CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-115-121

Обзорная статья / Review article

Клиническая эффективность препарата меполизумаб в терапии тяжелой эозинофильной астмы у детей

В.В. Дроздов[1], ORCID: 0000-0002-0535-2916, e-mail: vndrozdov@yandex.ru
А.А. Астаповский[1], ORCID: 0000-0002-7430-3341, e-mail: al.astapovskii@gmail.com
С.Ю. Сереброва[1,2]✉, ORCID: 0000-0002-7163-7119, e-mail: svetaserebrova@mail.ru
Е.В. Ших[1], ORCID: 0000-0001-6589-7654, e-mail: chih@mail.ru
И.А. Комиссаренко[3], ORCID: 0000-0001-5621-2721

[1] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
[2] Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2
[3] Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Тяжелая бронхиальная астма у детей остается серьезной проблемой, которая обусловлена высокой летальностью, побочными эффектами от терапии высокими дозами глюкокортикостероидов и значительной экономической нагрузкой на систему здравоохранения. Согласно статистическим данным Департамента мониторинга анализа и стратегического развития здравоохранения МЗ РФ, в 2017 г. в России зарегистрировано 1028,6 случая БА на 100 000 детского населения до 14 лет. В статье представлены современные сведения о патогенезе бронхиальной астмы, причины развития терапевтически резистентной астмы, участие интерлейкина-5 (ИЛ-5) и его роль в развитии эозинофильной астмы. Описанные исследования демонстрируют высокую эффективность и безопасность использования антиИЛ-5 в качестве дополнительной терапии к стандартным схемам лечения эозинофильной бронхиальной астмы и при плохом ее контроле. Меполизумаб на сегодняшний день является наиболее широко изученным препаратом данной группы. Он статистически значимо снижает уровень эозинофилов в мокроте, уменьшает количество обострений и госпитализаций, способствует сокращению потребности в поддерживающей терапии глюкокортикостероидами. В результате проведенных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых меполизумаб продемонстрировал эффективность и безопасность у детей 6 лет и старше, эксперты ведущих мировых организаций одобрили его применение для лечения тяжелой эозинофильной астмы у детей, что делает этот препарат единственным на сегодняшний день разрешенным к применению у пациентов в данной возрастной категории. Однако необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной продолжительности и долгосрочной терапевтической эффективности у детей.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, меполизумаб, эозинофилы, интерлейкин-5, дети

Для цитирования: Дроздов В.В., Астаповский А.А., Сереброва С.Ю., Ших Е.В., Комиссаренко И.А. Клиническая эффективность препарата меполизумаб в терапии тяжелой эозинофильной астмы у детей. *Медицинский совет*. 2020;(18):115–121. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-115-121.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical efficacy of mepolizumab in the treatment of severe eosinophilic asthma in children

Vladimir N. Drozdov[1], ORCID: 0000-0002-0535-2916, e-mail: vndrozdov@yandex.ru
Alexander A. Astapovskiy[1], ORCID: 0000-0002-7430-3341, e-mail: al.astapovskii@gmail.com
Svetlana Yu. Serebrova[1,2]✉, ORCID: 0000-0002-7163-7119, e-mail: svetaserebrova@mail.ru
Evgenia V. Shikh[1], ORCID: 0000-0001-6589-7654, e-mail: chih@mail.ru
Irina A. Komissarenko[3], ORCID: 0000-0001-5621-2721

[1] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia
[2] Scientific Center of Expertise of Medical Devices; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia
[3] Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Severe bronchial asthma in children remains a serious problem, which is caused by high mortality, side effects from therapy with high doses of glucocorticosteroids and a significant consumption of health resources. According to statistics from the Monitoring, Analysis and Strategic Health Development Department of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1028.6 BA cases per 100,000 children under 14 years of age were registered in Russia in 2017. The article presents modern data on the pathogenesis of bronchial asthma, causes of therapy-resistant asthma, participation of interleukin-5 (IL-5) in the development of eosinophilic inflammation. Research data demonstrate the safety and effectiveness of anti-IL-5 therapy as a supplement to standard treatment for severe eosinophilic bronchial asthma and its poor control. Mepolizumab is the most widely researched anti-IL-5-monoclonal drug. It statistically significantly reduces the level of eosinophils in sputum, reduces

© Дроздов В.В., Астаповский А.А., Сереброва С.Ю., Ших Е.В., Комиссаренко И.А., 2020

the frequency of exacerbations and hospitalizations helps reduce maintenance therapy with glucocorticosteroids. As a result of randomized, placebo-controlled trials mepolizumab has been shown effective and safe in children 6 years of age and older, experts of leading world organizations approved its use for the treatment of severe eosinophilic asthma in children, what makes this drug the only one currently approved for use in patients in this age profile. However, further studies are needed to determine the optimal duration and long-term therapeutic efficacy in children.

