

# Успех в терапии тяжелой бронхиальной астмы: правильный выбор биологического препарата у правильно подобранных больных

**Р.С. Фассахов**, ORCID: 0000-0001-9322-2689, e-mail: farrus@mail.ru

Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18

## Резюме

Тяжелая бронхиальная астма, наряду с влиянием на качество жизни страдающих этим заболеванием, приводит к существенно-му медико-социальному ущербу. Исследования последнего десятилетия указывают на ведущую роль эозинофильного воспаления бронхов как основы патогенеза Т2-фенотипа бронхиальной астмы, что привело к разработке средств таргетной терапии. Наиболее эффективными в этом направлении оказались препараты гуманизированных моноклональных антител, направленных против основных, участвующих в воспалении дыхательных путей при бронхиальной астме провоспалительных цитокинов, среди которых одним из наиболее значимых по влиянию на эозинофильные лейкоциты является интерлейкин 5. Уточнение определения тяжелой астмы, выделение этих пациентов среди больных с трудно поддающейся лечению бронхиальной астмой позволяет четко определить контингент с прогнозируемым положительным эффектом этими высокоэффективными препаратами прецизионной терапии. На конкретных клинических примерах разбирается отличие трудной для лечения и тяжелой бронхиальной астмы. Детально анализируются этапы клинических исследований препарата моноклональных антител против интерлейкина 5 меполизумаб, поиска доступных в обычной практике эффективных прогностических биологических маркеров, позволяющих подобрать подходящих для лечения пациентов с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой. Эффективность подхода, основанного на выделении двух пороговых значений количества эозинофилов в периферической крови, убедительно подтверждают результаты, свидетельствующие о значительном снижении числа обострений, улучшении проходимости бронхов и повышении качества жизни у больных, в том числе со стероид-зависимой бронхиальной астмой, полученные не только в рандомизированных клинических исследованиях, но и в исследованиях в реальной клинической практике.

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, эозинофилы, анти-ИЛ5-антитела, меполизумаб

**Для цитирования:** Фассахов Р.С. Успех в терапии тяжелой бронхиальной астмы: правильный выбор биологического препарата у правильно подобранных больных. *Медицинский совет*. 2019;(15):22-28. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-22-28.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Successful management of severe bronchial asthma: the right choice of biologic therapy in properly selected patients

**Rustem S. Fassakhov**, ORCID: 0000-0001-9322-2689, e-mail: farrus@mail.ru

Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan (Volga region) Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia

## Abstract

Severe asthma along with the impact on the quality of life of those suffering from this disease leads to significant medical and social damage. Studies of the last decade indicate the leading role of eosinophilic inflammation of the bronchi as the basis of the pathogenesis of the T2 phenotype of bronchial asthma, which led to the development of targeted therapy. The most effective in this direction were preparations of humanized monoclonal antibodies directed against the main pro-inflammatory cytokines involved in respiratory tract inflammation in bronchial asthma, one of the most significant among which is interleukin 5. Refinement of the definition of severe asthma, selection of these patients among patients with difficult to treat bronchial asthma allows to clearly determine the contingent with a predicted positive effect these highly effective drugs precision therapy. On clinical examples, the difference between difficult to treat and severe bronchial asthma is discussed. The stages of clinical trials of the preparation of monoclonal antibodies against interleukin 5 Mepolizumab are analyzed in detail, the search for effective prognostic biological markers available in normal practice, allowing to select patients suitable for the treatment of patients with severe eosinophilic bronchial asthma. The effectiveness of the approach based on the allocation of two threshold values of the number of eosinophils in the peripheral blood is convincingly confirmed by the results indicating a significant reduction in the number of exacerbations, improved of lung function and an increase of the quality of life in patients, including with steroid-dependent bronchial asthma, obtained not only in randomized clinical studies, but also in studies in real clinical practice.

**Keywords:** severe bronchial asthma, eosinophils, anti-IL5 antibodies, mepolizumab

**For citation:** Fassakhov R.S. Successful management of severe bronchial asthma: the right choice of biologic therapy in properly selected patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):22-28. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-22-28.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Прогресс в терапии бронхиальной астмы (БА), достигнутый в последние десятилетия и связанный прежде всего с внедрением в широкую практику ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и их комбинации с длительно действующими бета-2-агонистами (ДДБА), привел к существенному улучшению ситуации с контролем заболевания и качеством жизни у подавляющего большинства страдающих БА, однако причиняемый заболеванием ущерб, оцениваемый в затратах систем здравоохранения, остается достаточно высоким, достигая, по оценке ВОЗ, суммарно для США, Европы и Австралии 8 трл долл. в год<sup>1</sup>.

Связано это с тем, что за счет высоких расходов на медикаменты, частых обращений за неотложной помощью и госпитализаций, а также затрат на терапию осложнений, связанных с приемом системных ГКС, преобладающая доля связанного с БА ущерба приходится на тяжелую БА. В Великобритании расходы на одного пациента с тяжелой БА превышают аналогичные у больных со 2-м типом диабета, инсультом или хронической обструктивной болезнью легких [1]. По данным канадских исследователей, затраты на лечение больных с тяжелой БА составляют более 60% от всех затрат на БА [2], достигая 80% для США, Европы и Австралии<sup>2</sup>.

