

Давидовская Е.И.¹, Барановская Т.В.², Рузанов Д.Ю.³

¹ Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

³ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Davidovskaya E.¹, Baranovskaya T.², Ruzanov D.³

¹ Republican Scientific and Practical Centre of Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

³ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Перспективы персонализированной терапии тяжелой бронхиальной астмы¹

Prospects for Personalized Therapy of Severe Bronchial Asthma

Резюме

Появление биологических препаратов в терапии бронхиальной астмы открыло новые перспективы персонифицированного подхода к лечению тяжелых форм заболевания. Практический опыт применения таргетных лекарственных средств в различных регионах мира крайне неоднороден, а выбор в каждой конкретной клинической ситуации, учитывая их узконаправленное действие, требует четких ориентиров. В статье использованы материалы согласительного доклада объединенной группы экспертов Ассоциации русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины «Тяжелая бронхиальная астма», и изложены основные принципы оценки фенотипов течения тяжелой астмы и индивидуализированного выбора иммунобиологической терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, тяжелая бронхиальная астма, фенотипы бронхиальной астмы, биологические препараты, таргетные препараты, персонифицированная терапия, моноклональные антитела, глюкокортикостероиды, согласительный доклад экспертов.

Abstract

The emergence of biological medicine in the treatment of bronchial asthma has opened new prospects for a personalized approach to the treatment of severe forms of the disease. Practical experience in the use of targeted medicines in different regions of the world is extremely heterogeneous, and the choice in each specific clinical situation, given their narrowly focused effect, requires clear guidelines. The article uses the materials of the conciliation report of the joint group of experts of the Association of Russian-speaking specialists in the field of respiratory medicine "Severe bronchial asthma" and sets out the basic principles of evaluation of phenotypes of severe asthma and individualized choice of immunobiological therapy.

Keywords: bronchial asthma, severe bronchial asthma, bronchial asthma phenotypes, biological medicine, targeted medicine, personalized therapy, monoclonal antibodies, glucocorticosteroids, conciliation report of experts.

¹ По материалам согласительного доклада «Тяжелая бронхиальная астма» объединенной группы экспертов

Общая стратегия ведения пациентов с бронхиальной астмой (БА) сформировалась более четверти века назад и основывается на знании механизмов развития заболевания и понимании необходимости длительной базисной противовоспалительной терапии. Астма – гетерогенное заболевание, однако при любой форме БА в основе патогенеза лежит хроническое воспаление дыхательных путей, приводящее к формированию обратимой бронхиальной обструкции. Выраженность и вариабельность бронхообструкции наряду с симптомами (затрудненное дыхание, кашель, одышка и др.) определяют тяжесть БА и объем стартовой базисной терапии, а также впоследствии – уровень достигнутого контроля и тактику коррекции лечения [1]. Эффективность тактики ступенчатой терапии согласно Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) доказана большим количеством рандомизированных клинических исследований и временем. Однако даже использование комбинации высокоэффективных лекарственных средств (ЛС) в ряде случаев не исключает тяжелого течения заболевания, что требует от врача анализа клинической ситуации и выбора персонализированного подхода к выбору лечения с учетом фенотипа БА. В 2018 году по инициативе Ассоциации русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины (APCPM) международной группой экспертов из Азербайджана, Армении, Беларуси, Казахстана, Кыргызстана и России подготовлен и размещен на сайте APCPM [2] согласительный доклад, посвященный проблеме тяжелой бронхиальной астмы (ТБА).

Эксперты считают, что до 20% случаев БА соответствуют критериям тяжелой формы болезни, среди них еще у 20% пациентов астма неконтролируемая (симптомы, в том числе кашель, свистящие хрипы, приступы удушья, обычно наблюдаются и днем, и ночью, мешая нормальной работе и заставляя постоянно использовать ингалятор).

ТБА – это астма, которая требует лечения, соответствующего ступеням 4–5 терапии по GINA [1]. Лечение на этих ступенях складывается из высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в комбинации с длительно действующими бета₂-агонистами (ДДБА), антилейкотриеновыми препаратами (АЛП) или теофиллином в предыдущий год или применения системных глюкокортикостероидов (ГКС) $\geq 50\%$ предыдущего года для достижения и сохранения контроля. При этом контролируемая тяжелая БА будет ухудшаться при уменьшении высоких доз ИГКС или системных ГКС (или биологических препаратов), а неконтролируемая БА определяется наличием, по крайней мере, одного из следующих признаков: 1) плохой контроль симптомов: ACQ (вопросник по контролю астмы) $>1,5$; ACT (тест контроля астмы) <20 (или отсутствие контроля по критериям GINA); 2) частые тяжелые обострения БА: ≥ 2 курсов системных ГКС (продолжительностью >3 дней каждый) в предыдущий год; 3) серьезные обострения: по крайней мере одна госпитализация, пребывание в отделении интенсивной терапии или механическая вентиляция в предыдущий год; 4) ограничение бронхиальной проходимости: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) $<80\%$ должного (в условиях редуцированного отношения ОФВ1 к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ1/ФЖЕЛ), определяемого как меньше нижней границы нормальных значений) при соблюдении соответствующего отмывочного периода после бронходилататора.