Keywords: severe asthma, mepolizumab, eosinophils, interleukin-5, children

For citation: Drozdov V.N., Astapovskiy A.A., Serebrova S.Yu., Shikh E.V., Komissarenko I.A. Clinical efficacy of mepolizumab in the treatment of severe eosinophilic asthma in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):115–121. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-115-121.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, которое проявляется такими симптомами, как свистящие хрипы, одышка, ощущение заложенности в груди и кашель, которые изменяются по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельностью обструкции дыхательных путей[1].

БА – одно из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний, которое есть у около 334 млн человек во всем мире [1]. В Российской Федерации, согласно недавно проведенному эпидемиологическому исследованию, распространенность БА среди взрослых достигает 6,9%, среди детей и подростков – около 10% [2]. В большинстве стран число больных БА, особенной детей, ежегодно увеличивается. Например, в 2014 г. доля диагностированных больных с БА составила 15–20% от общего числа пациентов (961 на 100 тыс. населения) [3]. Согласно статистическим данным Департамента мониторинга анализа и стратегического развития здравоохранения МЗ РФ, в 2017 г. в России зарегистрировано 1028,6 случаев БА на 100 000 детского населения до 14 лет [4].

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Большинство детей с БА, протекающей в легкой или средней форме, хорошо реагирует на стандартную терапию с достижением хорошего контроля над симптомами с помощью низких или средних доз ингаляционных глюкокортикостероидов, однако примерно у 5% пациентов БА протекает в тяжелой форме. Тяжелая астма – это астма, не контролируемая должным образом методами, которые используются на 4-й и 5-й ступенях, согласно руководящим принципам GINA (Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: https://ginasthma.org/). По некоторым данным, тяжелая, трудно контролируемая БА встречается в 5–10% всех случаев заболевания. Такая астма существенно снижает качество жизни детей и их родителей и значительно увеличивает затраты здравоохранения на лечение заболевания[2]. Данный вариант астмы, согласно исследовательской программе по изучению тяжелой БА (Severe Asthma Research Program – SARP), подразделяется на два эндотипа: БА, обусловленная воспалением 2-го типа (Т2-астма), и БА, не связанная с воспалением 2-го типа (не Т2-астма). Эозинофильный тип воспаления дыхательных путей – это, как правило, проявление Т2-эндотипа, который реализуется за счет доминирования Th2-лимфоцитарного ответа (атопическая эозинофильная БА) и/или высокой активности врожденных лимфоидных клеток 2-го типа – ILC2 (неатопическая эозинофильная астма). Помимо данных эндотипов, у детей выделяют 3 фенотипа воспаления дыхательных путей: эозинофильное, нейтрофильное и пауцигранулоцитарное воспаления [5]. Эозинофильное воспаление индуцируется благодаря ИЛ-5, который необходим для созревания, накопления и активации эозинофилов. Данный цитокин продуцируется главным образом Th2-клетками и в меньшей степени ILC2-клетками [6, 7]. Необходимо отметить, что тяжелая БА включает 2 подтипа [8, 9]. Выделяют трудную для лечения неконтролируемую астму и астму, терапевтически резистентную к терапии. Диагноз «терапевтически резистентная астма (ТРА)» считается обоснованным только в том случае, когда не удается достичь контроля за симптомами с помощью стандартной терапии и устранены все внешние причины: некорректный диагноз, низкая приверженность к терапии, сопутствующая патология, факторы окружающей среды, психологические факторы. Американское торакальное общество в 2000 г. впервые опубликовало критерии терапевтически резистентной астмы (ТРА): для постановки диагноза достаточно одного большого критерия в сочетании с двумя малыми критериями (*табл.*)[3].

Существует несколько причин, которые приводят к развитию ТРА у детей. Например, некоторые мутации в гене β2-адренорецептора (ADRB2), а также в гене глюкокортикоидного рецептора (NR3C1). У таких пациентов при назначении глюкокортикостероидов возможно развитие резистентности к ним, а при назначении β2-агонистов – отсутствие бронходилатирующего эффекта. Однако результаты исследований довольно противоречивы [10, 11]. В настоящий момент большую роль в развитии ТРА играют эозинофильное воспаление, Th2-клетки и оксидативный

[1] Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. Available at: http://www.ginasthma.org.

