

# Таргетная терапия больных бронхиальной астмой

Профессор Трофимов В.И.

*Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика  
И.П. Павлова*

- БА- гетерогенное заболевание, характеризующееся обратимой обструкцией бронхов, гиперреактивностью бронхов и хроническим воспалением в бронхах.
- Больные с тяжёлым течением БА составляют всего примерно 10% от общего числа больных БА, но представляют большую проблему для здравоохранения.
- Лечение таких больных проводится высокими дозами комбинации ИГКС и ДДБА с добавлением тиотропия и/или СКС.

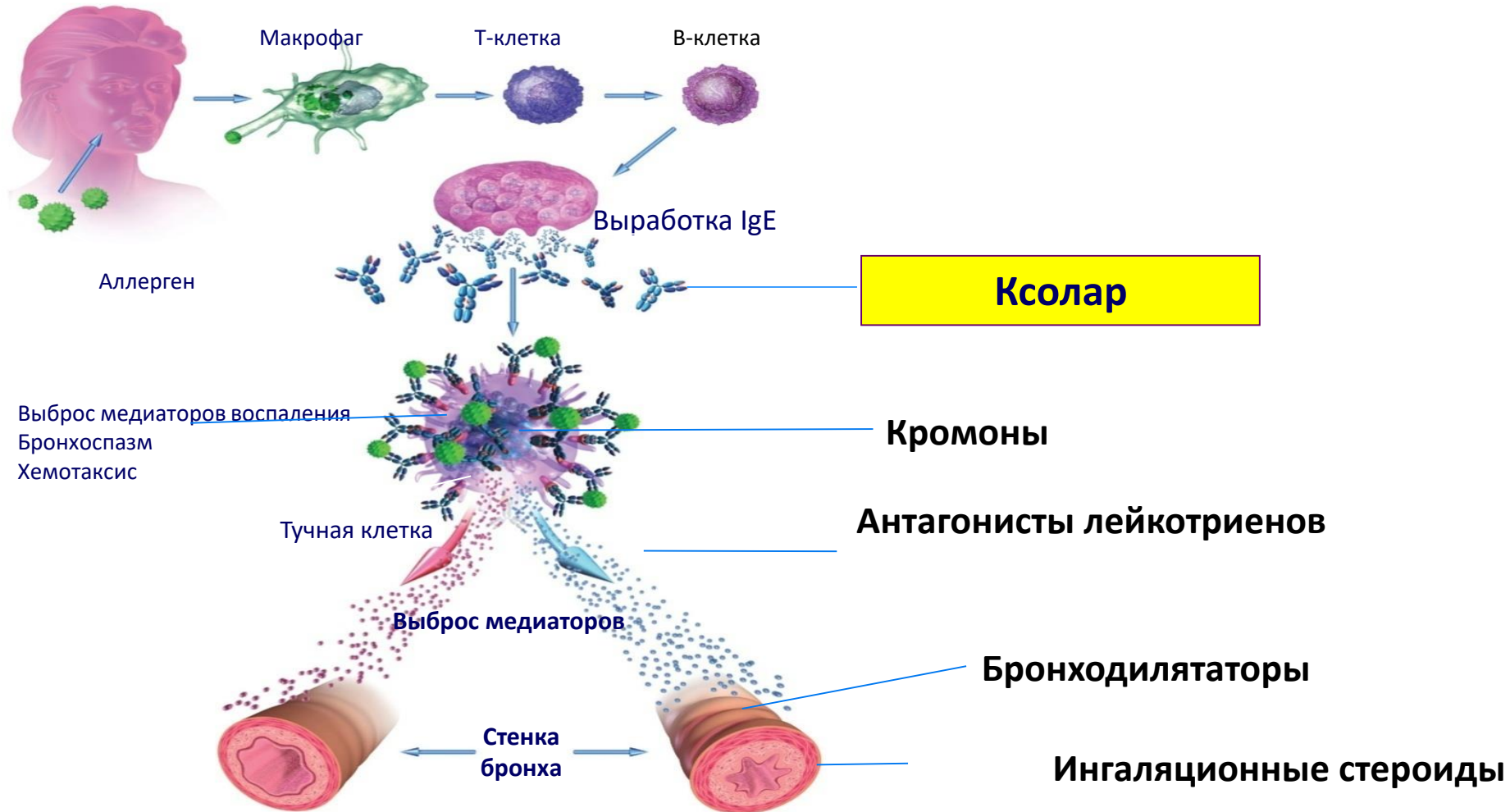
• Chung et al. Eur. Resp. J. 2014, 43:343-373

