

# Таргетная терапия бронхиальной астмы. Бенрализумаб: в фокусе внимания пациенты, принимающие системные глюкокортикостероиды

Н.П. Княжеская<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-1562-6386, e-mail: kniajeskaia@mail.ru

Э.Х. Анаев<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-3672-9242, e-mail: el\_anaev@hotmail.com

А.А. Камелева<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-5895-2982

Е.В. Сафошкина<sup>3</sup>

Н.Д. Кириченко<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-6547-8553

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>2</sup> Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

<sup>3</sup> Поликлиника №1; 127018, Россия, Москва, 2-й Вышеславцев переулок, д. 7

## Резюме

Тяжелое течение бронхиальной астмы встречается у 5–20% больных бронхиальной астмой. Использование основных базисных препаратов в терапии тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) не всегда эффективно ввиду возможного неконтролируемого течения заболевания и сохранения признаков эозинофильного воспаления дыхательных путей. Поэтому выделение фенотипов/эндотипов важно для индивидуального подхода к лечению таких пациентов. Это позволяет добиться лучшего контроля над заболеванием и снизить риски развития обострений, ремоделирования дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов лечения, особенно системными глюкокортикостероидами. Применение биологической терапии в т. ч. может в значительной степени способствовать достижению хорошего контроля в лечении пациентов с неконтролируемой тяжелой астмой. В настоящее время в России зарегистрировано 5 иммунобиологических препаратов, относящихся к группе фенотип-обусловленных методов терапии ТБА: анти-IgE-терапия, анти-IL-4/13-терапия, анти-IL-5-терапия и анти-IL5Rα-терапия. В зависимости от анамнеза, клинических особенностей течения бронхиальной астмы, наличия гиперчувствительности к одному из круглогодичных аллергенов и значения лабораторных маркеров, врач-специалист определяет точный диагноз с указанием фенотипа заболевания (аллергическая БА, эозинофильная или неаллергическая БА) и решает вопрос о назначении соответствующего препарата для пациента с БА. Значительный интерес представляет препарат бенрализумаб (Фазенра), который является гуманизированным моноклональным антителом. Бенрализумаб имеет несколько иной принцип действия: он блокирует не собственно интерлейкин-5, а альфа-субъединицу рецептора к интерлейкину-5 (IL-5Rα), запускает активный апоптоз эозинофилов, снижая их уровень в мокроте и крови. Проведенные клинические исследования подтвердили эффективность препарата в значительном уменьшении количества обострений бронхиальной астмы и снижении дозы системных глюкокортикостероидов.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, фенотипы, эндотипы, эозинофилы, интерлейкины, моноклональные антитела, таргетная терапия, анти-IL-5-Rα-терапия, бенрализумаб

**Для цитирования:** Княжеская Н.П., Анаев Э.Х., Камелева А.А., Сафошкина Е.В., Кириченко Н.Д. Таргетная терапия бронхиальной астмы. Бенрализумаб: в фокусе внимания пациенты, принимающие системные глюкокортикостероиды. *Медицинский совет.* 2020;(17):9–16. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-9-16.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Targeted therapy in bronchial asthma. Benralizumab: focus on patients using systemic glucocorticosteroids

Nadezhda P. Kniajeskaia<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-1562-6386, e-mail: kniajeskaia@mail.ru

Eldar Kh. Anaev<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-3672-9242, e-mail: el\_anaev@hotmail.com

Anastasia A. Kameleva<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-5895-2982

Elena V. Safoshkina<sup>3</sup>

Natalia D. Kirichenko, ORCID: 0000-0002-6547-8553

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup> City Clinical Hospital named after D.D. Pletnev; 32, 11<sup>ya</sup> Parkovaya St., Moscow, Russia, 105077

<sup>3</sup> Outpatient Clinic No. 1; 7, 2<sup>nd</sup> Vysheslavtsev Lane, Moscow, 127018, Russia

## Abstract

A severe course of bronchial asthma develops in 5–20% of patients with bronchial asthma. The use of key disease-modifying agents for the treatment of severe bronchial asthma (SBA) is not always effective due to the possible uncontrolled

course of the disease and persistence of signs of eosinophilic airway inflammation. Therefore, the isolation of phenotypes/endotypes is important for an individual approach to the treatment of such patients. This method permits to get better control over the disease and reduces the risks of exacerbations, airway remodelling and unwanted adverse reactions to the therapy particularly with systemic glucocorticosteroids. The use of biological therapy among other drugs can greatly contribute to the achievement of good control over management of patients with uncontrolled severe asthma. There are currently 5 registered immunobiological drugs in Russia that belong to the group of SBA phenotype-based treatment modalities: anti-IgE therapy, anti-IL-4/13 therapy, anti-IL-5 therapy and anti-IL5R $\alpha$  therapy. Depending on the disease history, clinical features of bronchial asthma course, the presence of hypersensitivity to one of the year-round allergens and the levels of laboratory markers, the medical professional establishes the exact diagnosis indicating a disease phenotype (allergic BA, eosinophilic or non-allergic BA) and addresses an issue of an appropriate drug for a patient with BA. Benralizumab (Fazenra), a humanized monoclonal antibody, generates considerable interest. Benralizumab has a slightly different principle of action: it blocks not interleukin-5 itself, but the alpha subunit of the interleukin-5 receptor (IL-5R $\alpha$ ), triggers active apoptosis of eosinophils, reducing their level in sputum and blood. The results of clinical studies showed the efficacy of the drug, which resulted in the significant reduction of bronchial asthma exacerbations and a dose of systemic glucocorticosteroids.