[2] Centers for Disease Control and Prevention. Asthma in the US. Available at: https://www.cdc.gov/vitalsigns/asthma/.

[3] Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. 2000;162(6):2341–2351. doi: 10.1164/ajrccm.162.6.ats9-00.

● ***Таблица.*** Диагностические критерии терапевтически резистентной астмы

● ***Table.*** Diagnostic criteria for therapy resistant asthma

Большие критерии	Малые критерии
1. Потребность в применении системных глюкокортикостероидов > 50% времени 2. Необходимость использования высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (≥ 1260 мкг/сут беклометазона или эквивалентные дозы других ИКС)	1. Ежедневная потребность в длительно действующих бета2-агонистах, теофиллине, антилейкотриеновых препаратах 2. Ежедневные симптомы астмы, требующие применения короткодействующих бета2-агонистов 3. Сохраняющаяся бронхиальная обструкция (объем форсированного выдоха (ОФВ1) < 80%, дневная вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ) > 20%) 4. ≥ 1 вызова скорой помощи за последний год 5. ≥ 3 курсов системных глюкокортикостероидов за последний год 6. Быстрое обострение астмы при уменьшении на ≤ 25% дозы ингаляционных или системных глюкокортикостероидов 7. Жизнеугрожающие события, связанные с астмой в прошлом

стресс [12]. Th2-клетки продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13. Данные цитокины экспрессируются у пациентов с астмой в дыхательных путях и снижают аффинность глюкокортикоидных рецепторов, кроме того, они усиливают экспрессию ингибитора глюкокортикоидного рецептора (GRb). Данные механизмы относятся к так называемой «цитокиновой гипотезе» развития ТРА [12]. Возможно, еще одной из причин ТРА может быть альтернативный сплайсинг глюкокортикоидных рецепторов, который приводит к генерации глюкокортикоидных рецепторов типа-β, не способных образовывать с молекулой кортикостероида комплекс «лиганд – рецептор» [13]. Также отмечалось, что дети с ТРА имели более низкий сывороточный уровень витамина D, чем дети с легкой или средней формой БА. Кроме того, более низкие уровни витамина D были напрямую связаны с тяжестью течения астмы, частотой обострения симптомов, сниженной чувствительностью к терапии глюкокортикостероидами [14]. Помимо всего прочего, дети с ТРА (>85%) имеют множественную сенсибилизацию к аэроаллергенам, выраженное эозинофильное воспаление и ремоделирование дыхательных путей [15]. Отличительной особенностью эозинофилии у детей при ТРА является то, что она сохраняется, несмотря на лечение высокими дозами глюкокортикостероидов. Даже после внутримышечного введения триамцинолона у некоторых детей отмечается постоянная эозинофилия мокроты [16]. Согласно рекомендациям GINA (Global Initiative for Asthma) и национальным программным документам, у детей до 6 лет препаратами контролирующей терапии являются ингаляционные глюкокортикостероиды и антилейкотриеновые препараты, а у детей старше 6 лет могут быть дополнительно использованы длительно действующие β-миметики, тиотропиум бромид и препараты таргетной терапии. У детей с тяжелой неконтролируемой астмой старше 6 лет в качестве контролирующей терапии до появления биологических препаратов применяли главным образом высокие дозы ингаляционных и системных глюкокортикостероидов в комбинации с длительно действующими β-миметиками и антилейкотриеновыми препаратами. Но даже такой терапии было недостаточно для достижения желаемого контроля за симптомами астмы. Кроме того, как было отмечено выше, к глюкокортикостероидам иногда присутствует врожденная резистентность, которая приводит к неэффективности терапии. Также не стоит забывать, что высокие дозы данных препаратов у детей могут вызвать побочные эффекты, среди которых задержка роста и подавление функции надпочечников [17]. В таком случае в качестве дополнительной терапии могут выступать биологические препараты моноклональных антител к молекулам цитокина, в частности к ИЛ-5.

