

Эффективность бенрализумаба при лечении эозинофильного фенотипа тяжелой бронхиальной астмы в условиях реальной клинической практики

О.Н.Титова, Н.А.Кузубова, Д.Б.Склярлова ✉, М.А.Петрова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Резюме

Целью исследования явилась оценка эффективности бенрализумаба у пациентов с эозинофильным фенотипом тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) в условиях реальной клинической практики после 1 года терапии. **Материалы и методы.** На фоне терапии бенрализумабом дважды обследованы больные ($n = 13$; средний возраст – $55,44 \pm 7,18$ года) эозинофильной ТБА – до начала лечения и через 1 год терапии бенрализумабом. Оценивались жалобы, анамнез, проводимая терапия, абсолютные значения содержания эозинофилов в крови, показатели спирометрии и опросника по контролю над бронхиальной астмой (БА) (*Asthma Control Questionnaire* – ACQ-5). **Результаты.** В анализе крови у всех пациентов исходно отмечена выраженная эозинофилия ($577,5 \pm 356,4$ клеток / мкл). Через 1 год использования бенрализумаба количество эозинофилов снизилось на 96,15 %. На фоне терапии показатель ACQ-5 снизился с $1,63 \pm 0,62$ до $0,73 \pm 0,41$ балла, что соответствовало достижению контроля над БА. Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) увеличился на 23 %. Число обострений снизилось на 58,09 %. До терапии бенрализумабом 12 (92,31 %) пациентов ежедневно принимали пероральные глюкокортикостероиды (оГКС) ($10,00 \pm 2,17$ мг преднизолона). С течением времени у всех обследованных отмечено снижение ночных и дневных симптомов и использования оГКС. У 5 (38,46 %) пациентов удалось добиться полной отмены, у 7 (53,84 %) – снижения дозы оГКС. **Заключение.** При включении бенрализумаба в терапию эозинофильного фенотипа ТБА значительно снижается уровень эозинофилов в крови, что опосредует улучшение контроля над БА, увеличение ОФВ₁, сокращение числа обострений и уменьшение потребности в использовании оГКС. У пациентов, получающих препарат, необходим тщательный контроль над развитием нежелательных явлений терапии в долгосрочном периоде.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, эозинофильное воспаление, биологическая терапия, бенрализумаб.

Конфликт интересов: Титова О.Н. – чтение лекций для компаний *Boehringer Ingelheim*, *Sanofi*, ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», ООО «Къези Фармасьютикалз». Кузубова Н.А. – чтение лекций для компаний *Boehringer Ingelheim*, *Sanofi*, ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», ООО «Къези Фармасьютикалз». Склярлова Д.Б. – чтение лекций для компании *Boehringer Ingelheim*. Петрова М.А. – чтение лекция для компании ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз».

Благодарности. Статья опубликована при поддержке компании ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз».

Финансирование. Данное исследование не имело спонсорской поддержки.

Добровольное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Титова О.Н., Кузубова Н.А., Склярлова Д.Б., Петрова М.А. Эффективность бенрализумаба при лечении эозинофильного фенотипа тяжелой бронхиальной астмы в условиях реальной клинической практики. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 628–634. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-628-634

The effectiveness of benralizumab in the treatment of the eosinophilic phenotype of severe asthma in real clinical practice

Olga N. Titova, Natalia A. Kuzubova, Daria B. Sklyarova ✉, Maria A. Petrova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L’va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

Abstract

To evaluate the effectiveness of benralizumab in patients with the eosinophilic phenotype of severe asthma in real clinical practice after a year of therapy. **Methods.** During Benralizumab therapy, 13 patients with severe eosinophilic asthma (average age – 55.44 ± 7.18 years old) were examined twice: before the treatment and after 1 year of benralizumab therapy. The assessment included collection of complaints, medical history, current therapy, Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) test, absolute blood count of eosinophils, spirometry. **Results.** All patients initially had pronounced eosinophilia of 577.5 ± 356.4 cells/μl. After 1 year of using benralizumab, the eosinophil count decreased by 96.15%. During therapy, the ACQ-5 index decreased from 1.63 ± 0.62 to 0.73 ± 0.41 in the study patients, which corresponded to the achievement of asthma control. The forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) increased by 23 %. The number of exacerbations decreased by 58.09%. 12 (92.31%) patients were on oral corticosteroids (OCS) (10 ± 2.17 mg of prednisolone daily) before benralizumab therapy. All subjects noted a decrease in night and day symptoms over time and were able to reduce the use of OCS. 5 (38.46%) patients achieved complete elimination of daily OCS use, 7 (53.84%) patients were able to reduce their daily OCS dose. **Conclusion.** Benralizumab therapy as an add-on maintenance treatment in patients with eosinophilic phenotype of severe asthma contributes to a significant decrease in peripheral blood eosinophils, which mediates an improvement in asthma control, an increase in FEV₁, a reduction in the number of exacerbations, and a decrease in the need for the OCS usage. Careful monitoring of long-term adverse events is necessary during treatment with benralizumab.