**Keywords:** bronchial asthma, phenotypes, endotypes, eosinophils, interleukins, monoclonal antibodies, targeted therapy, anti-IL-5-R $\alpha$  therapy, benralizumab

**For citation:** Kniakeskaia N.P., Anaev E.Kh., Kameleva A.A., Safoshkina E.V., Kirichenko N.D. Targeted therapy in bronchial asthma. Benralizumab: focus on patients using systemic glucocorticosteroids. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):9–16. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-9-16.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Последние годы достижение полного контроля над бронхиальной астмой (БА) становится основной целью терапии этого заболевания. Экспертами Американского торакального (ATS) и Европейского респираторного (ERS) обществ понятие контроля включает не только оценку симптомов заболевания и показатели спирометрии, но и снижение риска обострений, и появления нежелательных лекарственных реакций в ходе лечения<sup>1,2,3</sup> [1]. В настоящее время бронхиальная астма входит в число основных причин инвалидности, расходов на медицинские услуги и предотвратимой смерти. Проведен полный спектр биомедицинских исследований данного заболевания, начиная с изучения распространенности симптомов БА в различных группах населения и заканчивая исследованиями влияния замещения одиночных пар оснований в генах у животных моделей аллергической сенсибилизации дыхательных путей. Благодаря этим исследованиям все более и более совершенствуется не только научное понимание БА, но возникают и развиваются новые подходы к лечению и диагностике, а, возможно, и к профилактике [2–4].

Согласно современным представлениям БА является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей и респираторными симптомами. Особенно важно подчеркнуть, что только с 2014 г. в определении БА введено понятие «гетерогенности», т. е. неоднородности механизмов,

лежащих в патогенезе, и клинических особенностей проявления этого заболевания. Хотя уже с 30-х гг. классификация БА включала понятие «эндогенной и экзогенной БА». С открытием IgE в классификацию введено определение аллергической и другой, неаллергической бронхиальной астмы<sup>4</sup> [5]. В настоящее время уже привычными становятся термины-фенотипы и гетерогенность БА. Именно гетерогенность и проявляется различными фенотипами заболевания. Необходимость фенотипирования связана прежде всего с тем, что традиционный подход к фармакотерапии БА сводился лишь к подбору оптимальных дозировок противовоспалительных препаратов (ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) или их комбинации с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия (ДДБА)) [6–10].

## ПРОБЛЕМЫ КОНТРОЛЯ СИМПТОМОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Безусловно, внедрение современных клинических рекомендаций и назначение высокоэффективной базисной терапии привело к существенному улучшению течения бронхиальной астмы. Однако контроль заболевания даже с помощью самых современных препаратов и схем лечения у весьма значительной части пациентов с БА не удается достичь [11, 12]. В относительно недавнем европейском исследовании D. Price, M. Fletcher, T. van der Molen REALISE с участием 7243 пациентов было отмечено, что контроль БА также был не достигнут более чем у половины больных даже при доступности необходимых лекарственных средств [13]. Почему же не удается достичь этого заветного контроля? И вот здесь, в

<sup>1</sup> Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma. UPDATED 2020. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).

<sup>2</sup> Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2006. Available at: <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=2178>.

<sup>3</sup> Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma. UPDATED 2014. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).

<sup>4</sup> Ibid.

анализе данных пациента, мы должны разграничить понятия тяжелой и трудной для лечения БА. Необходимо исключить наиболее часто встречающиеся проблемы прежде, чем будет рассмотрен диагноз тяжелой БА:

- Плохая техника ингаляции (до 80% больных).
- Низкая приверженность лечению (до 50% пациентов).
- Ошибочный диагноз БА.
- Наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на течение БА.
- Продолжающийся контакт с триггером (аллерген при подтвержденной сенсибилизации, профессиональный триггер).