В связи со значимостью проблемы необходимо четко определить, что понимают под термином «тяжелая бронхиальная астма».

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Определение тяжести БА за последнее десятилетие значительно изменилось. В первых изданиях международных согласительных документов по диагностике и терапии БА тяжесть течения оценивали по совокупности клинических проявлений – частота дневных и ночных симптомов, потребность в использовании средств неотложной помощи (прежде всего короткодействующих бета-2-агонистов) и показатели проходимости бронхов до начала лечения<sup>3,4</sup>.

В последующих пересмотрах этих руководств у пациентов, получающих противоастматическую терапию, степень тяжести предложили определять исходя из уровня (ступени) терапии, необходимой для достижения и поддержания контролируемого течения БА. Здесь тяжелую БА определяли как такое течение заболевания, при котором для поддержания контроля требуется терапия 4 или 5 ступени, включающая применение высоких доз ИГКС в комбинации с ДДБА или даже системных ГКС<sup>5</sup> [3].

Однако часть пациентов не достигала контроля и на этой терапии, что привело к появлению таких терминов, как «резистентная/рефрактерная к терапии», «трудная» астма.

Совместная группа Европейского респираторного общества и Американского торакального общества определила ее как БА, которая требует терапии, соответственно, 4–5 ступени по GINA (Global Initiative for Asthma), а именно средние или высокие дозы ИГКС плюс ДДБА (или антагонисты ЛТ или Тф) в течение предыдущего года, или приема системных ГКС на протяжении не менее 50% времени в течение предыдущего года для того, чтобы не перейти в неконтролируемую (или которая остается неконтролируемой несмотря на такую терапию) [4].

Однако причинами такого тяжелого течения заболевания могут быть, наряду с исходно тяжелым течением, такие факторы, как неполная приверженность к лечению, некорректная техника ингаляции, а также ряд сопутствующих заболеваний.

Последние уточнения в понимание тяжелой БА внесены в специальном издании GINA в 2019 г.<sup>6</sup> [9].

Здесь указывается, что понимание трудной для терапии и тяжелой БА начинается с определения неконтролируемой БА, которая включает в себя один или оба признака:

- Плохой контроль симптомов (частые симптомы и/или использование препаратов скорой помощи, вызванное БА ограничение активности, ночные пробуждения из-за БА).
- Частые обострения ( $\geq 2$  в год), требующие назначения системных ГКС, или тяжелые обострения ( $\geq 1$  в год), требующие госпитализации.

Сегодня выделяют трудно поддающуюся терапии БА (Difficult-to-treat asthma), которая не контролируется несмотря на терапию 4–5 ступени (средние или высокие дозы ИГКС со вторым контролирующим препаратом, постоянный прием системных ГКС) либо требует такой терапии для хорошего контроля симптомов и снижения риска.

В большинстве случаев такое течение БА может быть связано с корригируемыми причинами, такими как неправильная техника ингаляции, плохая приверженность лечению, курение, сопутствующие заболевания, или с ошибочным диагнозом.

Истинно тяжелая БА (severe BA) – это та часть больных с трудно поддающейся терапии БА, которая не контролируется несмотря на приверженность к максимально оптимизированной терапии БА и корригированную сопутствующую патологию, а при попытках снизить высокие дозы получаемых препаратов течение БА ухудшается.

Таким образом, *БА не может считаться тяжелой, если состояние больного существенно улучшается после коррекции техники ингаляции и приверженности*. Исходя из этого, понятно, что тяжелая БА – это ретроспективный диагноз.

О соотношении количества больных с **трудной и тяжелой** БА дают представление данные, представленные

<sup>1</sup> Bronchial asthma: World Health Organization factsheet. <http://www.who.int/media/centre/factsheets/fs206/en>. Accessed 31 May 2018.

<sup>2</sup> Там же.

<sup>3</sup> National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 2. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, National Heart, Lung, and Blood Institute, 1997. Available at: <https://catalog.hathitrust.org/Record/003479338>.

<sup>4</sup> Global Initiative for Asthma. Asthma Management and Prevention. NIH Publication 95-3659A. Bethesda, National Institutes of Health, 1995. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/1995-GINA.pdf>.

<sup>5</sup> Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention>. Available at: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/wmsGINA-2017-main-report-final\\_V2.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/wmsGINA-2017-main-report-final_V2.pdf).

<sup>6</sup> Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma. Available at: <https://ginasthma.org/severeasthma/>.

голландскими исследователями, согласно которым терапию, соответствующую 4–5 ступени GINA, получают 24% больных БА. 17,3% всех больных БА относятся к трудно поддающейся терапии БА (плохой контроль, несмотря на терапию 4–5 ступени), и лишь 3,7% среди всех больных БА страдают истинно тяжелой БА (плохой контроль на 4–5 ступени терапии, несмотря на хорошую приверженность и корректную технику ингаляции) [5].

*Клинический случай 1.* Больная М., 26 лет, поступила в отделение реанимации с диагнозом: Бронхиальная астма, тяжелое неконтролируемое течение, тяжелое обострение. Астматический статус, декомпенсированная стадия. ОДН2.