ВЛИЯНИЕ ИЛ-5 НА РАЗВИТИЕ ТЯЖЕЛОЙ ЭОЗИНОФИЛЬНОЙ АСТМЫ

Как уже было сказано выше, ИЛ-5 представляет собой гомодимерный цитокин, принадлежащий к семейству гематопоэтического фактора роста. Он секретируется главным образом активированными Т-хелперами 2-го типа, в меньшей степени врожденными лимфоидными клетками 2-го типа и тучными клетками [18]. ИЛ-5 оказывает плейотропное действие на иммунную систему, но прежде всего влияет на хемотаксические, фагоцитарные и цитотоксические свойства эозинофилов, индукцию высвобождения эозинофильного катионного белка, эозинофилсвязанного нейротоксина, эозинофильной пероксидазы. Эозинофилы модулируют воспалительный процесс, продуцируя большое количество различных факторов, таких как щелочные белки, липидные медиаторы, цитокины и супероксид-анионы [19]. Свои биологические эффекты ИЛ-5 реализовывает через взаимодействие с рецептором (IL-5R), который состоит из 2 субъединиц [19]. Еще в 1990-х годах было продемонстрировано развитие выраженной эозинофилии крови и эозинофильной инфильтрации легких у трансгенных мышах со сверхэкспрессией ИЛ-5 [20]. Одновременно с этим M. Azzawi et al. сообщили, что активированные Т-клетки, которые, по-видимому, являются источником ИЛ-5, были обнаружены в дыхательных путях у людей, страдающих астмой [21]. В последующие несколько лет в нескольких исследованиях было отмечено, что ИЛ-5 занимает центральную роль в развитии воспаления легких. Например, P.S. Foster et al. [22] продемонстрировали, что у мышей, дефицитных по ИЛ-5, отсутствует гиперреактивность дыхательных путей даже после воздействия вдыхаемого аллергена. Все эти данные привели к пониманию того, что ИЛ-5 играет важнейшую роль в развитии гиперреактивности и воспаления легких, а, значит, путем подавления активности ИЛ-5 возможно патогенетически повлиять на развитие тяжелой эозинофильной астмы. Начали разрабатываться новые молекулы, ингибирующие ИЛ-5. Первой такой молекулой стало моноклональное антитело, названное впоследствии меполизумабом.

НОВАЯ МОЛЕКУЛА МЕПОЛИЗУМАБ

Первоначальное исследование, которое было опубликовано в 2000 г., дало противоречивые результаты, и несколько авторов поставили под сомнение эффективность новой молекулы в лечении астмы [23]. В другом исследовании пациенты с персистирующей БА получали ежемесячно меполизумаб в дозе 250 или 750 мг в течение 3 мес. По истечении данного времени у них значимо не снизилась частота обострений, не изменился ОФВ1, не улучшалось общее качество жизни [24]. Связанно это было, вероятнее всего, с неоднородностью исследуемых групп и с неподходящим фенотипом астмы. Впоследствии сама методика проведения исследования подверглась критике, что в конечном итоге привело к изменениям в протоколах клинических исследований [25]. Только когда был выявлен «эозинофильный фенотип» астмы, можно было правильно подобрать группу пациентов для проведения клинического исследования. Первое подобное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование провели P. Haldar et al. [26]. В исследовании приняли участие 61 пациент с рефрактерной эозинофильной бронхиальной астмой. Пациенты были поделены на 2 группы, одна из которых получала меполизумаб, а другая – плацебо в течение 1 года.

После анализа полученных результатов авторы отметили, что в группе меполизумаба было значительно меньше обострений, чем в группе плацебо (ОР 0,57; 95% ДИ 0,32–0,92; p = 0,02). В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 20 пациентов с тяжелой эозинофильной астмой, которые принимали системные глюкокортикостероиды [27]. Их так же, как и в предыдущем исследовании, разделили на две группы: основную и контрольную. После окончания исследования авторы отметили, что в основной группе было лишь 1 обострение за весь период наблюдения, в то время как в группе плацебо их было 12. Также у пациентов, которые получали меполизумаб, удалось снизить дозу системных глюкокортикостероидов в среднем на 84 ± 34% от максимально возможной дозы по сравнению с 47 ± 40,5% в группе плацебо (p = 0,04) [27]. Учитывая успех прошлых испытаний, было начато более крупное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование «DREAM» [28]. В нем наблюдался 621 пациент с тяжелой астмой и выраженной эозинофилией мокроты. После проведенного исследования авторы получили следующие результаты: в группе, которая получала меполизумаб 75 мг, количество обострений снизилось на 48% (95% ДИ 31–61%; p < 0,0001), в группе получавшей 250 мг количество обострений снизилось на 39% (95% ДИ 19–54%; p = 0,0005), а в группе получавшей 750 мг количество обострений снизилось на 52% (95% ДИ 36–64%; p < 0,0001). В другом плацебо-контролируемом исследовании (SIRIUS) оценивали возможность снижения дозы системных глюкокортикостероидов у пациентов с тяжелой эозинофильной астмой на фоне применения меполизумаба [29]. Всего в исследовании приняли участие 135 пациентов, которых разделили на 2 группы: одна группа получала меполизумаб в течение 20 нед., другая была контрольной. Полученные результаты демонстрируют, что вероятность снижения дозы глюкокортикостероидов в группе меполизумаба была выше в 2,39 раза, чем в группе контроля (95% ДИ 1,25–4,56; p = 0,008). Среднее процентное снижение дозы составило 50% от исходной в группе меполизумаба по сравнению с отсутствием снижения дозы в группе плацебо. H. Ortega et al. в 2014 г. провели одно из последних крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с препаратом меполизумаб (MENSA) [30]. В нем приняли участие 576 пациентов, которые были разделены на 3 группы: 1-я группа принимала 75 мг препарата внутривенно, 2-я группа – 100 мг подкожно, а 3-я группа принимала плацебо. После получения результатов было выявлено, что частота обострений была ниже на 47% в группе получающей меполизумаб внутривенно и на 53% ниже в группе подкожного применения по сравнению с группой плацебо. Средний прирост $ОФВ_1$ составил примерно 100 мл в группах получающих меполизумаб [30]. Вышеуказанные исследования предоставили убедительные доказательства эффективности и безопасности меполизумаба для экспертов Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов FDA, которые в 2015 г. одобрили меполизумаб для использования у пациентов с тяжелой эозинофильной астмой. Таким образом, меполизумаб стал первым в мире зарегистрированным ингибитором ИЛ-5[4].

Меполизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (IgG1), которое обладает высоким сродством и специфичностью к ИЛ-5. Меполизумаб ингибирует биоактивность ИЛ-5 посредством блокирования связывания ИЛ-5 с альфа-цепью рецепторного комплекса, экспрессируемого на клеточной поверхности эозинофилов, что приводит к ингибированию передачи сигнала ИЛ-5 и снижению продукции и выживаемости эозинофилов [31, 32]. Исследования показали, что меполизумаб может снижать уровень эозинофилов в крови на 50% от исходного уровня уже через 24 ч после введения [33]. Снижение уровня эозинофилов в крови и/или мокроте наблюдалось при различных путях введения препарата (внутривенным или подкожным). Например, в 12-недельном открытом исследовании, в котором 70 пациентов с эозинофильной астмой получали подкожный меполизумаб 12,5 мг, 125 мг, 250 мг или внутривенный 75 мг 1 раз в 4 нед., было продемонстрировано дозозависимое снижение количества эозинофилов в крови. Причем было установлено, что при подкожном введении 11 и 99 мг 1 раз в 4 нед. происходит снижение на 50% и 90% эозинофилов в крови от исходного уровня соответственно [34]. В соответствии с возможными иммуногенными свойствами белковых и пептидных препаратов, у пациентов после проведения терапии могут появиться антитела к меполизумабу. Например, в плацебо-контролируемых исследованиях антитела к меполизумабу были обнаружены

[4] FDA approved drug products: Nucala; 2015 [cited February 6, 2017]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=report.page.

у 15 человек (6%) из 260. Антитела к меполизумабу не оказывали влияния на фармакокинетику и фармакодинамику у большинства пациентов, также не было отмечено корреляции между титрами антител и уровнем эозинофилов в крови [33]. Меполизумаб предназначен только для подкожного введения. Его можно вводить в область плеча, бедра или живота. После введения меполизумаб всасывается медленно и достигает максимальной концентрации в диапазоне 4–8 дней[5]. Биодоступность препарата составляет 74–80% при введении в область плеча, 64% – в область живота и 71% – в область бедра[6]. Примечательно, что 100 мг подкожного введения препарата по биодоступности эквивалентно 75 мг внутривенного введения [34]. Период полувыведения составляет 16–22 дня. По данным фармакокинетического анализа, фармакокинетика меполизумаба не зависит от возраста и пола и не требует коррекции дозы у пациентов с клиренсом креатинина 50–80 мл/мин. Данные по пациентам с клиренсом креатинина <50 мл/мин ограничены. Меполизумаб метаболизируется под воздействием протеолитических ферментов, которые широко распространены не только в печени, но и во всем организме[7]. Следует отметить, что с 2019 г. меполизумаб рекомендован к включению в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и федеральную программу по обеспечению необходимыми лекарственными средствами[8]. Кроме меполизумаба, на сегодняшний день существует еще 2 лекарственных препарата, которые применяются для лечения тяжелой эозинофильной астмы: это реслизумаб и бенрализумаб [35]. Реслизумаб является вторым зарегистрированным препаратом, который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело с высоким сродством и специфичностью к ИЛ-5 [36]. Он обладает схожей эффективностью и безопасностью с меполизумабом у пациентов с тяжелой эозинофильной астмой [37]. Но в отличие от меполизумаба препарат не одобрен для пациентов младше 18 лет, т. к. не показал значимой эффективности у пациентов в возрасте 12–17 лет [36]. Кроме того, в отличие от меполизумаба, вся доза которого вводится одномоментно подкожно, реслизумаб вводится внутривенно в виде 25–50-минутных инфузий, что технически сложнее, т. к. не позволяет использовать препарат в домашних условиях. Также необходимо отметить, что доза реслизумаба рассчитывается на массу пациента, что несколько увеличивает риски неправильного дозирования препарата[9]. Бенрализумаб представляет собой антиэозинофильное гуманизированное афукозилированное моноклональное антитело. В отличие от меполизумаба и реслизумаба, он связывается не с ИЛ-5, а с альфа-субъединицей рецептора (IL-5Rα), который находится на поверхности эозинофилов и базофилов[10]. Бенрализумаб сопоставим с меполизумабом и реслизумабом по безопасности и эффективности, так же, как и меполизумаб, вводится подкожно [38]. В отличие от реслизумаба препарат разрешен к применению у детей, но стоит отметить, что возраст, с которого его можно применять, составляет 12 лет и старше, в то время как меполизумаб начиная с сентября 2019 г. разрешен к применению у детей с 6-летнего возраста. Еще одним преимуществом меполизумаба перед другими препаратами данной группы является то, что FDA одобрило его применение в домашних условиях с помощью автоинъектора[11].