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) – это астма, требующая терапии с применением высоких доз ИГКС/ДДБА, тиотропия, таргетной терапии (иммунобиологическими препаратами) и/или системных ГКС, для того чтобы сохранить контроль (5-я ступень), или БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию (ERS/ATS, 2014)<sup>5</sup> [14]. Поиск новых путей решения эффективной помощи пациентам с ТБА связан с изучением гетерогенной природы БА, что, в свою очередь, позволяет персонализировать лечение данного заболевания. В последние годы документально подтверждена клиническая и молекулярная гетерогенность БА, требующая особого подхода в каждом конкретном случае. Выделяют Т2- и не Т2-эндотипы БА. Изучение Т2-эндотипа (эозинофильного типа воспаления) позволило обнаружить роль определенных интерлейкинов (ИЛ), участвующих в этом воспалении. Т2-воспаление объединяет в себе факторы адаптивного (Th2) и врожденного (ILC2) иммунитета. Данные типы клеток продуцируют основные Т2-цитокины: ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5. Таким образом, существующие на сегодняшний день биологические препараты предназначены именно для популяции пациентов с Т2-опосредованным (эозинофильным) воспалением. Кроме того, учитывая гетерогенность клинической карты БА, выделяют несколько фенотипов заболевания [3, 15–17].

*Аллергическая БА* – чаще возникает в детском возрасте, ассоциирована в прошлом с семейным анамнезом аллергических заболеваний, таких как экзема, аллергический ринит, пищевая и лекарственная сенсибилизация. В мокроте, как правило, большое количество эозинофилов. Для этого фенотипа характерно наличие аллергенов и гиперпродукции специфических IgE. При этом фенотипе, как правило, отмечается хороший ответ на ИГКС. Аллергический фенотип характеризуется Т2-эндотипом.

*Неаллергическая БА* – часть взрослых, страдающих БА, не имеют связи с аллергическими заболеваниями. Клеточный профиль мокроты содержит нейтрофилы, эозинофилы или несколько типов воспалительных клеток (пангранулоцитарный). В этой группе пациентов следует различать Т2- и не Т2-эндотипы. Для Т2-эндотипа характерно эозинофильное воспаление.

*Астма с поздним началом* – часть взрослых, преимущественно женщины, заболевают в более зрелом

возрасте. Эти пациенты, как правило, не имеют связи с аллергией, им часто требуются более высокие дозы ИГКС, поскольку пациенты более рефрактерны к терапии ИГКС. Важно выявлять эндотип этой астмы для решения вопроса о возможности назначения биологической терапии.

*Аспирин-чувствительная астма* – приблизительно 5–10% всех взрослых астматиков, чаще встречается при неатопической астме, крайне редко встречается у детей и подростков. Для этой астмы характерно выраженное эозинофильное воспаление (Т2-эндотип).

*Астма с фиксированным ограничением воздушного потока.* Некоторые длительно болеющие пациенты развивают этот фенотип, который, как полагают, связан с выраженным ремоделированием дыхательных путей. Пациенты могут отличаться по эндотипу.

*Поздняя астма с ожирением* – некоторые пациенты с избыточной массой тела, страдающие БА, имеют более выраженные симптомы и незначительное эозинофильное воспаление в дыхательных путях. Хотя и среди этих пациентов встречается Т2-эндотип.

Возможность достижения контроля БА очень часто осложняется не только течением самой БА, но и наличием ассоциированных с ней сопутствующих заболеваний: аллергическим ринитом, синуситами, дерматитом, которые сами по себе приносят большие страдания пациентам [18–20].

## 5-Я СТУПЕНЬ ТЕРАПИИ БА: СИСТЕМНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ И ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Все пациенты с персистирующими симптомами или обострениями БА, несмотря на правильную технику ингаляции и хорошую приверженность лечению, соответствующему ступени 4, должны быть направлены к специалисту, занимающемуся экспертизой и лечением тяжелой БА для решения вопроса о назначении биологической (таргетной) терапии. Другим видом терапии, которая рекомендована на ступени 5, – применение невысоких доз системных глюкокортикостероидов (СГКС). Следует отметить, что постоянное применение системных ГКС-препаратов – наименее желательный вариант терапии БА в связи с высоким риском развития серьезных осложнений. Причем побочные эффекты такого лечения возникают достаточно быстро (1–2 года постоянного приема) и развивается стероидный диабет, васкулит, язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, катаракта, а также остеопороз. В связи с этим врач должен сделать все возможное, чтобы больной БА либо вовсе не получал системные ГКС на постоянной основе, либо в крайнем случае принимал их в минимально необходимой дозе<sup>6</sup> [21]. Также трудно понять, возможно ли системными глюкокортикостероидами достичь приемлемого контроля над БА. Польза сомнительна, а осложнения такого варианта лечения очевидны.

<sup>5</sup> Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma. UPDATED 2014. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)

<sup>6</sup> Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2006. Available at: <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=2178>.

Назначение системных ГКС должно быть решением консилиума врачей<sup>7</sup>. Однако в реальной клинической практике это решение принимает врач, и часто не специалист-пульмонолог или аллерголог. Последние клинические рекомендации по лечению БА, безусловно, отдают предпочтение препаратам биологической терапии. Биологическая терапия рекомендована пациентам с эозинофильным типом (Т2) воспаления. Следует отметить, что наибольшее количество пациентов с тяжелой БА относятся именно к эозинофильному фенотипу заболевания. При этом обращаем внимание, что БА может иметь как атопический, так и неатопический генез.

