. Гавришина // Пульмонология. – 2011. – No 6. – С.87–93.
4. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health
5. Алгоритм фенотипирования и выбор таргетной терапии тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей / Н.И. Ильина [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2017. – Т. 14, No 3. – С.5–18.
6. The prevalence of severe refractory asthma / P.P. Hekking [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 135. – P.896–902.
7. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov N, Galkin DV, Manakov LG, Antonini P, Murphy M, Solodovnikov AG, Bousquet J, Pereira MH, Demko IV. Chronic respiratory diseases and riskfactors in 12 regions of the Russian Federation. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2014Sep;9:963-74.
8. Чучалин А.Г., Абелевич М.М., Архипов В.В., Астафьева Н.Г., Ашерова И.К., Балаболкин И.И., Балева Л.С., Баскакова А.Е., Блохин Б.М., Богорад А.Е., Брисин В.Ю., Волков И.К., Геппе Н.А., Головин М.Б., Горячкина Л.А., Дронов И.А., Елкина Т.Н., Ермакова И.Н., Ермакова М.К., Жаков Я.И., Заболотских Т.В., Зайцева О.В., Иванова Н.А., Ильенкова Н.А., Ильина Н.И., Камаев А.В., Кованова М.Н., Кожевникова Т.Н., Козлов В.К., Козлова Л.В., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Коростовцев Д.С., Кулагина В.В., Куликова Н.И., Ли Т.С., Липина В.Р., Лукина О.Ф., Макарова И.В., Малахов А.Б., Маланичева Т.Г., Машукова Н.Г., Мельникова И.М., Мещеряков В.В., Мизерницкий Ю.Л., Мокина Н.А., Ненашева Н.М., Неретина А.Ф., Огородова Л.М., Почивалов А.В., Продеус А.П., Ревякина В.А., Розина Н.Н., Рывкин А.И., Саввина Н.В., Сенцова Т.Б., Сидоренко И.В., Скачкова М.А., Сорока Н.Д., Спичак Т.В., Файзуллина Р.М., Фурман Е.Г., Царькова С.А., Чепурная М.М., Шаровская Г.И., Щербина А.Ю., Шеплягина Л.А., Эрдес С.И. Национальная программа “Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика”. 4-е изд. испр. и доп. М.; 2012. 184 с.
9. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В. Знахуренко А.А., Лешенкова Е.В., Козырева Л.В., Асатиани Н. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. Терапевтический архив 2015;87(12):26-31.
10. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR) / F. Schleich [et al.] // Respiratory Medicine. – 2014. – Vol. 108, No 12. – P.1723–1732.
11. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum / J.L. Simpson [et al.] // Respirology. – 2006. – Vol. 11, No 1. – P.54–61.
12. Курбачева, О.М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии / О.М. Курбачева, К.С. Павлова // Российский аллергологический журнал. – 2013. – No 1 – С.15–24.
13. «Real-life» effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: meta-analysis / A. Alhossan [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2017. – Vol. 5, No 5. – P.1362–1370e2.
14. Mepolizumab Treatment in patients with severe eosinophilic asthma / H.G. Ortega [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 25, No 371 (13). – P.1198–1207.

15. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study / N. Lugogo [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2016. – Vol. 38, No 9. – P.2058–2071e1.
16. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma / E.N. Bel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371, No 13. – P.1189–1197.
17. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials / M. Castro [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2015. – Vol. 3, No 5. – P.355–366.
18. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study / L. Bjermer [et al.] // *Chest*. – 2016. – Vol. 150, No 4. – P.789–798.
19. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial / E.R. Bleeker [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 29, No 388 (10056). – P.2115–2127.
20. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial / J. M. FitzGerald [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 29, No 388 (10056). – P.2128–2141.
21. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 -agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial / S. Wenzel [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 2, No 388 (10039). – P.31–44.
22. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials / N.A. Hanania [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2016. – Vol. 4, No 10. – P.781–796.
23. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial / C.E. Brightling [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2015. – Vol. 3, No 9. – P.692–701.
24. Castro M., Corren J., Pavord I.D., Maspero J., Wenzel S., Rabe K.F., Busse W.W., Ford L., Sher L., FitzGerald J.M., Katelaris C., Tohda Y., Zhang B., Staudinger H., Pirozzi G., Amin N., Ruddy M., Akinlade B., Khan A., Chao J., Martinova R., Graham N.M.H., Hamilton J.D., Swanson B.N., Stahl N., Yancopoulos G.D., Teper A. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2486-2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092.
25. Busse W.W., Maspero J.F., Rabe K.F., Papi A., Wenzel S.E., Ford L.B., Pavord I.D., Zhang B., Staudinger H., Pirozzi G., Amin N., Akinlade B., Eckert L., Chao J., Graham N.M.H., Teper A. 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;35(5):737-748. doi: 10.1007/s12325-018-0702-4.
26. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G., Maspero J.F., Castro M., Sher L., Zhu H., Hamilton J.D., Swanson B.N., Khan A., Chao J., Staudinger H., Pirozzi G., Antoni C., Amin N., Ruddy M., Akinlade B., Graham N.M.H., Stahl N., Yancopoulos G.D., Teper A. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2475-2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093.