При поступлении: выраженная одышка (ЧДД 36 в 1 мин), ЧСС 126 уд/мин. При аускультации: ослабленное дыхание, рассеянные сухие хрипы, в нижних отделах с обеих сторон – участки «немного легкого». Не может выговорить фразу, отвечает на вопросы, прерываясь после каждого слова.

Обострение в течение последней недели, когда усилилась одышка, участились ночные приступы – в последние 2 ночи практически не спала, не могла лежать, находилась в полусидячем положении.

Больна около 10 лет, получает базисную терапию, последние рекомендации – симбикорт по 2 вдоха 2 раза в день и по потребности. Несмотря на терапию, отмечает регулярные обострения, 2–3 раза в месяц вызывает скорую помощь, которая вводит системные ГКС (преднизолон 60 мг внутривенно), от госпитализации отказывается. 3–4 раза в год во время обострений получает преднизолон per os в дозе 20 мг/сут (вес больной 48 кг) в течение 4–7 дней с последующим снижением дозы до полной отмены. Год назад с обострением также была госпитализирована в реанимационное отделение. Обследование: при поступлении SaO<sub>2</sub> 92%. Общий анализ крови: Лц 4000, Эф 6% (320 в 1 мкл).

Назначена неотложная терапия: кислород через носовую канюлю, беродуал через небулайзер, метилпреднизолон 24 мг/сут внутривенно на физиологическом растворе. Через час после поступления: одышка уменьшилась, ЧДД 24/мин, пульс 104 уд/мин, ПСВ 56%б SaO<sub>2</sub> 95%. Через 12 часов: ЧДД 24 в минуту, ЧСС 96 уд/мин, ПСВ 70%, SaO<sub>2</sub> 96%.

При детальном сборе анамнеза и анализе амбулаторной карты оказалось, что в течение года после предыдущей госпитализации при назначении ежедневного приема будесонида/формотерола 160/4,5 мкг по 2 вдоха 2 раза в день и по потребности больная обращалась за выпиской препарата всего 6 раз: таким образом, при 120 дозах препарата в упаковке комплаенс составил всего 50% (720 доз в год, 2 дозы в день вместо 4 предписанных).

Больная была выписана из стационара через 7 дней с назначениями: преднизолон 20 мг в день, через 5 дней дозу начали снижать по 1 таблетке в день до 3 таблеток, затем по 0,5 таблетки в день до полной отмены; флутиказона фуоат/вилантерол 184/22 мкг 1 в день. Пациентке детально объяснили, что тяжесть течения БА в ее случае связана с невыполнением назначений.

Через месяц после выписки: состояние удовлетворительное. Приступы одышки не более 1–2 раз в неделю, купирует приемом КДБА, ночных приступов нет последние 2 недели. Продолжает получать флутиказона фуоат/вилантерол в предписанной дозе. Показатель астма-контроль (АСТ) 22. ОФВ1 84.

В данном случае речь идет не о тяжелой, а о трудной для терапии БА, тяжелое течение которой было связано с низкой приверженностью пациентки. После коррекции комплаенса контроль БА значительно улучшился.

До последнего времени при неэффективности терапии 5 ступени: высокие дозы ИГКС в сочетании с ДДБА + дополнительная терапия (тиотропий, теофиллин) – единственной альтернативой для поддержания контроля БА являлись системные ГКС. Однако их применение на постоянной основе связано с целым рядом тяжелых побочных эффектов, влияние которых на качество жизни больных зачастую превышает связанное с БА, а затраты на их терапию превышают ущерб от основного заболевания.

В связи с этим усилия исследователей были направлены на поиск новых подходов в терапии больных с тяжелой астмой. Прорыв в этом направлении был достигнут после получения новых данных о патогенезе воспаления дыхательных путей (ДП) при БА, и прежде всего роли, играемой при этом эозинофильными лейкоцитами (Эф).

Первые данные о взаимосвязи между эозинофильным воспалением и БА были получены при исследованиях аутопсийного материала больных, умерших от БА, где обнаруживали выраженное эозинофильное воспаление бронхов с признаками дегрануляции – Эф-кристаллы Шарко – Лейдена в закупоривающей бронхи мокроте [6].

Появление гибких эндоскопов значительно расширило возможности прижизненной биопсии. Иммуногистохимические исследования продемонстрировали, что в слизистой и бронхоальвеолярной лаважной жидкости больных БА содержатся цитотоксические ферменты Эф [7]. Позднее были получены данные о повышенной экспрессии в слизистой бронхов при БА как РНК интерлейкина IL-5 [8], так и самого IL-5 [9].

Была продемонстрирована также и клиническая корреляция между показателями контроля астмы и эозинофильным воспалением в крови и БАЛ [10–12].

Laytinen L. с соавтор. обнаружили [13], что значительное повышение количества Эф в слизистой бронхов у больных БА ассоциируется с повышением гиперреактивности (ГР) бронхов, а также ухудшением клинической симптоматики, а прием ИГКС в течение 16 недель выраженно улучшал клинические симптомы и уменьшал выраженность ГР, которая ассоциировалась со снижением количества Эф. Клиническое улучшение в случае системного применения ГКС при обострении БА также ассоциировалось со снижением количества Эф в крови [18] и мокроте [14].