Фенотипы, связанные с воспалением 2-го типа, могут не только отличаться, но и частично совпадать. По оценкам, перекрест эозинофильного и аллергического фенотипов БА, ассоциированных с тяжелой эозинофильной астмой, встречается у 25–55% пациентов с БА. Следовательно, большинство пациентов с ТБА имеют выраженное эозинофильное воспаление.

## ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Сегодня в мире применяют моноклональные антитела, взаимодействующие с ключевыми патогенетическими факторами, отвечающими за развитие эозинофильного воспалительного ответа при БА – антитела против IgE, ИЛ-4/13 и ИЛ-5 [22]. Рассмотрим эти препараты (табл.).

Омализумаб (Ксолар) – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, связывающее свободный IgE и препятствующее его взаимодействию с рецепторами тучных клеток, базофилов и других участников аллергического воспаления I типа. Препарат был одобрен FDA для использования в терапевтических целях в 2003 г. Накоплен огромный опыт его использования в большинстве стран мира у больных с аллергической бронхиальной астмой, имеющих сенсibilизацию как минимум к одному из персистирующих аллергенов. Препарат дозируется индивидуально в зависимости от

веса пациента и исходного уровня общего IgE, назначается в виде подкожных инъекций 1 раз в 2–4 нед. Лечение омализумабом приводит к уменьшению симптомов астмы, увеличению спирометрических показателей, снижению потребности в использовании препаратов неотложной терапии, повышению качества жизни пациентов, снижает риск развития обострений и госпитализаций [23].

Препарат Дупилумаб (Дуликсент) – рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело (мАТ), нацеленное на  $\alpha$ -субъединицу рецептора ИЛ-4, блокирующее тем самым пути ИЛ-4 и ИЛ-13, ключевых цитокинов Т2-воспаления. В настоящее время дупилумаб является препаратом дополнительной поддерживающей терапии БА, а также показан для лечения среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита и полипозного риносинусита [24].

### Анти-ИЛ-5 антитела

ИЛ-5 – это ключевой цитокин при эозинофильной БА, высвобождаемый Th2-клетками под действием аллергических стимулов и из ILC-2 (врожденные лимфоидные клетки 2-го типа) под действием неспецифических раздражителей, включая патогены, поллютанты, табачный дым, механические и термические повреждающие факторы. ИЛ-5 привлекает эозинофилы в зону воспаления, активирует их и увеличивает их выживаемость. Эозинофильное воспаление является важным компонентом патогенеза бронхиальной астмы. В эозинофилах содержатся медиаторы воспаления (такие как эйкозаноиды, лейкотриены, цитокины) и белковые гранулы (такие как эозинофильный катионный белок, эозинофильная пероксидаза, эозинофильный нейротоксин и главный основной белок). Все эти факторы стали обоснованием необходимости разработки антител против ИЛ-5 как перспективных противоастматических препаратов [25]. В настоящее время разработаны три молекулы моноклональных антител против ИЛ-5. Две из них – Меполизумаб и Реслизумаб взаимодействуют со свободным ИЛ-5, одна – Бенрализумаб взаимодействует с альфа-цепью высокоаффинного рецептора для ИЛ-5.

<sup>7</sup> Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2006. Available at: <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=2178>.

- **Таблица.** Терапевтические моноклональные антитела
- **Table.** Therapeutic monoclonal antibodies

	Бенрализумаб (Фазенра)	Омализумаб	Меполизумаб	Реслизумаб	Дупилумаб
Число доз в течение 1-го года	8	13–26	13	13	26
Число доз в течение 2-го года	6	13–26	13	13	26
Поддерживающая терапия	1 раз в 8 нед.	Через каждые 2–4 нед.	Через каждые 4 нед.	Через каждые 4 нед.	Через каждые 2 нед.
Предварительно заполненный шприц (не требуется восстановление)	✓	✓	Х	Х	✓
Фиксированная доза (не требуется расчета дозы в зависимости от массы тела)	✓	Х	✓	Х	✓
Подкожный способ введения	✓	✓	✓	Х	✓

*Реслизумаб (Синкейро)* – это гуманизированное моноклональное антитело (IgG4k), высокоафинное к ИЛ-5, разработанное для лечения пациентов с неконтролируемой БА эозинофильного фенотипа [26]. Препарат Синкейро назначается в качестве поддерживающей терапии для предотвращения обострений, облегчения симптомов и улучшения функции легких у взрослых пациентов в возрасте  $\geq 18$  лет, страдающих БА с повышенным числом эозинофилов в периферической крови и отсутствием адекватного контроля (сохранение персистирующих астматических симптомов и/или частых обострений астмы) [27].