Key words: severe asthma, eosinophilic inflammation, biological therapy, benralizumab.

Conflict of interest. Titova O.N. — lecturing for Boehringer Ingelheim, Sanofi, PLC “AstraZeneca Pharmaceuticals”, Chiesi Pharmaceuticals LLC. Kuzubova N.A. — lecturing for Boehringer Ingelheim, PLC “AstraZeneca Pharmaceuticals”, Chiesi Pharmaceuticals LLC. Sklyarova D.B. — lecturing for Boehringer Ingelheim. Petrova M.A. — lecturing for PLC “AstraZeneca Pharmaceuticals”.

Acknowledgments. The article was published with the support of PLC “AstraZeneca Pharmaceuticals”.

Funding. This work was a non-sponsored initiative.

Voluntary informed consent. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Written informed consent was obtained from each patient to participate in the study.

For citation: Titova O.N., Kuzubova N.A., Sklyarova D.B., Petrova M.A. The effectiveness of benralizumab in the treatment of the eosinophilic phenotype of severe asthma in real clinical practice. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 628–634 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-628-634

Распространенность бронхиальной астмы (БА) среди взрослого населения Российской Федерации составляет 6–6,9 % [1]. Согласно международным эпидемиологическим исследованиям, доля тяжелой БА (ТБА), связанной со значительным снижением качества жизни и повышенными расходами на лечение, составляет 3–10 % [2, 3]. Более 50 % смертей, ассоциированных с БА, регистрируются именно среди пациентов с ТБА в анамнезе [4]. По крайней мере у 50 % пациентов с ТБА определяется высокий уровень эозинофилов в периферической крови, коррелирующий с количеством обострений и серьезными ограничениями воздушного потока [5].

Эозинофилы содержат основные эозинофильные протеины (главный щелочной и эозинофильный катионный протеины, эозинофильные пероксидазы и нейротоксин), ферменты (коллагеназу, эластазу, катепсин, миелопероксидазу и т. д.), эйкозаноиды и ряд цитокинов [6]. Дегрануляция эозинофилов в легочной ткани приводит к высвобождению их содержимого, способствующего как прямому, так и опосредованному повреждению дыхательных путей. Лейкотриены вызывают тяжелую бронхоконстрикцию, индуцируя выработку гистамина и активируя базофилы и тучные клетки [7]. Эозинофильный катионный протеин обладает цитотоксическим эффектом в отношении эпителиальных, тучных, гладкомышечных клеток и фибробластов [8]. Активные формы кислорода, генерируемые эозинофильными пероксидазами, индуцируют окислительный стресс и последующую гибель клеток путем апоптоза и некроза. Эозинофильный нейротоксин опосредует развитие гиперреактивности бронхиального дерева благодаря воздействию на иннервацию мышц [6]. Цитокины эозинофилов, такие как трансформирующий фактор роста (*Transforming growth factor* — TGF- α и - β), являются частью механизма секреции муцина и формирования фиброза бронхиальной стенки [6, 8].

Функциональная активность эозинофилов реализуется при участии интерлейкина (IL)-5, который высвобождается Т-лимфоцитами-хелперами 2-го типа (Th2-клетками) и врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (IL-C2). Th2-клетки стимулируются главным образом аллергенами окружающей среды, в то время как IL-C2 активируются вследствие контакта с патогенами или повреждения эпителия [9]. Помимо активации эозинофилов, IL-5 участвует в их пролиферации, дифференцировке и выживании путем связывания с рецептором IL-5, расположенным на поверхности эозинофилов и базофилов. Рецеп-

тор IL-5 представляет собой гетеродимер, содержащий 1 α -субъединицу (IL-5RA) и 1 β -субъединицу, также обнаруженную в рецепторах к IL-3 и GM-CSF [10].