Как было отмечено Frigas E. с соавт. еще в 1991 г., «при БА управляемый Т-клетками эозинофильный бронхит является первичным звеном, а бронхоспазм и гиперреактивность вторичны по отношению к нему» [15].

Сегодня не вызывает сомнения то, что Эф являются ключевой эффекторной клеткой, определяющей выраженность воспаления ДП и связанные с ним клинические симптомы БА. Управляют этим процессом при atopическом фенотипе заболевания Th2-лимфоциты [16], а при неаллергической эозинофильной БА – клетки врожденного иммунитета 2-го типа (ILC2) [17], а основным цитокином, с помощью которого они «дирижируют» этим процессом, является интерлейкин 5.

Именно этот гликопротеин обладает наиболее многогранными эффектами Эф [18–20]:

- принимает участие в терминальной дифференцировке Эф, в том числе при их активации непосредственно в воспаленных тканях;
- способствует хемотаксису Эф в очаг аллергического или неаллергического воспаления;
- участвует в процессах активации и высвобождения катионных белков Эф, оказывающих повреждающее действие на легочную ткань, а также угнетает процессы апоптоза Эф, что приводит к увеличению выживаемости Эф в тканях, способствуя персистенции воспаления.

Все это сделало ИЛ5 наиболее перспективной мишенью для поиска новых средств противовоспалительной терапии БА.

### АНТИ-ИЛ5-ТЕРАПИЯ. МЕПОЛИЗУМАБ

Поиск препаратов моноклональных антител (МАТ), блокирующих эффекты ИЛ5, велся по двум основным направлениям: МАТ к собственно ИЛ5 и МАТ к рецептору ИЛ5 на Эф. Был получен целый ряд активных препаратов МАТ по обоим направлениям, но дошли до клинического применения и на сегодня зарегистрированы в РФ и представлены на отечественном рынке меполизумаб (Нукала) и реслизумаб, относящиеся к первой группе, и бенрализумаб – ко второй.

Меполизумаб (МЗБ) – это полностью гуманизированное мышинное антитело IgG1 к IL-5, которое нейтрализует цитокин и предотвращает его связывание с  $\alpha$ -субъединицей рецептора для IL-5.

В доклинических стадиях исследований двукратное введение МЗБ сенсibiliзировавшим обезьянам приводило к выраженному и продолжительному (74 дня) снижению количества Эф в крови после ингаляционной провокации аллергеном [21].

### КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЗБ ПРИ БА

Результаты первых исследований МЗБ, проведенные среди больных с легкой и среднетяжелой БА, не оправдали ожиданий исследователей [22, 23], но послужили фундаментом для более тщательного отбора пациентов, основанного на фенотип-ориентированном подходе, и в качестве целевой категории были выделены пациенты с эозинофильным фенотипом тяжелой БА (ЭТБА).

Исследования с использованием МЕПО, проведенные изначально на небольшом количестве больных ЭТБА, продемонстрировали, что препарат эффективно снижал

количество обострений БА на фоне снижения содержания Эф в крови и мокроте [24, 25]. Кроме клинического эффекта, было показано, что улучшение качества жизни больных БА в процессе 50-недельной терапии МЕПО сопровождалось значительным уменьшением толщины стенки дыхательных путей и общей площади поверхности ДП, измеренной с помощью компьютерной томографии (КТ) [25].

В многоцентровом исследовании DREAM (Dose Ranging Efficacy And safety with Mepolizumab) с включением 621 больного в возрасте 12–74 лет с ТЭБА (81 центр в 13 странах) было показано, что среди трех использованных доз (75, 250 и 750 мг внутривенно один раз в 4 недели в течение 52 недель) лучший результат доза/ответ в отношении уменьшения количества Эф в крови и мокроте и снижения количества обострений за год был получен для дозы 75 мг [26].

В исследовании MENSA (MEpolizumab as adjuNctive therapy in patients with Severe Asthma) приняло участие 29 576 больных ТЭБА старше 12 лет, рандомизированных в сопоставимые группы для получения 75 мг меполизумаба внутривенно (в/в) или 100 мг подкожно (п/к). [27]. Результаты исследования показали, что и внутривенное, и подкожное введение МЗБ существенно снижало количество обострений БА (на 47% в группе с в/в, и 53% – в группе с п/к введением) и обращений за неотложной помощью (32% в в/в группе и 61% при п/к применении), а также значимо повышало качество жизни по сравнению с плацебо. Снижение уровня эозинофилов отмечалось начиная с 4-й недели, с максимальным снижением на 12-й неделе терапии.

Среди больных тяжелой БА особую группу представляют пациенты, вынужденные для поддержания относительно удовлетворительного контроля заболевания на постоянной основе принимать системные ГКС (сГКС). Это приводит к развитию многообразных побочных эффектов, проявления которых зачастую серьезно влияют на состояние больных, в связи с чем снижение потребности в приеме сГКС больными БА, а в идеале их полная отмена являются актуальной проблемой [28].