Обострения БА определяются как эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов или заложенности в грудной клетке, требующие изменений обычного режима терапии. Для обострения БА характерно снижение пиковой скорости выдоха и ОФВ₁. Для ТБА характерен более высокий риск частых жизнеугрожающих обострений, которые требуют применения или увеличения дозы поддерживающей терапии системных ГКС в целях предотвращения серьезных последствий [2].

Каждый случай тяжелой астмы имеет свои особенности. Пришедшие в последние десятилетия в клиническую практику иммунобиологические препараты на основе моноклональных антител получили название таргетных и переводят лечение тяжелой астмы в область персонализированной медицины.

Выделение фенотипов БА в клинической практике дает ключ к пониманию дополнительных возможностей фармакотерапии. Наличие диагностических критериев, подтверждающих тот или иной фенотип БА, открывает возможности персонализированного подхода с использованием таргетной терапии и направленных методов профилактики обострений.

Нельзя не отметить, что таргетные ЛС не являются альтернативой классической базисной ступенчатой терапии, а лишь дополняют ее. Кроме того, ограничения в использовании этого вида препаратов связаны как с отсутствием регистрации ЛС в целом ряде регионов, так и с главным недостатком биологических препаратов на сегодняшний день – их высокой стоимостью. Так, в США годовой курс омализумаба (зарегистрирован в РФ) стоит 10 000 долл. США, меполизумаба (не зарегистрирован в РФ) – 32 500 долл. США. Высокие затраты, связанные с применением иммунобиологических препаратов, являются дополнительным фактором, определяющим необходимость четких показаний для обоснованного их применения. Поэтому, как отмечают эксперты [2], выделение фенотипов (кластеров, субтипов) ТБА становится требованием времени.

Выделение фенотипов или биологических профилей астмы является трудной клинической задачей, в решении которой помогает предлагаемый GINA-2018 [1] и адаптированный в согласительном докладе экспертов АРСРМ алгоритм [2].

Для ТБА характерны те же фенотипы, что и для БА в целом.

Аллергическая ТБА – наиболее легко распознаваемый фенотип, который обычно начинается в детстве, связан с наличием других аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия) у пациента или родственников. Для этого фенотипа характерно эозинофильное воспаление дыхательных путей. Пациенты с фенотипом аллергической БА обычно хорошо отвечают на терапию ИГКС.

Неаллергическая ТБА чаще встречается и дебютирует у взрослых, не связана с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей при данном фенотипе может быть эозинофильным, неэозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным. В зависимости от характера воспаления пациенты с неаллергической астмой могут не отвечать на терапию ИГКС.

Аспириновую ТБА выделяют в отдельный фенотип, подчеркивая наличие гиперчувствительности к аспирину и некоторым другим

нестероидным противовоспалительным средствам у этих пациентов, а также существенные отличия в ее патогенезе от других фенотипов БА. В основе этого фенотипа чаще присутствует эозинофильное воспаление, характеризующееся интенсивностью, требующей для достижения контроля высоких доз противовоспалительных средств (ИГКС и нередко системных ГКС). Зачастую при аспириновой БА имеют место хронический полипозный ринит или риносинусит, которые утяжеляют течение астмы. В таких случаях к лечению добавляются высокие дозы интраназальных ГКС и антилейкотриеновые препараты.

ТБА с поздним дебютом: у некоторых пациентов, особенно женщин, астма развивается впервые уже во взрослом возрасте (старше 40 лет). Эти пациенты чаще не имеют аллергии и, как правило, требуют более высоких доз ИГКС или являются рефрактерными к терапии ингаляционными ГКС.

ТБА с фиксированной обструкцией дыхательных путей: в некоторых случаях при длительном анамнезе БА развивается фиксированная бронхообструкция, которая характеризуется соотношением ОФВ1/ФЖЕЛ менее 0,7 после адекватной бронходилатации (сальбутамолом 400 мкг), при отсутствии или исключении диагноза ХОБЛ у данного пациента.

ТБА при ожирении: пациенты с ожирением и БА часто имеют выраженные респираторные симптомы, не связанные с эозинофильным воспалением.

Цели терапии ТБА также не отличаются от общепринятых подходов к лечению астмы и направлены на: 1) достижение и поддержание хорошего контроля симптомов ТБА в течение длительного времени; 2) минимизацию рисков возможных обострений ТБА, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов терапии.