# Анти IgE-терапия

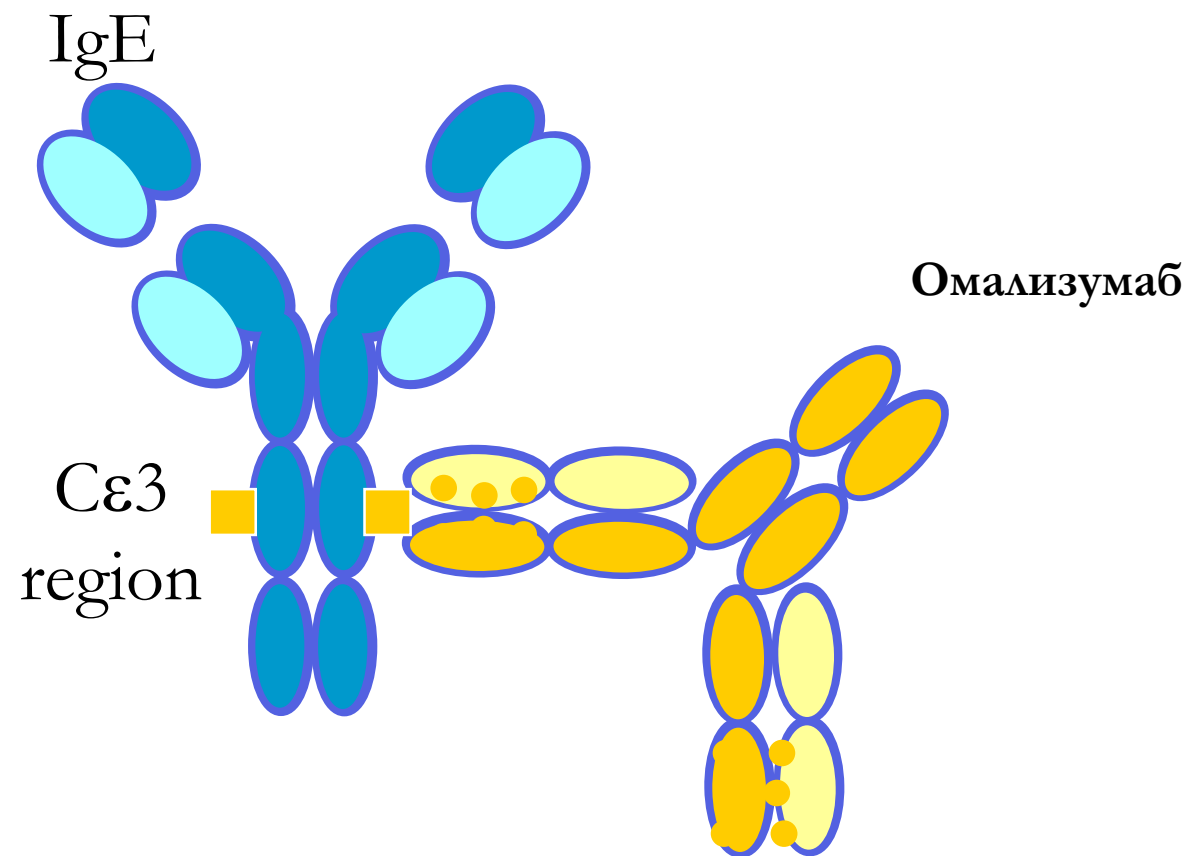
- Омализумаб – это IgG1 гуманизированное антитело, которое связывает IgE и предупреждает прикрепление IgE к тучным клеткам и базофилам. FDA в 2003 году рекомендовала его для лечения больных со среднетяжелой и тяжелой астмой. Критерии отбора: положительный кожный тест с одним или более аллергенами и уровень сывороточного IgE 30-700 IU/ml. Оценка эффективности через 16 недель лечения.

**Chung K.F. et al. Eur.Resp.J.2014;43:343-273**

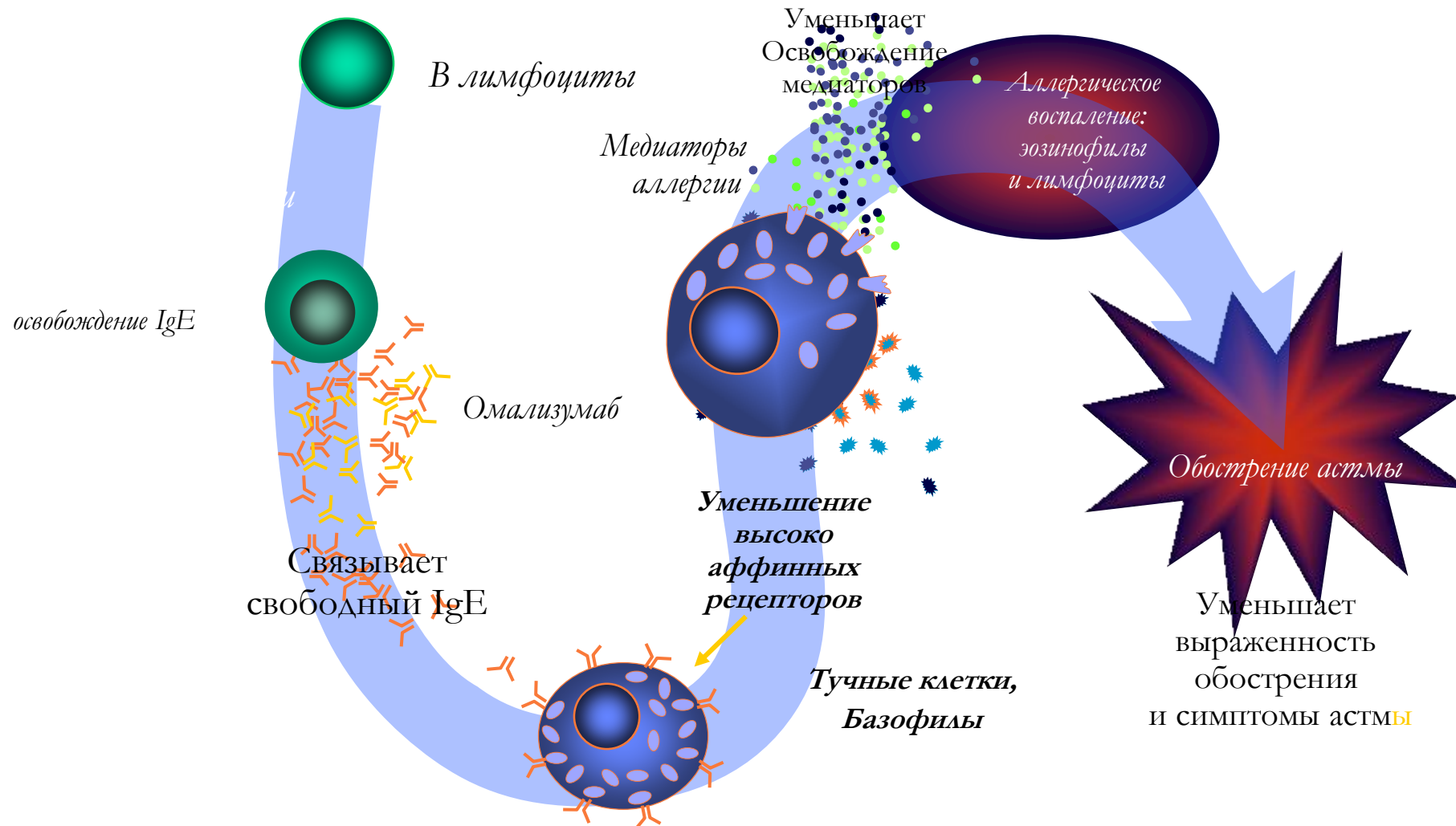
# Анти-IgE терапия блокирует аллергический каскад в самом его начале



