

Прямое сравнительное исследование эффективности меполизумаба и дупилумаба у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой

В.В. Наумова[✉], nika.naumova@gmail.com, **Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун, Г.А. Быкова, О.Г. Смоленская, А.А. Штанова, Д.А. Степина**
Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Резюме

Введение. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) для лечения тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) достаточно широко используются в реальной клинической практике. Но прямых сравнительных исследований на данный момент крайне мало.

Цель. Сравнить эффективность меполизумаба и дупилумаба у пациентов с неаллергической эозинофильной ТБА в реальной клинической практике на примере территориального регистра Свердловской области.

Материалы и методы. Проанализированы данные пациентов с неаллергической эозинофильной ТБА, получавших дупилумаб ($n = 23$) и меполизумаб ($n = 19$). Определялась эффективность терапии по системе BARS и доле пациентов, достигших ремиссии ТБА, динамике АСТ-теста, опроснику AQLQ, уровню ОФВ₁, эозинофилов крови, кратности применения короткодействующих бронходилататоров (КДБД) и потребности в системных глюкокортикостероидах (СГКС), частоте обострений БА и госпитализаций.

Результаты. За 12 месяцев таргетной терапии хороший ответ на терапию по BARS выявлен у 77,8% пациентов на дупилумабе и у 82,4% пациентов на меполизумабе ($p = 1,000$). Ремиссии ТБА без учета ОФВ₁ достигли 62,5% пациентов группы дупилумаба и 68,8% пациентов группы меполизумаба ($p = 1,000$). Ремиссия ТБА с учетом ОФВ₁ достигнута у 43,8% пациентов на дупилумабе и у 56,2% пациентов на меполизумабе ($p = 0,724$). По всем отдельно анализируемым показателям установлены статистически значимые улучшения в каждой группе наблюдения. Статистически значимые различия через год терапии между группами зарегистрированы по уровню эозинофилов ($p < 0,001$) и по назальным симптомам, оцененным с помощью опросника SNOT-22 ($p = 0,048$) в пользу меполизумаба.

Выводы. Пациенты с неаллергической эозинофильной ТБА одинаково хорошо отвечают на терапию дупилумабом и меполизумабом. Препараты в равной степени улучшают контроль над заболеванием, качество жизни, уменьшают потребность в КДБД и СГКС, показывают сходный уровень безопасности.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, таргетная терапия, генно-инженерные биологические препараты, ремиссия тяжелой бронхиальной астмы

Для цитирования: Наумова ВВ, Бельтюков ЕК, Ковтун ОП, Быкова ГА, Смоленская ОГ, Штанова АА, Степина ДА. Прямое сравнительное исследование эффективности меполизумаба и дупилумаба у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой. *Медицинский совет.* 2023;17(20):18–27. <https://doi.org/10.21518/ms2023-308>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Direct comparative study of the effectiveness of mepolizumab and dupilumab in patients with severe non-allergic eosinophilic asthma

Veronika V. Naumova[✉], nika.naumova@gmail.com, **Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun, Galina A. Bykova, Olga G. Smolenskaya, Alexandra A. Shtanova, Daria A. Stepina**
Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

Abstract

Introduction. Biologics for severe asthma (SA) treatment are widely used in real clinical practice. But there are very few direct comparative studies at the moment.

Aim. To compare mepolizumab and dupilumab effectiveness in patients with non-allergic eosinophilic SA in real clinical practice using regional register of Sverdlovsk region.

Materials and methods. The data of patients with non-allergic eosinophilic SA treated with dupilumab ($n = 23$) and mepolizumab ($n = 19$) were analyzed. Therapy effectiveness was determined according to BARS and patients' proportion who achieved asthma remission, dynamics of ACT, AQLQ, FEV₁, blood eosinophils, frequency of short-acting bronchodilators use and systemic glucocorticosteroids (SGCS) demand, frequency of asthma exacerbations and hospitalizations.

Results. Within 12 months of targeted therapy a good response to biologics according to BARS in 77.8% of patients on dupilumab and in 82.4% of patients on mepolizumab ($p = 1.000$) was revealed. Remission of SA (without FEV₁) was achieved in 62.5% of patients in dupilumab group and in 68.8% of patients in mepolizumab group ($p = 1.000$). Remission of SA (with FEV₁) was achieved in 43.8% of patients on dupilumab and in 56.2% of patients on mepolizumab ($p = 0.724$). There were statistically significant improvements for all separately analyzed indicators in each observation group. Statistically significant differences

after a year of therapy between groups were recorded in terms of eosinophil levels ($p < 0.001$) and nasal symptoms assessed using the SNOT-22 questionnaire ($p = 0.048$) in favour of mepolizumab.

Conclusions. Patients with non-allergic eosinophilic SA have good response to both dupilumab and mepolizumab. The drugs equally improve disease control, life quality, reduce the need for relievers and SGCS, show a similar safety level.

Keywords: severe bronchial asthma, targeted therapy, biologics, remission of severe bronchial asthma

For citation: Naumova VV, Beltyukov EK, Kovtun OP, Bykova GA, Smolenskaya OG, Shtanova AA, Stepina DA. Direct comparative study of the effectiveness of mepolizumab and dupilumab in patients with severe non-allergic eosinophilic asthma. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(20):18–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-308>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА), по данным GINA¹, составляют 5–10% в структуре выявленных больных астмой [1], что имеет важное социально-экономическое значение из-за повышенного риска обострений, инвалидизации и летальных исходов [2]. Последние десятилетия ознаменовались появлением уже в рутинной практике нового класса препаратов – моноклональных антител. Рандомизированные клинические исследования показали, что лечение генно-инженерными биологическими препаратами эффективно и безопасно [3–7]. Наблюдательные исследования в реальной клинической практике подтверждают эффективность таргетной терапии [3]. Пять биологических препаратов имеют одобренные FDA показания к среднетяжелой и тяжелой атопической астме (омализумаб), среднетяжелой и тяжелой астме с эозинофильным фенотипом или стероидозависимой астмой (дупилумаб) или тяжелой астмой с эозинофильным профилем воспаления (меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб). Эти генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) нацелены на разные звенья T2-воспаления [3]. К настоящему времени проведены не прямые сравнительные исследования биологических препаратов, по результатам которых между молекулами нет значимых различий [8–11] или есть преобладание какого-либо ГИБП по определенным показателям [12–14]. Недостаток данных исследований состоит в отсутствии прямого сравнения биологических препаратов. Поэтому нами проведено прямое сравнение эффективности двух ГИБП.

Цель – сравнить эффективность меполизумаба и дупилумаба у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой в реальной клинической практике на примере территориального регистра Свердловской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное проспективное открытое нерандомизированное исследование, одобренное локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Пациенты включались в исследование после подписания ими добровольного информированного согласия.

В исследовании принимали участие взрослые пациенты (18 лет и старше) с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой (БА), получавшие биологическую терапию в рамках территориального регистра больных тяжелой астмой Свердловской области. Критериями исключения являлись возраст младше 18 лет, ожидаемая продолжительность терапии менее 12 мес., тяжелые сопутствующие заболевания (симптоматическая АГ, ИБС, ХСН III и IV функционального класса, цирроз печени, подозрение на онкологические заболевания или верифицированные онкологические заболевания, туберкулез). При включении пациентов в регистр подтверждался диагноз ТБА согласно критериям Американского торакального общества и Европейского респираторного общества (ATS/ERS, 2014 г.) [15] с дальнейшими поправками². Фенотип неаллергической эозинофильной БА определялся сочетанием отрицательного алергоанамнеза, отрицательных результатов алергообследования (в том числе тест Фадиатоп), уровня эозинофилов периферической крови > 150 кл/мкл.