За последние несколько лет в лечении эозинофильной ТБА произошли значительные успехи благодаря новым таргетным биологическим методам лечения [11]. В настоящее время существуют 3 анти-IL-5 / IL-5R моноклональных антитела — меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб. При приеме меполизумаба и реслизумаба у пациентов с БА блокируется циркулирующий IL-5, предотвращается его адгезия к рецептору IL-5R на эффекторных клетках, главным образом — эозинофилах, таким образом снижаются эозинофилопоз и эозинофилия периферической крови, но не устраняется эозинофилия в дыхательных путях [12]. Бенрализумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело класса иммуноглобулина (Ig) G1/ κ , которое связывается с α -субъединицей IL-5RA на поверхности эозинофилов, базофилов и клеток IL-C2 через его Fab-домен с высокой аффинностью и специфичностью, предотвращая связывание IL-5 со своим рецептором и ингибируя дифференцировку и созревание эозинофилов в костном мозге [13]. Кроме того, бенрализумаб может связываться через свой афукозилированный Fc-домен с участком R11a Fc-рецептора, экспрессируемым на поверхности естественных клеток-киллеров, макрофагов и нейтрофилов, тем самым индуцируя антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (*Antibody-dependent cellular cytotoxicity* — ADCC) как эозинофилов крови, так и резидентных эозинофилов в тканях, что способствует более выраженному истощению тканевых эозинофилов. Введение бенрализумаба приводит к резкому снижению количества эозинофилов в крови, мокроте, слизистой оболочке дыхательных путей и костном мозге [14, 15].

Описанный механизм действия бенрализумаба позволил успешно его использовать у пациентов с эозинофильной ТБА. При этом улучшается контроль над заболеванием, снижается частота обострений, улучшается функция легких [14, 15]. Кроме того, при терапии бенрализумабом на > 75 % снижается доза принимаемых системных глюкокортикостероидов (ГКС) [14].

Целью исследования явилась оценка эффективности бенрализумаба у пациентов с эозинофильным фенотипом ТБА в условиях реальной клинической практики после 1 года применения биологической терапии.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Городского пульмонологического центра Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Введенская городская клиническая больница». Обследованы больные эозинофильной ТБА ($n = 13$: 5 (38,46 %) мужчин, 8 (61,54 %) женщин; средний возраст — 31–72 ($55,44 \pm 7,18$) года), получавших бенрализумаб в течение 1 года. Обследование проводилось амбулаторно дважды — до начала лечения и через 1 год терапии бенрализумабом.

Критерии включения:

- установленный > 1 года назад диагноз БА;
- использование высоких доз ингаляционных ГКС (иГКС) в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами и / или пероральными ГКС (оГКС);
- эозинофилия крови (количество эозинофилов ≥ 300 кл. / мкл) в анамнезе за последние 12 мес.;
- ≥ 2 обострений в течение последнего года.

Критерии исключения:

- клинически значимая сопутствующая патология;
- перенесенные хирургические вмешательства на органах грудной клетки;
- острый инфаркт миокарда;
- острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе.

На момент включения в исследование все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Бенрализумаб назначался в дозе 30 мг подкожно каждые 4 нед. — первые 3 инъекции, затем — 30 мг подкожно каждые 8 нед.

Оценивались жалобы, анамнез, проводимая терапия.

Для определения уровня контроля над БА использовался опросник по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* — ACQ-5). Каждому из пунктов опросника присваивалось значение по 7-балльной шкале (0 — хороший контроль, 6 — плохой контроль). Общий балл по ACQ-5 вычислялся как среднее арифметическое для 5 ответов:

- < 0,5–0,75 — хороший контроль;
- 0,75–1,5 — частичный контроль;
- > 1,5 — неконтролируемая БА.

По данным общеклинического анализа крови оценивалось содержание эозинофилов в абсолютном значении. Забор крови осуществлялся из периферической вены. Исследование полученных образцов осуществлялось при помощи гематологического анализатора *Systex XT-4000i* (*Roche Diagnostics*, Германия).

Спирометрия проводилась на приборе для комплексного исследования функциональных показателей легких *Masterscreen* (*Erich Jaeger*, Германия). Оценка данных спирометрии проводилась с использованием должных величин, разработанных Р.Ф. Клементом и Н.А. Зильбером. Для бронходилатационного теста использовалась ингаляция 400 мкг вентолина с помощью дозированного аэрозольного ингалятора. Повторное исследование показателей спирометрии осуществлялось через 20 мин после ингаляции вен-

толина. Оценивался объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$).

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета прикладного статистического анализа *Statistica for Windows 7,0*. Предварительно оценивалось соответствие исследуемых выборок закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Если распределение признаков в группах соответствовало нормальному закону распределения, для сравнения групповых средних использовался параметрический t -критерий Стьюдента. В противном случае использовались непараметрические методы. Определение числовых характеристик переменных с вычислением средней арифметической и средней квадратической ошибки проводилось с помощью описательной статистики.

Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

В анализе крови у всех пациентов исходно отмечена выраженная эозинофилия — $577,5 \pm 356,4$ (300–1 600) клеток / мкл. Через 1 год использования бенрализумаба у 11 (84,61 %) пациентов не выявлено эозинофилов в крови, у 2 определен уровень 100 клеток / мкл, что соответствовало уменьшению выраженности эозинофилии на 96,15 % (рис. 1).

На фоне терапии бенрализумабом у наблюдаемых пациентов показатель ACQ-5 снизился с $1,63 \pm 0,62$ (неконтролируемая БА) до $0,73 \pm 0,41$ балла, что соответствовало достижению контроля над заболеванием.

При включении в исследование показатель $ОФВ_1$ у пациентов составлял 37–59 % ($49,0 \pm 15,4$ %). Через 1 год терапии у всех больных продемонстрировано увеличение этого показателя до $60,28 \pm 12,3$ % (рис. 2).

До начала лечения бенрализумабом у пациентов наблюдались ежегодные обострения БА (до 5 раз

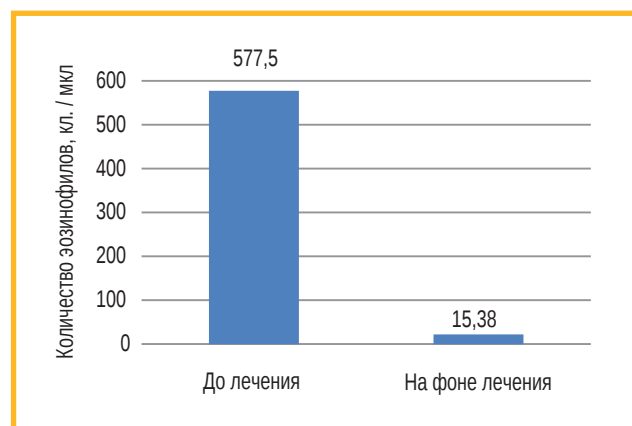


Рис. 1. Динамика количества эозинофилов крови у больных тяжелой бронхиальной астмой на фоне терапии бенрализумабом в течение 1 года

Figure 1. Change of eosinophils count from baseline in patients with severe asthma after 1 year of Benralizumab therapy

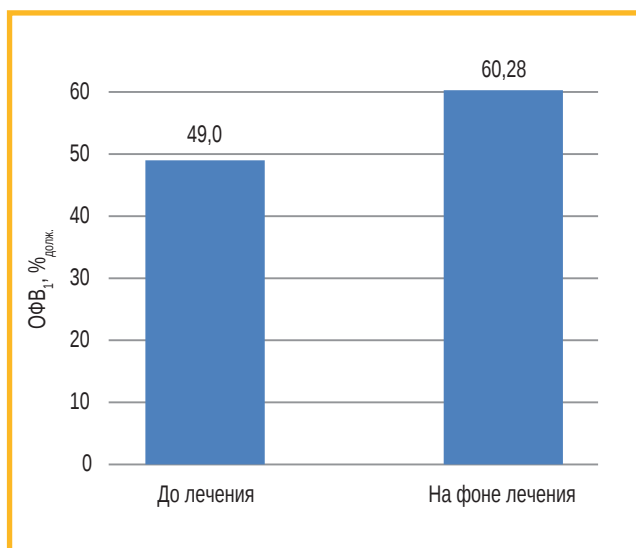


Рис. 2. Динамика объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у больных тяжелой бронхиальной астмой на фоне терапии бенрализумабом в течение 1 года

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Figure 2. Change of forced expiratory volume in 1 second from baseline in patients with severe asthma after 1 year of Benralizumab therapy

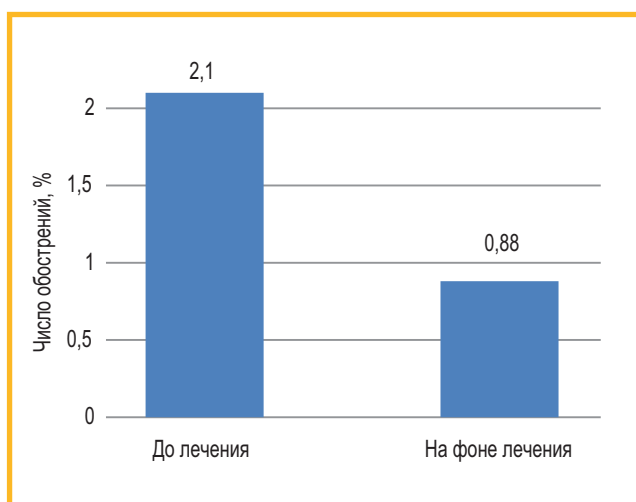


Рис. 3. Динамика числа обострений у больных тяжелой бронхиальной астмой на фоне терапии бенрализумабом в течение 1 года

Figure 3. Change of exacerbation rate from baseline in patients with severe asthma after 1 year of Benralizumab therapy

в год), при которых требовалось стационарное лечение. На фоне терапии число обострений снизилось на 58,09 % (рис. 3). У 5 (38,46 %) пациентов на фоне лечения в период наблюдения обострения отсутствовали.