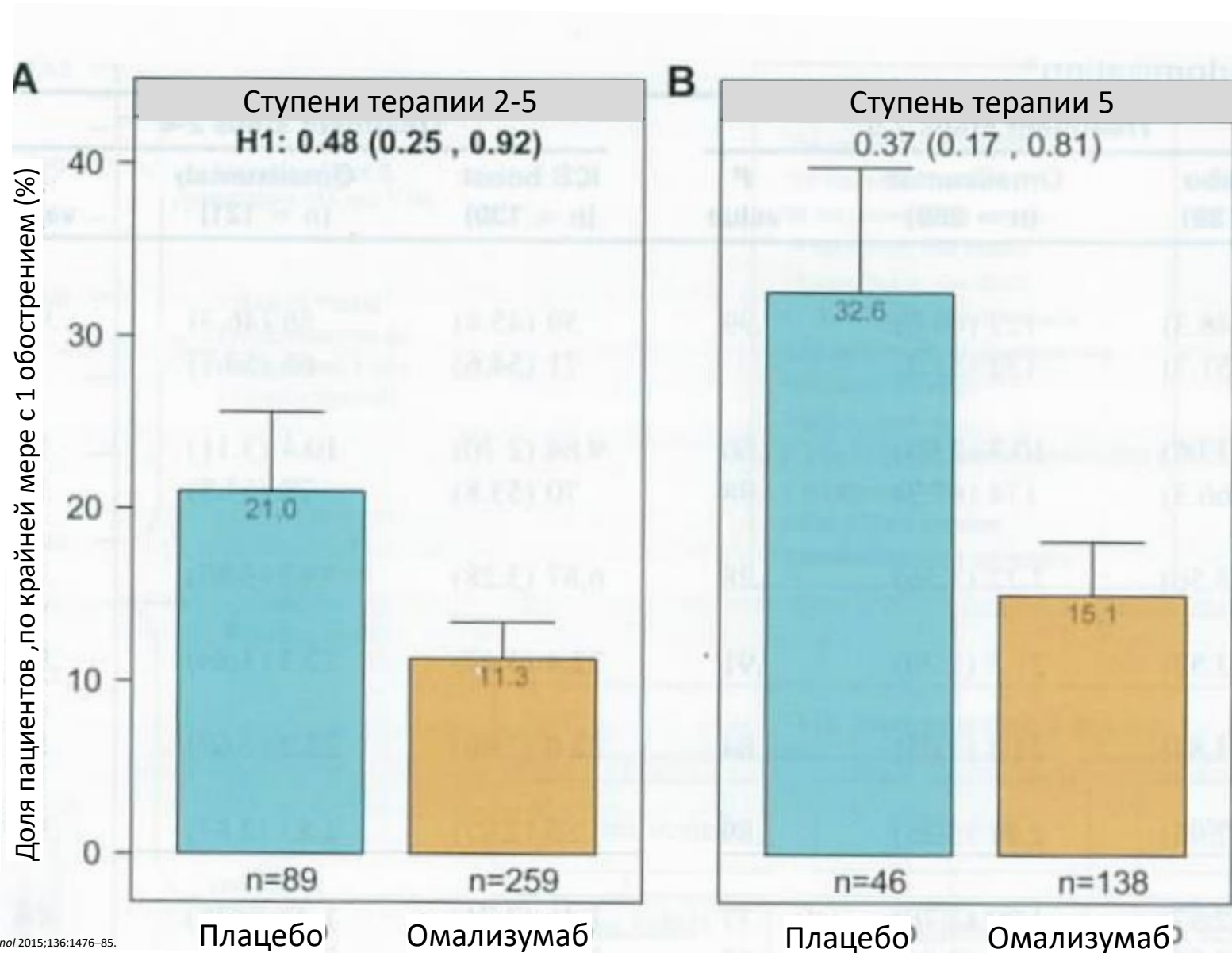
# Человеческие моноклональные анти-IgE антитела: Омализумаб (Ксолар)