В исследование SIRIUS (Steroid Reduction with mepolizUmab Study) было включено 135 пациентов в возрасте 16–74 лет с ТЭБА, которым требовалась ежедневная терапия сГКС в качестве поддерживающего лечения в течение не менее 6 месяцев [29]. Результаты исследования показали, что в группе пациентов, получавших 100 мг МЕПО п/к один раз в 4 недели, удалось снизить дозу системных ГКС на 50% по сравнению с получавшими плацебо ( $p < 0,007$ ), и при этом снизилось количество обострений и улучшился контроль БА, оцениваемый по опроснику ACQ-5.

Доказательства долгосрочной эффективности и безопасности МЕПО были показаны в открытом расширенном исследовании фазы IIIb COSMOS, в котором больным, ранее завершившим участие в исследованиях MENSA или SIRIUS, в течение 52 недель продолжили введение 100 мг МЕПО п/к один раз в 4 недели. [30]. Продолжение приема МЕПО сопровождалось сохраняющимся улучшением

течения БА, включая снижение количества обострений, уменьшением дозы СКС с хорошей переносимостью препарата. В другое исследование открытой фазы COLUMBIA были включены больные, участвовавшие в исследовании DREAM. Была продемонстрирована долгосрочная эффективность МЕПО с последовательным сокращением числа обострений и устойчивым улучшением контроля над астмой, причем у 33% пациентов БА не обострялась в течение длительного (до 4,5 лет) периода наблюдения. В течение периода исследования наблюдался устойчивый фармакодинамический эффект, при этом снижение эозинофилов в крови было постоянным и сохранялось на низком уровне в течение всего длительного лечения меполизумабом [31].

Первым клиническим исследованием, предназначенным прежде всего для оценки влияния МЕПО на качество жизни, связанное со здоровьем, явилось исследование MUSCA (Mepolizumab adJunctive therapy in subjects with Severe eosinophiliC Asthma), в которое был включен 551 пациент с тяжелой эозинофильной БА, получавший п/к 100 мг меполизумаба каждые 4 недели в течение 24 недель или плацебо [35]. Результаты исследования продемонстрировали, что:

- показатель связанного со здоровьем качества жизни, оцениваемый по опроснику Святого Георгия (SGRQ), улучшился к концу исследования на 7,7 единицы по отношению к исходному в сравнении с плацебо ( $p = 0,001$ ), что почти вдвое превышает клинически значимую разницу ( $\geq 4,0$  единицы);
- ОФВ1 к концу 24-й недели исследования клинически и статистически значимо возрос (на 120 мл по сравнению с плацебо) ( $p = 0,001$ );
- улучшение показателей качества жизни и проходимости бронхов начиналось уже на 4-й неделе исследования;
- значительно (на 0,40 единицы по ACQ-5,  $p < 0,001$ ) увеличился показатель контроля БА, что отражает снижение на 58% по сравнению с группой плацебо общего количества обострений БА, а также на 68% – требующих обращения за неотложной помощью или госпитализации.

В рекомендациях GINA по трудной и тяжелой БА детально расписан алгоритм выбора биологических препаратов, однако опыт применения первого биологического препарата в терапии БА – МАТ против IgE (Омализумаб) – свидетельствует о том, что если у значимой доли пациентов с atopической БА и высоким уровнем IgE (так называемых респондеров) удастся достичь удовлетворительного терапевтического эффекта, то, к сожалению, остается часть больных, которые на лечение не реагируют [28, 31].

Прогнозирование целевой когорты подходящих для лечения МЕПО больных ТЭБА являлось одной из задач исследования DREAM [26], в котором для выявления фенотипа респондера оценивали четыре различных биомаркера. Анализ показал, что прогностическими свойствами обладал показатель исходного количества Эф в крови в сочетании с частотой предшествующих тяжелых обострений, измеренный как величина относительного снижения обострений по сравнению с плацебо. Такой

биомаркер, как количество Эф в мокроте, исследовался лишь у 94 больных (15% в когорте исследования) и не мог быть включен в модель. Другим аргументом против использования этого показателя является его недоступность для использования в рутинной клинической практике.

При последующем ретроспективном анализе исследований DREAM и MENSA было показано, что пороговым исходным количеством Эф в крови, прогнозирующим значимый ответ на лечение, является 150 кл/мкл [35]. Однако этот нижний порог был продемонстрирован в тщательно отобранной и охарактеризованной популяции. В условиях более гетерогенной группы больных, с которыми приходится иметь дело в условиях реальной клинической практики, он теряет свою статистическую значимость. Поэтому в настоящее время для выявления потенциальных респондеров ответа на терапию меполизумабом рекомендовано использовать два пороговых значения: 1) более высокий уровень эозинофилов в крови ( $>300$  клеток/мкл), хотя бы в одном анализе в течение года; 2) более низкий порог ( $>150$  клеток/мкл) в когортах с ранее хорошо охарактеризованной эозинофильной астмой или, как в исследовании SIRIUS, для страдающих БА больных, получавших СКС на постоянной основе, у которых в связи с этим ожидается снижение количества Эф в крови.