До терапии бенрализумабом 12 (92,31 %) пациентов принимали оГКС ($10,00 \pm 2,17$ мг преднизолона ежедневно). У всех обследуемых отмечено снижение ночных и дневных симптомов с течением времени и использования оГКС (рис. 4). Так, у 5 (38,46 %) пациентов удалось добиться полной отмены оГКС, у 7 (53,84 %) — снижения дозировки.

При проведении исследования в течение 1 года ни у одного наблюдаемого пациента с ТБА не обнаружены нежелательные явления (НЯ).

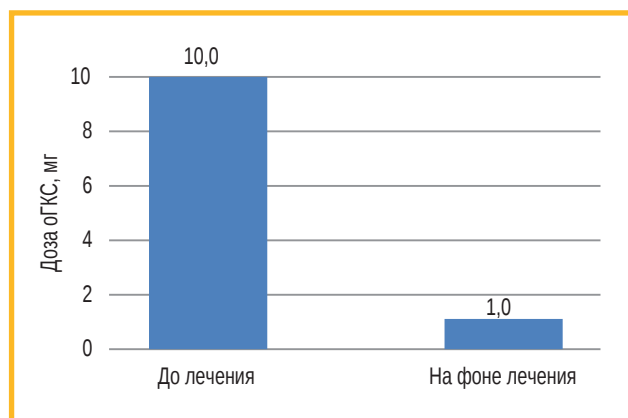


Рис. 4. Динамика снижения дозы пероральных глюкокортикостероидов у больных тяжелой бронхиальной астмой на фоне терапии бенрализумабом в течение 1 года

Примечание: оГКС — пероральные глюкокортикостероиды.

Figure 4. Change of the oral glucocorticosteroids dosage from baseline in patients with severe asthma after 1 year of Benralizumab therapy

Обсуждение

Основу фармакологического эффекта бенрализумаба составляет его способность ингибировать дифференцировку и созревание эозинофилов в костном мозге, а также вызывать апоптоз эозинофилов крови и тканей [9]. В литературе сообщается о почти полном их истощении на фоне терапии в мокроте и тканях (90 и 96 % соответственно) [16]. По данным 2 рандомизированных клинических исследований (РКИ) показано, что при как внутривенном введении однократных возрастающих доз (0,0003–3 мг / кг), так и подкожном введении доз 25–200 мг бенрализумаба быстро снижалось число эозинофилов — практически до 0 уже к концу 1-х суток [17, 18]. По данным одного из первых исследований в условиях реальной клинической практики по оценке терапевтического эффекта бенрализумаба при эозинофильной ТБА продемонстрировано снижение количества эозинофилов в крови (с $814,7 \pm 292,3$ клеток / мкл в исходном состоянии до $51,3 \pm 97,5$ клеток / мкл) уже через 4 нед. после первой инъекции [19]. Результаты исследования согласуются с таковыми в опубликованных исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики, по данным которых через 1 год терапии продемонстрирована эозинофильная деплеция до 96,15 % клеток.

Уменьшение показателя ACQ-5 у наблюдаемых пациентов на фоне терапии свидетельствовало о достижении контроля над заболеванием, чему способствовало уменьшение степени бронхиальной обструкции, что отражает динамика ОФВ₁. Влияние бенрализумаба на ОФВ₁ показано по данным исследований как в условиях реальной клинической практики, так и РКИ. В исследовании SIROCCO разница между ОФВ_{1,исх.} и ОФВ₁ через 6 мес. составила 0,291 л ($p < 0,001$), в исследовании CALIMA — 0,116 л ($p = 0,0102$) [14, 15]. A. Renner et al. показано, что бенрализумаб оказывает довольно быстрое и эффективное улучшение ОФВ₁ после 24 ч введения препарата у пациентов с эозинофильной ТБА с дальнейшими улучшениями через 1 нед. терапии [20]. C. Pelaia et al.

продемонстрировано увеличение ОФВ₁ примерно на 0,4 л через 3 мес. терапии с последующим ростом между 3-м и 6-м месяцами лечения [19].

По данным клинических исследований CALIMA и SIROCCO продемонстрировано снижение частоты обострений БА при приеме бенрализумаба на 28 и 51 % соответственно в следующем режиме: первые 3 инъекции — каждые 4 нед., в дальнейшем — каждые 8 нед. [14, 15].