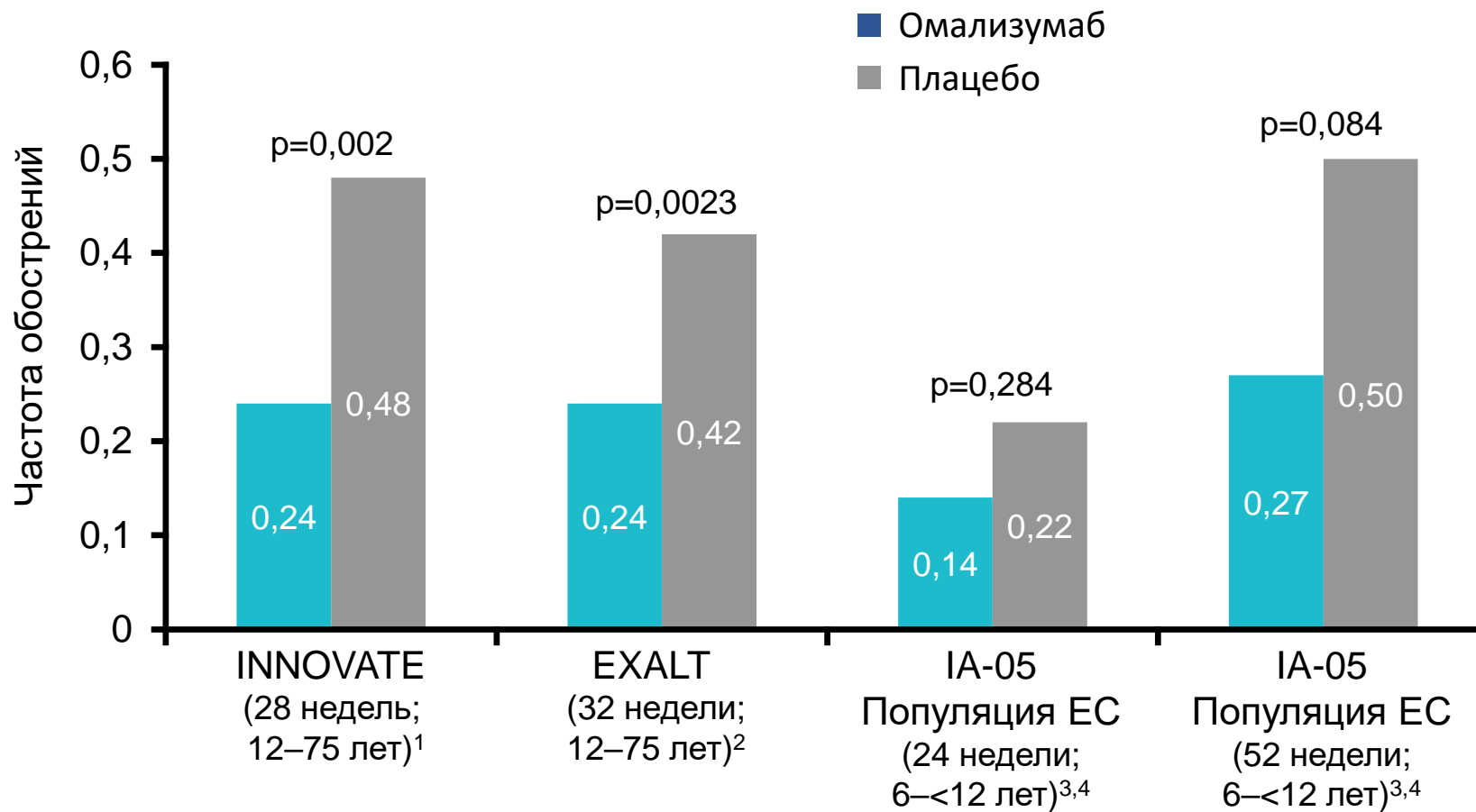
# Омализумаб механизм действия при IgE-опосредованной астме



# Омализумаб при вирусных обострениях астмы

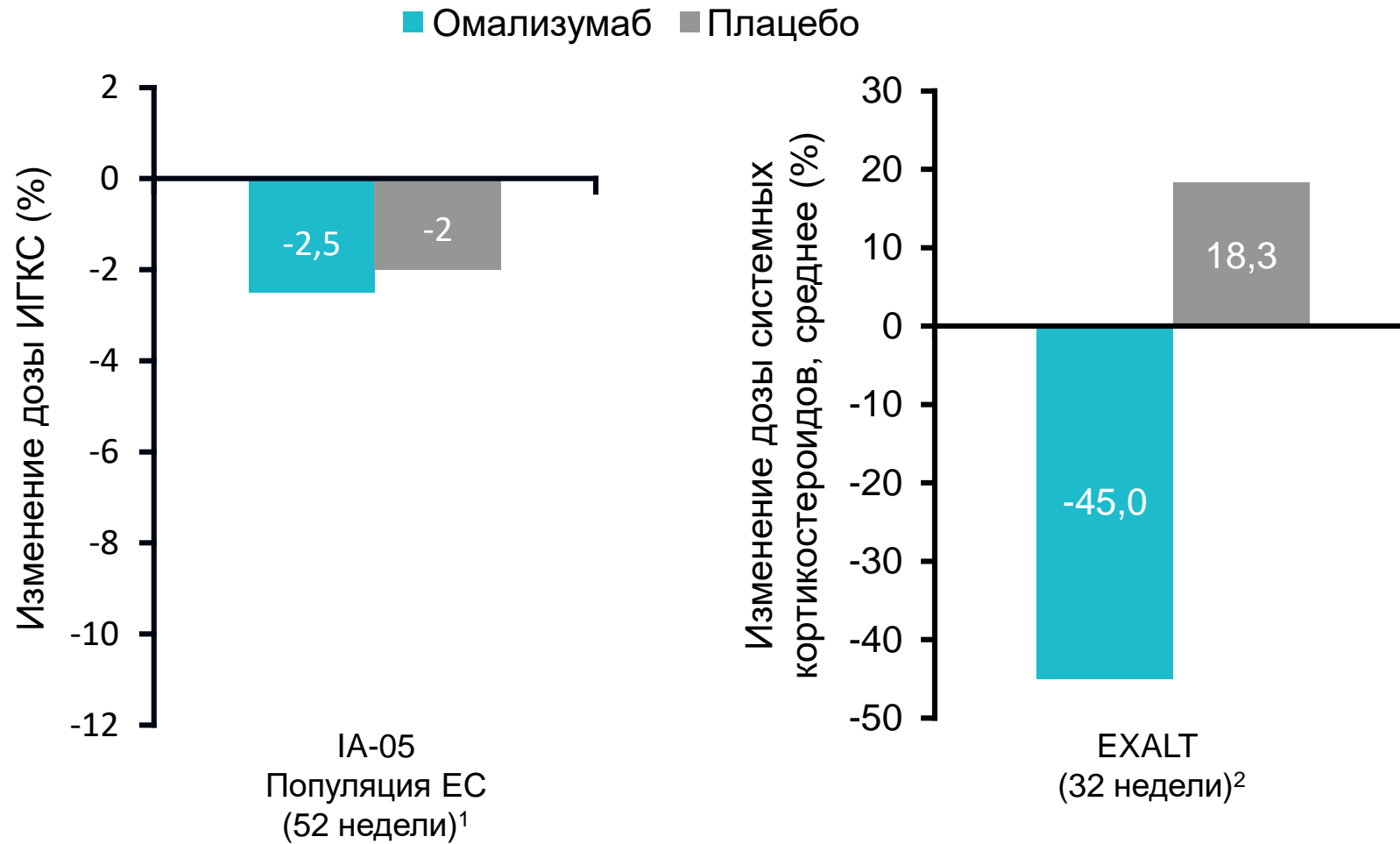


Омализумаб значительно снижал частоту тяжелых обострений по сравнению с плацебо в исследованиях INNOVATE и EXALT





# EXALT: наблюдался существенный эффект омализумаба по снижению потребности в глюкокортикоидов



- Считается, что уровень FeNO в выдыхаемом воздухе и эозинофилия крови могут быть также предиктором ответа на омализумаб.