По опубликованным данным, на 2017 г. в США соответствовали критериям назначения меполизумаба 20% среди больных тяжелой эозинофильной БА [36]. Результаты, представленные в 2019 г., указывают, что меполизумаб может быть назначен 48% взрослым больным, страдающим тяжелой БА с детства, и 60% – с ТЭБА, стартовавшей во взрослом возрасте [37].

Таким образом, проведенные многоцентровые рандомизированные клинические исследования (МРКИ) продемонстрировали высокую эффективность и безопасность применения МЗБ у больных с ТЭБА, в том числе регулярно получающих СКС.

Однако у МРКИ есть определенные недостатки: они проводятся в искусственных, жестко контролируемых условиях, со строгими критериями включения и исключения (в том числе сопутствующие заболевания, курение), вследствие чего из общей категории пациентов с респираторными обструктивными заболеваниями в РКИ не попадает примерно 95% больных БА и 90% пациентов с ХОБЛ [38, 39]. Исследования в реальной клинической практике могут быть более показательными.

Несмотря на то что меполизумаб был зарегистрирован и разрешен к применению в США и Европе, включая РФ, совсем недавно, уже опубликованы первые результаты исследований по применению МЗБ в реальной клинической практике, два из которых были проведены в Италии. В первом, проведенном в одном центре, у 14 больных ТЭБФ прием МЕПО привел к значительному улучшению контроля: АСТ при исходном  $13,64 \pm 3,00$  уже к 4-й неделе лечения составил  $18,86 \pm 3,15$  ( $p < 0,0001$ ) и  $20,07 \pm 1,94$  ( $p < 0,0001$ ) через 24 недели терапии. Эти изменения были связаны с достоверным снижением

числа обострений ( $3,64 \pm 1,86$  до  $1,0 \pm 0,78$  через полгода лечения;  $p < 0,001$ ) и улучшением проходимости бронхов (ОФВ1 увеличился с  $1\,389 \pm 454,3$  мл исходно до  $1\,711 \pm 482,3$  мл уже к 4-й неделе приема МЕПО). У стероид-зависимых больных средняя суточная доза приема СГКС снизилась с  $24,11 \pm 10,36$  мг/день до  $1,78 \pm 3,82$  мг/сут. Улучшение контроля БА проходило на фоне резкого падения количества Эф в крови:  $647,1 \pm 274,7$  клеток/мкл исходно,  $147,8 \pm 66,5$  клеток/мкл и  $98,6 \pm 40,3$  клеток/мкл – на 24-й неделе лечения ( $p < 0,0001$ ) [40].

Многоцентровой ретроспективный анализ, проведенный в 11 итальянских клиниках и включивший 138 больных, получавших МЕПО в течение не менее 12 месяцев, продемонстрировал снижение количества обострений с 3,8 в год до 0,7 (-81%;  $p < 0,0001$ ), средняя суточная доза СГКС у стероид-зависимых больных была снижена с  $10,1 \pm 9,4$  мг до  $2,0 \pm 4,2$  мг/день ( $p < 0,0001$ ), на фоне падения уровня Эф с  $822 \pm 491$ /мкл в начале исследования до  $117 \pm 96$ /мкл ( $p < 0,0001$ ) после 12 месяцев терапии [41]. Испанские исследователи оценили эффективность МЗБ у 25 больных, 15 из которых на регулярной основе получали СГС [42]. Снижение частоты обострений выявлено у 19 (82,6%) больных, 11 из которых не перенесли ни одного обострения за период лечения. 9 пациентов (60%), получавших СКС, уменьшили среднюю дозу, а 4 (26,7%) пациента полностью отказались от приема СКС.

Таким образом, и в условиях реальной клинической практики меполизумаб подтвердил высокий профиль эффективности и безопасности, показанный в МРКИ.

*Клинический случай 2. Собственное наблюдение.* Больная М., 47 лет, страдает БА с 16 лет. С 20 лет получает ингаляционные ИГКС, с 2005 года на постоянной основе получает ИГКС с длительно действующим бета-2 агони-

стом (салметерол/флутиказон в дозе 125/25 мкг) по 2 вдоха 2 раза в сутки. Комплаенс по предписанным препаратам составляет более 90%. Несмотря на это, за предшествующий включению в исследование год перенесла 4 обострения, потребовавших назначения системных ГКС (преднизолон 30–40 мг per os), и дважды госпитализировалась с обострениями заболевания. Результаты обследования на момент начала терапии меполизумабом (75 мг внутривенно 1 раз в 4 недели в течение 1 года, затем 100 мг п/к один раз в 4 недели, 12 месяцев<sup>7</sup>): ОФВ1 стабильно ниже 68%. АСQ 1,7. Количество Эф в периферической крови 8%, абсолютное содержание – 360 в 1 мкл.

Прием меполизумаба привел к значительному улучшению течения БА: за весь период наблюдения (2 года) у больной развилось лишь 1 связанное с тяжелой ОРВИ обострение, потребовавшее назначения системных ГКС. ОФВ1 через 2 месяца составил 78% от должного, достигнув 82% через 1 год и сохраняясь на этом уровне в течение последующей терапии, что привело к улучшению показателя контроля БА (АСQ через 8 недель – 1,0, к концу первого года – 0,7).