Препараты назначались согласно инструкциям:

- меполизумаб – подкожно в дозе 100 мг 1 раз в 4 нед.,
- дупилумаб – начальная доза 600 мг, далее по 300 мг каждые 2 нед. подкожно.

Набор пациентов проходил с июня 2019 г. по апрель 2022 г. Анализ базы данных проводился в апреле 2023 г.

Оценивалась эффективность каждого препарата (анализ до–после), сравнивалась эффективность двух препаратов между собой по отдельным и интегральным показателям. Данные для оценки эффективности собирались исходно до начала терапии, через 4 и 12 мес. приема ГИБП.

Для оценки общей картины эффективности таргетных препаратов через 12 мес. терапии мы использовали систему подсчета Biologics Asthma Response Score (BARS), предложенную K. Milger et al. [16], а также определяли достижение пациентами ремиссии ТБА [17].

Мы применяли 3-компонентную систему BARS без учета ОФВ₁. Определение ответа на терапию у каждого пациента включало подсчет суммы баллов по динамике АСТ (Asthma Control Test), наличия приема системных глюкокортикостероидов (СГКС) и обострений БА за 12 мес. терапии, деленное на количество показателей (табл. 1). При результате расчетов $BARS \geq 1,5$ ответ на терапию признавался хорошим, при 0,5–1,33 – удовлетворительным, $< 0,5$ – недостаточным.

¹ Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health. Diagnosis and Management of Difficult-to-Treat and Severe Asthma in Adolescent and Adult Patients. National Heart, Lung, and Blood Institute. Revised 2019. Available at: <https://www.ginasthma.org>.

² Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health. Revised 2023. Available at: <https://www.ginasthma.org>.

● **Таблица 1.** Расчет баллов по системе Biologics Asthma Response Score (BARS)

● **Table 1.** Biologics Asthma Response Score (BARS) scoring

Показатели	Хороший ответ 2 балла	Удовлетворительный ответ 1 балл	Недостаточный ответ 0 баллов
Динамика АСТ	<ul style="list-style-type: none"> Увеличение на 3 балла и более и общий балл ≥ 20 Увеличение на 6 баллов и более 	<ul style="list-style-type: none"> Увеличение на 3–5 баллов, но общий балл < 20 	<ul style="list-style-type: none"> Нет увеличения или увеличение менее чем на 3 балла
Динамика обострений БА (если у пациента исходно и на фоне терапии ГИБП не было обострений БА, то этот критерий не учитывался)	<ul style="list-style-type: none"> Не было обострений за 12 мес. Уменьшение количества обострений $\geq 75\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшение количества обострений на 50–74% 	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшение обострений менее чем на 50%
Динамика приема СГКС (если пациент исходно и на фоне терапии ГИБП не принимал СГКС, то этот критерий не учитывался)	<ul style="list-style-type: none"> Пациент принимал исходно СГКС (постоянно или курсами) и отменил на фоне ГИБП 	<ul style="list-style-type: none"> Прием СГКС продолжается, доза уменьшена 	<ul style="list-style-type: none"> Пациент исходно не принимал СГКС, на фоне ГИБП был прием СГКС
Общий счет	$\geq 1,5$	0,5–1,33	$< 0,5$

Исходя из понятия «ремиссия БА как цель лечения» [17], мы включили в интегральный показатель «ремиссия ТБА» отсутствие обострений БА, приема СГКС, баллы в АСТ, опционально $ОФВ_1$. Считалось, что пациент достиг ремиссии, если через 12 мес. терапии таргетным препаратом у него не было обострений, не было приема СГКС, балл в АСТ ≥ 20 , опционально $ОФВ_1 \geq 80\%$.

Также оценка эффективности препаратов проводилась по отдельным показателям: по уровню контроля над заболеванием по опроснику АСТ, уменьшению доли пациентов с неконтролируемой астмой, по качеству жизни (опросник AQLQ), функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$)), потребности в короткодействующих бронходилататорах (КДБД) и СГКС, количеству обострений и госпитализаций из-за обострений астмы. Оценивалось влияние препаратов на назальные симптомы (опросники SNOT-22 и ВАШ).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение 2 групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента.

Сравнение 2 групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью

точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Для сравнения 3 и более связанных групп по нормальному распределенному количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью следа Пиллая (Pillai's Trace). Апостериорный анализ проводился с помощью парного t-критерия Стьюдента с поправкой Холма.

При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в 2 связанных группах, использовался критерий Уилкоксона.

При сравнении 3 и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера – Имана с поправкой Холма.

Сравнение бинарных показателей, характеризующих более 2 связанных совокупностей, выполнялось с помощью Q-критерия Кохрена. Апостериорный анализ проводился с помощью теста МакНемара с поправкой Холма.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На апрель 2023 г. в регистре состояло 66 пациентов с неаллергической эозинофильной ТБА – J45.1. Среди пациентов преобладали женщины – 87,9% (n = 58). Средний возраст составил $55,5 \pm 9,88$ года (95%ДИ 53,07–57,93). Большинство пациентов (n = 23, 34,8%) получали дупилумаб, 19 (28,8%) – меполизумаб, 15 (22,7%) – бенрализумаб, 9 (13,6%) – реслизумаб.

Группы пациентов регистра с диагнозом неаллергической эозинофильной ТБА (J45.1), получавшие меполизумаб и дупилумаб, были сопоставимы по возрасту дебюта БА, возрасту начала таргетной терапии, индексу массы тела (ИМТ), наличию сопутствующей патологии, наличию гиперчувствительности к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), лабораторным и функциональным показателям (табл. 2).

При определении ответа на терапию по системе BARS хороший ответ ($\geq 1,5$ баллов) был зарегистрирован у 77,8% пациентов в группе дупилумаба и у 82,4% пациентов

● **Таблица 2.** Характеристика пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой, получающих меполизумаб и дупилумаб

● **Table 2.** Characteristics of patients with severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma taking mepolizumab and dupilumab