**Hanania N.A. et. Al. Am.J.Respir.Crit.Care Med.2013;187:804-811.**

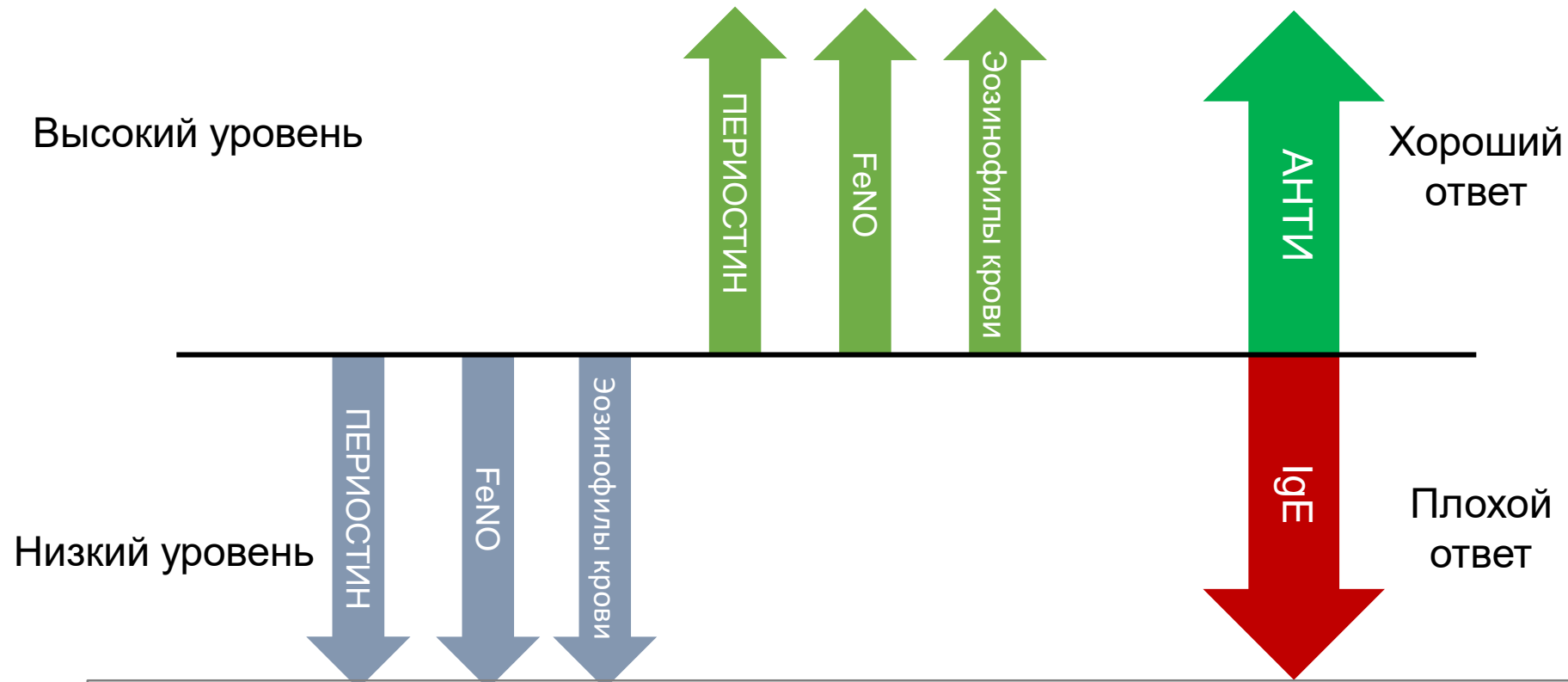
- Анализ 7 работ показал, что омализумаб уменьшал число обострений, госпитализаций и обращений к врачам после 1-го года лечения, а также улучшал качество жизни больных и снижал стоимость лечения.

**Humbert M. et al.J.Allergy Clin.Immunol.2014; 2:525-536**

Большинство пациентов «ответили» на терапию омализумабом, согласно опроснику GETE, на 16 неделе терапии



# Th2-биомаркеры как предикторы клинического ответа на терапию анти-IgE



## Exploring the Effects of Omalizumab in Allergic Asthma An Analysis of Biomarkers in the EXTRA Study

Nicola A. Hanania<sup>1</sup>, Sally Wenzel<sup>2</sup>, Karin Rosén<sup>3</sup>, Hsin-Ju Hsieh<sup>3</sup>, Sofia Mosesova<sup>3</sup>,  
David F. Choy<sup>3</sup>, Preeti Lal<sup>3</sup>, Joseph R. Arron<sup>3</sup>, Jeffrey M. Harris<sup>3</sup>, and William Busse<sup>4</sup>

Am J Respir Crit Care Med Vol 187, Iss. 8, pp 804–811, Apr 15, 2013

FeNO = фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; IgE = иммуноглобулин E

Hanania HA, et al. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:804–11

# Новые терапевтические подходы к лечению больных БА

- Антитела к ИЛ-5: меполизумаб, реслизумаб
- Антитела к рецептору ИЛ-5: бенрализумаб
- Антитела к ИЛ-13: лебрикизумаб
- Антитела к рецептору ИЛ-4- дупилумаб
- Антитела к тимическому стромальному лимфопоэтину (ТСЛП)
- Показания: тяжёлая БА, эозинофилия, высокий уровень биомаркера Th2-клеток- периостина.