По данным исследования *J.E.Kavanagh et al.* (2021) ($n = 131$) выявлено снижение числа обострений БА с $4,92 \pm 3,35$ до $1,34 \pm 1,71$ в год, у 57 % не зафиксировано ни одного обострения за 1 год терапии бенрализумабом [21], при этом удалось снизить число обострений БА на 58,09 %, у 38,46 % больных не зафиксировано ни одного эпизода обострения БА.

При терапии бенрализумабом опосредовано снижение дозы оГКС, поскольку после 28-недельного периода у 50 % пациентов удалось полностью прекратить прием оГКС без ухудшения контроля над БА, что было продемонстрировано по результатам клинического исследования III фазы ZONDA [22]. Медиана снижения суточной дозы оГКС в группах бенрализумаба к концу лечения составила 75 %_{исх.} Кроме того, у 39,3 % пациентов, получавших препарат, достигнуто 90%-ное снижение дозы оГКС.

По данным РКИ [14, 15], наиболее частыми НЯ при приеме бенрализумаба являются ухудшение течения БА (13 % — в исследовании SIROCCO и 14 % — в исследовании CALIMA) и назофарингит (12 и 20 % в исследованиях SIROCCO и CALIMA соответственно). После инъекции препарата существует повышенный риск возникновения головной боли, пирексии и местных реакций по сравнению с таковыми у пациентов группы плацебо [23]. Частота других НЯ, таких как гиперчувствительность, ринит, инфекция верхних дыхательных путей, грипп, тошнота, кашель, боль в спине и артралгия, сопоставима с таковыми у пациентов, получавших бенрализумаб и плацебо [14, 15]. Сопоставимые результаты по безопасности и переносимости в течение 2-го года, аналогичные наблюдаемым на 1-м году терапии, получены у лиц, принимавших участие в исследованиях SIROCCO, CALIMA или ZONDA [24].

В настоящее время определенность возникновения потенциальных негативных последствий долгосрочной деплеции циркулирующих и тканевых эозинофилов отсутствует. Результаты комплексного анализа показателей, полученных примерно у 1 600 пациентов с БА (около 1 000 из которых подвергались воздействию бенрализумаба непрерывно в течение 2 лет) и примерно у 2 700 больных хронической обструктивной болезнью легких (с воздействием в течение примерно 1 года), свидетельствуют о том, что при истощении эозинофилов при лечении бенрализумабом риск инфекций не увеличивается [25]. Однако обращают на себя внимание ряд исследований, проведенных в условиях реальной клинической практики, по данным которых продемонстрировано, что терапия бенрализумабом не оказывает влияния на частоту обострений БА инфекционного

характера [26, 27]. По данным *G.Scioscia et al.*, после 24 нед. лечения пациенты ($n = 3$) сообщили о легких обострениях (максимум 2 — у 1 пациента), не требующих применения оГКС и не приводящих к ухудшению функции легких с течением времени [26]. В большинстве случаев это были инфекционные обострения, которые возникали в зимние месяцы и разрешались после соответствующей терапии антибактериальными препаратами. *S.M.Poznanski et al.* зафиксировано большое количество неэозинофильных обострений инфекционного происхождения у получавших бенрализумаб [27]. Известно, что эозинофилы могут играть определенную роль в защите от бактериальных и вирусных патогенов. Так, эозинофильный катионный протеин и эозинофильная пероксидаза способны оказывать цитотоксический эффект в отношении бактерий, а также участвовать в защите от вирусов, гельминтов и опухолевых клеток [6].

По результатам исследований показано, что частота злокачественных новообразований у пациентов, постоянно получавших бенрализумаб с начала контролируемого периода лечения до конца периода наблюдения (до 2 лет), составила 8 (0,8 %) из 1 030 больных и в целом была аналогична таковой в группе плацебо [14, 15].

Поскольку опасения потенциального риска возникновения НЯ вследствие деплеции эозинофилов существовали, то было необходимо исследование долгосрочной безопасности. В связи с этим исходные пациенты подгруппы SIROCCO / CALIMA продолжили находиться под наблюдением в рамках исследования по эффективности и безопасности MELTEMI (NCT02808819) [28]*.

Во время расширенной фазы исследования MELTEMI частота развития НЯ и серьезных НЯ (СНЯ) не превышала таковую в группах плацебо в опорных исследованиях III фазы. Частота развития серьезных инфекций, гиперчувствительности, иммуногенности и злокачественных новообразований была низкой во всех группах лечения, летальных исходов во время основного периода терапии не зафиксировано. В рамках открытого периода среди пациентов, получавших бенрализумаб каждые 8 нед., наиболее часто регистрировались такие НЯ, как назофарингит, БА, головная боль и бронхит [28]*, что подтверждает хорошую изученность профиля безопасности препарата бенрализумаб.

В отношении вторичных конечных точек применение бенрализумаба способствовало снижению частоты обострений БА, аналогичному таковой, наблюдаемой в исследованиях III фазы SIROCCO, CALIMA, ZONDA и BORA, при этом ежегодная частота обострений БА (AAER) оставалась низкой на протяжении 5 лет терапии [28].

Согласно предшествующим исследованиям, у пациентов с концентрацией эозинофилов в крови ≤ 300 клеток на ≥ 1 мл, которые получали иГКС в высоких дозах, показатель AAER снизился с 3,1 обострения в год до проведения терапии до 0,5 обострения в год с последующим снижением до 0,2 в год

* Bourdin A. et al. Integrated safety and efficacy among patients with severe asthma receiving benralizumab for up to five years. ATS 2021 Annual Meeting. Oral presentation. A1205 [abstract].

к 4-му году открытого исследования. В одной и той же группе лечения не испытывали обострений БА 59 % пациентов в течение 4 лет открытого периода (исследования BORA и MELTEMI), ≥ 75 % пациентов не испытывали обострений каждый год. В последний год исследования 87 % пациентов не испытывали обострений заболевания [28].

Кроме того, по данным 2 крупных международных регистров ТБА ISAR и US CHRONICLE (NCT 03373045), безопасность терапии (включая случаи злокачественных новообразований) оценивается в рамках ряда биологических и небологических методов лечения БА для пациентов с ТБА с ожидаемым общим числом пациентов $> 14\,000$ при полном наборе и сроках наблюдения ≥ 5 лет [28].

Заключение

При включении бенрализумаба в терапию эозинофильного фенотипа ТБА значительно снижается количество эозинофилов в крови, что опосредует улучшение контроля над БА, увеличение ОФВ₁, сокращение числа обострений и уменьшение потребности в использовании оГКС. У пациентов, получающих терапию препаратом бенрализумаб, риск возникновения НЯ в долгосрочном периоде сопоставим с таковым у получающих плацебо при сохраняющемся профиле эффективности.