Таким образом, результаты как рандомизированных клинических исследований, так и исследований в реальной клинической практике продемонстрировали высокую эффективность и безопасность меполизумаба в лечении тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы. При условии тщательного подбора больных его применение способно существенно улучшить качество жизни больных с этой сложной патологией. 

Поступила / Received 15.09.2019  
Отрецензирована / Review 05.10.2019  
Принята в печать / Accepted 01.11.2019

<sup>7</sup> Больная получала меполизумаб в рамках РКИ.

## Список литературы / References

- O'Neill S., Sweeney J., Patterson C.C., Menzies-Gow A., Niven R., Mansur A.H., Bucknall C., Chaudhuri R., Thomson N.C., Brightling C.E., O'Neill C., Heaney L.G.; British Thoracic Society Difficult Asthma Network. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: An economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax*. 2015;70(4):376-378. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204114.
- Sadatsafavi M., Lynd L., Marra C., Carleton B., Tan W.C., Sullivan S., Fitzgerald J.M. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J*. 2010;17(2):74-80. doi: 10.1155/2010/361071.
- National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma – Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:S94–S138. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.043.
- Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J., et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013.
- Hekking P.P., Wener R.R., Amelink M., Zwiderman A.H., Bouvy M.L., Bel E.H. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896-902. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
- Houston J.C., De Navasquez S., Trounce J.R. A clinical and pathological study of fatal cases of status asthmaticus. *Thorax*. 1953;8(3):207–213. doi: 10.1136/thx.8.3.207.
- Frigas E., Loegering D.A., Solley G.O., Farrow G.M., Gleich G.J. Elevated levels of the eosinophil granule major basic protein in the sputum of patients with bronchial asthma. *Mayo Clin Proc*. 1981;56(6):345-353.
- Hamid Q., Azzawi M., Ying S., Moqbel R., Wardlaw A.J., Corrigan C.J., et al. Expression of mRNA for interleukin-5 in mucosal bronchial biopsies from asthma. *J Clin Invest*. 1991;87(5):1541-1546. doi: 10.1172/JCI115166.
- Walker C., Bode E., Boer L., Hansel T.T., Blaser K., Virchow J.C.J. Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(1):109–115. doi: 10.1164/ajrccm/146.1.109.
- Wardlaw A.J., Dunnette S., Gleich G.J., Collins J.V., Kay A.B. Eosinophils and mast cells in bronchoalveolar lavage in subjects with mild asthma. Relationship to bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(1):62-69. doi: 10.1164/ajrccm/137.1.62.
- Bousquet J., Chané P., Lacoste J.Y., Barnéon G., Ghavanian N., Enander I., et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*. 1990;323(15):1033-1039. doi: 10.1056/NEJM199010113231505.
- Laitinen L.A., Laitinen A., Heino M., Haahtela T. Eosinophilic airway inflammation during exacerbation of asthma and its treatment with inhaled corticosteroid. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(2):423-427. doi: 10.1164/ajrccm/143.2.423.
- Gibson P.G., Dolovich J., Girgis-Gabardo A., Morris M.M., Anderson M., Hargreave F.E., Denburg J.A. The inflammatory response in asthma exacerbation: changes in circulating eosinophils, basophils and their progenitors. *Clin Exp Allergy*. 1990;20(6):661-668. doi: 10.1111/j.1365-2222.1990.tb02705.x.
- Pizzichini M.M., Pizzichini E., Clelland L., Efthimiadis A., Mahony J., Dolovich J., Hargreave F.E. Sputum in severe exacerbations of asthma: kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1501-1508. doi: 10.1164/ajrccm.155.5.9154849.