МЕПОЛИЗУМАБ В ЛЕЧЕНИИ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Как уже было сказано выше, меполизумаб – единственный препарат из группы ингибиторов ИЛ-5, который одобрен для использования у детей с 6 лет и старше. Чтобы препарат получил одобрение на использование в этой возрастной группе, было проведено открытое исследование, в котором оценивали фармакодинамику и фармакокинетику меполизумаба при подкожном введении у детей 6–11 лет с тяжелой эозинофильной астмой, у которых количество эозинофилов в крови было ⩾ 300 клеток/мкл [39]. Во включавшем 2 этапа исследовании приняли участие 36 детей. На первом этапе оценивались фармакокинетика и фармакодинамика препарата, на втором – долгосрочная безопасность в течение 52 нед. Меполизумаб вводили 3 раза каждые 4 нед., при этом период активного лечения составлял 12 нед. Детей разделили на 2 группы в зависимости от массы тела. В одной группе, в которой были дети с массой ⩾ 40 кг, меполизумаб назначался по 100 мг, в другой группе включавшей детей с массой ⩽ 40 кг препарат назначался по 40 мг. После завершения исследования и проведения статистического анализа исследователи обнаружили, что к 12-й нед. количество эозинофилов в крови снизилось в среднем на 88,5% от исходного уровня в группе, где меполизумаб применялся в дозе 40 мг (до 42 клеток/мкл 95% ДИ 26,67) и на 83,4% в группе, где препарат назначался по 100 мг (до 55 клеток/мкл 95% ДИ 31,97). Кроме снижения количества эозинофилов, отмечалось улучшение контроля над симптомами астмы по данным заполняемых вместе с пациентами специальных опросников (ACQ-7 и C-ACT), что свидетельствует о том, что добавление меполизумаба к стандартной терапии улучшает контроль над симптомами астмы. В конечном итоге авторы пришли к выводу, что дополнительная терапия меполизумабом у детей 6–11 лет с тяжелой эозинофильной астмой обладает сопоставимой эффективностью и безопасностью с аналогичной терапией у взрослых, позволяя значительно улучшить контроль за симптомами [39].

[5] GlaxoSmithKline. Nucala (mepolizumab) for injection, for subcutaneous use: US prescribing information. Approved: September 2019. Available at: https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Nucala/pdf/NUCALA-PI-PIL.PDF.
[6] Ibid.
[7] Ibid.
[8] Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. № 2406-р. Режим доступа: http://base.garant.ru/72861778/.
[9] Teva. Cinqair (reslizumab) prescribing information. Available at: https://www.cinqair.com/globalassets/cinqair/prescribinginformation.pdf.
[10] AstraZeneca. Fasenra (benralizumab) prescribing information. Available at: https://www.azpicentral.com/fasenra/fasenra_pi.pdf#page=1.
[11] GlaxoSmithKline. Nucala (mepolizumab) for injection, for subcutaneous use: US prescribing information. Approved: September 2019. Available at: https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Nucala/pdf/NUCALA-PI-PIL.PDF.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, тяжелые эозинофильные формы бронхиальной астмы у детей сложно поддаются лечению. Меполизумаб является наиболее изученным антиИЛ-5-моноклональным препаратом, предназначенным для лечения таких форм БА. Количество и качество проведенных исследований демонстрируют, что препарат статистически значимо снижает частоту обострений и способствует снижению интенсивности поддерживающей терапии глюкокортикостероидами. По данным рандомизированных клинических исследований, меполизумаб продемонстрировал высокий профиль эффективности и безопасности у детей 6 лет и старше с тяжелой эозинофильной астмой, что позволяет использовать его у данной категории пациентов.