Литература / References

- Alzaabi A., Idrees M., Behbehani N. Cross-sectional study on asthma insights and management in the Gulf and Russia. *Allergy Asthma Proc.* 2018; 39 (6): 430–436. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4180.
- Hekking P.P.W., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (4): 896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
- Padilla-Galo A., Levy-Abitbol R.C., Oliveira C. et al. Real-life experience with benralizumab during 6 months. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 184. DOI: 10.1186/s12890-020-01220-9.
- Levy M.L. The national review of asthma deaths: what did we learn and what needs to change? *Breathe.* 2015; 11 (1): 14–24. DOI: 10.1183/20734735.008914.
- Pavord I.D. Eosinophilic phenotypes of airway disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (Suppl.): S143–149. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201306-168AW.
- Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др. Эозинофил: современный взгляд на кинетику, структуру и функцию. *Гематология и трансфузиология.* 2012; 57 (1): 30–36. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/eozinofil-sovremennyy-vzglyad-na-kinetiku-strukturu-i-funktsiyu/viewer> / Kolobovnikova Yu.V., Urazova O.I., Novitsky V.V. et al. Eosinophil: a modern concept of the kinetics, structure, and function. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2012; 57 (1): 30–36. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/eozinofil-sovremennyy-vzglyad-na-kinetiku-strukturu-i-funktsiyu/viewer> (in Russian).
- Wenzel S.E. Inflammation, leukotrienes and the pathogenesis of the late asthmatic response. *Clin. Exp. Allergy.* 1999; 29 (1): 1–3. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1999.00486.x.
- Wen T., Rothenberg M.E. The regulatory function of eosinophils. *Microbiol. Spectr.* 2016; 4 (5). DOI: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0020-2015.
- Matuchi A., Maggi E., Vultaggio A. Eosinophils, the IL-5/IL-5Ra axis, and the biologic effects of benralizumab in severe asthma. *Respir. Med.* 2019; 160: 105819. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.105819.
- Hillas G., Fouka E., Papaioannou A.I. Antibodies targeting the interleukin-5 signaling pathway used as add-on therapy for patients with severe eosinophilic asthma: a review of the mechanism of action, efficacy, and safety of the subcutaneously administered agents, mepolizumab and benralizumab. *Expert Rev. Respir. Med.* 2020; 14 (4): 353–365. DOI: 10.1080/17476348.2020.1718495.
- Patel S.S., Casale T.B., Cardet J.C. Biological therapies for eosinophilic asthma. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2018; 18 (7): 747–754. DOI: 10.1080/14712598.2018.1492540.
- Bakakos A., Rovina N., Bakakos P. Treatment challenges in severe eosinophilic asthma: differential response to anti-IL-5 and anti-IL-5R therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (8): 3969. DOI: 10.3390/ijms22083969.
- Hambly N., Nair P. Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014; 20 (1): 87–94. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000007.
- 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.
- 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.
- Ghazi A., Trikha A., Calhoun W.J. Benralizumab – a humanized mAb to IL-5Ra with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity – a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2012; 12 (1): 113–118. DOI: 10.1517/14712598.2012.642359.
- Pham T.H., Damera G., Newbold P., Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir. Med.* 2016; 111: 21–29. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.01.003.
- 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.
- Pelaia C., Busceti M.T., Vatrella A. et al. Real-life rapidity of benralizumab effects in patients with severe allergic eosinophilic asthma: Assessment of blood eosinophils, symptom control, lung function and oral corticosteroid intake after the first drug dose. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2019; 58: 101830. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.101830.
- Renner A., Marth K., Patocka K. et al. Benralizumab rapidly improves asthma control in Austrian real-life severe eosinophilic asthmatics. *Allergy.* 2020; 75 (12): 3272–3275. DOI: 10.1111/all.14441.
- Kavanagh J.E., Hearn A.P., Dhariwal J. et al. Real-world effectiveness of benralizumab in severe eosinophilic asthma. *Chest.* 2021; 159 (2): 496–506. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.2083.
- 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.
- Liu W., Ma X., Zhou W. Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 (22): e15868. DOI: 10.1097/MD.00000000000015868.
- Busse W.W., Bleecker E.R., FitzGerald J.M. et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (1): 46–59. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5.
- Bourdin A., Shaw D., Menzies-Gow A. et al. Two-year integrated steroid-sparing analysis and safety of benralizumab for severe asthma. *J. Asthma.* 2021; 58 (4): 514–522. DOI: 10.1080/02770903.2019.1705333.
- Scioscia G., Carpagnano G.E., Quarato C.M.I. et al. Effectiveness of benralizumab in improving the quality of life of severe eosinophilic asthmatic patients: our real-life experience. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 631660. DOI: 10.3389/fphar.2021.631660.
- Poznanski S.M., Mukherjee M., Zhao N. et al. Asthma exacerbations on benralizumab are largely non-eosinophilic. *Allergy.* 2021; 76 (1): 375–379. DOI: 10.1111/all.14514.
- Jackson D.J., Korn S., Mathur S.K. et al. Safety of eosinophil-depleting therapy for severe, eosinophilic asthma: focus on benralizumab. *Drug Saf.* 2020; 43 (5): 409–425. DOI: 10.1007/s40264-020-00926-3.

Поступила: 10.09.21

Принята к печати: 14.09.21

Received: September 10, 2021

Accepted for publication: September 14, 2021

Информация об авторах / Authors Information

Титова Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-68-40; e-mail: titova-on@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>; SPIN-код: 4801-4985)

Olga N. Titova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-68-40; e-mail: titova-on@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>; SPIN-code: 4801-4985)

Кузубова Наталья Анатольевна — д. м. н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-06; e-mail: kuzubova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>; SPIN-код: 4461-0180)

Nataliya A. Kuzubova, Doctor of Medicine, Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-66-06; e-mail: kuzubova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>; SPIN-code: 4461-0180)

Скляр Дарья Борисовна — к. м. н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 417-36-97; e-mail: darya_sklyarova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7052-6903>)

Daria B. Sklyarova, Candidate of Medicine, Researcher of Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 417-36-97; e-mail: darya_sklyarova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7052-6903>)

Петрова Мария Анатольевна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 417-36-92; e-mail: map1946@rambler.ru

Maria A. Petrova, Doctor of Medicine, Professor, Leading researcher of Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 417-36-92; e-mail: map1946@rambler.ru

Участие авторов

Титова О.Н. — разработка концепции исследования, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи

Кузубова Н.А. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация полученных данных

Петрова М.А. — сбор и обработка материала

Скляр Д.Б. — статистическая обработка, подготовка статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Titova O.N. — development of the research concept, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article

Kuzubova N.A. — development of the research design, analysis and interpretation of the obtained data

Petrova M.A. — data collection and processing

Sklyarova D.B. — statistical analysis, preparation of the article.

All the authors made a significant contribution to the search and analytical work and the preparation of the article, read and approved the final version before publication.