- Молекулярные исследования показали возможность разделения заболевания на Th2 высокий уровень (отвечающую на кортикостероиды) и Th2 низкий уровень (не отвечающую на кортикостероиды).

**Wenzel S.E. Net.Med. 2012;18:716-725**

- Классический Th2 патологический путь характеризуется дифференцировкой Th-хелперных клеток в Th-2 клетки в эпителии бронхов. Воздействие аллергенов приводит к продукции IgE и выделению тучными клетками большого количества воспалительных медиаторов. Кроме того, Th-2 высвобождают интерлейкин-5, который стимулирует продукцию, привлечение и выживаемость эозинофилов.

**Levina S.J. et I.Am.Intern.Med.2010;152:232-237**

- Недавние исследования показали, что воздействие неаллергических стимулов: поллютантов, микробов и вирусов может приводить к эозинофилии в бронхах путем стимуляции врожденных лимфоидных клеток 2 типа.

Mc.Kenzie A.N. Ann. Am. Thoracic. Soc. 2014;11(Suppl.5:5263-5276)

- Высокий уровень Th2 клеток предполагает возможность использования для лечения таких больных ИГКС и/или СКС, а также антиэозинофильное лечение, нацеленное на IgE и ИЛ-5.

- Патологический путь с низким уровнем Th2 клеток характеризуется преимущественно нейтрофильным воспалением, с преобладанием продукции ИЛ-17.

Chesne J. et al. Am.J.Respir.Crit.Care Med.2014;190:1034-1101.

- Нейтрофильная БА имеет место примерно у половины больных БА, плохо отвечает на кортикостероидную терапию. Попытка лечения макролидами. Попытки антинейтрофильного лечения пока были безуспешны (бродалумаб – анти ИЛ-17).

Busse W.W. et al. Am.J.Respir.Crit.Care Med.2013;188:1294-1302



- Биомаркеры воспаления для выбора таргетной терапии.
- Эозинофилы крови (300-400 клеток в 1 микролитре)
- Эозинофилы мокроты  $\geq 3\%$
- Периостин для подбора лебрикизумаба
- FeNO - не рекомендуется для подбора таргетной терапии