Поступила / Received 12.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 30.05.2020
Принята в печать / Accepted 10.08.2020

Список литературы / References

1. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., Lozano R., Michaud C., Ezzati M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163–2196. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
2. Chuchalin A., Khaltaev N., Antonov N., Galkin D., Manakov L., Antonini P. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9(1):963–974. doi: 10.2147/copd.s67283.
3. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В., Петраковская В.А., Изюмова Г.В. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2018;28(3):341–358. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358. Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudenkov K.V., Petrakovskaya V.A., Izyumova G.V. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology Journal*. 2018;28(3):341–358. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358.
4. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубева Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А. *Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2017 году: статистические материалы*. Ч. VI. 2018. 144 с. Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god.
5. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E., Teague W.G., Li H., Li X. et al. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Critic Care Med*. 2010;181(4):315–323. doi: 10.1164/rccm.200906-0896oc.
6. Chung K.F. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J Int Med*. 2015;279(2):192–204. doi: 10.1111/joim.12382.
7. Fitzpatrick A.M., Jackson D.J., Mauger D.T., Boehmer S.J., Phipatanakul W., Sheehan W.J. et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1608–1618.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.028.
8. Guilbert T.W., Bacharier L.B., Fitzpatrick A.M. Severe Asthma in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):489–500. doi: 10.1016/j.jaip.2014.06.022.
9. 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*. 2013;43(2):343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013.
10. Vottero A., Kino T., Combe H., Lecomte P., Chrousos G.P. A Novel, C-Terminal Dominant Negative Mutation of the GR Causes Familial Glucocorticoid Resistance through Abnormal Interactions with p160 Steroid Receptor Coactivators. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(6):2658–2667. doi: 10.1210/jcem.87.6.8520.
11. Israel E., Drazen J.M., Liggett S.B., Boushey H.A., Cherniack R.M., Chinchilli V.M. et al. Effect of Polymorphism of the β(2)-Adrenergic Receptor on Response to Regular Use of Albuterol in Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;124(1–3):183–186. doi: 10.1159/000053705.
12. Barnes P.J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):636–645. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.1564.
13. Gagliardo R., Chanez P., Vignola A.M., Bousquet J., Vachier I., Godard P. et al. Glucocorticoid Receptor α and β in Glucocorticoid Dependent Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):7–13. doi: 10.1164/ajrccm.162.1.9911032.
14. Gupta A., Sjoukes A., Richards D., Banya W., Hawrylowicz C., Bush A., Saglani S. Relationship between Serum Vitamin D, Disease Severity, and Airway Remodeling in Children with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1342–1349. doi: 10.1164/rccm.201107-1239oc.
15. Saglani S., Lloyd C.M. Novel concepts in airway inflammation and remodelling in asthma. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1796–1804. doi: 10.1183/13993003.01196-2014.
16. Bossley C.J., Fleming L., Ullmann N., Gupta A., Adams A., Nagakumar P. et al. Assessment of corticosteroid response in pediatric patients with severe asthma by using a multidomain approach. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):413–420.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1347.
17. Hossny E., Rosario N., Lee B.W., Singh M., El-Ghoneimy D., Soh J., Le Souef P. The use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma: update. *World Allergy Organ J*. 2016;9:26. doi: 10.1186/s40413-016-0117-0.
18. Milburn M., Hassell A.M., Lambert M.H., Jordan S.R., Proudfoot A.E., Graber P., Wells T.N. A novel dimer configuration revealed by the crystal structure at 2.4 A resolution of human interleukin-5. *Nature*. 1993;363(6425):172–176. doi: 10.1038/363172a0.
19. Kouro T., Takatsu K. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy. *Int Immunol*. 2009;21(12):1303–1309. doi: 10.1093/intimm/dxp102.
20. Dent L.A., Strath M., Mellor A.L., Sanderson C.J. Eosinophilia in transgenic mice expressing interleukin 5. *J Exp Med*. 1990;172(5):1425–1431. doi: 10.1084/jem.172.5.1425.
21. Azzawi M., Bradley B., Jeffery P.K., Frew A.J., Wardlaw A.J., Knowles G. et al. Identification of Activated T Lymphocytes and Eosinophils in Bronchial Biopsies in Stable Atopic Asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(6 Pt 1):1407–1413. doi: 10.1164/ajrccm/142.6_pt_1.1407.
22. Foster P.S., Hogan S.P., Ramsay A.J., Matthaei K.I., Young I.G. Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model. *J Exp Med*. 1996;183(1):195–201. doi: 10.1084/jem.183.1.195.
23. Leckie M.J., ten Brinke A., Khan J., Diamant Z., O'Connor B.J., Walls C.M. et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*. 2000;356(9248):2144–2148. doi: 10.1016/s0140-6736(00)03496-6.
24. Flood-Page P., Swenson C., Faiferman I., Matthews J., Williams M., Brannick L. et al. 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.200701-085oc.
25. Powell C., Milan S.J., Dwan K., Bax L., Walters N. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD010834. doi: 10.1002/14651858.cd010834.pub2.
26. Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B., Gupta S., Monteiro W., Sousa A. et al. Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 2009;360(10):973–984. doi: 10.1056/nejmoa0808991.
27. Nair P., Pizzichini M.M., Kjarsgaard M., Inman M.D., Efthimiadis A., Pizzichini E. et al. Mepolizumab for Prednisone-Dependent Asthma with Sputum Eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009;360(10):985–993. doi: 10.1056/nejmoa0805435.
28. Pavord I., Korn S., Howarth P., Bleecker E.R., Buhl R., Keene O.N. et al. 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.
29. Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J., Prazma C.M., Keene O.N., Yancey S.W. et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189–1197. doi: 10.1056/nejmoa1403291.
30. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D., Brusselle G.G., FitzGerald J.M., Chetta A. et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198–1207. doi: 10.1056/nejmoa1403290.
31. Ferguson G., FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Laviolette M., Bernstein D., LaForce C. et al. Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(7):568–576. doi: 10.1016/s2213-2600(17)30190-x.
32. Varricchi G., Bagnasco D., Ferrando M., Puggioni F., Passalacqua G., Canonica G.W. Mepolizumab in the management of severe eosinophilic asthma in adults: current evidence and practical experience. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11(1):40–45. doi: 10.1177/1753465816673303.
33. Tsukamoto N., Takahashi N., Itoh H., Pouliquen I. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab, an anti-interleukin 5 monoclonal antibody, in healthy Japanese male subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2016;5(2):102–108. doi: 10.1002/cpdd.205.