*Меполизумаб (Нукала)* – гуманизированное моноклональное антитело (IgG1, каппа), направленное против интерлейкина-5 (ИЛ-5) человека с высокой степенью аффинности и специфичности. Препарат Нукала ингибирует биологическую активность ИЛ-5 в наномолярных дозах посредством блокирования связывания ИЛ-5 с альфа-цепью рецепторного комплекса ИЛ-5, экспрессируемого на клеточной поверхности эозинофилов, что приводит к ингибированию передачи сигнала ИЛ-5 и снижению продукции и выживаемости эозинофилов. Препарат Нукала показан в качестве дополнительной поддерживающей терапии тяжелой эозинофильной астмы у пациентов с 6 лет [28].

Бенрализумаб (*Фазенра*) представляет собой антиэозинофильное, гуманизированное, афукозилированное, моноклональное антитело (IgG1/каппа). Препарат связывается с альфа-субъединицей рецептора к человеческому интерлейкину-5 (IL-5R $\alpha$ ). Рецептор к IL-5 находится на поверхности эозинофилов и базофилов. Отсутствие фукозы в Fc-домене бенрализумаба облегчает процесс связывания (45,5 нМ) с Fc $\gamma$ RH1-рецепторами на поверхности иммунных эффекторных клеток, таких как натуральные киллеры, что приводит к апоптозу эозинофилов и базофилов посредством антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности (АЗКЦ). Бенрализумаб посредством АЗКЦ уменьшает эозинофильное воспаление.

Основанием для регистрации препарата стали результаты клинических исследований III фазы SIROCCO и CALIMA. В исследовании SIROCCO приняли участие 374 медицинских центра из Европы, Азии, Африки, Южной и Северной Америки, в т. ч. и из России. Участников рандомизировали в три группы:

- Бенрализумаб 30 мг подкожно, 1 раз в 4 нед.
- Бенрализумаб 30 мг подкожно, 1 раз в 8 нед. (первые 3 инъекции 1 раз в 4 нед.).
- Плацебо.

Пациенты продолжали получать ИГКС/ДДБА, плюс  $\beta_2$ -агонисты короткого действия в качестве препарата по потребности. Пациентов стратифицировали в группы с повышенными эозинофилами крови ( $\geq 300$  кл/мкл) и сниженными ( $< 300$  кл/мкл). Длительность лечения составила 48 нед., затем до 56-й нед. длился наблюдательный период без введения бенрализумаба; 48 нед. лечения бенрализумабом существенно снизило количество обострений по сравнению с плацебо. Этот эффект был

особо выражен у пациентов с количеством эозинофилов  $\geq 300$  клеток/мкл. Побочные эффекты были зарегистрированы у 72% пациентов в группах бенрализумаба и у 76% в группе плацебо. Их частота не зависела ни от дозы препарата, ни от уровня эозинофилов. Большая часть побочных эффектов не была связана с терапией бенрализумабом [29].

Исследование III фазы CALIMA проведено в 303 медицинских центрах. Длительность лечения во всех группах составила 56 нед. Одним из важных стратификационных критериев был повышенный уровень эозинофилов крови у 2/3 пациентов ( $\geq 300$  клеток на мкл). Участников рандомизировали в соотношении 1:1:1 в три группы:

- Бенрализумаб 30 мг подкожно, 1 раз в 4 нед.
- Бенрализумаб 30 мг подкожно, 1 раз в 8 нед. (первые 3 инъекции – раз в 4 нед.).
- Плацебо.

Лечение бенрализумабом статистически значительно сократило количество обострений у пациентов, принимавших высокие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА. Причем этот эффект не зависел от уровня эозинофилов на период начала лечения. Также лечение повысило уровень ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с эозинофилами  $\geq 300$  кл/мкл. Особенно хотелось бы отметить безопасность лечения бенрализумабом. Побочные эффекты за время исследования были зарегистрированы у 75% участников из всех групп. При этом в группах бенрализумаба их было меньше, чем в плацебо [30].

Важно отметить, что в обоих исследованиях достигнута основная цель лечения – влияние бенрализумаба на обострение БА. Частота обострений бронхиальной астмы на бенрализумабе снизилась на 28–36% (CALIMA) и 45–51% (SIROCCO) по сравнению с плацебо. В обоих исследованиях было отмечено улучшение легочной функции и качества жизни пациентов. Согласно полученным в исследованиях SIROCCO и CALIMA результатам, терапия бенрализумабом способствовала снижению годовой частоты обострений астмы на 51%, а также улучшению респираторной функции легких при изменении показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) на 159 мл через 4 нед. после введения первой дозы препарата. Также у пациентов отмечалось улучшение симптомов бронхиальной астмы [29, 30].