**Chung K.F. et al. Eur.Resp.J.2014;43:343-273**

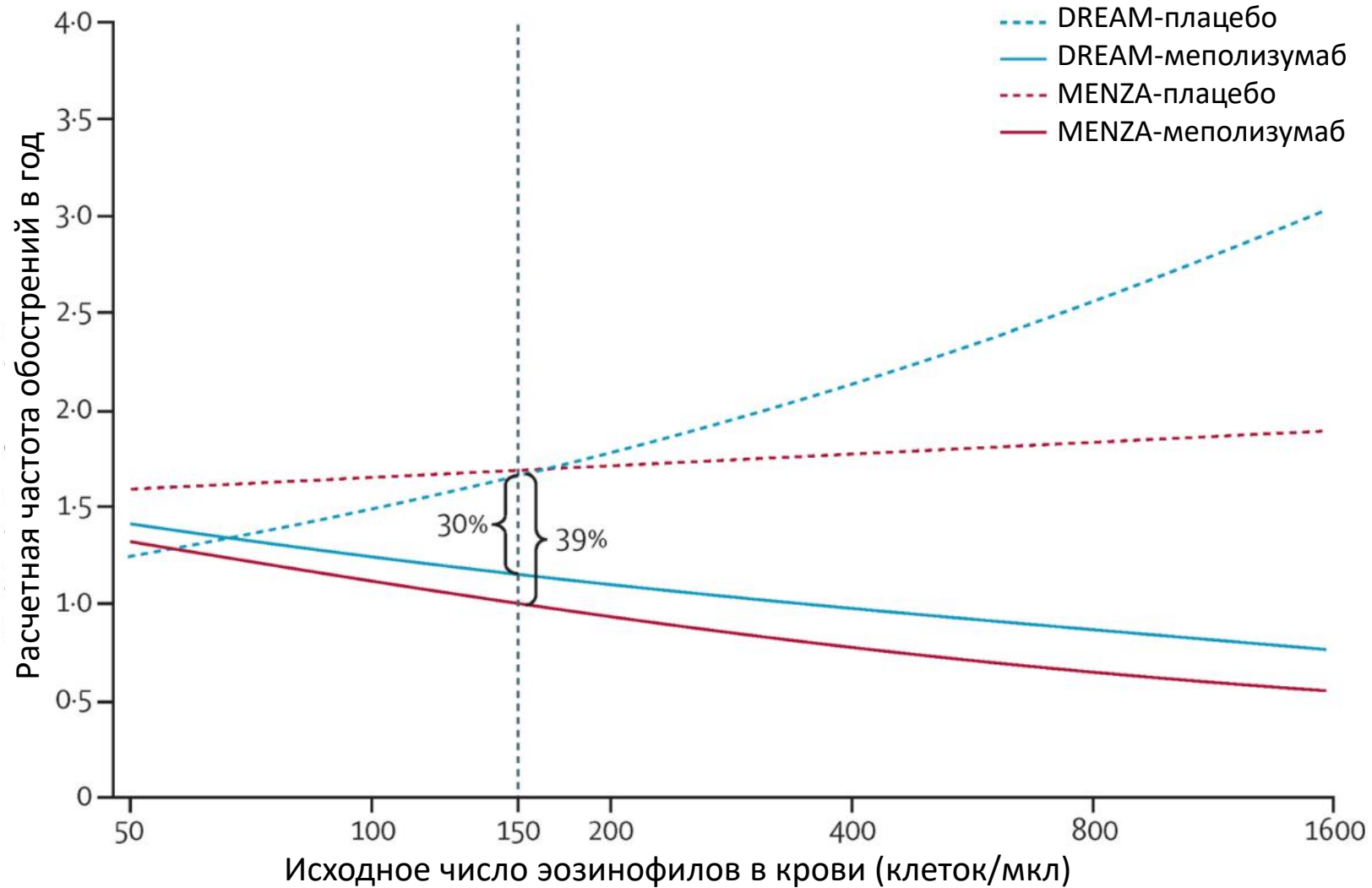
# Анти ИЛ-5 – терапия

- Меполизумаб - IgG1 гуманизированное антитело, которое ингибирует ИЛ-5. FDA рекомендует его для лечения больных с неконтролируемой эозинофильной астмой в возрасте 12 лет и старше (эозинофилы > 150 клеток/мкл).
- Метаанализ 4-х больших клинических исследований продемонстрировал снижение на 50% числа тяжелых обострений, требующих госпитализаций на протяжении 24 недель по сравнению с плацебо. Рекомендуемая доза 100 мкг подкожно, каждые 4 недели.

**Yancey S.W. et al. J. Allergy Clin. Immunol. 2016 (Epub. ahead of print)**

- Тщательный анализ показал, что снижение частоты обострений повышалось с 52% до 70% среди больных с эозинофилией крови 500 и более клеток/мл. Побочные реакции: отечность (припухлость) лица, рта, языка, обмороки, головокружения, бред, круп, затруднение дыхания, сыпь. Одно из серьезных осложнений – herpes zoster.
- **Lugogo N. et al. Clin. Ther 2016;38:2058-2070.**

# Эффективность меполизумаба у пациентов в зависимости от числа эозинофилов



# Критерии прекращения



## Омализумаб <sup>1</sup>

3.2 В регистрационном свидетельстве указано, что терапия омализумабом «должна рассматриваться только для пациентов с убедительной астмой, опосредованной IgE». Указано также, что через 16 недель после начала терапии омализумабом врач должен оценить эффективность терапии, и она может быть продолжена только у пациентов, у которых астма заметно улучшилась. Также указано, что терапия омализумабом должна начинаться и наблюдаться в специализированном центре врачом с опытом диагностики и лечения тяжёлой персистирующей астмы.

## Меполизумаб <sup>2</sup>

1.2 После 12 месяцев терапии:

- Отменить меполизумаб, если не адекватного ответа со стороны астмы или
- Продолжить терапию при адекватном ответе и оценивать ответ ежегодно

Адекватный ответ определяется как:

- По крайней мере на 50% меньше обострений, требующих применения системных кортикостероидов. У пациентов, у которых за предшествующие 12 месяцев было 4 и более обострений, или
- Клинически значимое снижение постоянной дозы пероральных кортикостероидов на фоне поддержания или улучшения контроля астмы

# Анти ИЛ-терапия (продолжение)

- Реслизумаб – IgG4гуманизированное антитело, которое нейтрализует циркулирующие ИЛ-5. FDA рекомендует его для больных старше 18 лет с тяжелой эозинофильной БА с числом эозинофилов в крови не менее 400 клеток/мкл в дозе 3 мг/кг внутривенно 1 раз в 4 недели. В исследованиях было показано снижение частоты обострений на 50-59% в течение 52 недель лечения. Улучшались показатели ОФВ1, контроля БА и качества жизни больных. Эффект реслизумаба был заметно лучше у пациентов с назальными полипами. Побочные эффекты – редко анафилаксия.

**Castro M. et al.Lancet Respir.Med.2015;3:355-366.**

## Реслизумаб для лечения тяжелой эозинофильной астмы

Технологическое руководство по изучению [TA179]

Дата публикации: 4 октября 2017 года

### 1.2 После 12 месяцев терапии:

- Отменить реслизумаб при отсутствии адекватного ответа со стороны астмы или
- Продолжить реслизумаб при наличии адекватного ответа и оценивать ответ ежегодно.

Адекватный ответ определяется как:

- Клинически значимое снижение числа тяжелых обострений, требующих применения системных кортикостероидов или
- Клинически значимое снижение применения постоянных пероральных кортикостероидов при поддержании или улучшении контроля астмы.

# Анти ИЛ-терапия (продолжение)

- Бенрализумаб – антитела к рецепторам ИЛ-5, показал эффективность в отношении снижения числа обострений, улучшения показателей ОФВ1, снижения эозинофилии, уменьшения активности воспалительного процесса, улучшения качества жизни.

Bleecker E.R. et.al.Lancet 2016;388:2115-2127.

# Анти ИЛ-терапия (продолжение)

- Лебрикизумаб – антитела к ИЛ-13. В двух рандомизированных клинических исследованиях показал свою эффективность в отношении снижения числа тяжелых обострений БА, повышения ОФВ1 и улучшения качества жизни.