Показатели	Всего (n = 42)	Меполизумаб, (n = 19)	Дупилумаб, (n = 23)	p
Женщины, n (%)	36 (85,7)	15 (78,9)	21 (91,3)	0,384
Мужчины, n (%)	6 (14,3)	4 (21,1)	2 (8,7)	
Средний возраст, лет, M ± SD (95% ДИ)	54,36 ± 11,02 (50,92–57,79)	57,05 ± 10,99 (51,76–62,35)	52,13 ± 10,78 (47,47–56,79)	0,152
Средний возраст дебюта БА, лет, M ± SD (95% ДИ)	36,45 ± 13,98 (32,10–40,81)	37,89 ± 16,23 (30,07–45,72)	35,26 ± 12,07 (30,04–40,48)	0,550
ИМТ, кг/м ² , M ± SD (95% ДИ)	29,45 ± 5,04 (27,83–31,06)	28,95 ± 5,14 (26,39–31,50)	29,85 ± 5,05 (27,61–32,09)	0,580
Наличие АР, n (%)	2 (4,8)	1 (5,3)	1 (4,3)	1,000
Наличие ХРСсПН, n (%)	25 (59,5)	13 (68,4)	12 (52,2)	0,353
Наличие ХРСбПН, n (%)	8 (19,0)	1 (5,3)	7 (30,4)	0,054
Наличие атопического дерматита, n (%)	1 (2,4)	1 (5,3)	0 (0,0)	0,452
Наличие гиперчувствительности к НПВП, n (%)	24 (57,1)	11 (57,9)	13 (56,5)	1,000
Общий IgE, МЕ/л, Me (Q1–Q3)	94,1 (30,6–176,7)	74,0 (30,1–274,0)	94,1 (39,0–152,1)	0,987
Фадиа топ, РАУ/л, Me (Q1–Q3)	0,08 (0,02–0,20)	0,10 (0,03–0,33)	0,05 (0,02–0,12)	0,475
Эозинофилы периферической крови, кл/мкл, Me (Q1–Q3)	460,0 (292,0–680,0)	575,0 (368,8–942,5)	496,0 (323,0–685,5)	0,280
ОФВ ₁ , %, M ± SD (95% ДИ)	62,0 ± 20,7 (55,5–68,5)	67,2 ± 24,7 (52,9–81,4)	58,2 ± 20,6 (46,8–69,6)	0,295

Примечание. БА – бронхиальная астма, ИМТ – индекс массы тела, АР – аллергический ринит, ХРСсПН – хронический риносинусит с полипами носа, ХРСбПН – хронический риносинусит без полипов носа, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду.

в группе меполизумаба, удовлетворительный ответ (0,5–1,33 балла) – в 22,2 и 17,6% соответственно (p = 1,000).

Ремиссия ТБА (трехкомпонентный показатель, без ОФВ₁) была достигнута в группе дупилумаба у 62,5% пациентов, в группе меполизумаба – у 68,8% (p = 1,000). При включении показателя функции внешнего дыхания (ОФВ₁ ≥ 80%) в определение ремиссии ТБА ремиссии достигли 43,8% пациентов, получавших дупилумаб, и 56,2% пациентов на меполизумабе (p = 0,724).

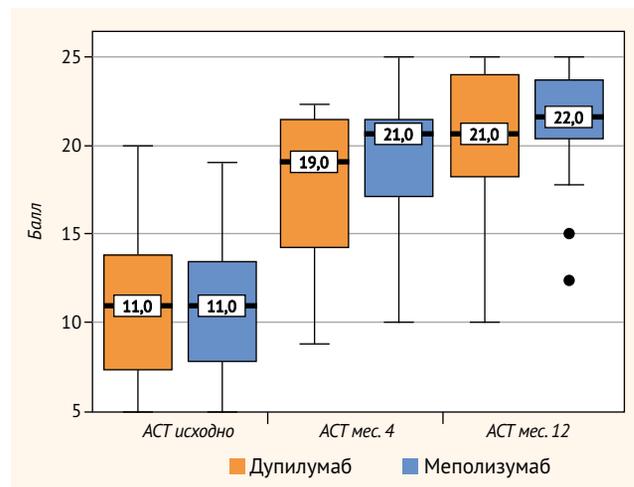
За год таргетной терапии среднее количество баллов в АСТ значительно увеличилось в группе дупилумаба – с 11,0 (Q1–Q3: 7,8–13,2) до 21,0 (Q1–Q3: 18,2–24,2) (p < 0,001), и в группе меполизумаба – с 11,0 (Q1–Q3: 8,0–12,5) до 22,0 (Q1–Q3: 20,5–24,0) (p < 0,001). Значимых различий между группами не выявлено ни в одной из контрольных точек наблюдения (рис. 1).

Доля пациентов с неконтролируемыми симптомами БА в обеих группах статистически значительно уменьшалась в течение 12 мес. терапии (p < 0,001). В группе меполизумаба доля неконтролируемой астмы снизилась со 100 до 20%, в группе дупилумаба – с 93,8 до 37,5%. Во всех 3 точках наблюдения значимых различий между группами не было (рис. 2).

На фоне проводимой терапии ГИБП в течение 12 мес. у пациентов наблюдалось улучшение функции внешнего дыхания. В группе дупилумаба ОФВ₁ увеличился с 58,2 ± 20,6% (95% ДИ 46,8–69,6) до 78,5 ± 19,3%

● **Рисунок 1.** Динамика баллов в АСТ у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой, получавших дупилумаб и меполизумаб в течение 12 месяцев

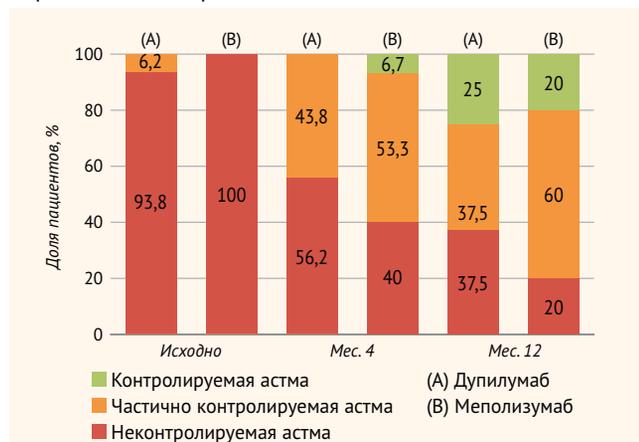
● **Figure 1.** Dynamics of ACT scores in patients with severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma receiving dupilumab and mepolizumab for 12 months



Примечание. АСТ – тест на контроль астмы.

(95% ДИ 67,8–89,2) (p < 0,001). В группе меполизумаба – с 67,2 ± 24,7% (95% ДИ 52,9–81,4) до 79,9 ± 16,6% (95% ДИ 70,3–89,4) (p = 0,034). При сравнении показателей в каждой контрольной точке статистически значимых различий между группами не выявлено (рис. 3).

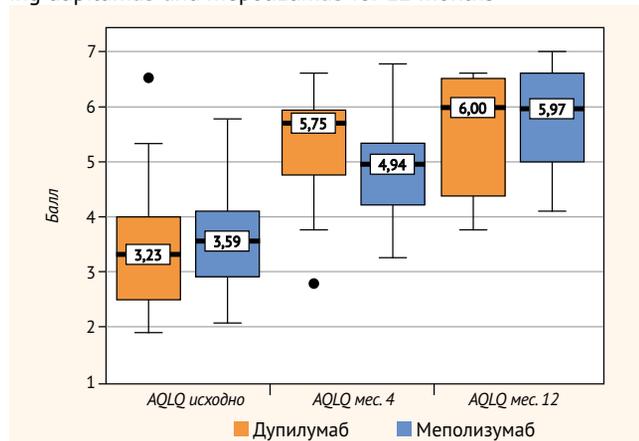
● **Рисунок 2.** Динамика уровня контроля у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой, получавших дупилумаб и меполизумаб в течение 12 месяцев
 ● **Figure 2.** Dynamics of asthma control level in patients with severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma receiving dupilumab and mepolizumab for 12 months



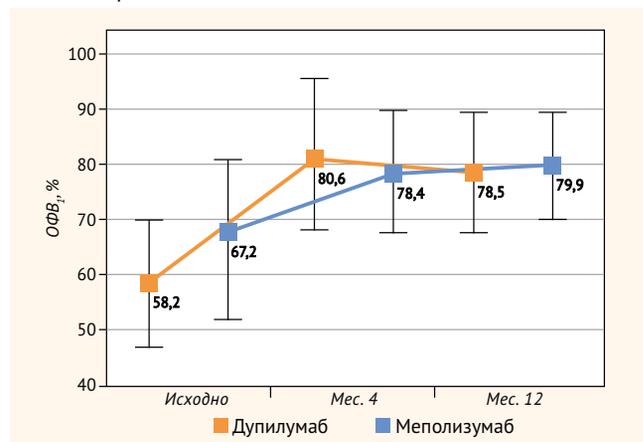
С улучшением контроля над заболеванием в обеих группах наблюдалось улучшение качества жизни по опроснику AQLQ ($p < 0,001$). Динамика изменения баллов была более выражена в группе дупилумаба, но статистически значимых различий между группами не зафиксировано ни в одной из контрольных точек (рис. 4).

В течение года применения биологической терапии пациенты обеих групп значительно реже использовали препараты, купирующие симптомы ($p < 0,001$) (рис. 5). Также снижалась потребность в применении СГКС. До начала таргетной терапии 75% пациентов из группы дупилумаба и 64,3% пациентов из группы меполизумаба требовали назначения СГКС (на постоянной основе или курсами при обострениях). Через год от начала таргетной терапии доля пациентов, принимающих СГКС, снизилась в группе дупилумаба до 12,5% ($p < 0,001$) и в группе меполизумаба до 14,3% ($p = 0,008$). Статистически значимых различий между группами не было (рис. 6).

● **Рисунок 4.** Динамика качества жизни у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой, получавших дупилумаб и меполизумаб в течение 12 месяцев
 ● **Figure 4.** Quality of life level dynamics (AQLQ) in patients with severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma receiving dupilumab and mepolizumab for 12 months



● **Рисунок 3.** Динамика уровня ОФВ₁ у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой, получавших дупилумаб и меполизумаб в течение 12 месяцев
 ● **Figure 3.** Dynamics of FEV₁ level in patients with severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma receiving dupilumab and mepolizumab for 12 months

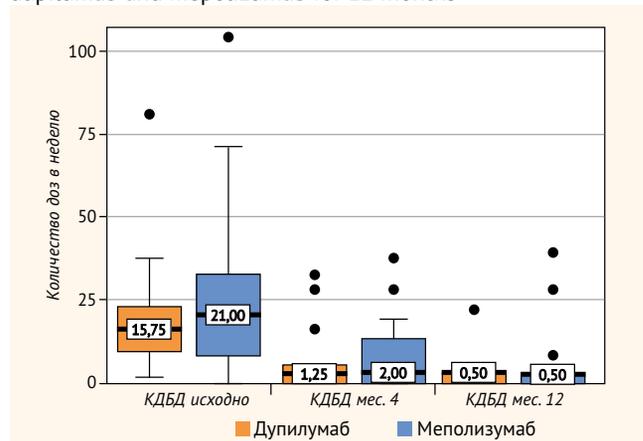


За один год до начала терапии 77,3% ($n = 17$) пациентов из группы дупилумаба и 90,9% ($n = 16$) из группы меполизумаба перенесли обострения БА. В течение года на терапии ГИБП зарегистрировано только по одному обострению БА в каждой группе. Наблюдалось снижение среднего количества обострений на одного пациента в год в группе дупилумаба в 4,7 раза ($p = 0,018$), в группе меполизумаба – в 12,8 раза ($p = 0,005$). Статистических различий между группами исходно ($p = 0,793$) и на 12-м мес. терапии не выявлено ($p = 0,563$) (рис. 7).

Количество госпитализаций уменьшалось в обеих группах, но статистическая значимость не достигнута (рис. 8).

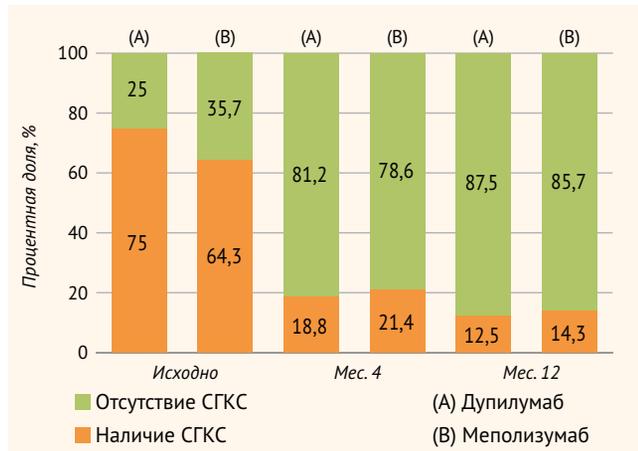
На фоне терапии дупилумабом уровень эозинофилов увеличился с 496,0 (Q1-Q3: 323,0–685,5) исходно до 563,5 кл/мкл (Q1-Q3: 430,8–1381,5) на 4-м мес. терапии, с дальнейшим снижением до 519,5 кл/мкл (Q1-Q3: 305,5–800,0) к 12-му мес. терапии. Изменения были

● **Рисунок 5.** Динамика потребности в короткодействующих бронходилататорах у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой, получавших дупилумаб и меполизумаб в течение 12 месяцев
 ● **Figure 5.** Dynamics of relievers demand in patients with severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma receiving dupilumab and mepolizumab for 12 months



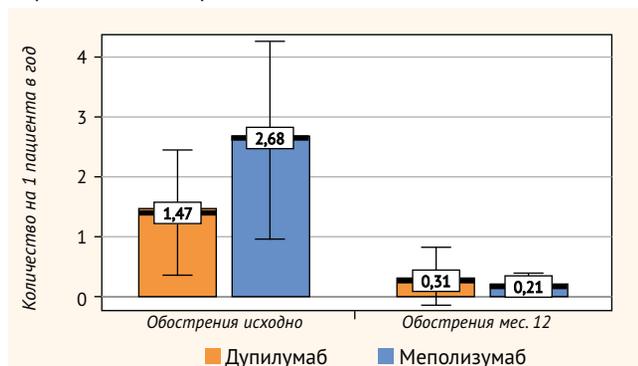
● **Рисунок 6.** Динамика потребности в системных глюкокортикостероидах у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой, получавших дупилумаб и меполизумаб в течение 12 месяцев

● **Figure 6.** Dynamics of systemic glucocorticosteroids demand in patients with severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma receiving dupilumab and mepolizumab for 12 months



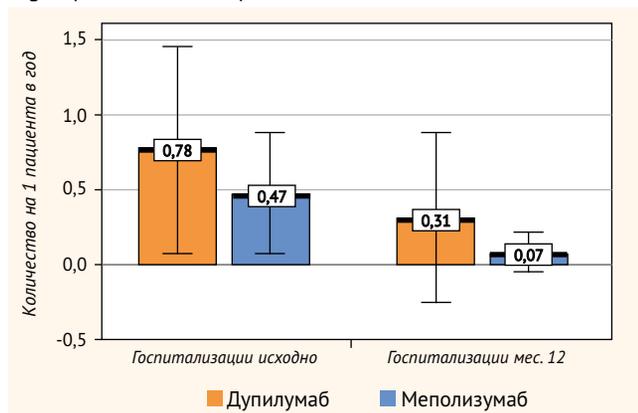
● **Рисунок 7.** Динамика обострений у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой, получавших дупилумаб и меполизумаб в течение 12 месяцев

● **Figure 7.** Dynamics of exacerbation number in patients with severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma receiving dupilumab and mepolizumab for 12 months



● **Рисунок 8.** Динамика количества госпитализаций у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой, получавших дупилумаб и меполизумаб в течение 12 месяцев

● **Figure 8.** Dynamics of hospitalization number in patients with severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma receiving dupilumab and mepolizumab for 12 months



статистически незначимы ($p = 0,305$). У пациентов, получавших меполизумаб, наблюдалось значимое снижение уровня эозинофилов периферической крови с 575,0 (Q1-Q3: 368,8–942,5) исходно до 102,5 кл/мкл (Q1-Q3: 26,4–148,0) на 4-м мес. и 112,5 (Q1-Q3: 89,5–132,2) на 12-м мес. ($p < 0,001$). Разница между показателями 2 групп была статистически значимой на 4-м и 12-м мес. терапии ($p < 0,001$) (рис. 9).

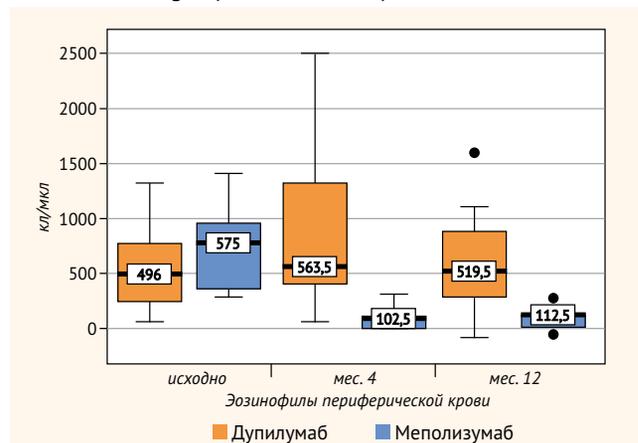
Наряду с динамикой по бронхиальной астме мы оценили динамику назальных симптомов. По опроснику SNOT-22 исходно пациенты в группе дупилумаба и меполизумаба набрали $50,6 \pm 30,5$ (95% ДИ 34,3–66,8) и $48,7 \pm 33,1$ (95% ДИ 30,3–67,0) баллов соответственно. К 12-му мес. терапии наблюдалось снижение среднего балла до $31,4 \pm 21,1$ (95% ДИ 20,1–42,6) в группе дупилумаба ($p = 0,008$) и до $18,2 \pm 13,3$ (95% ДИ 10,8–25,6) в группе меполизумаба ($p < 0,001$). Статистически значимых различий между группами не было исходно и на 4-м мес., но на 12-м мес. динамика в группе меполизумаба оказалась более выраженной ($p = 0,048$) (рис. 10).

Уменьшение назальной симптоматики по ВАШ за год таргетной терапии в обеих группах было статистически значимым с 7,0 исходно до 3,0 балла на 12-м мес., разницы между группами не выявлено (рис. 11).

Среди всех пациентов обеих исследуемых групп ($n = 42$) нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 28,6% пациентов ($n = 12$). В группе дупилумаба НЯ наблюдались у 26,1% пациентов ($n = 6$), в группе меполизумаба – у 31,6% пациентов ($n = 6$), статистической разницы не выявлено ($p = 0,742$). В группе меполизумаба у 3 пациентов было выявлено по 1 НЯ (боль в месте инъекции, повышение АД, неэффективность по БА), у 3 пациентов – по 2 НЯ (головокружение и привкус во рту, слабость и осиплость голоса, боль в месте инъекции и повышение температуры). Все НЯ были легкие, не требовали отмены таргетного препарата. В группе дупилумаба у 4 пациентов было по 1 НЯ (у двоих пациентов – боль

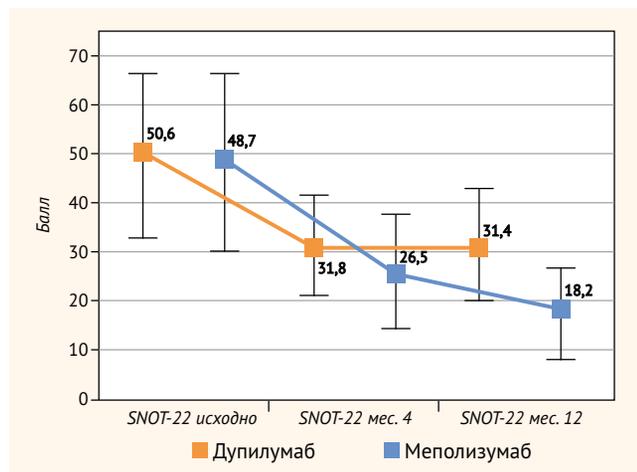
● **Рисунок 9.** Динамика уровня эозинофилов периферической крови у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой, получавших дупилумаб и меполизумаб в течение 12 месяцев

● **Figure 9.** Dynamics of peripheral blood eosinophil level in patients with severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma receiving dupilumab and mepolizumab for 12 months



● **Рисунок 10.** Динамика баллов в опроснике SNOT-22 у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой, получавших дупилумаб и меполизумаб в течение 12 месяцев

● **Figure 10.** Dynamics of SNOT-22 scores in patients with severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma receiving dupilumab and mepolizumab for 12 months



в месте инъекции; повышение АД, слабость), у 1 пациента – 2 НЯ (головная боль и слабость), у 1 пациента – 3 НЯ (слабость, головокружение, снижение АД).

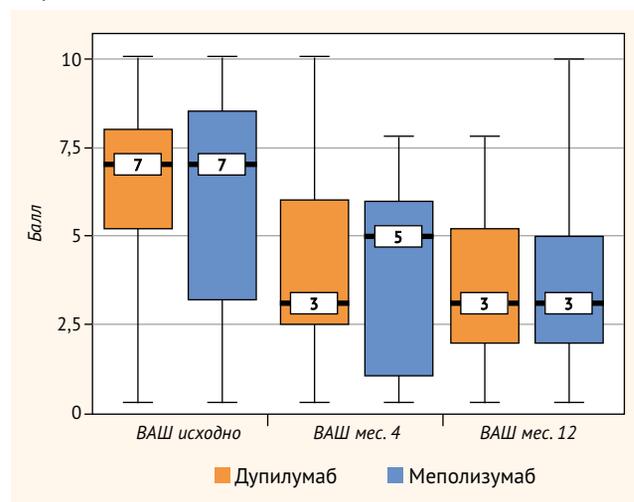
ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании мы сравнивали эффективность меполизумаба и дупилумаба у пациентов с неаллергической эозинофильной ТБА за 12 мес. терапии. Для сравнения были выбраны препараты с разным механизмом действия на Т2-воспаление. Из-за малого количества пациентов, получающих бенрализумаб, реслизумаб, эти препараты не вошли в исследование. Прямые сравнительные исследования редки, т. к. внутри Т2 высокой астмы пациенты могут значительно отличаться фенотипически и эндотипически. Мы выбрали для сравнения пациентов с эозинофилией, не связанной с аллергическим воспалением. Мы не проводили рандомизацию, что снижает ценность исследования. Одним из важных критериев выбора препарата была возможность пациента приезжать 2 раза в мес. на инъекцию препарата и, соответственно, 2 раза в мес. проходить минимальное обследование перед инъекцией, что в какой-то степени придавало случайный характер выбору биологического препарата.

При оценке ответа на терапию по системе BARS мы получили хороший ответ ($\geq 1,5$ балла) у 77,8% пациентов в группе дупилумаба и у 82,4% пациентов в группе меполизумаба. Это выше, чем у K. Milger et al., которые в целом получили хороший ответ в группе пациентов на таргетной терапии – 61,4% [18]. Также доля пациентов, достигших ремиссии, в нашем исследовании была выше (для группы дупилумаба – 43,8% и для группы меполизумаба – 56,2%), чем у K. Milger et al. (для анти-IL4R, 13–23% и для группы анти-IL5 препаратов – 38%). Сохраняется тенденция преимущества у анти-IL5 препаратов и снижение доли пациентов с ремиссией при учете

● **Рисунок 11.** Динамика баллов ВАШ у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой, получавших дупилумаб и меполизумаб в течение 12 месяцев

● **Figure 11.** Dynamics of VAS in patients with severe non-allergic eosinophilic bronchial asthma receiving dupilumab and mepolizumab for 12 months



показателя $ОФВ_1$. Влияние функции внешнего дыхания на достижение ремиссии объясняется фиксированной обструкцией дыхательных путей у некоторых пациентов.

Несмотря на то что при сравнении групп по доле пациентов с неконтролируемой БА не было выявлено статистической разницы на всех этапах наблюдения, отмечалось более выраженное уменьшение доли неконтролируемой БА в группе меполизумаба (до 20 vs 37,5% в группе дупилумаба на 12-м мес. терапии). Также среди пациентов, получающих меполизумаб, уже на 4-м мес. терапии появился пациент с полностью контролируемой астмой. Но на 12-м мес. терапии абсолютное и относительное количество пациентов с полным контролем в группе дупилумаба незначительно преобладало.

Динамика уровня эозинофилов объясняется механизмом действия препаратов. Так, ожидаемо произошло снижение эозинофилов периферической крови у пациентов, получавших меполизумаб. Меполизумаб блокирует связывание интерлейкина-5 с рецепторным комплексом, что приводит к снижению продукции и выживаемости эозинофилов [19]. У пациентов, получавших дупилумаб, мы наблюдали незначимое увеличение количества эозинофилов. Данный факт может быть объяснен тем, что дупилумаб блокирует миграцию эозинофилов в ткани путем ингибирования выработки эотаксинов, опосредованной IL-4 и IL-13, и молекул адгезии сосудистых клеток [20].

В нашем исследовании годовое лечение ГИБП сопровождалось значимым снижением частоты обострений ТБА у пациентов: в 4,7 раза ($p = 0,018$) в группе дупилумаба и в 12,8 раза ($p = 0,005$) в группе меполизумаба. Однако статистически значимой разницы между эффективностью этих препаратов найдено не было. Некоторые исследования отдают предпочтение меполизумабу [21, 22] или дупилумабу [23] в качестве лучшего препарата для снижения частоты обострений. В исследовании A. Akenroye et al. группы пациентов были распределены по количеству

эозинофилов в крови, и терапия дупилумабом статистически значимо была наиболее эффективной для пациентов как с количеством эозинофилов ≥ 300 клеток/мкл, так и с количеством эозинофилов от 150 до 299 клеток/мкл ($p > 0,001$) [24]. В одном из первых исследований с прямым сравнением реслизумаба, дупилумаба и меполизумаба у пациентов с тяжелой эозинофильной астмой преимущество по снижению частоты обострений было показано для реслизумаба, хотя статистической значимости получено не было [25]. Большинство крупных метаанализов и систематических обзоров сходятся во мнении, что у пациентов с ТБА применение любых ГИБП эффективно снижает частоту обострений основного заболевания [3, 9, 24–29]. Таким образом, таргетная терапия ТБА на 5-й ступени по GINA характеризуется лучшим контролем симптомов и отсутствием или снижением частоты обострений, требующих госпитализации. В нашем исследовании после перехода на ГИБП количество госпитализаций на 1 пациента в год после 12 мес. лечения в группе дупилумаба составило $0,31 \pm 1,01$, а в группе меполизумаба – $0,07 \pm 0,26$, что меньше, чем до начала лечения ($0,78 \pm 1,32$ и $0,47 \pm 0,74$ соответственно); однако эти изменения не обладали достаточной значимостью ($p > 0,05$). Другие исследования показывали значимое снижение частоты госпитализаций пациентов с ТБА на фоне приема меполизумаба, дупилумаба и других ГИБП без статистически значимой разницы между препаратами [3, 9, 27–31].

В течение года в обеих группах значимо снизилась потребность в КДБД для купирования типичных симптомов ($p < 0,001$). В исследовании P. Faverio et al. дупилумаб статистически значимо снизил использование β_2 -агонистов короткого действия и других симптоматических противоастматических препаратов [32], что совпадает с полученными нами данными. Применение СГКС в обеих группах имело такую же динамику: в группе дупилумаба снизилось до 12,5% ($p < 0,001$), а в группе меполизумаба – до 14,3% ($p = 0,008$); статистически значимых различий между терапией каждым препаратом найдено не было. Согласно некоторым исследованиям количество назначений СГКС значительно ниже у пациентов, получающих дупилумаб, по сравнению с пациентами, получающими меполизумаб [33–35]. Другие исследования описывают полное прекращение приема СГКС на фоне лечения любыми ГИБП [35–37].

На фоне проводимой терапии ГИБП в течение 12 мес. у пациентов в группе дупилумаба функция внешнего дыхания (ОФВ₁) увеличилась в 1,34 раза до $78,5\% \pm 19,3$ ($p < 0,001$); в группе меполизумаба – в 1,18 раза до $79,9\% \pm 16,6\%$ ($p = 0,034$). При сравнении показателей статистически значимых различий между группами выявлено не было. Наши результаты полностью совпадают с данными других исследований, в том числе метаанализов и систематических обзоров, которые описывают статистически значимое улучшение ОФВ₁ на фоне приема меполизумаба и дупилумаба, при этом последний характеризуется более выраженным эффектом на ОФВ₁ по сравнению с меполизумабом, но без статистически значимой разницы [24, 25, 27–29, 38, 39].

Согласно данным S. Toma, градация баллов в SNOT-22 соответствует степени тяжести назальных симптомов: >50 – тяжелая степень, $20–49$ – средней степени тяжести, <20 – легкие симптомы [40]. Исходно обе группы находились на границе средней степени и тяжелой выраженности назальных симптомов. К 4-му мес. снижение баллов оказалось примерно одинаковым, но в группе дупилумаба к 12-му мес. дальнейших изменений не произошло, а в группе меполизумаба количество баллов продолжало снижаться до легкой степени тяжести назальных симптомов. Похожие выводы были сделаны L. Chong et al. в систематическом обзоре применения ГИБП для лечения хронического риносинусита: через 3 мес. применения только в группе меполизумаба наблюдается значимое снижение баллов по SNOT-22 [41]. По данным других метаанализов дупилумаб в сравнении с меполизумабом, наоборот, показал лучшие результаты в снижении тяжести назальных симптомов в конце 3-го и 4-го мес. применения препарата [42, 43]. В целом по сравнению с плацебо все ГИБП достоверно снижают тяжесть назальных симптомов при их оценке по SNOT-22 [44].

Похожая динамика отмечена и по ВАШ, т. е. максимальное улучшение назальной симптоматики в группе дупилумаба наблюдалось к 4-му мес. и далее поддерживалось на этом же уровне, а в группе меполизумаба динамика улучшения симптомов присутствовала на протяжении всего периода наблюдения. В ретроспективном исследовании C. Mümmeler et al. также наибольшее облегчение симптомов по ВАШ к 4-му мес. терапии наблюдается в группе дупилумаба, в среднем -3 балла ($p < 0,001$), в то время как в группе меполизумаба снижение составляет -1 балл ($p < 0,01$). Однако в продолжение наблюдения меполизумаб показал нарастание положительной динамики, в среднем -2 балла ($p < 0,001$), в отличие от дупилумаба, эффективность которого снизилась со временем ($p < 0,001$) [45], что сходится с результатами нашего исследования. Однако L. Chong et al. в своем систематическом обзоре говорят об отсутствии значимости улучшения состояния пациентов по ВАШ в ходе лечения меполизумабом, а положительный эффект дупилумаба обладает только умеренной статистической значимостью [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пациенты с неаллергической эозинофильной ТБА одинаково хорошо отвечают на терапию дупилумабом и меполизумабом и достигают ремиссии заболевания. Препараты в равной степени улучшают контроль над заболеванием, улучшают качество жизни, уменьшают потребность в КДБД и СГКС, показывают сходный уровень безопасности. Выявлено незначительное преимущество дупилумаба по влиянию на функцию внешнего дыхания, а меполизумаба – на количество обострений БА и назальную симптоматику (по SNOT-22). 

Поступила / Received 18.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 06.09.2023

Принята в печать / Accepted 11.09.2023

Список литературы / References

- Chung KF. Anti-IgE monoclonal antibody, omalizumab: a new treatment for allergic asthma. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(2):439–446. <https://doi.org/10.1517/14656566.5.2.439>.
- Viswanathan RK, Busse WW. How to compare the efficacy of biologic agents in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(2):137–149. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2020.04.031>.
- Doroudchi A, Pathria M, Modena BD. Asthma biologics: Comparing trial designs, patient cohorts and study results. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):44–56. <https://doi.org/10.1016/J.ANAI.2019.10.016>.
- Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486–2496. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1804092>.
- Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, 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. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00042-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00042-9).
- FitzGerald JM, Bleeker ER, 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31322-8).
- Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleeker ER, Buhl R, Keene ON et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651–659. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60988-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60988-X).
- Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P et al. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(1):129–138. <https://doi.org/10.1111/CEA.12853>.
- Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res*. 2019;20(1):179. <https://doi.org/10.1186/S12931-019-1138-3>.
- Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K, Maltbaek N, Pedersen L, Madsen H et al. Efficacy, adverse events, and inter-drug comparison of mepolizumab and reslizumab anti-IL-5 treatments of severe asthma - a systematic review and meta-analysis. *Eur Clin Respir J*. 2018;5(1):1536097. <https://doi.org/10.1080/20018525.2018.1536097>.
- Ramonnell RP, Itikhar IH. Effect of Anti-IL5, Anti-IL5R, Anti-IL13 Therapy on Asthma Exacerbations: A Network Meta-analysis. *Lung*. 2020;198(1):95–103. <https://doi.org/10.1007/S00408-019-00310-8>.
- Busse W, Chupp G, Nagase H, Albers FC, Doyle S, Shen Q et al. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):190–200. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2018.08.031>.
- He LL, Zhang L, Jiang L, Xu F, Fei DS. Efficacy and safety of anti-interleukin-5 therapy in patients with asthma: A pairwise and Bayesian network meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2018;64:223–231. <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2018.08.031>.
- Calzetta L, Matera MG, Rogliani P. Monoclonal antibodies in severe asthma: is it worth it? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(6):517–520. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1621837>.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–373. <https://doi.org/10.1185/09031936.00202013>.
- Milger K, Korn S, Feder C, Fuge J, Mühle A, Schütte W et al. Criteria for evaluation of response to biologics in severe asthma – the Biologics Asthma Response Score (BARS). *Pneumologie*. 2023;77(4):220–232. <https://doi.org/10.1055/A-2014-4350>.
- Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Casale TB, Kocks JWH, Pavord ID et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):757–765. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2019.12.006>.
- Milger K, Suhling H, Skowasch D, Holt Dirk A, Kneidinger N, Behr J et al. Response to Biologics and Clinical Remission in the Adult German Asthma Net Severe Asthma Registry Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(9):2701–2712. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2023.05.047>.
- Ненашева НА. Тяжелая эозинофильная бронхиальная астма: новые возможности терапии. *Медицинский совет*. 2018;(15):44–52. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-15-44-52>.
- Nenasheva NM. Severe eosinophilic bronchial asthma: new therapeutic options. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(15):44–52. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-15-44-52>.
- Курбачева ОМ, Дынева МЕ, Ильина НИ. Дупилумаб: основные аспекты применения при T2-опосредованных заболеваниях. *Медицинский совет*. 2021;(16):186–196. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-186-196>.
- Kurbacheva OM, Dyneva ME, Ilina NI. Dupilumab: basic aspects and applications to T2-mediated diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(16):186–196. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-186-196>.
- Harvey ES, Langton D, Katelaris C, Stevens S, Farah CS, Gillman A et al. Mepolizumab effectiveness and identification of super-responders in severe asthma. *Eur Respir J*. 2020;55(5):1902420. <https://doi.org/10.1183/13993003.02420-2019>.
- Numata T, Nakayama K, Utsumi H, Kobayashi K, Yanagisawa H, Hashimoto M et al. Efficacy of mepolizumab for patients with severe asthma and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/S12890-019-0952-1>.
- Itikhar IH, Schimmel M, Bender W, Swenson C, Amrol D. Comparative Efficacy of Anti IL-4, IL-5 and IL-13 Drugs for Treatment of Eosinophilic Asthma: A Network Meta-analysis. *Lung*. 2018;196(5):517–530. <https://doi.org/10.1007/S00408-018-0151-5>.
- Akenroye A, Lassiter G, Jackson JW, Keet C, Segal J, Alexander GC et al. Comparative efficacy of mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(5):1097–1105. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2022.05.024>.
- Pham DD, Lee JH, Kwon HS, Song WJ, Cho YS, Kim H et al. Prospective direct comparison of biological treatments on severe eosinophilic asthma: Findings from the PRISM study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;108:1–1206. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2023.05.029>.
- Tan L, Reibman J, Ambrose C, Chung Y, Desai P, Llanos JP et al. Clinical and economic burden of uncontrolled severe noneosinophilic asthma. *Am J Manag Care*. 2022;28(6):e212–e220. <https://doi.org/10.37765/AJMC.2022.89159>.
- Kimura Y, Suzukawa M, Inoue N, Imai S, Akazawa M, Matsui H. Real-world benefits of biologics for asthma: Exacerbation events and systemic corticosteroid use. *World Allergy Organ J*. 2021;14(11):100600. <https://doi.org/10.1016/J.WAOJOU.2021.100600>.
- Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW 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. <https://doi.org/10.1111/ALL.14221>.
- Charles D, Shanley J, Temple SN, Rattu A, Khaleva E, Roberts G. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2022;52(5):616–627. <https://doi.org/10.1111/CEA.14112>.
- Mareque M, Clemente M, Martinez-Moragon E, Padilla A, Oyaguez I, Touron C et al. Cost-effectiveness of benralizumab versus mepolizumab and dupilumab in patients with severe uncontrolled eosinophilic asthma in Spain. *J Asthma*. 2023;60(6):1210–1220. <https://doi.org/10.1080/02770903.2022.2139718>.
- Menzies-Gow A, Steenkamp J, Singh S, Erhardt W, Rowell J, Rane P et al. Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J Med Econ*. 2022;25(1):679–690. <https://doi.org/10.1080/13696998.2022.2074195>.
- Faverio P, Ronco R, Monzio Compagnoni M, Franchi M, Franco G, Bonaiti G et al. Effectiveness and economic impact of Dupilumab in asthma: a population-based cohort study. *Respir Res*. 2023;24(1):70. <https://doi.org/10.1186/S12931-023-02372-y>.
- Bleeker E, Blaiss M, Jacob-Nara J, Huynh L, Stanford R, Wang Z et al. Real-world effectiveness of dupilumab and other biologics on asthma exacerbations and steroid prescriptions: US-advantage study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129(5):538. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2022.08.611>.
- Pelaia C, Lombardo N, Busceti MT, Piazzetta G, Crimi C, Calabrese C et al. Short-Term Evaluation of Dupilumab Effects in Patients with Severe Asthma and Nasal Polyposis. *J Asthma Allergy*. 2021;(4):1165–1172. <https://doi.org/10.2147/JAA.S328988>.
- Eldaiboss SAM, Awad A, Anshasi N. Mepolizumab and dupilumab as a replacement to systemic glucocorticoids for the treatment of Chronic Eosinophilic Pneumonia and Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis – Case series, Almoosa specialist hospital. *Respir Med Case Rep*. 2021;34:101520. <https://doi.org/10.1016/J.RMCR.2021.101520>.
- Oda N, Miyahara N, Senoo S, Itano J, Taniguchi A, Morichika D et al. Severe asthma concomitant with allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with mepolizumab. *Allergol Int*. 2018;67(4):521–523. <https://doi.org/10.1016/J.ALIT.2018.03.004>.
- Mümmeler C, Kemmerich B, Behr J, Kneidinger N, Milger K. Differential response to biologics in a patient with severe asthma and ABPA: a role for dupilumab? *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:55. <https://doi.org/10.1186/S13223-020-00454-W>.
- Bateman ED, Khan AH, Xu Y, Guyot P, Chao J, Kamat S et al. Pairwise indirect treatment comparison of dupilumab versus other biologics in patients with uncontrolled persistent asthma. *Respir Med*. 2022;191:105991. <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2020.105991>.
- Nopsopon T, Lassiter G, Chen ML, Alexander GC, Keet C, Hong H et al. Comparative efficacy of tezepelumab to mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(3):747–755. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2022.11.021>.
- Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinology*. 2016;54(2):129–133. <https://doi.org/10.4193/RHINO15.072>.