Затем пациентам, участвующим в исследованиях CALIMA и SIROCCO, предлагали принять участие в расширенном исследовании по оценке безопасности и эффективности бенрализумаба – BORA. Целью этого исследования была оценка долгосрочной безопасности и эффективности препарата бенрализумаб (Фазенра). Продолжительность исследования BORA составила 56 нед. у взрослых или 108 нед. у подростков. Продолжили терапию бенрализумабом по 30 мг п/к 1 раз в 8 нед. (первые 3 инъекции 1 раз в 4 нед.) 638 пациентов, пациентам из групп плацебо назначали бенрализумаб по 30 мг п/к 1 раз в 4 нед. первые 3 дозы, а затем по 30 мг 1 раз в 8 нед. Следует отметить, что объединенный анализ данных этих исследований показал, что на фоне терапии препаратом бенрализумаб (Фазенра) 74% пациентов не имели обострений на 2-й год

наблюдения. Отмечено также увеличение ОФВ<sub>1</sub> уже к 4-й неделе, которое сохранялось на протяжении 2 лет терапии у пациентов с числом эозинофилов  $\geq 300$  клеток/мкл. Отмечен благоприятный профиль безопасности бенрализумаба, сопоставимый с плацебо [31].

Особое внимание привлекает клиническое исследование III фазы ZONDA [32]. Его целью было выяснить, может ли бенрализумаб (в сравнении с плацебо) позволить снизить дозы пероральных глюкокортикостероидов у пациентов с тяжелой эозинофильной астмой без потери контроля над заболеванием. Набор пациентов шел в 89 центрах. В исследование было включено 369 пациентов, из которых 220 человек были рандомизированы в одну из трех групп:

- Бенрализумаб 30 мг подкожно 1 раз в 4 нед.
- Бенрализумаб 30 мг подкожно 1 раз в 4 нед. (первые 3 инъекции), затем 30 мг подкожно 1 раз в 8 нед.
- Плацебо.

Медианное снижение дозы пероральных глюкокортикостероидов в группах бенрализумаба к концу лечения составило 75%, а в группе плацебо – 25%. Кроме того, 33–37% пациентов из группы бенрализумаба достигли 90%-ного снижения дозы пероральных глюкокортикостероидов. В группе плацебо такой эффект был только у 12% пациентов. Особенно важно, что 52% пациентов полностью прекратили прием системных глюкокортикостероидов. Аналогичным образом бенрализумаб в обоих режимах введения (каждые 4 или каждые 8 нед.) снижал и частоту обострений бронхиальной астмы на 55% и 70% соответственно, по сравнению с плацебо. Статистически значимой разницы по частоте побочных эффектов между группами сравнения не было, т. е. частота побочных эффектов была сопоставима с группой плацебо. Нам представляется наиболее важным, что данное исследование открывает новую страницу в изучении стероид-зависимых пациентов с ТБА.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка К., 1973 г. рождения, наблюдается в Городской клинической больнице №57 с диагнозом «ТБА». Из анамнеза известно, что БА с 2009 г., когда после первых родов появились приступы удушья. После назначения базисной терапии ИГКС/ДДБА отмечалось значительное улучшение состояния. Однако в 2013 г. состояние ухудшилось после ОРВИ. В этот же период времени отмечено резкое ухудшение носового дыхания, при исследовании выявлен полипозный риносинусит. Пациентке был увеличен объем базисной терапии и назначены антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Течение заболевания в период 2013–2015 гг. было частично контролируемым. В 2015 г. на фоне второй беременности состояние резко ухудшилось, особенно в последнем триместре. После родов состояние не улучшилось, базисная терапия была недостаточна эффективна. Отмечена высокая эозинофилия (более 600 кл/мкл), выраженная обструкция. С 2017 г. частые обострения до 5–6 раз в год с курсами системных глюкокортико-

стероидов (практически постоянный прием). В 2018 г. стала принимать системные глюкокортикостероиды в дозе 10 мг/сут ежедневно на фоне высоких доз ИГКС и ДДБА, антагонистов лейкотриеновых рецепторов и тiotропия бромид. В 2018 г. на фоне лечения (ступень 5) было 4 обострения, по причине которых пациентке увеличивали дозы системных глюкокортикостероидов до 32 мг метилпреднизолона в сутки в течение 10 дней. Была обследована на глистные инвазии, результаты анализов отрицательные. Учитывая тяжелую неаллергическую эозинофильную астму, с апреля 2019 г. начата терапия бенрализумабом по 30 мг подкожно 1 раз в 4 нед. (первые 3 инъекции), затем 30 мг 1 раз в 8 нед. Обоснование назначения бенрализумаба: тяжелая, плохо поддающаяся контролю БА с частыми обострениями, сопровождающаяся эозинофилией крови свыше 600 клеток в мкл, выраженной обструкцией и сопутствующим хроническим полипозным риносинуситом.

На фоне первых 4 нед. после назначения бенрализумаба отмечен выраженный положительный эффект, резко уменьшились симптомы заболевания и потребность в препаратах по требованию. В течение 2019–2020 гг. не было обострений БА, отмечалось значительное улучшение контроля БА, уменьшились назальные симптомы, отменены системные глюкокортикостероиды.