**Wenzel S. et al. Lancet 2016; 388:31-44.**

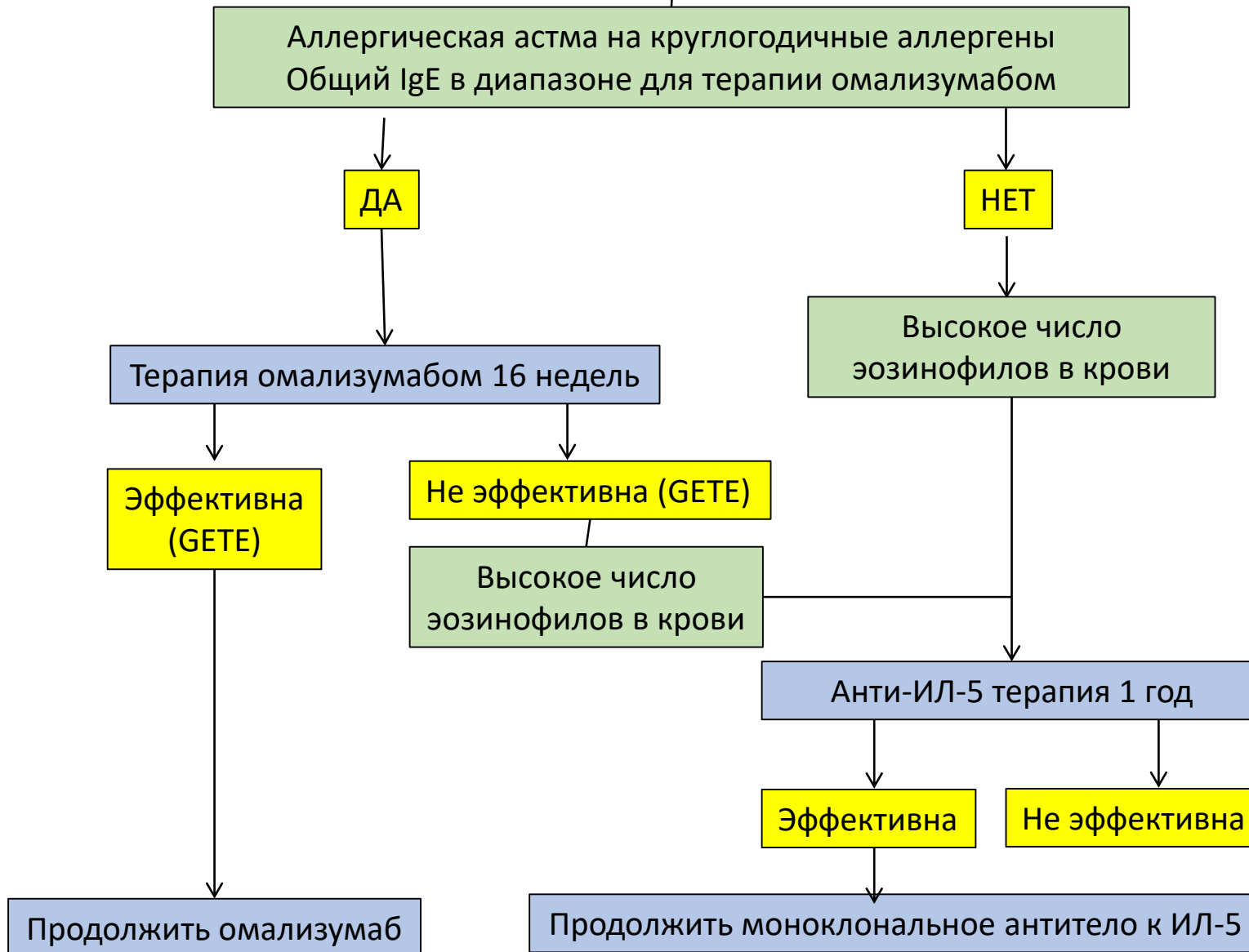


# Стратификация пациентов для получения биологических препаратов

	Омализумаб	Моноклональное антитело против ИЛ-5
<b>Первичный механизм действия</b>	Анти-IgE	Анти-ИЛ-5
<b>Другие потенциальные механизмы действия</b>	Активность а отношении риновируса	
<b>Биомаркер для отбора пациентов</b>	IgE к аэроаллергенам	Эозинофилы
<b>Стратификация пациентов</b>	Тяжёлая астма + контроль высокими дозами ИГКС + обострения	
<b>Эффективность</b>	РКИ + реальная практика	РКИ
<b>Дети</b>	≥6 лет	≥12 лет
<b>Отбор пациентов</b>	Общий IgE + масса тала	Масса тела для реслизумаба
<b>Способ применения</b>	Подкожно	Меполизумаб п/к Реслизумаб в/в
<b>Клинический значимый исход</b>	Тяжелое обострение	
<b>Безопасность</b>	10 лет постмаркетингового фармаконадзора	Безопасны в исследованиях фазы III
<b>Биомаркер эффективности</b>	Эозинофилы	
<b>Критерии ранней отмены</b>	GETE (4 месяца)	Неизвестно (12 месяцев)
<b>Критерии поздней отмены</b>	Неизвестно	

IgE: иммуноглобулин E; GETE: Глобальная оценка эффективности терапии; ИГКС: ингаляционный кортикостероид; РКИ: рандомизированное контролируемое исследование, ИЛ-5 – интерлейкин-5; п/к: подкожно; в/в: внутривенно.

**Тяжёлая астма, неконтролируемая, несмотря на оптимальную терапию в соответствии с руководствами, и с тяжёлыми обострениями**



# Тезепелумаб у взрослых с неконтролируемой БА

- Человеческое моноклональное антитело специфичное против тимического стромального лимфопоэтина-цитокина, продуцируемого эпителиальными клетками. (2-я фаза исследования)
- Применение тезепелумаба в дозе 70мг. (145 больных), 210мг.(145 больных) каждые 4 недели, или 280мг.(146 больных) каждые 2 недели привело к снижению числа обострений БА за 52 недели наблюдения: 0.26, 0.19 и 0.22 соответственно по сравнению с группой плацебо: 0.67(148 больных). Т.е. частота обострений у больных, получавших тезепелумаб была ниже на 61%, 71%, 66% по сравнению с группой плацебо. ( $p < 0.001$ ). Эффект не зависел от количества эозинофилов крови.
- Corren J et al. New Engl. J. of Med. ,2017, 377(10):936-946

# Бронхиальная термопластика

- Воздействие целевой тепловой энергии при  $t^{\circ} 65^{\circ} \text{C}$  в бронхах. Мало строгих критериев по отбору пациентов для термопластики. Предполагается, что больные со значительной гиперреактивностью бронхов и малогранулоцитарным эндотипом могут лучше отвечать на термопластику, однако, требуются клинические исследования для доказательства этой гипотезы.

**Barnes P.J.J. Allergy Clin. Immunol. 2015;136:531-545.**

- Отсутствует конфликт интересов

**Спасибо за внимание!**