15. Frigas E., Motojima S., Gleich G.J. The eosinophilic injury to the mucosa of the airways in the pathogenesis of bronchial asthma. *Eur Respir J. Suppl.* 1991;13:123s-135.
16. Schatz M., Rosenwasser L. The allergic asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):645-648. doi: 10.1016/j.jaip.2014.09.004.
17. Nussbaum J.C., Van Dyken S.J., von Moltke J., Cheng L.E., Mohapatra A., Molofsky A.B., Thornton E.E., Krummel M.F., Chawla A., Liang H.E., Locksley R.M. Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis. *Nature.* 2013;502(7470):245-248. doi: 10.1038/nature12526.
18. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol.* 2015;16(1):45-56. doi: 10.1038/ni.3049.
19. Pelaia G., Vatrella A., Busceti M.T., Gallelli L., Calabrese C., Terracciano R., Maselli R. Cellular mechanisms underlying eosinophilic and neutrophilic airway inflammation in asthma. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:879783. doi: 10.1155/2015/879783.
20. Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med.* 2013;19(8):977-979. doi: 10.1038/nm.3300.
21. Hart T.K., Cook R.M., Zia-Amirhosseini P., Minthorn E., Sellers T.S., Maleeff B.E., et al. Preclinical efficacy and safety of mepolizumab (SB-240563), a humanized monoclonal antibody to IL-5, in cynomolgus monkeys. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(2):250-257. doi: 10.1067/mai.2001.116576.
22. Flood-Page P.T., Menzies-Gow A.N., Kay A.B., Robinson D.S. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):199-204. doi: 10.1164/rccm.200208-7890C.
23. Flood-Page P., Swenson C., Faiferman I., et al; International Mepolizumab Study Group. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(11):1062-1071. doi: 10.1164/rccm.200701-0850C.
24. Nair P., Pizzichini M.M., Kjarsgaard M., Inman M.D., Efthimiadis A., Pizzichini E., Hargreave F.E., O'Byrne P.M. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med.* 2009;360(10):985-993. doi: 10.1056/NEJMoa0805435.
25. Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B., Gupta S., et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009;360(10):973-984. doi: 10.1056/NEJMoa0808991.
26. Pavord I.D., Korn S., Howarth P., Bleecker E.R., Buhl R., Keene O.N., Ortega H., Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9842):651-659. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
27. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D., Brusselle G.G., et al; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1198-1207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290.
28. Фассахов Р.С., Решетникова И.Д. Стероидо-зависимая бронхиальная астма: рекомендации по ведению пациентов и снижению дозы системных глюкокортикостероидов. *Пульмонология.* 2010;(6):98-103. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23202704>. Fassakhov R.S., Reshetnikova I.D. Steroid-dependent bronchial asthma: recommendations for managing patients and decreasing the dose of systemic glucocorticosteroids. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology.* 2010;(6):98-103. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23202704>.
29. Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J., Prazma C.M., Keene O.N., Yancey S.W., Ortega H.G., Pavord I.D. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1189-1197. doi: 10.1056/NEJMoa1403291.
30. Lugogo N., Domingo C., Chanez P., Leigh R., Gilson M.J., Price R.G., Yancey S.W., Ortega H.G. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multicenter, open-label, phase IIIb study. *Clin Ther.* 2016;38(9):2058-2070.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010.
31. Ortega H.G., Albers F.C., Bradford E.S., Gilson M.J., Price R.G., Yancey S.W., Leigh R., Khatri S. Long-term Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: The COLUMBA Study. Presented at the American Thoracic Society International Conference, San Diego, CA, USA; May 18-23, 2018 Poster No. P892 (A1367).
32. Chupp G.L., Bradford E.S., Albers F.C., Bratton D.J., Wang-Jairaj J., Nelsen L.M., Trevor J.L., Magnan A., Ten Brinck A. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(5):390-400. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X.
33. Bousquet J., Rabe K., Humbert M., Chung K.F., Berger W., Fox H., Ayre G., Chen H., Thomas K., Blogg M., Holgate S. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med.* 2007;101(7):1483-1492. doi: 10.1016/j.rmed.2007.01.011.
34. Holgate S.T. How to evaluate a patient's response to anti-IgE. *European Respiratory Review.* 2007;(16):78-84. doi: 10.1183/09059180.00010404.
35. Ortega H.G., Yancey S.W., Mayer B., Gunsoy N.B., Keene O.N., Bleecker E.R., Brightling C.E., Pavord I.D. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med.* 2016;4(7):549-556. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30031-5.
36. Albers F.C., Müllerová H., Gunsoy N.B., Shin J.Y., Nelsen L.M., Bradford E.S., Cockle S.M., Suruki R.Y. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *J Asthma.* 2018;55(2):152-160. doi: 10.1080/02770903.2017.1322611.
37. Comberiati P., McCormack K., Malka-Rais J., Spahn J.D. Proportion of Severe Asthma Patients Eligible for Mepolizumab Therapy by Age and Age of Onset of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(8):2689-2696.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.053.
38. Herland K., Akselsen J.P., Skjongsberg O.H., Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger real life population of patients with obstructive lung disease? *Respir Med.* 2005;99(1):11-19. doi: 10.1016/j.rmed.2004.03.026.
39. Price D., Brusselle G., Roche N., Freeman D., Chisholm A. Real-world research and its importance in respiratory medicine. *Breathe (Sheff).* 2015;11(1):26-38. doi: 10.1183/20734735.015414.
40. Pelaia C., Busceti M.T., Solinas S., Terracciano R., Pelaia G. Real-life evaluation of the clinical, functional, and hematological effects of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: Results of a single-centre observational study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;53:1-5. doi: 10.1016/j.pupt.2018.09.006.
41. Bagnasco D., Caminati M., Menzella F., Milanese M., Rolla G., Lombardi C., et al. One year of mepolizumab. Efficacy and safety in real-life in Italy. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;58:101836. doi: 10.1016/j.pupt.2019.101836.
42. Montero-Pérez O., Contreras-Rey M.B., Sánchez-Gómez E. Effectiveness and safety of mepolizumab in severe refractory eosinophilic asthma: results in clinical practice. *Drugs Context.* 2019;8:212584. doi: 10.7573/dic.212584.

### Информация об авторе:

**Фассахов Рустэм Салахович**, д.м.н., профессор, Институт фундаментальной медицины и биологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; e-mail: [farrus@mail.ru](mailto:farrus@mail.ru)

### Information about the author:

**Rustem S. Fassakhov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Institute of Fundamental Medicine and Biology of Federal State Autonomous Educational «Kazan (Volga region) Federal University»; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; e-mail: [farrus@mail.ru](mailto:farrus@mail.ru)