34. Pouliquen I.J., Kornmann O., Barton S.V., Price J.A., Ortega H.G. Characterization of the relationship between dose and blood eosinophil response following subcutaneous administration of mepolizumab. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015;53(12):1015–1027. doi: 10.5414/cp202446.
35. Licari A., Manti S., Castagnoli R., Parisi G.F., Salpietro C., Leonardi S., Marseglia G.L. Targeted Therapy for Severe Asthma in Children and Adolescents: Current and Future Perspectives. *Pediatric Drugs*. 2019;21(4):215–237. doi: 10.1007/s40272-019-00345-7.
36. Logan J.K., Harinstein L., Muñoz M. *Pediatric Postmarketing Pharmacovigilance Review: Cinqair (Reslizumab)*. Available at: https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM610723.pdf.
37. Corren J., Weinstein S., Janka L., Zangrilli J., Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest*. 2016;150(4):799–810. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.018.
38. 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 β2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115–2127. doi: 10.1016/s0140-6736(16)31324-1.
39. Gupta A., Pouliquen I., Austin D., Price R.G., Kempsford R., Steinfeld J. et al. Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(12):1957–1967. doi: 10.1002/ppul.24508.

Информация об авторах:

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: vndrozdov@yandex.ru

Астаповский Александр Алексеевич, клинический ординатор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: al.astapovskii@gmail.com

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: svetaserebrova@mail.ru

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: chih@mail.ru

Комиссаренко Ирина Арсеньевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Information about the authors:

Vladimir N. Drozdov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: vndrozdov@yandex.ru

Alexander A. Astapovskiy, Clinical resident of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: al.astapovskii@gmail.com

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher of Clinical Pharmacology Centre, Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products"; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: svetaserebrova@mail.ru

Evgenia V. Shikh, Dr. of Sci. (Med.), Chair of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: chih@mail.ru

Irina A. Komissarenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education "Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia