

Генно-инженерно-биологические препараты в терапии бронхиальной астмы: современные достижения

С.К.Зырянов^{1,2}, О.И.Бутранова^{1,2}

1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт): 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

2 – Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»: 127015, Москва, Писцовая, 10

Информация об авторах

Зырянов Сергей Кенсаринович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», заместитель главного врача Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 787-38-03; e-mail: zyryanov_sk@rudn.university

Бутранова Ольга Игоревна – к. м. н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», заместитель главного врача Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (903) 376-71-40; e-mail: butranovaolga@mail.ru

Резюме

Согласно международным статистическим данным, в современной популяции пациентов с бронхиальной астмой (БА) отмечается тенденция по увеличению резистентности к таким стандартным инструментам базисной фармакотерапии, как ингаляционные глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты и антииммуноглобулин-(Ig)-E-препараты, что указывает на их недостаточную эффективность. Определенное значение в характере ответа на терапию имеет фенотип заболевания, подразумевающий вовлеченность определенных биомаркеров в патогенез воспалительного процесса на уровне бронхов. Прямое воздействие на модуляторы и медиаторы воспаления и бронхоконстрикции, которое могут обеспечить генно-инженерно-биологические препараты (ГИБП), является одним из наиболее перспективных направлений современной фармакотерапии БА, особенно в отношении популяции пациентов с тяжелой БА, резистентной к стандартным методам лечения. В статье приведен сравнительный анализ эффективности и безопасности, согласно данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), основных групп ГИБП, существующих на сегодняшний день – препараты моноклональных антител к IgE, препараты моноклональных антител к интерлейкинам (IL)-4 / IL-13, IL-5 и препараты антагонистов к рецепторам простагландина-D2. По данным РКИ, омализумаб сохраняет свои лидирующие позиции в ряду активно развивающихся ГИБП, при этом в ряду новых представителей ГИБП обнаружены доказательства эффективности и безопасности их применения, позволяющие им занять свою нишу в терапевтическом арсенале врача-пульмонолога, в частности для лечения пациентов с тяжелой эозинофильной БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фенотипы бронхиальной астмы, генно-инженерно-биологические препараты, гуманизированное моноклональное антитело, омализумаб, квилизумаб, лигелизумаб, лебрикизумаб, тралокинумаб, дупилумаб, меполизумаб, бенрализумаб, февипипрант.

Для цитирования: Зырянов С.К., Бутранова О.И. Генно-инженерно-биологические препараты в терапии бронхиальной астмы: современные достижения. *Пульмонология*. 2018; 28 (5): 584–601. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-584-601

Genetically engineered drugs for treatment of bronchial asthma: recent achievements

Sergey K. Zyryanov^{1,2}, Olga I. Butranova^{1,2}

1 – The Peoples' Friendship University of Russia (Medical University): ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia;

2 – Moscow State Educational Government-Financed Institution City Clinical Hospital No.24 of Department of Health Care of the City of Moscow: ul. Pistsovaya 10, Moscow, 127015, Russia

Author information

Sergey K. Zyryanov – Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, The Peoples' Friendship University of Russia, Deputy Chief Physician, State Educational Government-Financed Institution City Clinical Hospital No.24 of Department of Health Care of the City of Moscow; tel.: (495) 787-38-03; e-mail: zyryanov_sk@rudn.university

Olga I. Butranova – Candidate of Medicine, Assistant Professor of Chair of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution for Higher Education Peoples' Friendship University of Russia, Deputy Chief Physician, State Educational Government-Financed Institution City Clinical Hospital No.24 of Department of Health Care of the City of Moscow; tel.: (903) 376-71-40; e-mail: butranovaolga@mail.ru

Abstract

Current population of patients with asthma is characterized by increasing resistance to standard pharmacotherapeutic agents such as inhaled corticosteroids, antileukotriene agents and anti-IgE antibodies. These findings were confirmed by international statistic data and indicate insufficient efficacy of the treatment. Asthma phenotyping encompassing a role of certain biomarkers for bronchial inflammation could contribute to achieving better response to treatment. Genetically engineered drugs could directly impact on mediators and modulators involved in the inflammation and bronchoconstriction. This is one of the most promising directions of the modern pharmacotherapy, particularly considering severe and difficult-to-treat asthma. A comparative analysis of efficacy and safety of currently available genetically engineered drug groups (monoclonal anti-IgE antibodies, monoclonal antibodies against interleukin (IL)-4/IL-13 and IL-5, and prostaglandin D2 receptor antagonists) was performed by the authors

of this article on the basis of results of randomized controlled clinical trials (RCT). According to RCT results, omalizumab is still the leading genetically engineered drug. Moreover, evidence of efficacy and safety of novel agents has been published that allowed implementation these drugs in the routine clinical practice for treatment of severe eosinophilic asthma.

Key words: bronchial asthma, phenotypes of bronchial asthma, genetically engineered drugs, humanized monoclonal antibodies, omalizumab, quilizumab, ligelizumab, lebrikizumab, tralokinumab, dupilumab, mepolizumab, benralizumab, fevipiprant.

For citation: Zyryanov S.K., Butranova O.I. Genetically engineered drugs for treatment of bronchial asthma: recent achievements. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (5): 584–601 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-584-601

Достижение контроля над течением бронхиальной астмы (БА) является главной целью фармакотерапии, компоненты которой должны обеспечивать повышение качества жизни (КЖ) пациентов, с одной стороны, посредством минимизации дневных и ночных симптомов заболевания, с другой – посредством долгосрочного улучшения показателей функции легких. В настоящее время основой фармакотерапии БА являются ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), обеспечивающие, как правило, высокий уровень терапевтического ответа в целевой популяции, за исключением 10–15 % пациентов, резистентных к стандартной терапии; при этом по данным мировой практики отмечается тенденция по увеличению числа пациентов с неадекватным контролем над БА, не отвечающих на терапию иГКС, антилейкотриеновыми и антииммуноглобулин-(Ig)E-препаратами [1, 2], что указывает на недостаточную эффективность стандартных инструментов базисной фармакотерапии. Определенное влияние в характере ответа на терапию оказывает фенотип БА, подразумевающий вовлеченность определенных биомаркеров в патогенез воспалительного процесса на уровне бронхов. Прямое воздействие на модуляторные и медиаторы воспаления и бронхоконстрикции, которое могут обеспечить генно-инженерно-биологические препараты (ГИБП), является одним из наиболее перспективных направлений современной фармакотерапии БА, в особенности в отношении тяжелой БА, резистентной к стандартным методам лечения.

Изучение молекулярно-биохимических механизмов патогенеза БА параллельно с пониманием генетических аспектов обусловили постепенное смещение фокуса терапии БА с единого подхода для всех пациентов на персонализированную фармакотерапию (рис. 1).

Попытки выделить различные фенотипы БА начали осуществляться, начиная с 1940-х годов, когда БА была подразделена на 2 формы – эндогенную (вызванную внутренними факторами) и экзогенную (аллергическую). В дальнейшем в классификации включались БА с ранним и поздним началом, БА физического усилия, БА, связанная с ожирением / курением, эозинофильная, нейтрофильная БА и т. д. Современные подходы к классификации БА основаны на выявлении специфических биомаркеров, лежащих в основе изменений бронхиального дерева. Исследования популяции пациентов с БА дали основание Национальному институту сердца, легких и крови (*National Heart, Lung, and Blood Institute*, США) реализовать масштабную программу

по изучению БА тяжелого течения – *Severe Asthma Research Program (SARP)*, в которую были включены 9 клинических центров в США и 1 – в Великобритании, что позволило получить новые данные о возможностях фенотипирования БА [2, 3]. По данным исследования в рамках SARP обнаружено, что возраст начала заболевания является ключевым дифференцирующим фактором: БА раннего начала с выраженным атопическим и аллергическим фоном, тогда как для БА позднего начала типичным является эозинофильное воспаление с минимальным аллергическим компонентом, как правило, на фоне сопутствующего ожирения, чаще в популяции пациентов женского пола. В настоящий момент максимально информативными являются исследования, посвященные изучению генетических механизмов, лежащих в основе формирования того или иного фенотипа БА. На сегодняшний день подход к разделению основных известных фенотипов на Th2-ассоциированные и Th2-неассоциированные в генезе БА определяется активностью Th2- либо Th1-путей.

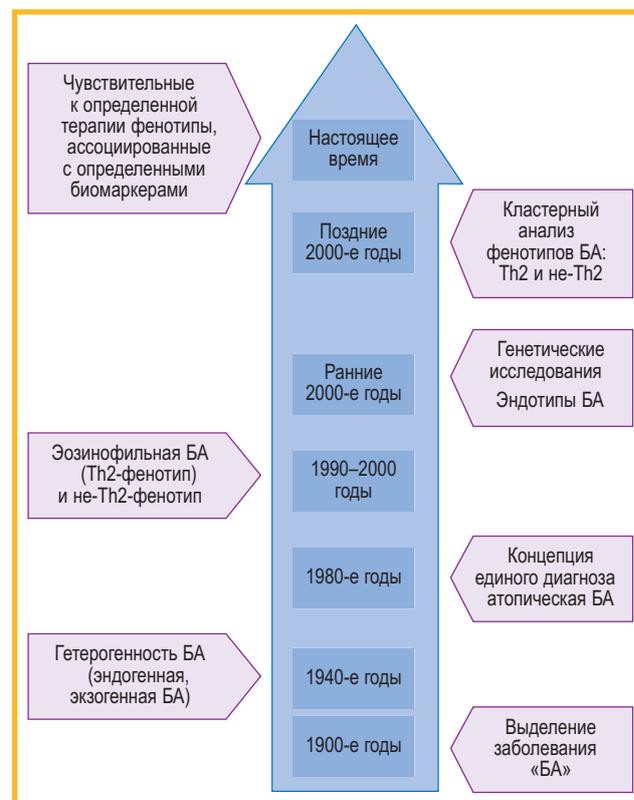


Рис. 1. Динамика изменения подходов к классификации бронхиальной астмы, определяющих фармакотерапию [2, с изм.]

Примечание: БА – бронхиальная астма.

Figure 1. Changes in classification of bronchial asthma in relation to asthma pharmacotherapy (modified from [2])

Таблица 1
Характеристики основных фенотипов и эндотипов бронхиальной астмы [2, 3]
Table 1
Description of asthma phenotypes and endotypes [2, 3]

Фенотип / эндотип	Анамнез	Клиническая характеристика	Биомаркеры	Генетические характеристики	Ответ на терапию	
БА раннего начала, аллергическая	Раннее начало, средней тяжести / тяжелое течение	Атопический фон, наличие сопутствующих аллергических заболеваний	IgE	17q12	Эффективность ГКС	
			Th2-специфические цитокины		Th2-ассоциированные гены	Th2-таргетная терапия
			Утолщение слизистой бронхов			
БА позднего начала, эозинофильная	Манифестация во взрослом возрасте, тяжелое течение	Синуситы, аллергия нехарактерна	IL-5		Антитела к IL-5	
			Рефрактерность к ГКС		Антилейкотриеновые ЛС	
					ГКС неэффективны	
БА физического усилия		Легкое течение, связь с физической нагрузкой	Активация тучных клеток Th2-специфические цитокины		Антилейкотриеновые ЛС	
			Цистеиниллейкотриены		β_2 -агонисты	
					Антитела к IL-9	
БА на фоне ожирения	Манифестация во взрослом возрасте	Женский пол, гиперреактивность бронхов	Минимум Th2-специфических цитокинов		Снижение массы тела	
			Оксидативный стресс		Антиоксиданты	
					Гормональная терапия	
Нейтрофильная БА		Низкий ОФВ ₁	Нейтрофилия в мокроте		Возможная эффективность антибактериальных препаратов (макролидов)	
			Th17-путь			
			IL-8			
Аспирин-зависимая БА (чаще рассматривается как эндотип БА)	Манифестация во взрослом возрасте	Тяжелое течение	Генетический полиморфизм Th2 и лейкотриенового пути	Высокий уровень лейкотриенов, LTC ₄ -синтазы	Антилейкотриеновые ЛС	
		Сопутствующие синуситы и полипоз слизистой носа				
		Непереносимость НПВП				
Выраженное ремоделирование бронхов		Ускоренное снижение функции легких	Повреждение эпителиальных клеток			
		Необратимая / частично обратимая бронхообструкция	Высвобождение профибротических цитокинов			
Аллергический бронхолегочный аспергиллез (эндотип БА)	Манифестация во взрослом возрасте	Тяжелое течение	Th2-специфические цитокины		Эффективность ГКС, антимикотических препаратов, некоторая эффективность анти-IgE ЛС	
		Выраженный кашель	Эозинофилия			
	Сопутствует фиброз легких	Центральные бронхоэктазы	Специфические IgE, IgG			

Примечание: БА – бронхиальная астма; Ig – иммуноглобулин; IL – интерлейкин; ГКС – глюкокортикостероиды; ЛС – лекарственные средства; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Th2-ассоциированные фенотипы БА наиболее распространены и многочисленны и характеризуются, как правило, выраженным атопическим фоном; Th2-неассоциированные фенотипы включают нейтрофильную БА и БА с выраженным ремоделированием бронхов. В последние годы сформировано понятие «эндотип БА» – кластер фенотипов, объединенных по какому-либо признаку (табл. 1).

В развитии Th2-неассоциированной БА вовлечено большое число факторов: компоненты инфекционного процесса, Th1- и Th17-иммунные пути, изменение гладкомышечных клеток вследствие оксидативного стресса и генетических особенно-

стей, формирование нейтрофильного воспаления, взаимодействие между которыми осуществляется при помощи интерферона- γ , интерлейкинов (IL)-8, -12, -17, -22, регулируемых ростом онкогена- α , патоген-ассоциированного молекулярного пути, ассоциированного с опасностью молекулярного пути, Toll-подобных рецепторов [3] (рис. 2).

Таргетная терапия с использованием ГИБП позволяет создавать инструменты селективного воздействия на факторы, способствующие формированию тяжелой БА, особенно – резистентной к воздействию ГКС. В рамках данного направления уже созданы либо находятся на этапе изучения препара-

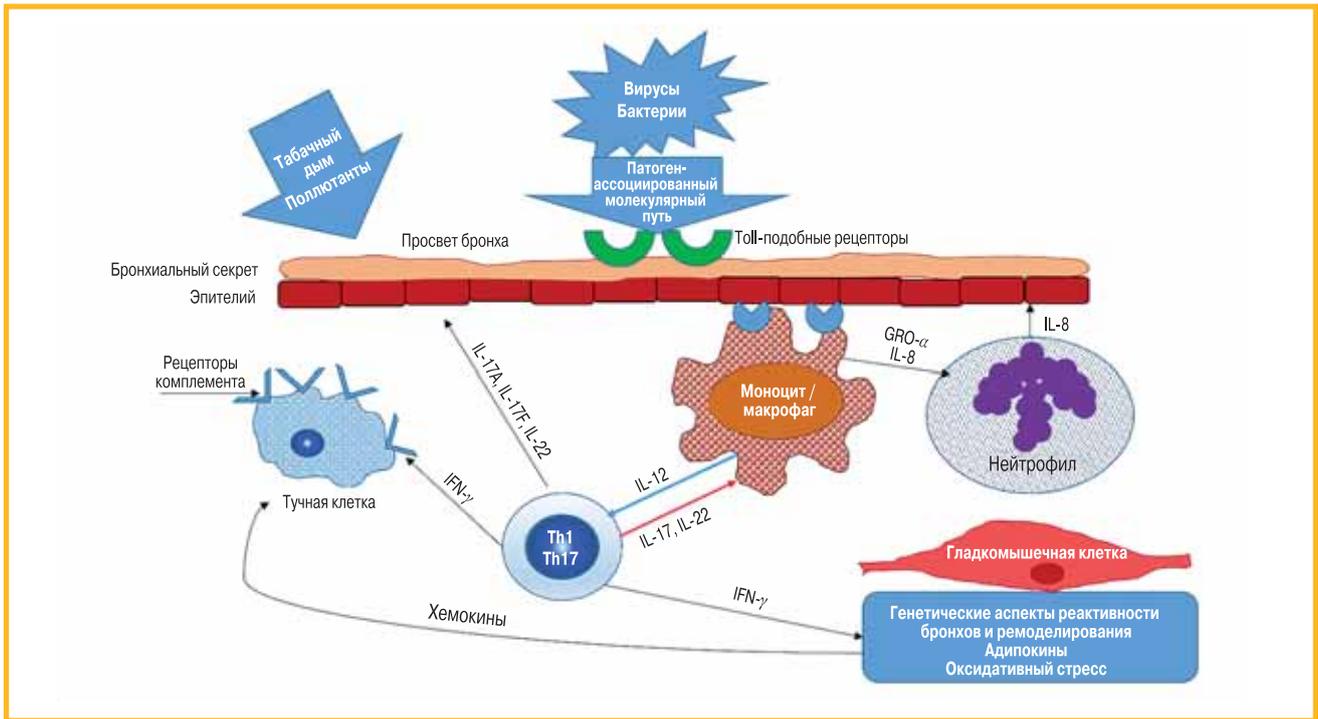


Рис. 2. Теоретические основы патогенеза Th2-неассоциированной бронхиальной астмы
Примечание: IL – интерлейкин; IFN – интерферон; GRO- α – связанный с ростом онкоген- α .
Figure 2. Theoretical basis of the pathogenesis of non-Th2-associated bronchial asthma

ты, нацеленные на терапию как Th2-ассоциированной БА (моноклональные антитела к IgE), так и Th2-неассоциированной БА (моноклональные антитела к IL-5, IL-13, рецепторам IL-5, IL-4). Инновационными препаратами с перспективой терапии тяжелой БА также являются антагонисты рецепторов простагландина-D2 (PGD2) [4] (рис. 3).

Препараты моноклональных антител к IgE

Первым таргетным препаратом моноклонального происхождения, единственным одобренным для терапии тяжелой БА, является омализумаб, представляющий собой моноклональное антитело к IgE. Омализумаб специфически связывает свободный

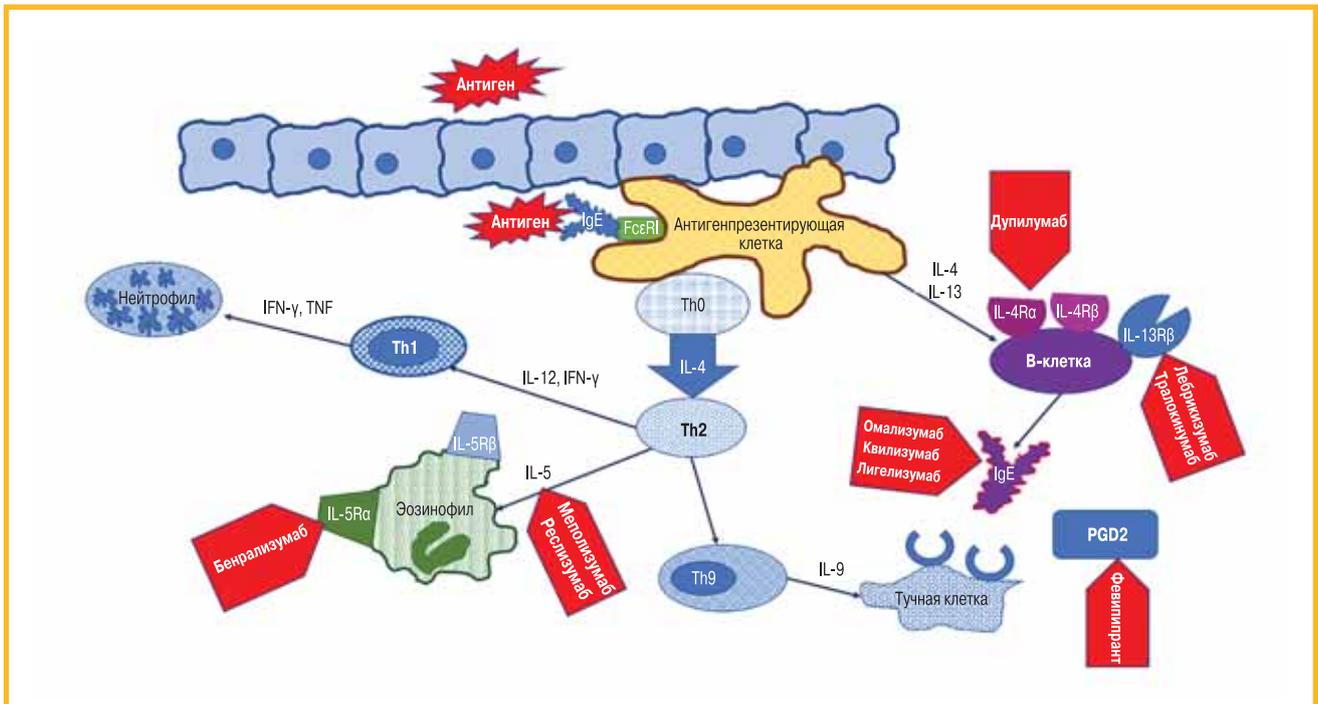


Рис. 3. Мишени генно-инженерно-биологических препаратов в терапии бронхиальной астмы [4, с изм.]
Примечание: IL – интерлейкин; IFN – интерферон; Ig – иммуноглобулин; PGD2 – простагландин D2.
Figure 3. Targets for genetically engineered drugs in asthma (modified from [4])

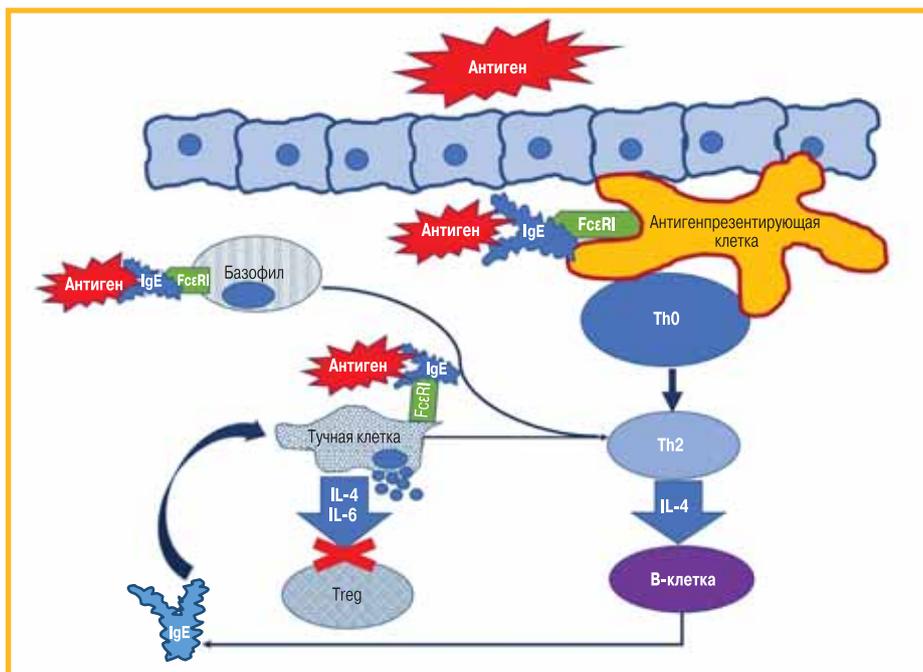


Рис. 4. Предполагаемые функции IgE и FcεRI [5, с изм.]

Примечание: IL – интерлейкин; Ig – иммуноглобулин; FcεRI – высокоаффинный рецептор для IgE; Treg – регуляторные Т-клетки; тучные клетки и базофилы продуцируют IL-4 в ответ на антиген-индуцированный IgE FcεRI-сигнал. IL-4 способствует индукции клеток Th2 и поддерживает их местную выживаемость. IL-4 способствует переключению В-клеток на синтез IgE. Тучные клетки подавляют экспрессию и функцию Treg посредством IL-4 и IL-6, FcεRI, присутствующих на антигенпрезентирующих клетках, облегчают поглощение антигена для представления локальным Т-клеткам [5].

Figure 4. Proposed functions of IgE and FcεRI (modified from [5])

Notes. Mast cells and basophils produce IL-4 in response to antigen-induced IgE FcεRI-signals. IL-4 enhances the induction of Th2 cells and facilitates their local survival. Also, IL-4 provides switching of B-cells to IgE synthesis. Mast cells suppress Treg cell expression and function through IL-4 and IL-6. FcεRI presenting cells facilitates antigen uptake for presentation to local T-cells [5].

IgE и прерывает аллергический каскад, предотвращая связывание данного Ig с его высокоаффинными рецепторами FcεRI, располагающимися на поверхности тучных, антигенпрезентирующих и некоторых других клеток, участвующих в реализации воспалительных реакций (рис. 3, 4). Также при воздействии омализумаба уменьшается экспрессия FcεRI за счет снижения уровней свободного IgE [4, 5].

Препарат одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration – FDA, 2003*) для применения у взрослых и подростков с БА, не контролируемой иГКС. В июле 2016 г. FDA одобрено применение омализумаба для терапии детей в возрасте от 6 до 11 лет с плохо контролируемой БА на основании результатов 2 рандомизированных двой-

Таблица 2
Сравнительные показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду при включении в терапию омализумаба

A comparison of the forced expiratory volume for 1 sec in patients allocated to treatment with omalizumab

Исследование	Характер определения ОФВ ₁	Результат	p
РКИ			
[10]	ОФВ ₁	Исходно (омализумаб vs плацебо): 1 797,1 мл vs 1 855,2 мл 24-я неделя (омализумаб vs плацебо): 1891,0 мл vs 1883,5 мл	Не определялось
[11]	%прогноз.	Исходно (омализумаб vs плацебо): 92,9 ± 18,7 % vs 92,2 ± 17,6 % 48-я неделя (омализумаб vs плацебо): 92,6 ± 0,60 % vs 91,7 ± 0,64 % Разница (омализумаб vs плацебо на 48-й неделе): 0,92 (95%-ный ДИ – от -0,81 до 2,64)	0,30
Исследования мировой практики			
[12]	У всей популяции пациентов	Исходно: 2 100 мл (медиана) 16-я неделя: 2 250 мл (медиана)	0,1
	У пациентов младше 12 лет	Исходно: 1 800 мл (медиана) 16-я неделя: 2 100 мл (медиана)	0,0058
[13, 14]	%прогноз.	Исходно: 90,3 ± 19,3 % 24-я неделя: 89,7 ± 23,1 % Окончание терапии омализумабом: 89,2 ± 15,8 %	Не определялось
[15, 16]	%прогноз.	Исходно: 88 % (95%-ный ДИ – 83,8–92,2 %) Через 1 год: 92,1 %	0,023
[15, 16]	%прогноз.	Среднее улучшение за 1 год: 4,9 % (95%-ный ДИ – 0,69–9,19 %) Среднее улучшение за 2 года: 89,9 % (95%-ный ДИ – 86,7–93,0 %)	0,38
[17]	%прогноз.	До назначения омализумаба: 71 ± 15 % После назначения омализумаба: 81 ± 15 %	0,0004

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; %прогноз. – процент от прогнозируемого ОФВ₁; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ДИ – доверительный интервал.

ных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которые были включены педиатрические пациенты ($n = 926$) в возрасте от 6 до 11 лет с умеренно тяжелой персистирующей IgE-опосредованной БА. Клиническая эффективность омализумаба продемонстрирована в ряде крупных клинических исследований с участием взрослых, подростков и детей с тяжелой аллергической БА. По результатам исследований III фазы с участием больных указанных популяций продемонстрировано выраженное снижение частоты обострений БА по сравнению с контролем или лучшим (на момент проведения исследования) стандартом лечения [6–17] (табл. 2). В результате анализа 7 исследований *J. Bousquet et al.* обнаружено снижение частоты обострений БА в среднем на 38 % в группе омализумаба по сравнению с плацебо [6], при этом данное снижение сохранялось на фоне снижения доз ИГКС. По данным ряда клинических исследований, посвященных эффективности омализумаба, выявлена его способность снижать на ≥ 50 % общую суточную дозу ГКС у 72–79 % пациентов [6–11], а по результатам исследований клинической практики показано снижение числа внеплановых амбулаторных визитов, частоты вызовов скорой помощи и госпитализации по поводу обострений по сравнению с плацебо [7, 8]. Подтверждены также результаты ранних клинических исследований по результатам работ реальной мировой практики, включая исследование PERSIST и исследование *eXpeRience*. По итогам исследования PERSIST отмечено достоверное снижение частоты обострений и улучшение на 84 % КЖ пациентов после 1 года лечения омализумабом согласно вопросу по оценке КЖ больных БА (*Asthma Quality of Life Questionnaire* – AQLQ) [8]. В исследовании *eXpeRience* продемонстрированы аналогичные результаты: частота клинически значимых обострений БА через 12 мес. снизилась на 54 %, а через 24 мес. – на 67 % [9].

В общие показатели эффективности и контроля над БА рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и исследованиях реальной мировой практики, посвященных омализумабу, были включены анализ частоты обострений БА, использование лекарств и спирометрические показатели. По данным как РКИ, так и исследований мировой практики подтверждено, что частота обострений БА значительно снижается в результате терапии омализумабом (длительность терапии в исследованиях от 6 мес. до 2 лет) [18] (табл. 3).

Омализумаб представляет собой препарат, предназначенный для длительной терапии, определенные ограничения по срокам приема препарата на настоящий момент отсутствуют. Оценка долгосрочных перспектив применения омализумаба осуществлялась в рамках анализа результатов ряда крупных исследований – международного открытого регистра *eXpeRience* ($n = 943$; 14 стран; срок наблюдения – до 2 лет), по данным которого продемонстрирован устойчивый положительный эффект, прежде всего в отношении снижения частоты обострений [9]; исследования реальной клинической практики во Франции ($n = 101$; возраст – 6–18 лет, срок наблюдения – 1 год), по результатам которого обнаружено снижение частоты тяжелых обострений на 72 %, а частоты госпитализаций – на 88,5 % [16]. Максимальный период наблюдения пациентов, принимающих омализумаб в настоящий момент, отмечен в работе *A. H. Mansur et al.* [21]; в данное исследование были включены данные о пациентах с тяжелой БА в Великобритании (*Birmingham Regional Severe Asthma Center* – BRSAS), средняя длительность наблюдения составила 5 лет (минимум – 2 года, максимум – 11 лет); по результатам исследования среднее число госпитализаций снизилось с $4,8 (\pm 5,2)$ до $0,9 (\pm 1,3)$; $p < 0,00001$; среднее значение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) возросло с $59,2 (\pm 21,3)$ до $75,7 (\pm 19,4)$ %_{прогноз}. ($p = 0,00132$).

Таблица 3
Эффективность омализумаба в отношении динамики обострений бронхиальной астмы согласно данным рандомизированных контролируемых исследований и исследований мировой практики

Table 3
An impact of omalizumab on asthma exacerbation rate according to findings of randomized controlled trials and real clinical practice

Исследование	Обострения БА (плацебо vs омализумаб / исходный показатель vs показатель при терапии омализумабом)	p	Неделя исследования
РКИ			
[10]	2,72 vs 0,42 на 1 пациента	< 0,001	28-я
[19]	0,64 vs 0,45 на 1 пациента (31 % сокращение)	0,007	24-я
[19]	1,36 vs 0,78 на 1 пациента (43 % сокращение)	< 0,001	52-я
[11]	48,8 vs 30,3 % с более чем 1 обострением	< 0,001	48-я
Исследования мировой практики			
[15]	4,40 на 1 пациента за предыдущий год vs 1,25 на 1 пациента за 2-й год терапии	< 0,0001	52-я
[16]	1,25 vs 0,22 на 1 пациента	< 0,0001	52–104-я
[13]	2,99 vs 0,92 на 1 пациенто-год	< 0,001	24-я
[20]	2–6 на 1 пациенто-год до начала терапии омализумабом vs 0–3 на 1 пациенто-год спустя 12 мес. терапии	Не определялось	52-я

Примечание: БА – бронхиальная астма; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

Безопасность применения омализумаба изучена в ряде крупных РКИ. Как правило, препарат хорошо переносится, а общая частота побочных эффектов была сопоставима с плацебо. Как во взрослой, так и в детской популяции пациентов наиболее распространены такие побочные эффекты, как назофарингит, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, синуситы [11–21]. Анафилактические реакции развилась у 0,14 % vs 0,07 % пациентов в группе плацебо, при этом их возникновение было возможным на любом этапе лечения.

В постмаркетинговом проспективном когортном исследовании EXCELS (*The Epidemiologic Study of Xolair*) оценивался риск канцерогенеза в случае длительного приема омализумаба; показано отсутствие ассоциации приема препарата с увеличением риска канцерогенеза [22]. Высокая клиническая эффективность и безопасность омализумаба способствовали тому, что с 2016 г. GINA рекомендует применение данного препарата на V ступени терапии БА.

В основе попыток создать ряд новых препаратов, объединенных данным механизмом действия, лежит селективное воздействие на IgE. Примером являются квилизумаб и лигелизумаб. Квилизумаб представляет собой гуманизованное моноклональное антитело IgG1, которое связывается с прайм-сегментом M1 (M1-*prime*), представленным только в случае мембранной формы IgE и отсутствующим в растворимой сывороточной форме IgE. В исследованиях на животных препарат непосредственно связывался с мембранным IgE на В-клетках, синтезирующих IgE и на плазмобластах, что в итоге приводило к их гибели посредством апоптоза и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, что способствовало снижению уровня IgE. Эффективность и безопасность квилизумаба оценивалась в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании II фазы COSTA, включавшем пациентов ($n = 578$) с неконтролируемой БА из 14 стран. По результатам, представленным в работе *J.M.Harris et al.* (2016) [23], подтверждена фармакологическая активность препарата за счет снижения как общего сывороточного, так и аллергенспецифического IgE в среднем на 30–40 % от исходного уровня, что тем не менее значительно уступает показателям для омализумаба (89–98 %). При этом никаких клинически значимых преимуществ в отношении снижения частоты обострений БА и улучшения функции легких или КЖ пациентов не обнаружено. При анализе показателей в подгруппах пациентов с повышенным уровнем периостина в сыворотке крови, эозинофилов, FeNO или сывороточным IgE последовательного положительного эффекта при применении квилизумаба не продемонстрировано, в то время как для омализумаба, по данным исследования EXTRA, отмечено значительное снижение частоты обострений БА: на 25 % – во всех группах пациентов, на 53 % – в подгруппе высокого содержания FeNO и на 32 % – в подгруппе с высокой концентрацией эозинофилов по сравнению с плацебо [24].

Лигелизумаб (QGE031) является моноклональным антителом против IgE, обладающим более высокой степенью аффинности в сравнении с омализумабом [25]. В 2 двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, по результатам которых оценивались фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность лигелизумаба у здоровых субъектов с atopическим фоном, продемонстрировано выраженное снижение уровней свободного IgE, FcεRI базофилов, поверхностного IgE, а также снижение реактивности при проведении прик-тестов по сравнению с омализумабом. Сравнительный анализ эффективности и безопасности лигелизумаба с омализумабом представлен в работе *G.M.Gauvreau et al.* (2016) [25]. Лигелизумаб продемонстрировал зависящее от концентрации и времени изменение провокационной концентрации аллергена, вызывающей 15%-ное снижение ОФВ₁ (аллерген PC15), причем в случае лигелизумаба величина увеличения провокационной концентрации аллергена была в 3 раза больше, чем для омализумаба ($p = 0,10$) и в 16 раз больше, чем для плацебо ($p = 0,0001$) (анализ выполнялся на 12-й неделе терапии, доза лигелизумаба – 240 мг). Подавление аллергического ответа со стороны кожи на фоне применения лигелизумаба достигало 85 % на 12-й неделе с максимумом на 18-й неделе. На основании полученных в исследованиях данных можно сделать вывод о том, что лигелизумаб (QGE031) способен усиливать и продлевать ингибирование рецепторов IgE на базофилах, что приводит к выраженному подавлению аллергических реакций со стороны кожи, превосходящему показатели для омализумаба. В настоящий момент, исходя из данных фармакодинамических характеристик лигелизумаба, актуальной является задача оценки потенциальных клинических преимуществ данного препарата у пациентов с тяжелой БА и хронической крапивницей. При анализе побочных эффектов лигелизумаба выявлен высокий уровень безопасности; наиболее частой нежелательной реакцией (НР) явился назофарингит, случаев анафилактических реакций не зарегистрировано [25].

Моноклональные антитела к интерлейкинам

Моноклональные антитела к IL-4 / IL-13

Повышенная концентрация IL-4 / IL-13 является одним из ключевых факторов гиперреактивности дыхательных путей. Эти цитокины способствуют усугублению воспалительных реакций в дыхательных путях посредством активации эозинофилов, макрофагов, дендритных клеток, вызывают ремоделирование дыхательных путей посредством пролиферации и активации фибробластов, активации В-клеток с переключением их на гиперпродукцию IgE, стимулируют секрецию со стороны эпителиальных и бокаловидных клеток и активируют сокращение гладкомышечных клеток в бронхиальном дереве. В связи с тем, что IL-4 и IL-13, экспрессируемые Th2- и тучными клетками, играют значимую роль

в патогенезе атопической БА, были разработаны препараты, направленные на их избирательное связывание: лебрикизумаб (гуманизованное моноклональное антитело IgG4 к IL-13), тралокинумаб (моноклональное антитело IgG4 к IL-13), питракин-ра (рекомбинантный вариант человеческого IL-4, который конкурентно ингибирует комплекс IL-4R α , тем самым препятствуя последующей передаче сигналов как IL-4, так и IL-13), дупилумаб (полностью человеческое моноклональное антитело, направленное против субъединицы- α (IL-4R α) рецептора IL-4).

Изучению эффективности лебрикизумаба в лечении БА посвящено 11 РКИ ($n = 4\ 411$) [26–28]. Совокупно по результатам данных исследований обнаружено некоторое улучшение параметров ОФВ₁ у пациентов с неконтролируемой БА, однако при сравнительном анализе с плацебо достоверных отличий не выявлено, в связи с чем препарат более не рассматривается в арсенале средств для лечения БА. Изучение эффективности и безопасности 2-го препарата, тралокинумаба реализовано в рамках программы ATMOSPHERE ($n = 2\ 298$; 571 клинический центр из 27 стран) [29]. Основные исследования данной программы – STRATOS-1 и -2, TROPOS, MESOS и Japan TLC (Япония, оценка долгосрочной безопасности). STRATOS-1 и -2 являлись многоцентровыми рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями III фазы, нацеленными на оценку эффективности и безопасности регулярного подкожного введения тралокинумаба в течение 52 нед. у взрослых и подростков с тяжелой неконтролируемой БА (фоновая терапия – иГКС + длительно действующие β_2 -агонисты – ДДБА) – в многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование TROPOS III фазы длительностью 40 нед. были включены взрослые и подростки с тяжелой БА, требующей непрерывного лечения с помощью иГКС + ДДБА и поддержки пероральными ГКС. MESOS – многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы в параллельных группах длительностью 12 нед., популяция – взрослые с неконтролируемой БА, требующей непрерывного применения иГКС. JapanTLC – открытое многоцентровое исследование безопасности применения тралокинумаба у взрослых и подростков с БА, неадекватно контролируемой иГКС + ДДБА, длительность – 52 нед. При анализе результатов данных исследований статистически значимых изменений первичных и вторичных конечных точек не обнаружено: по данным STRATOS-2, тралокинумаб не достиг статистически значимого годового снижения обострений БА (первичной конечной точки) у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА; по данным TROPOS, при использовании тралокинумаба статистически значимого снижения доз и частоты применения системных ГКС не обнаружено [29].

В настоящее время тралокинумаб и лебрикизумаб являются перспективными таргетными препаратами для терапии тяжелых форм атопического

дерматита. Подтверждена эффективность и безопасность лебрикизумаба в данном направлении в рамках рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования II фазы [30]; в феврале 2018 г. началось рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы ECZTRA-3 (*ECZema TRAlokinumab trial no. 3*), посвященное оценке эффективности и безопасности тралокизумаба в терапии тяжелого атопического дерматита в сочетании с топическими ГКС.

Следующий препарат в данном ряду – питракин-ра – является антагонистом IL-4R α / IL-13R α с возможностью ингаляционного и подкожного путей введения. R.E.Slager et al. (2012) приведены результаты двойного слепого исследования, по данным которого клиническая эффективность препарата не подтвердилась, но отмечено снижение частоты обострений в подгруппе пациентов с БА от умеренной до тяжелой степени со специфическими аминокислотными вариантами в 3'-конце гена IL-4R α (IL4RA) [31].

Селективная блокада действия IL-14 и IL-13 является основным эффектом такого препарата, как дупилумаб, представляющего собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG4, конкурентно связывающееся с общей α -субъединицей рецептора IL-4. Дупилумаб, исходно разработанный для терапии БА, также не обнаружил статистически достоверной клинической эффективности в отношении изменения ОФВ₁ и динамики обострений БА, но проявил высокую активность в качестве препарата для лечения атопического дерматита и других аллергических заболеваний (с марта 2017 г. зарегистрирован в США при одобрении FDA) [32]. По данным РКИ продемонстрировано, что блокирование передачи нисходящих сигналов IL-4 и IL-13 может менять транскриптом атопического дерматита дозозависимым образом. Различия в экспрессии генов после введения дупилумаба включали снижение регуляции маркеров пролиферации эпидермиса и медиаторов воспаления, повышение активности структурных белков и белков липидного обмена, а также повышение активности белков эпидермальных барьеров, что приводило к нормализации структурно-функционального состояния кожных покровов. Также при применении дупилумаба отмечено значительное снижение уровня CCL17 в сыворотке крови (или TARC, тимусом и активацией регулируемого хемокина), ключевого регулятора Th2-опосредованного иммунитета, выступающего в роли специфического и объективного биомаркера активности атопического дерматита [33].

Моноклональные антитела к IL-5

IL-5 является провоспалительным цитокином, секретуемым Т-лимфоцитами, тучными клетками и эозинофилами, выступающим в роли одного из основных факторов регуляции дифференцировки, пролиферации и активации эозинофилов (рис. 5); эозинофилы играют важную роль в патогенезе БА, способствуя формированию структурных измене-

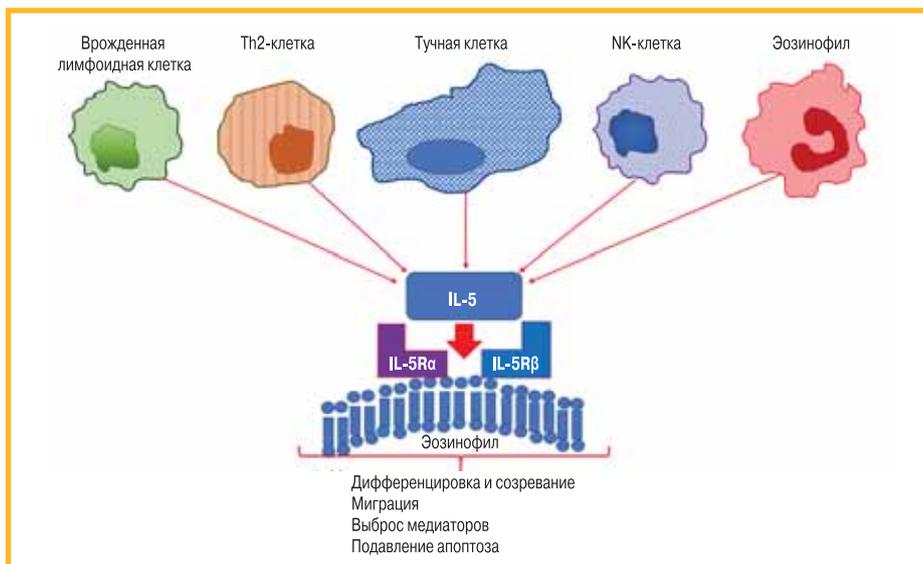


Рис. 5. Эффекты IL-5 в отношении эозинофилов [35, с изм.]
Примечание: IL – интерлейкин.
Figure 5. An impact of IL-5 on eosinophils (modified from [35])

ний в стенке бронха – ремоделированию; при тяжелой БА утолщение субэпителиальной мембраны связано с увеличением количества эозинофилов в слизистой бронхов [34].

Эозинофилы могут влиять на процессы ремоделирования посредством образования таких молекул, как фактор некроза опухоли- α , трансформирующий ростовой фактор- β , фактор роста эндотелия сосудов, матриксная металлопероксидаза-9, тканевый инги-

битор металлопротеиназы-1 и IL-13; IL-5 необходим для терминальной дифференциации, созревания и миграции эозинофилов, а также продления выживаемости данных клеток в тканях [36]. Таким образом, селективное воздействие на IL-5 является одним из инструментов терапии пациентов с тяжелой эозинофильной БА. Зарегистрированными препаратами моноклональных антител к IL-5 являются меполизумаб и реслизумаб.

Таблица 4
Данные об эффективности и безопасности меполизумаба в терапии бронхиальной астмы на основании результатов проведенных клинических исследований
Table 4
Data on efficacy and safety of mepolizumab in asthma patients according to results of clinical trials

Исследование	Популяция пациентов с БА (степень тяжести / фенотип)	Доза / путь доставки	Основной результат
[39]	Легкая	750 мг внутривенно каждые 4 нед. в течение 3 мес.	Меполизумаб: Снижение числа зрелых эозинофилов в костном мозге на 70 % ($p = 0,017$) в сравнении с плацебо, снижение числа эозинофильных миелоцитов и метамиелоцитов на 37 % ($p = 0,006$) и 44 % ($p = 0,003$) соответственно Не изменилось число клеток CD34 ⁺ , CD34 ⁺ / IL-5R α ⁺ крови / костного мозга Снижение количества клеток CD34 ⁺ / IL-5R α ⁺ в слизистой бронхов ($p = 0,04$)
[40]	Легкая	750 мг внутривенно каждые 4 нед. в течение 3 мес.	Снижение числа эозинофилов в дыхательных путях на 55 % (межквартильный интервал – 29–89 % ($p = 0,009$) vs плацебо), снижение на 52 % эозинофилов костного мозга (45–76 %; $p = 0,003$) и на 100 % (67–100 %) – эозинофилов крови ($p = 0,02$) Существенных изменений в клинических показателях БА (гиперреактивность дыхательных путей, ОФВ ₁ , ПСВ) не выявлено
[41]	Средняя	250 или 750 мг внутривенно каждые 4 нед. в течение 3 мес.	Значительное снижение эозинофилов крови и мокроты в обеих группах лечения (кровь: $p < 0,001$ для обеих доз; мокрота: $p = 0,006$ – для 250 мг и $p = 0,004$ – для 750 мг) Статистически значимых изменений клинических конечных точек не выявлено Незначительная тенденция снижения показателей обострения в группе лечения меполизумабом 750 мг ($p = 0,065$)
[42]	Тяжелая эозинофильная БА	750 мг внутривенно каждые 4 нед. в течение 1 года	Снижение числа серьезных обострений в течение 50 нед. vs плацебо 2,0 обострения vs 3,4 обострения на 1 пациента (ОР – 0,57; 95%-ный ДИ – 0,32–0,92; $p = 0,02$) Значительное улучшение КЖ (AQLQ – 0,55 vs 0,19; средняя разница между группами – 0,35; 95%-ный ДИ – 0,08–0,62; $p = 0,02$) Значительное снижение эозинофилов в крови ($p < 0,001$) и мокроте ($p = 0,002$) Достоверных различий между группами в отношении симптомов и показателей ОФВ ₁ после использования бронходилататора не выявлено

Продолжение табл. 4 см. на стр. 593

Окончание. Начало табл. 4 см. на стр. 592

[43]	Гормонально-зависимая эозинофильная БА	750 мг внутривенно каждые 4 нед. в течение 5 мес.	Выраженное снижение обострений БА ($p = 0,002$) Среднее снижение дозы преднизолона $83,8 \pm 33,4$ % от максимальной vs $47,7 \pm 40,5$ % в группе плацебо ($p = 0,04$) Значительное снижение количества эозинофилов мокроты и крови
[44]	Тяжелая эозинофильная БА	750 / 250 / 75 мг внутривенно каждые 4 нед. в течение 13 мес.	Частота клинически значимых обострений на 1 пациента в год – 2,40 в группе плацебо vs 1,24 в группе меполизумаба 75 мг (снижение – 48 %; 95%-ный ДИ – 31–61 %; $p < 0,0001$), в группе меполизумаба 250 мг – 1,46 (снижение – 39 %; 95%-ный ДИ – 19–54 %; $p = 0,0005$), в группе меполизумаба 750 мг – 1,15 (снижение – 52 %; 95%-ный ДИ – 36–64 %; $p < 0,0001$)
[37]	Тяжелая эозинофильная БА	100 мг подкожно или 75 мг внутривенно каждые 4 нед. в течение 8 мес.	Снижение частоты обострений на 47 % (95%-ный ДИ – 29–61) в группе меполизумаба внутривенно, на 53 % (95%-ный ДИ – 37–65) – в группе меполизумаба подкожно vs плацебо ($p < 0,001$ для обоих сравнений). Число обострений, при которых потребовалась госпитализация, сократилось на 32 % в группе меполизумаба внутривенно и на 61 % – в группе меполизумаба подкожно На 32-й неделе в группе меполизумаба внутривенно среднее повышение ОФВ ₁ по сравнению с исходным составило 100 мл vs плацебо ($p = 0,02$), в группе меполизумаба подкожно – 98 мл Значительно повысилось КЖ
SIRIUS STUDY [45]	Тяжелая эозинофильная БА	100 мг каждые 4 нед. в течение 6 мес.	Вероятность снижения уровня доз ГКС в группе меполизумаба увеличилась в 2,39 раза vs плацебо (95%-ный ДИ – 1,25–4,56; $p = 0,008$). Среднее снижение дозы ГКС – 50 % в группе меполизумаба по сравнению с отсутствием снижения в группе плацебо ($p = 0,007$) Число обострений за 1 год снизилось на 32 % vs плацебо (1,44 vs 2,12; $p = 0,04$) Достоверное улучшение КЖ
[46]	Тяжелая эозинофильная БА	750 мг внутривенно каждые 4 нед. в течение 1 года. Затем прекращение терапии и наблюдение в течение 12 мес. с оценкой результатов каждые 3 мес.	Значительное увеличение количества эозинофилов в крови в течение 0–3 мес. ($p < 0,001$) и 3–6 мес. ($p = 0,004$) после прекращения приема меполизумаба, но не плацебо
COSMOS STUDY [47]	Тяжелая эозинофильная БА (популяции из исследований MENSA и SIRIUS)	100 мг каждые 4 нед. в течение 52 нед.	Лекарственные НР зарегистрированы у 562 (86 %) пациентов. Чаще всего отмечались назофарингит (196 (30 %)), инфекции верхних дыхательных путей (101 (16 %)) и обострение БА (90 (14 %)). В общей сложности у 123 (19 %) больных отмечены НР, которые считались связанными с меполизумабом Серьезные НР наблюдались у 105 (16 %) пациентов, чаще всего – обострение БА (6 %), пневмония (< 1 %), фибрилляция предсердий (< 1 %) В течение исследования обострения БА были отмечены у 311 (48 %) пациентов, из них 59 (9 %) потребовалась госпитализация
MUSCA	Тяжелая эозинофильная БА	100 мг каждые 4 нед. в течение 24 нед.	На 24-й неделе продемонстрировано значительное улучшение по SGRQ (разница – 7,7 (95%-ный ДИ от –10,5 до –4,9; $p < 0,0001$) vs плацебо Летальных исходов не зарегистрировано По крайней мере об 1 НР сообщили 192 (70 %) из 273 пациентов, получавших меполизумаб, и 207 (74 %) из 278 больных, получавших плацебо. Наиболее часто (у 45 (16 %) больных) отмечалась головная боль в группе меполизумаба vs 59 (21 %) больных в группе плацебо и назофарингит – в 31 (11 %) случае в группе меполизумаба vs 46 (17 %) случаев в группе плацебо Тяжелые НР отмечены у 15 (5 %) пациентов в группе меполизумаба и 22 (8 %) – в группе плацебо

Примечание: БА – бронхиальная астма; КЖ – качество жизни; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; НР – нежелательная реакция; ПСВ – пиковая скорость выдоха; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ГКС – глюкокортикостероиды; AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) – вопросник по оценке качества жизни больных бронхиальной астмой; SGRQ (*The Saint George Respiratory Questionnaire*) – шкала респираторного вопросника Клиники Святого Георгия для больных хронической обструктивной болезнью легких.

Меполизумаб представляет собой гуманизованное моноклональное антитело против IL-5, способное селективно подавлять эозинофильное воспаление и снижать количество эозинофилов как в мокроте, так и в крови [37]. Меполизумаб связывается с IL-5 с высокой специфичностью (максимальная ингибирующая концентрация < 1 нМ), тем самым предотвращая его связывание с α -цепью рецептора IL-5R на эозинофилах и базофилах [38]. Меполизумаб получил одобрение FDA в качестве дополнительного препарата базисной терапии для эозинофильного фенотипа тяжелой БА у пациентов в возрасте от 12 лет и старше. Меполизумаб не пока-

зан для терапии острого бронхоспазма и / или астматического статуса, активность препарата в отношении иных гиперэозинофильных синдромов (ангиолимфоидная гиперплазия, atopический дерматит, синдром Черджа–Стросс, эозинофильный эзофагит, полипоз носа) является предметом исследований.

Эффективность и безопасность меполизумаба в терапии больных БА продемонстрированы в ряде клинических исследований (табл. 4).

S.W.Yancey et al. (2017) продемонстрированы результаты метаанализа 4 РКИ (DREAM, MENSA, SIRIUS и исследования *P.Haldar et al.* 2009 [46]), включавших 1 388 пациентов с тяжелой эозинофильной БА [49]. Согласно полученным результатам,

при терапии меполизумабом значительно снизились частота обострений БА, при которых требовалась госпитализация (относительный риск (ОР) – 0,49; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,30–0,80; $p = 0,004$), а также частота госпитализаций и / или перевода в отделение интенсивной терапии (ОР – 0,49; 95%-ный ДИ – 0,33–0,73; $p < 0,001$) по сравнению с плацебо. Продемонстрированные эффективность и безопасность меполизумаба позволили FDA зарегистрировать данный препарат в ноябре 2015 г. для терапии взрослых пациентов с тяжелой эозинофильной БА. В декабре 2017 г. спектр показаний был расширен за счет эозинофильного гранулематоза с полиангиитом; таким образом, меполизумаб стал первым препаратом с таргетным эффектом в терапии этого редкого заболевания.

Вторым препаратом в ряду моноклональных антител к IL-5 является реслизумаб, зарегистрированный FDA (2016) для терапии пациентов старше 18 лет с тяжелой БА. Реслизумаб связывается с IL-5 в ограниченной зоне, соответствующей аминокислотам 89–92 и необходимой для связывания с IL-5R α . Эффективность и безопасность реслизумаба оценивались в ряде РКИ (табл. 5).

Согласно полученным в РКИ данным, реслизумаб максимально эффективен при применении

в случае эозинофильной БА, при низких значениях эозинофилов (< 400 в 1 мкл) достоверных различий в динамике параметров ОФВ₁ и ФЖЕЛ не выявлено.

Следующий препарат в рассматриваемом ряду – бенрализумаб. Препарат представляет собой гуманизованное моноклональное антитело IgG1k мышшиного происхождения, которое специфически связывается с изолейцином-61, присутствующим в домене 1 человеческого IL-5R α , взаимодействуя таким образом с внеклеточным эпитопом рецептора к IL-5, который располагается в непосредственной близости к центру связывания рецептора с IL-5. В итоге бенрализумаб ингибирует гетеродимеризацию субъединиц $\alpha/\beta\epsilon$ рецептора к IL-5 и последующие механизмы трансдукции IL-5 сигнала. В дополнение к взаимодействию с IL-5R α через его Fab-фрагменты, бенрализумаб может связываться с постоянной областью Fc с рецептором Fc γ IIIa, экспрессированным на поверхности NK-клеток, макрофагов и нейтрофилов. Важным фактором, определяющим особенности фармакодинамики бенрализумаба, является то, что исходно он был получен в клетках яичника китайского хомяка при отсутствии α -1,6-фукозилтрансферазы. Соответствующее отсутствие остатка фукозы в олигосахаридном ядре домена CH2 константной области бенрализумаба является причи-

Таблица 5
Показатели эффективности и безопасности реслизумаба по данным рандомизированных контролируемых исследований
Table 5
Data on efficacy and safety of reslizumab according to results of randomized controlled trials

Исследование*	Доза / путь доставки	Основной результат
[50]	3 мг / кг внутривенно 1 раз в сутки в течение 15 нед.	Среднее изменение по ACQ составило –0,7 балла в группе реслизумаба и –0,3 – в группе плацебо ($p = 0,054$) Среднее изменение ОФВ ₁ в группе реслизумаба составило 0,18 л, в группе плацебо –0,08 л ($p = 0,002$) У пациентов с полипами носа изменения ACQ составили –1,0 и –0,1 соответственно ($p = 0,012$) Среднее снижение уровня эозинофилов в мокроте составило 95,4 % для реслизумаба и 38,7 % – для плацебо ($p = 0,007$) У 8 % пациентов группы реслизумаба и 19 % – группы плацебо отмечены обострения БА ($p = 0,083$) Наиболее распространенные побочные эффекты реслизумаба: назофарингит, усталость и фаринголарингеальная боль
[51]	3 мг / кг внутривенно 1 раз в 4 нед. в течение 1 года	Значительное снижение частоты обострений БА (в исследовании 1: ОР – 0,50; 95%-ный ДИ – 0,37–0,66; в исследовании 2: ОР – 0,41; 95%-ный ДИ – 0,28–0,59; $p < 0,0001$) Наиболее частые побочные эффекты – ухудшение симптомов БА (в исследовании 1: 52 % – для плацебо и 40 % – для реслизумаба; в исследовании 2: 51 % – для плацебо и 29 % – для реслизумаба), инфекции верхних дыхательных путей (в исследовании 1: 13 % – для плацебо и 16 % – для реслизумаба; в исследовании 2: 7 % – для плацебо и 3 % – для реслизумаба) и назофарингит (в исследовании 1: 14 % – для плацебо и 11 % – для плацебо; в исследовании 2: 24 % – для плацебо и 19 % – для реслизумаба) У 2 пациентов в группе реслизумаба отмечены анафилактические реакции
[52]	0,3 мг / кг либо 3,0 мг / кг внутривенно 1 раз в 4 нед. в течение 16 нед.	Значительное улучшение ОФВ ₁ (различие с плацебо 0,3 и 3,0 мг / кг: 115 мл (95%-ный ДИ – 16–215; $p = 0,0237$) и 160 мл (95%-ный ДИ – 60–259; $p = 0,0018$)). Клинически значимые увеличения ФЖЕЛ (на 130 мл) и ФЭП _{25–75} % (на 233 мл / с) в группе реслизумаба 3,0 мг / кг Улучшение показателей ACQ и AQLQ в сравнении с плацебо (для дозы 3,0 мг / кг; $p < 0,05$) Наиболее частые побочные эффекты: ухудшение течения БА, головная боль, назофарингит
[53]	3,0 мг / кг внутривенно 1 раз в 4 нед. в течение 16 нед.	Существенных изменений ОФВ ₁ не отмечено. Не выявлено взаимосвязи между терапией, исходным уровнем эозинофилов крови и изменением ОФВ ₁ В подгруппе пациентов с уровнем эозинофилов ≥ 400 в 1 мкл выявлено более выраженное улучшение ОФВ ₁ , ACQ-7, показателей приема быстродействующих β_2 -агонистов по сравнению с группой плацебо Реслизумаб хорошо переносился с меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с плацебо (55 % vs 73 %)

Примечание: ACQ (Asthma Control Questionnaire) – опросник по контролю над бронхиальной астмой; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; БА – бронхиальная астма; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ФЭП – форсированный экспираторный поток между 25 и 75 % форсированной жизненной емкости легких; AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) – вопросник по оценке качества жизни больных бронхиальной астмой; * – во всех исследованиях популяцию пациентов составляли лица с тяжелой эозинофильной БА, не контролируемой глюкокортикостероидами.

ной 5–50-кратного увеличения аффинности антитела к рецептору FcγRIIIa. Сравнивая родительское фукозилированное антитело и афукозилированный вариант, можно отметить $\geq 1\,000$ -кратное усиление механизма антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности в случае последнего. Этот механизм приводит к апоптозу эозинофилов и базофилов, опосредованному NK-клетками, путем высвобождения проапоптотических белков (перфорин и гранзим) [54]. Данный двойной механизм дей-

ствия отличает бенрализумаб от остальных анти-IL-5 препаратов, обеспечивая максимально быстрое и выраженное снижение количества эозинофилов в крови и слизистой бронхов. Эффективность и безопасность препарата была оценена в исследованиях I, II и III фаз (табл. 6).

В работе *T.Liu et al.* (2018) продемонстрированы результаты метаанализа 5 исследований с участием пациентов ($n = 1\,951$), получавших бенрализумаб [65]. Согласно полученным результатам, при примене-

Таблица 6
Параметры эффективности и безопасности бенрализумаба по данным исследований I, II и III фаз
Table 6
Efficacy and safety of benralizumab according to results of phases I, II and III studies

Исследование	Популяция	Доза / путь доставки	Основной результат
I фаза			
[55]	Пациенты с легкой atopической БА	Внутривенно 0,0003–3,0 мг / кг однократно в течение 3–30 мин	Дозозависимое снижение эозинофилов периферической крови сохранялось ≥ 8 или 12 нед. при дозах 0,03–0,1 и 0,3–3 мг / кг соответственно. Уровни эозинофильного катионного белка были снижены с $21,4 \pm 17,2$ мкг / л (исходно) до $10,3 \pm 7,0$ мкг / л (24 ч после бенрализумаба внутривенно) Наиболее частые побочные эффекты – лейкопения (34,1 %), назофарингит (27,3 %) и повышение концентрации креатинфосфокиназы (25,0 %). Средний уровень С-реактивного белка увеличился до 5,5 раз через 24 ч после введения, но вернулся к исходному уровню в конце исследования; средний уровень IL-6 увеличивался с 3,9 до 4,7 раза через 6–12 ч после введения
[56]	Пациенты с эозинофильной БА	Когорта 1: внутривенно однократно 1 мг / кг	Частота побочных эффектов была сходной между группами. Серьезных побочных эффектов не отмечено
		Когорта 2: подкожно 100 мг или 200 мг 1 раз в 28 дней (всего 3 инъекции)	Когорта 1: среднее снижение эозинофилов в слизистой оболочки дыхательных путей – на 61,9 % (28-й день, плацебо: + 19,6 %; $p = 0,28$), в мокроте – на 18,7 % (21-й день), в крови – на 100 % (28-й день). Эозинофилы в костном мозге не обнаружены (28-й день; $n = 4$). Когорта 2: комбинированное (100 + 200 мг) снижение числа эозинофилов дыхательных путей (медиана – 95,8 %) (84-й день – 46,7 % (плацебо); $p = 0,6$), снижение на 89,9 % эозинофилов в мокроте (28-й день) и 100%-ное снижение (84-й день) эозинофилов крови
II фаза			
Исследование IA фазы [57]	Пациенты с эозинофильной БА, не контролируемой ГКС	2, 20, 100 мг подкожно, 1 раз в 4 нед. в течение 40 нед.	На 52-й неделе 1-годичная частота обострения снизилась на 33, 45 и 36 % vs плацебо при лечении 2, 20 или 100 мг бенрализумаба соответственно Среднее увеличение прогнозируемого ОФВ ₁ в группе 2 мг составило 19,6 % на 4-й неделе, затем оставалось ≥ 15 %; в группе 20 мг на 16-й неделе составило 17,1 % и затем оставалось около 15 %; в группе 100 мг на 4-й неделе составляло 18,8 % и оставалось около 25 % Клинически значимые изменения ACQ-6 отмечались с 8-й недели в группе 2 мг и с 4-й недели – в группах 20 и 100 мг Снижение эозинофилов периферической крови: с 563,6–823,8 в 1 мкл исходно до 1,6–7,1 в 1 мкл – на 1-й неделе, на 4-й неделе – до 0,4 в 1 мкл; затем – около 0 в 1 мкл во всех группах бенрализумаба
Исследование IIB фазы [58]	Пациенты с эозинофильной и незозинофильной БА, плохо контролируемой ИГКС и ДДБА	2, 20, 100 мг; первые 3 дозы – по 2 инъекции подкожно каждые 4 нед., далее – каждые 8 нед. в течение 1 года	Пациенты с эозинофилией: снижение обострений по сравнению с плацебо в группе 100 мг (0,34 vs 0,57; снижение 41 %; 80%-ный ДИ – 11–60; $p = 0,096$), но не в группах 2 мг (0,65 vs 0,57; разница –9 %, 80%-ный ДИ – от –59 до 26; $p = 0,781$) или 20 мг (0,37 vs 0,57; снижение 36 %; 80%-ный ДИ – 3–58; $p = 0,173$) Побочные явления отмечены у 72 % пациентов, получавших бенрализумаб в любой дозе vs 65 % в группе плацебо. Наиболее частые – назофарингит (11 % пациентов, получавших бенрализумаб vs 6 % пациентов, получавших плацебо), местные реакции – 16 % vs 4 %
[59]	Пациенты с обострением БА, поступившие в ОРIT	Однократная инфузия 0,3 или 1,0 мг / кг внутривенно	Доли пациентов с ≥ 1 обострением БА в течение 12 нед. не различались в группах плацебо и бенрализумаба (38,9 % vs 33,3 % соответственно; $p = 0,67$) Снижение частоты обострений БА на 49 % для бенрализумаба (3,59 vs 1,82; $p = 0,01$) и снижение частоты обострений, приведших к госпитализации, на 60 % (1,62 vs 0,65; $p = 0,02$). Выраженное снижение эозинофилов крови. Приемлемый профиль безопасности

Продолжение табл. 6 см. на стр. 596

Окончание. Начало табл. 6 см. на стр. 595

SIROCCO study [60]	Пациенты с эозинофильной и неэозинофильной БА, плохо контролируемой иГКС и ДДБА	30 мг каждые 4 нед. (группа Q4W) либо каждые 8 нед. (группа Q8W) (первые 3 дозы каждые 4 нед.) в течение 48 нед.	Снижение числа обострений БА за 1 год в группе Q4W (ОР – 0,55; 95%-ный ДИ – 0,42–0,71; $p < 0,0001$); в группе Q8W (ОР – 0,49; 95%-ный ДИ – 0,37–0,64; $p < 0,0001$)
			Оба режима способствовали значительному улучшению показателей ОФВ ₁ . Динамика симптомов БА улучшилась в группе Q8W, но не в группе Q4W
CALIMA study [61]	Пациенты с тяжелой эозинофильной и неэозинофильной БА, плохо контролируемой иГКС и ДДБА	30 мг каждые 4 нед. (группа Q4W) либо каждые 8 нед. (группа Q8W) (первые 3 дозы каждые 4 нед.) в течение 56 нед.	Наиболее частые побочные эффекты: ухудшение течения БА (13 % больных в общей группе бенрализумаба vs 19 % в группе плацебо), назофарингит (12 % vs 12 %)
			Снижение числа обострений БА за 1 год: в группе Q4W и Q8W vs плацебо
ZONDA study [62]	Пациенты с тяжелой БА, получающие системные (оральные) ГКС	30 мг каждые 4 нед. (группа Q4W) либо каждые 8 нед. (группа Q8W) (первые 3 дозы каждые 4 нед.) в течение 28 нед.	Значительное улучшение показателя ОФВ ₁ до применения бронходилататора (Q4W и Q8W) и общего показателя симптомов БА (только Q8W)
			Наиболее частые побочные эффекты: назофарингит (21 % – в группе Q4W; 18 % – в группе Q8W; 21 % – в группе плацебо) и ухудшение течения БА (14 % – в группе Q4W; 11 % – в группе Q8W; 15 % – в группе плацебо)
BISE study [63]	Пациенты с легкой и умеренной персистирующей БА, получающие иГКС в низких / средних дозах	30 мг подкожно каждые 4 нед. в течение 12 нед.	При обоих режимах значительно уменьшились средние конечные дозы системных ГКС на 75 % vs 25 % в группе плацебо ($p < 0,001$ для обоих сравнений)
			В группе Q4W снижение ежегодного коэффициента обострений БА составило 55 % vs плацебо ($p = 0,003$); в группе Q8W – 70 % vs плацебо ($p < 0,001$). 28-я неделя – достоверных изменений показателя ОФВ ₁ по сравнению с плацебо не выявлено
GREGALE open-label study+ [64]	Пациенты с тяжелой БА	30 мг подкожно каждые 4 нед.	Улучшение показателей ОФВ ₁ до приема бронходилататора на 80 мл (95%-ный ДИ – 0–150; $p = 0,04$) через 12 нед. vs плацебо (без изменений через 12 нед.)
			Побочные эффекты в группе бенрализумаба отмечены у 42 % больных (в группе плацебо – у 47 %); наиболее частые – назофарингит (8 % в каждой группе) и инфекции верхних дыхательных путей (по 5 % в каждой группе)
			Продемонстрирована возможность эффективного контроля над БА посредством самостоятельного введения пациентом препарата подкожно при использовании предварительно заполненного шприца

Примечание: БА – бронхиальная астма; ГКС – глюкокортикостероиды; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; IL – интерлейкин; ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) – опросник по контролю над бронхиальной астмой; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ОРПТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

нии бенрализумаба продемонстрировано значительное улучшение показателей ОФВ₁, оценки КЖ и ACQ-6 у больных БА, а также снижение частоты обострений БА. По данным метаанализа подтверждены не только безопасность применения бенрализумаба, но и улучшение КЖ, связанного со здоровьем, при введении 30 мг препарата подкожно каждые 8 нед.; таким образом, данный вариант является более эффективным в сравнении с введением каждые 4 нед.; установлено, что 1-й режим является предпочтительным.

Место бенрализумаба в терапии БА является предметом активной дискуссии. По данным объединенного анализа результатов рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований III фазы SIROCCO (NCT01928771) и CALIMA (NCT01914757), представленного в работе *J.M.Fitz Gerald et al.* (2018) [66], продемонстрированы результаты, позволившие определить основные предикторы эффективной терапии бенрализумабом. В использованных для объединенного анализа исследованиях пациенты с тяжелой неконтролируемой БА были рандомизированы (1 : 1 : 1) в группы

бенрализумаба 30 мг подкожно каждые 4 / 8 нед. (с введением первых 3 доз каждые 4 нед.) и группу плацебо (подкожно каждые 4 нед.). Первичная конечная точка была представлена годовым коэффициентом обострений в сравнении с плацебо, рассчитанным при помощи подсчета исходного числа эозинофилов (≥ 0 , ≥ 150 , ≥ 300 или ≥ 450 клеток в 1 мкл) и количества обострений (2 vs ≥ 3) за 1 год до включения в исследование. Пациенты ($n = 2\,295$) получали бенрализумаб каждые 4 нед. ($n = 756$) и каждые 8 нед. ($n = 762$), а также плацебо ($n = 777$). Годовой коэффициент обострений среди пациентов с исходным уровнем эозинофилов 0 клеток в 1 мкл составил 1,16 (95%-ный ДИ – 1,05–1,28) в группе плацебо по сравнению с 0,75 (95%-ный ДИ – 0,66–0,84) – в группе бенрализумаба каждые 8 нед. (отношение шансов (ОШ) – 0,64; 0,55–0,75; $p < 0,0001$). У пациентов с числом эозинофилов ≥ 0 клеток в 1 мкл, получавших бенрализумаб каждые 4 нед., годовым коэффициентом обострений составил 0,73 (0,65–0,82); ОШ по сравнению с плацебо – 0,63 (0,54–0,74; $p < 0,0001$). По итогам данной работы необходимо отметить, что степень снижения

уровня обострений БА была наиболее выражена при более высоких пороговых значениях числа эозинофилов крови и числа обострений в анамнезе у больных, получавших бенрализумаб. Максимальное улучшение годового коэффициента обострений по сравнению с плацебо наблюдались в группе бенрализумаба у лиц с комбинацией высоких значений уровня эозинофилов крови и частых обострений в анамнезе. Кроме того, максимальное улучшение показателя $ОФВ_1$ (до приема бронходилататора) коррелировало с использованием пероральных ГКС и наличием полипов носа в анамнезе. По результатам анализа выявлены основные предикторы лучшего ответа на бенрализумаб — это частые обострения в анамнезе, постоянное использование системных ГКС, полипы носа (характеристики эозинофильного фенотипа БА, резистентного к ГКС). *V.E.Chipps et al.* (2018) проанализированы данные исследований SIROCCO и CALIMA с целью определения зависимости эффективности терапии бенрализумабом от atopического статуса и уровня сывороточного IgE [67]. У пациентов ($n = 824$) отмечена атопия; группу плацебо составил 271 больной; бенрализумаб подкожно 1 раз в 4 нед. получали 256 больных; бенрализумаб подкожно 1 раз в 8 нед. — 297; уровни сывороточного IgE составили ≥ 30 и < 700 МЕ / л, что соответствовало критериям эффективной терапии омализумабом. Высокий уровень IgE (≥ 150 МЕ / л) отмечен в 1 204 случаях (413 — плацебо; 398 — бенрализумаб подкожно 1 раз в 4 нед.; 393 — бенрализумаб подкожно 1 раз в 8 нед.). У 1 053 больных (352 — плацебо; 349 — бенрализумаб подкожно 1 раз в 4 нед.; 352 — бенрализумаб подкожно 1 раз в 8 нед.) установлен низкий уровень IgE (< 150 МЕ / л). У 1 375 пациентов отмечался положительный тест на атопию (463 — плацебо; 444 — бенрализумаб подкожно 1 раз в 4 нед.; 468 — бенрализумаб подкожно 1 раз в 8 нед.). Отрицательная реакция выявлена в 883 случаях (302 — плацебо; 301 — Q4W; 280 — бенрализумаб подкожно 1 раз в 8 нед.). Улучшение годового коэффициента обострений в группе бенрализумаба подкожно 1 раз в 4 нед. установлено в 41 % случаев ($ОР = 0,59$; 95%-ный ДИ — $0,46-0,76$; $p < 0,0001$), в группе бенрализумаба подкожно 1 раз в 8 нед. — в 37 % ($ОР = 0,63$; 95%-ный ДИ — $0,50-0,81$; $p = 0,0002$) по сравнению с плацебо для пациентов с атопией и уровнями сывороточного IgE $30-700$ МЕ / л. Аналогичная эффективность бенрализумаба в отношении улучшения годового коэффициента обострений отмечалась также у лиц, которые не соответствовали критериям атопии и уровней IgE ≥ 30 и < 700 МЕ / л. Максимальное улучшение показателя годового коэффициента обострений отмечено для пациентов с числом эозинофилов крови ≥ 300 клеток в 1 мкл, оно не зависело от наличия атопии и уровней сывороточного IgE. Улучшения параметров функции легких у пациентов с уровнем эозинофилов ≥ 300 клеток в 1 мкл, получавших бенрализумаб, не зависело от atopического статуса: улучшение $ОФВ_1$ на 0,125 л (95%-ный ДИ — $0,018-0,232$; $p = 0,0218$) — для лиц с атопией и на 0,152 л (95%-ный ДИ — $0,076-0,228$;

$p < 0,0001$) — для больных, не удовлетворяющих критериям атопии. Результаты объединенного анализа *V.E.Chipps et al.* (2018) указывают на эффективность бенрализумаба у пациентов с тяжелой БА вне зависимости от концентрации IgE в сыворотке крови и atopического статуса.

Вопросы целевой популяции пациентов с тяжелой БА и хорошим ответом на ГИБП освещаются в результатах проспективного когортного исследования IDEAL, по данным которого обнаружено, что вследствие перекреста фенотипов тяжелой БА пациенты, хорошо ответившие на омализумаб, могут быть кандидатами на фармакотерапию другими ГИБП, в частности анти-IL-5-препаратами [68]. Эти данные подтверждаются результатами исследования OSMO (GSK), посвященного омализумабу: от пациентов с тяжелой БА, высокими значениями IgE и эозинофилией (в случае перекреста фенотипов) можно ожидать хороший фармакологический ответ при терапии анти-IL5-препаратами [69].

Антагонисты к рецепторам простагландина-D2

Февипипрант

PGD2 реализует свои эффекты посредством взаимодействия с рецептором DP2, обнаруживаемом на поверхности Th2-клеток (CRTh2). DP2 представляет собой рецептор, связанный с G-белком, который опосредует активацию и миграцию Th2-клеток и эозинофилов, т. е. одни из принципиально важных эффекторных механизмов, лежащих в основе аллергического воспаления, характерного для патогенеза БА. Февипипрант (QAW039) является мощным и высокоселективным антагонистом рецептора DP2 (CRTh2). Особенностью препарата является его пероральная форма, обеспечивающая системный эффект; препарат распределяется по всем отделам дыхательной системы, создавая терапевтические концентрации в нижних дыхательных путях. В работе *V.J.Erpenbeck et al.* (2016) продемонстрированы результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования II фазы длительностью 28 дней, включавшего пациентов ($n = 170$) с неконтролируемой аллергической БА от легкой до умеренной степени, не получавших иГКС либо ДДБА. По итогам данного исследования в общей анализируемой популяции не выявлено существенных различий между группами февипипранта (QAW039) и плацебо в отношении $ОФВ_1$, либо показателей АСQ. При анализе показателей в подгруппах у больных с исходным $ОФВ_1 < 70$ %, получавших февипипрант, выявлено значительное улучшение по сравнению с плацебо в отношении $ОФВ_1$ (QAW039 — плацебо (Δ) = 207 мл; 90%-ный ДИ — $96-319$; $p = 0,002$) и АСQ7 ($\Delta = -0,41$; 90%-ный ДИ — от $-0,69$ до $-0,13$; $p = 0,009$). Профиль безопасности исследуемого препарата был признан удовлетворительным [70].

S.Gonem et al. (2016) опубликованы результаты одноцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в па-

раллельных группах длительностью 12 нед., целью которого явилась оценка эффективности февипипранта (225 мг 2 раза в сутки) при БА средней степени тяжести и тяжелой БА на фоне повышенного числа эозинофилов мокроты ($\geq 2\%$) [71]. На 12-й неделе содержание эозинофилов мокроты снизилось со среднего значения 5,4 % (95%-ный ДИ – 3,1–9,6) до 1,1 % (0,7–1,9) в группе февипипранта и с 4,6 % (ДИ – 2,5–8,7) до 3,9 % (ДИ – 2,3–6,7) – в группе плацебо (разница между группами составила 3,5 раза; 95%-ный ДИ – 1,7–7,0; $p = 0,0014$). Выявлен благоприятный профиль безопасности февипипранта.

В работе *E.D. Bateman et al.* (2017) приведены результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования (188 клинических центров в 22 странах мира), по данным которого изучалась эффективность февипипранта у пациентов ($n = 1\,058$) с аллергической БА, плохо контролируемой при помощи иГКС [72]. Больные в данном исследовании принимали февипипрант в течение 12 нед. либо 1 раз в день (1, 3, 10, 30, 50, 75, 150, 300 или 450 мг в сутки), либо 2 раза в день (2,25; 75 или 150 мг 2 раза в сутки) – группа февипипранта ($n = 782$); также были выделены группы монтелукаста 10 мг в сутки ($n = 139$) и плацебо ($n = 137$). Все пациенты получали ингаляции 200 мкг будесонида 2 раза в сутки. Согласно полученным результатам, в группе февипипранта отмечено статистически значимое улучшение первичной конечной точки – изменения ОФВ₁ на 12-й неделе ($p = 0,0035$) с максимальной усредненной разницей с плацебо – 0,112 л. Наиболее благоприятные парные сравнения групп февипипранта с плацебо были отмечены при применении доз 150 мг в сутки и 75 мг 2 раза в сутки. В группе монтелукаста также продемонстрировано значительное улучшение ОФВ₁, нежелательные эффекты во всех группах были легкими / умеренными. Полученные на сегодняшний день данные свидетельствуют о высокой вероятности включения февипипранта в перечень базисных препаратов для терапии тяжелой БА, не контролируемой иГКС и ДДБА.

В настоящий момент ожидаются результаты исследований III фазы, направленные на оценку эффективности и безопасности применения февипипранта у больных тяжелой неконтролируемой БА (LUSTER-1 и LUSTER-2; длительность – 52 нед.).

Заключение

БА представляет собой распространенное заболевание как в педиатрической, так и во взрослой практике, обуславливая значительное финансовое бремя как для государства, так и для самих больных. Современные аспекты понимания роли воспалительных маркеров, участвующих в развитии заболевания, различных фенотипов и эндотипов БА формируют новое перспективное направление в терапии данного заболевания – ГИБП. Имеющиеся на сегодняшний день свидетельства эффективности и без-

опасности ГИБП позволяют утверждать, что при использовании препаратов данного ряда может значительно улучшиться течение тяжелой эозинофильной БА, не контролируемой иГКС и ДДБА. Согласно данным РКИ, лидирующие позиции в активно развивающемся ряду ГИБП сохраняет омализумаб, а из уже зарегистрированных перспективными препаратами являются, прежде всего, меполизумаб и реслизумаб. Среди препаратов, ожидающих регистрации для применения у пациентов с БА, в ближайшее время наиболее перспективным является февипипрант. Большинство рассмотренных препаратов (за исключением февипипранта) являются инъекционными, но длительный период полувыведения позволяет назначать их подкожно 1 раз в 4–8 нед., что эффективно повышает комплаентность пациентов. ГИБП являются примером успешного воплощения индивидуализированного подхода к терапии, тем не менее необходимо принимать во внимание, что при селективном воздействии данных препаратов на конкретные механизмы развития БА может потребоваться предварительное определение биомаркеров как предикторов эффективности выбранного пути фармакотерапии.

Благодарности

Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Мнение автора может не совпадать с позицией компании. Компания ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

Acknowledgements

This publication is supported by “AstraZeneca Pharmaceuticals” LLC (Russia). The author's opinion could differ from the official position of the company. “AstraZeneca Pharmaceuticals” LLC is not responsible any possible piracy and other violations of stakeholders' rights and right of other third parties resulted from this publication and the information spread.

Литература / References

1. Demoly P., Annunziata K., Gubba E., Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (123): 66–74. DOI: 10.1183/09059180.00008111.
2. Desai M., Oppenheimer J. Elucidating asthma phenotypes and endotypes: progress towards personalized medicine. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2016; 116 (5): 394–401. DOI: 10.1016/j.anai.2015.12.024.
3. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
4. Menzella F., Galeone C., Bertolini F. et al. Innovative treatments for severe refractory asthma: how to choose the right option for the right patient? *J. Asthma Allergy.* 2017; (10): 237–247. DOI: 10.2147/JAA.S144100.
5. Oettgen H.C. Fifty years later: Emerging functions of IgE antibodies in host defense, immune regulation, and allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137 (6): 1631–1645. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.04.009.
6. Bousquet J., Cabrera P., Berkman N. et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy.* 2005; 60 (3): 302–308. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00770.x.

7. Humbert M., Beasley R., Ayres J. et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005; 60 (3): 309–316. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x.
8. Brusselle G., Michils A., Louis R. et al. Real-life effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir. Med.* 2009; 103 (11):1633–1642. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.06.014.
9. Braunstahl G.J., Chen C.W., Maykut R. et al. The eXpeRience registry: the 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir. Med.* 2013; 107 (8) 1141–1151. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.04.017.
10. Milgrom H., Berger W., Nayak A. et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics*. 2001; 108 (2): e36. DOI: 10.1542/peds.108.2.e36.
11. Busse W.W., Morgan W.J., Gergen P.J. et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (11): 1005–1015. DOI: 10.1056/NEJMoa1009705.
12. Brodlić M., McKean M.C., Moss S., Spencer D.A. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arch. Dis. Child.* 2012; 97 (7): 604–609. DOI: 10.1136/archdischild-2011-301570.
13. Odajima H., Ebisawa M., Nagakura T. et al. Omalizumab in Japanese children with severe allergic asthma uncontrolled with standard therapy. *Allergol. Int.* 2015; 64 (4): 364–370. DOI: 10.1016/j.alit.2015.05.006.
14. Odajima H., Ebisawa M., Nagakura T. et al. Long-term safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children with severe uncontrolled asthma. *Allergol. Int.* 2017; 66 (1): 106–115. DOI: 10.1016/j.alit.2016.06.004.
15. Deschildre A., Marguet C., Salleron J. et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (5): 1224–1233. DOI: 10.1183/09031936.00149812.
16. Deschildre A., Marguet C., Langlois C. et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (3): 856–859. DOI: 10.1183/09031936.00008115.
17. Campbell J.M., Wofford J.D., Knutsen A.P. Omalizumab treatment in children 6 to 18 years old with severe asthma at a children's medical center. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 2008; 21 (3): 123–148. DOI: 10.1089/pai.2008.0502.
18. Corren J., Kavati A., Ortiz B. et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: a systematic literature review. *Allergy Asthma Proc.* 2017; 38 (4): 250–263. DOI: 10.2500/aap.2017.38.4067.
19. Lanier B., Bridges T., Kulus M. et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124 (6): 1210–1216. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.09.021.
20. Steiss J.O., Schmidt A., Nährlich L. et al. Immunoglobulin E monitoring and reduction of omalizumab therapy in children and adolescents. *Allergy Asthma Proc.* 2012; 33 (1): 77–81. DOI: 10.2500/aap.2012.33.3500.
21. Mansur A., Srivastava S., Mitchell V. et al. Longterm clinical outcomes of omalizumab therapy in severe allergic asthma: study of efficacy and safety. *Respir. Med.* 2017; 124: 36–43. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.01.008.
22. Long A., Rahmaoui A., Rothman K.J. et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (3): 560–567. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.007.
23. Harris J.M., Maciucă R., Bradley M.S. et al. A randomized trial of the efficacy and safety of quilizumab in adults with inadequately controlled allergic asthma. *Respir. Res.* 2016; (17): 29. DOI: 10.1186/s12931-016-0347-2.
24. Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L. et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (9): 573–582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-20110530-00002.
25. Gauvreau G.M., Arm J.P., Boulet L.P. et al. Efficacy and safety of multiple doses of QGE031 (ligelizumab) versus omalizumab and placebo in inhibiting allergen-induced early asthmatic responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (4): 1051–1059. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.02.027.
26. Hanania N.A., Noonan M., Corren J. et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies. *Thorax*. 2015; 70 (8) 748–756. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206719.
27. Scheerens H., Arron J.R., Zheng Y. et al. The effects of lebrikizumab in patients with mild asthma following whole lung allergen challenge. *Clin. Exp. Allergy*. 2014; 44 (1): 38–46. DOI: 10.1111/cea.12220.
28. Hanania N.A., Korenblat P., Chapman K.R. et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (10): 781–796. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30265-X.
29. Panettieri R.A. Jr, Wang M., Braddock M. et al. Tralokinumab for the treatment of severe, uncontrolled asthma: the ATMOSPHERE clinical development program. *Immunotherapy*. 2018; 10 (6): 473–490. DOI: 10.2217/imt-2017-0191.
30. Simpson E.L., Flohr C., Eichenfield L.F. et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: a randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78 (5): 863–871. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.01.017.
31. Slager R.E., Otulana B.A., Hawkins G.A. et al. IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an anti-IL-4 receptor α antagonist. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130 (2): 516–522. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.03.030.
32. Shirley M. Dupilumab: First Global Approval. *Drugs*. 2017; 77 (10): 1115–1121. DOI: 10.1007/s40265-017-0768-3.
33. Gooderham M.J., Hong H.C., Eshtiaghi P., Papp K.A. Dupilumab: a review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78 (3, Suppl. 1): S28–S36. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.12.022.
34. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. 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.
35. Varricchi G., Senna G., Loffredo S. et al. Reslizumab and eosinophilic asthma: one step closer to precision medicine? *Front Immunol.* 2017; (8): 242. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00242.

36. Garcia G., Taille C., Laveneziana P. et al. Anti-interleukin-5 therapy in severe asthma. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (129): 251–257. DOI: 10.1183/09059180.00004013.
37. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D. et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1198–207. DOI: 10.1056/NEJMoa1403290.
38. Varricchi G., Bagnasco D., Ferrando M. et al. 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.
39. Menzies-Gow A., Flood-Page P., Sehmi R. et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy induces bone marrow eosinophil maturational arrest and decreases eosinophil progenitors in the bronchial mucosa of atopic asthmatics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (4): 714–719. DOI: 10.1067/mai.2003.1382.
40. Flood-Page P.T., Menzies-Gow A.N., Kay A.B., Robinson D.S. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (2): 199–204. DOI: 10.1164/rccm.200208-789OC.
41. Flood-Page P., Swenson C., Faiferman I. 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.
42. Haldar P., Brightling C. E., Hargadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (10): 973–984. DOI: 10.1056/NEJMoa0808991.
43. Nair P., Pizzichini M.M., Kjarsgaard M. et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (10): 985–993. DOI: 10.1056/NEJMoa0805435.
44. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. 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.
45. Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J. et al. SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1189–1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291.
46. Haldar P., Brightling C.E., Singapuri A. et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (3): 921–923. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.026.
47. Lugogo N., Domingo C., Chanez P. et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin. Ther.* 2016; 38 (9): 2058–2070. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010.
48. Chupp G.L., Bradford E.S., Albers F.C. et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (5): 390–400. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X.
49. Yancey S.W., Ortega H.G., Keene O.N. et al. Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (4): 1167–1175. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.008.
50. Castro M., Mathur S., Hargreave F. et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (10): 1125–1132. DOI: 10.1164/rccm.201103-0396OC.
51. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
52. Bjermer L., Lemiere C., Maspero J. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest.* 2016; 150 (4): 789–798. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.032.
53. Corren J., Weinstein S., Janka L. et al. 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.
54. Pelaia C., Vatrella A., Bruni A. et al. Benralizumab in the treatment of severe asthma: design, development and potential place in therapy. *Drug Des. Devel. Ther.* 2018; 12: 619–628. DOI: 10.2147/DDDT.S155307.
55. Busse W.W., Katial R., Gossage D. et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (6): 1237–1244 e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.04.005.
56. Laviolette M., Gossage D.L., Gauvreau G. et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (5): 1086–1096 e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.05.020.
57. Park H.S., Kim M.K., Imai N. et al. A phase 2a study of benralizumab for patients with eosinophilic asthma in South Korea and Japan. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2016; 169 (3): 135–145. DOI: 10.1159/000444799.
58. Castro M., Wenzel S.E., Bleecker E.R. et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (11): 879–890. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70201-2.
59. Nowak R.M., Parker J.M., Silverman R.A. et al. A randomized trial of benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, after acute asthma. *Am. J. Emerg. Med.* 2015; 33 (1): 14–20. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.09.036.
60. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
61. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
62. Nair P., Wenzel S., Rabe K.F. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (25): 2448–2458. DOI: 10.1056/NEJMoa1703501.
63. Ferguson G.T., FitzGerald J.M., Bleecker E.R. et al. Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE): a randomised, double-blind, placebo-con-

- trolled, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (7): 568–576. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30190-X.
64. Matera M.G., Calzetta L., Rinaldi B., Cazzola M. Pharmacokinetic/pharmacodynamic drug evaluation of benralizumab for the treatment of asthma. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2017; 13 (9): 1007–1013. DOI: 10.1080/17425255.2017.1359253.
65. Liu T., Wang F., Wang G. et al. Efficacy and safety of benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Front Med.* 2018; 12 (3): 340–349. DOI: 10.1007/s11684-017-0565-0.
66. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Menzies-Gow A. et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROC-CO and CALIMA studies. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (1): 51–64. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30344-2.
67. Chipps B.E., Newbold P., Hirsch I. et al. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120 (5): 504–511. DOI: 10.1016/j.anaai.2018.01.030.
68. Albers F.C., Müllerová H., Gunsoy N.B. et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *J. Asthma.* 2017; 55 (2): 152–160. DOI: 10.1080/02770903.2017.1322611.
69. Albers F.C., Liu M.C., Chipps B.E. et al. Efficacy and safety of mepolizumab in uncontrolled patients with severe eosinophilic asthma following a switch from omalizumab (OSMO study): asthma control, quality of life and lung function outcomes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (2): AB408. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.12.964.
70. Erpenbeck V.J., Popov T.A., Miller D. et al. The oral CRTh2 antagonist QAW039 (fevipiprant): a phase II study in uncontrolled allergic asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2016; (39): 54–63. DOI: 10.1016/j.pupt.2016.06.005.
71. Gonem S., Berair R., Singapuri A. et al. Fevipiprant, a prostaglandin D2 receptor 2 antagonist, in patients with persistent eosinophilic asthma: single-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (9): 699–707. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30179-5.
72. Bateman E.D., Guerrerros A.G., Brockhaus F. et al. Fevipiprant, an oral prostaglandin DP2 receptor (CRTh2) antagonist, in allergic asthma uncontrolled on low-dose inhaled corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (2): pii: 1700670. DOI: 10.1183/13993003.00670-2017.

Поступила 09.07.18
Received July 09, 2018