Снижение системных глюкокортикостероидов началось после 2-й инъекции бенрализумаба и проводилось под контролем анализов крови (уровень эозинофилов и СОЭ) и оценки ФВД. Через 18 нед. лечения системные глюкокортикостероиды были полностью отменены. В данном клиническом случае мы снижали метилпреднизолон по 2 мг каждые 4 нед. Это было довольно быстрое снижение и отмена системных глюкокортикостероидов. При более длительном приеме системных глюкокортикостероидов требуется более медленное снижение, например по 1/4 таблетки каждые 4 нед. При этом следует оценивать не только эозинофилию крови, значение СОЭ и ФВД. Желательно также оценивать и базальный уровень кортизола.

В настоящее время пациентка принимает будесонид/формотерол 160/4,5 мкг по 2 ингаляции 2 раза в сутки и по потребности, монтелукаст 10 мг в сутки и бенрализумаб по 30 мг подкожно 1 раз в 8 нед.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При включении бенрализумаба в схему лечения ТБА отмечено значительное снижение обострений заболевания, быстрое улучшение функции легких, прирост ОФВ<sub>1</sub> до 159 мл уже к 4-й нед. терапии, поддержание данного эффекта длительное время [29–31]; значительное снижение зависимости пациентов от постоянного приема оральных глюкокортикостероидов (оГКС), оказывающих существенное влияние на качество жизни пациентов; благоприятный профиль безопасности бенрализумаба, сопоставимый с плацебо [32, 33]. Бенрализумаб одобрен к применению у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой с эозинофильным фенотипом в качестве дополни-

тельной поддерживающей терапии. Препарат доступен в виде раствора для подкожного введения с фиксированной дозой 30 мг в предварительно заполненном шприце. Введение бенрализумаба осуществляется по комфортной для пациента схеме – три первые инъекции вводят с частотой 1 раз в 4 нед., последующие дозы вводят 1 раз каждые 8 нед<sup>8</sup>. Внедрение биологической терапии значительно улучшает течение ТБА. Распространенность ТБА в

России, по данным фармакоэпидемиологических исследований, значительно превышает данные официальной статистики, поэтому необходимо ведение национального регистра больных ТБА. Создание регистра будет также способствовать выявлению и более качественному лечению пациентов, принимающих системные глюкокортикостероиды постоянно или длительными курсами.



Поступила / Received 17.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 02.10.2020

Принята в печать / Accepted 10.10.2020

<sup>8</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/>.