41. Chong LY, Pirochchai P, Sharp S, Snidvongs K, Webster KE, Philpott C et al. Biologics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD013513. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013513.PUB3>.
42. Wu Q, Zhang Y, Kong W, Wang X, Yuan L, Zheng R et al. Which Is the Best Biologic for Nasal Polyps: Dupilumab, Omalizumab, or Mepolizumab? A Network Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183(3):279–288. <https://doi.org/10.1159/000519228>.
43. Cai S, Xu S, Lou H, Zhang L. Comparison of Different Biologics for Treating Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Network Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(7):1876–1886. <https://doi.org/10.1016/JJAIP.2022.02.034>.
44. Oykman P, Paramo FA, Bousquet J, Kennedy DW, Brignardello-Petersen R, Chu DK. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(4):1286–1295. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2021.09.009>.
45. Mümmeler C, Dünzelmann K, Kneidinger N, Barnikel M, Munker D, Gröger M et al. Real-life effectiveness of biological therapies on symptoms in severe asthma with comorbid CRSwNP. *Clin Transl Allergy*. 2021;11(5):e12049. <https://doi.org/10.1002/CLT2.12049>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков
 Концепция и дизайн исследования – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун, О.Г. Смоленская
 Написание текста – В.В. Наумова, А.А. Штанова, Д.А. Степина
 Сбор и обработка материала – В.В. Наумова, Г.А. Быкова
 Обзор литературы – В.В. Наумова, Г.А. Быкова, А.А. Штанова, Д.А. Степина
 Перевод на английский язык – В.В. Наумова
 Анализ материала – В.В. Наумова, О.Г. Смоленская
 Статистическая обработка – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков
 Редактирование – Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун, О.Г. Смоленская
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.К. Бельтюков

Contribution of authors:

Concept of the article – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov
 Study concept and design – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun, Olga G. Smolenskaya
 Text development – Veronika V. Naumova, Alexandra A. Shtanova, Daria A. Stepina
 Collection and processing of material – Veronika V. Naumova, Galina A. Bykova
 Literature review – Veronika V. Naumova, Galina A. Bykova, Alexandra A. Shtanova, Daria A. Stepina
 Translation into English – Veronika V. Naumova
 Material analysis – Veronika V. Naumova, Olga G. Smolenskaya
 Statistical processing – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov
 Editing – Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun, Olga G. Smolenskaya
 Approval of the final version of the article – Evgeny K. Beltyukov

Информация об авторах:

Наумова Вероника Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>; nika.naumova@gmail.com
Бельтюков Евгений Кронидович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>; asthma@mail.ru
Ковтун Ольга Петровна, академик РАН, д.м.н., профессор, ректор, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; usma@usma.ru
Быкова Галина Александровна, к.м.н., Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>; center-ao@yandex.ru
Смоленская Ольга Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>; o.smolenskaya@mail.ru
Штанова Александра Александровна, студент, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8104-0017>; alekshtanova@gmail.com
Степина Дарья Артемовна, студент, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-5365-7792>; d.stepina37@gmail.com

Information about the authors:

Veronika V. Naumova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>; nika.naumova@gmail.com
Evgeny K. Beltyukov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>; asthma@mail.ru
Olga P. Kovtun, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; usma@usma.ru
Galina A. Bykova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>; center-ao@yandex.ru
Olga G. Smolenskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor; Head of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>; o.smolenskaya@mail.ru
Alexandra A. Shtanova, Student, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8104-0017>; alekshtanova@gmail.com
Daria A. Stepina, Student, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5365-7792>; d.stepina37@gmail.com