## Список литературы / References

- Bateman E.D., Reddel H.K., Eriksson G., Harrison T.W., Quirce S., O'Byrne P.M. et al. Overall asthma control: The relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):600–608.E6. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.033.
- Chung K.F. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J Intern Med.* 2016;279(2):192–204. doi: 10.1111/joim.12382.
- Dahlén S.E. Asthma phenotyping: noninvasive biomarkers suitable for bedside science are the next step to implement precision medicine. *J Intern Med.* 2016;279(2):205–207. doi: 10.1111/joim.12466.
- De Ferrari L., Chiappori A., Bagnasco D., Riccio A.M., Passalacqua G., Canonica G.W. Molecular phenotyping and biomarker development: are we on our way towards targeted therapy for severe asthma? *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(1):29–38. doi: 10.1586/17476348.2016.1111763.
- Чучалин А.Г. *Бронхиальная астма*. М.: Медицина; 1985. 160 с.
- Chuchalin A.G. *Bronchial asthma*. Moscow: Meditsina; 1985. 160 p. (In Russ.)
- Jarjour N.N., Erzurm S.C., Bleecker E.R., Calhoun W.J., Castro M., Comhair S.A. et al. Severe Asthma: Lessons Learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(4):356–362. doi: 10.1164/rccm.201107-1317PP.
- Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J.* 2002;19(1):182–191. doi: 10.1183/09031936.02.00283202.
- O'Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P.P., Pistolesi M., Palmqvist M., Zhu Y.J. et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(2):129–136. doi: 10.1164/rccm.200407-884OC.
- Peters S.P., Jones C.A., Haselkorn T., Mink D.R., Valacer D.J., Weiss S.T. Real-world Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT): findings from a national Web-based survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(6):1454–1461. doi: 10.1016/j.jaci.2007.03.022.
- Holguin F., Cardet J.C., Chung K.F., Diver S., Ferreira D.S., Fitzpatrick A. et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1900588. doi: 10.1183/13993003.00588-2019.
- Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J.* 2000;16(5):802–807. doi: 10.1183/09031936.00.16580200.
- Fuhlbrigge A., Reed M.L., Stempel D.A., Ortega H.O., Fanning K., Stanford R.H. The status of asthma control in the U.S. Adult population. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30(5):529–533. doi: 10.2500/aap.2009.30.3276.
- Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2014;24:14009. doi: 10.1038/nppcr.2014.9.
- Haughney J., Winders T.A., Holmes S., Chanez P., Saul H., Menzies-Gow A. PRECISION Improve Access to Better Care Task Force. Global Quality Standard for Identification and Management of Severe Asthma. *Adv Ther.* 2020;37(9):3645–3659. doi: 10.1007/s12325-020-01450-7.
- Fajt M.L., Wenzel S.E. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):299–310. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1871.
- Chung K.F. Defining phenotypes in asthma: a step towards personalized medicine. *Drugs.* 2014;74(7):719–728. doi: 10.1007/s40265-014-0213-9.
- Worldwide variations in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: The International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J.* 1998;12(2):315–335. doi: 10.1183/09031936.98.12020315.
- Shaanan R., Zureik M., Soussan D., Neukirch C., Heinrich J., Sunyer J. et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet.* 2008;372(9643):1049–1057. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61446-4.
- Fokkens W., Lund V., Mullot J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl.* 2007;20:1–136. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17844873/>.
- Brożek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
- Фассахов Р.С., Богоутдинова О.Е., Владимиров Д.И. Стероидозависимая бронхиальная астма. *Практическая пульмонология.* 2002;(1):11–14. Режим доступа: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap\\_1\\_2002\\_11.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_1_2002_11.pdf).
- Fassakhov R.S., Bogoutdinova O.E., Vladimirova D.I. Steroid-dependent bronchial asthma. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical Pulmonology.* 2002;(1):11–14. (In Russ.) Available at: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap\\_1\\_2002\\_11.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_1_2002_11.pdf).
- Agache I., Beltran J., Akdis C., Akdis M., Canelo-Aybar C., Canonica G.W. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020;75(5):1023–1042. doi: 10.1111/all.14221.
- Molimard M., Mala L., Bourdeix I., Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med.* 2014;108(4):571–576. doi: 10.1016/j.rmed.2014.02.003.
- Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M.H. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(5):425–437. doi: 10.1080/17446666.2017.1298443.
- Matucci A., Maggi E., Vultaggio A. Eosinophils, the IL-5/IL-5Rα axis, and the biologic effects of benralizumab in severe asthma. *Respir Med.* 2019;160:105819. doi: 10.1016/j.rmed.2019.105819.
- Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E., Bateman E.D., Brusselle G.G., Bardin P. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3(5):355–366. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
- Castro M., Mathur S., Hargreave F., Boulet L.P., Xie F., Young J. et al. Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(10):1125–1132. doi: 10.1164/rccm.201103-0396OC.
- Ortega H.G., Yancey S.W., Mayer B., Gunsoy N.B., Keene O.N., Bleecker E.R. et al. 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.
- Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P., Papi A., Weinstein S.F., Barker P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β<sub>2</sub>-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2115–2127. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
- FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P., Korn S., Ohta K., Lommatzsch M. et al. 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. *Lancet.* 2016;388(10056):2128–2141. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
- Busse W.W., Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Ferguson G.T., Barker P., Sproule S. et al. BORA study investigators. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(1):46–59. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5.
- Nair P., Wenzel S., Rabe K.F., Bourdin A.M.D., Lugogo N.L., Kuna P. et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2448–2458. doi: 10.1056/NEJMoa1703501.
- Jackson D.J., Korn S., Mathur S.K., Barker P., Meka V.G., Martin U.J., Zangrilli J.G. Safety of Eosinophil-Depleting Therapy for Severe, Eosinophilic Asthma: Focus on Benralizumab. *Drug Saf.* 2020;43(5):409–425. doi: 10.1007/s40264-020-00926-3.

**Информация об авторах:**

**Княжеская Надежда Павловна**, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

**Анаев Эльдар Хусеевич**, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; e-mail: el\_anaev@hotmail.com)

**Камелева Анастасия Андреевна**, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

**Сафошкина Елена Викторовна**, врач-терапевт, поликлиника №1, Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по городу Москве»; 127018, Россия, Москва, 2-й Вышеславцев переулок, д. 7

**Кириченко Наталья Дмитриевна**, врач-пульмонолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

**Information about the authors:**

**Nadezhda P. Kniajeskaia**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

**Eldar Kh. Anaev**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: el\_anaev@hotmail.com)

**Anastasia A. Kameleva**, Cand. of Sci. (Med.), Allergologist-Immunologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital named after D. D. Pletnev of Moscow Healthcare Department"; 32, 11<sup>ya</sup> Parkovaya St., Moscow, Russia, 105077

**Elena V. Safoshkina**, General Practitioner, Outpatient Clinic No. 1, Federal Government Healthcare Institution "Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for the City of Moscow"; 7, 2<sup>nd</sup> Vysheslavl'tsev Lane, Moscow, 127018, Russia

**Natalia D. Kirichenko**, Pulmonologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital named after D.D. Pletnev of Moscow Healthcare Department"; 32, 11<sup>ya</sup> Parkovaya St., Moscow, Russia, 105077