При оценке контроля ТБА рекомендуется использование АСТ и АСQ.

Если симптомы не контролируются, есть риски обострений и других неблагоприятных исходов, после проверки правильности поставленного диагноза, техники ингаляции и приверженности ранее назначенной терапии необходимо увеличить объем последней, т. е. перейти на ступень вверх согласно GINA.

Если контроль ТБА частичный, рекомендуется рассмотреть возможность увеличения объема терапии, основываясь на более эффективных комбинациях или формах доставки ЛС с учетом их безопасности, стоимости и доступности.

Если контроль ТБА достигнут и сохраняется в течение 3 месяцев и более при низком риске обострений, рекомендуется уменьшение объема поддерживающей терапии. Достаточным является тот объем базисных ЛС, при котором контроль будет сохраняться. Ступенчатый подход к фармакотерапии БА в соответствии с GINA-2018 представлен на рис. 1.

Пациенты, страдающие ТБА, получают терапию согласно ступеням 4–5.

Во всех случаях, когда, несмотря на правильную технику ингаляции и хорошую приверженность лечению, соответствующему ступени 4, сохраняются персистирующие симптомы или развиваются обострения БА, требуется экспертная оценка клинической ситуации специалистом для определения вида и объема усиления базисной терапии [2].

Предпочти- тельный препарат для контроля заболевания Другие препараты для контроля заболевания Препарат неотложной помощи					Ступень 5 Консуль- тация по доп. терапии. Тиотро- пий** Анти-IgE Анти- ИЛ-5
	Ступень 1	Ступень 2 Низкие дозы ИГКС	Ступень 3 Низкие дозы ИГКС/ДДБА	Ступень 4 Средние/ высокие дозы ИГКС/ДДБА	
	Рассмотреть низкие дозы ИГКС	Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) Низкие дозы теофиллина*	Ср/высокие дозы ИГКС Низкие дозы ИГКС+АЛТР (или + теоф*)	Дополнительно тиотропий*# Высокие дозы ИГКС + АЛТР (или + теоф*)	Доп. низкие дозы оральных КС
	Короткодействующие β_2 -агонисты по требованию (КДБА)		По требованию КДБА или низкие дозы ИГКС/ формотерол***		

Рис. 1. Ступенчатый подход к фармакотерапии БА в соответствии с GINA-2018

Примечания:
* Не рекомендуется для детей <12 лет.
** Для детей в возрасте 6–11 лет предпочтительной терапией на ступени 3 является ИГКС в средней дозе.
*** ИГКС/формотерол в низкой дозе представляет собой препарат неотложной помощи для пациентов, которым назна-
чена терапия для контроля заболевания и неотложной помощи в форме будесонида/формотерола или беклометазона/
формотерола в низких дозах.
Раствор тиотропия в ингаляторе – это дополнительная терапия для пациентов с обострениями в анамнезе*.
Обозначения: ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид, АЛТР-антагонист лейкотриеновых рецепторов; ДДБА – дли-
тельно действующий β_2 -агонист; КДБА – короткодействующий β_2 -агонист; IgE – иммуноглобулин E; теоф – теофиллин.

В качестве дополнительной терапии к максимальной дозе ИГКС ≥ 1000 мкг/сутки (в эквиваленте беклометазона дипропионата) до назначения системных ГКС рекомендуются тиотропий soft mist inhaler (респимат), моноклональные антитела к иммуноглобулину E (анти-IgE) или моноклональные антитела к интерлейкину-5 (анти-ИЛ-5). Таким образом, дополнительная последовательность усиления базисной тера-
пии следующая: тиотропий soft mist inhaler (респимат), омализумаб, реслизумаб или меполизумаб, минимально возможная доза перораль-
ных ГКС. Место для указанных видов терапии определяется клиниче-
ской ситуацией, может быть определено в соответствии со следующи-
ми положениями:

- взрослым пациентам, получающим терапию ступени 4 (ИГКС/ДДБА, или в сочетании с другими базисными препаратами, или монотера-
пия ИГКС в высоких дозах), у которых не был достигнут контроль БА или сохраняются частые (≥ 2 в год) и/или тяжелые обострения БА (хотя бы 1 обострение в течение года, потребовавшее назначения системных ГКС или госпитализации), рекомендуется назначение ти-
отропия респимат;
- терапия омализумабом (анти-IgE) рекомендуется взрослым, под-
росткам и детям старше 6 лет с тяжелой аллергической БА, которая не контролируется лечением, соответствующим ступени 4;
- терапия реслизумабом, меполизумабом (анти-ИЛ-5 моноклональ-
ные антитела) рекомендуется пациентам (≥ 18 лет) с тяжелой БА с эозинофильным типом воспаления;
- взрослым пациентам с БА на пероральных ГКС, которые ранее не
получали ингаляционную терапию, рекомендуется постепенная

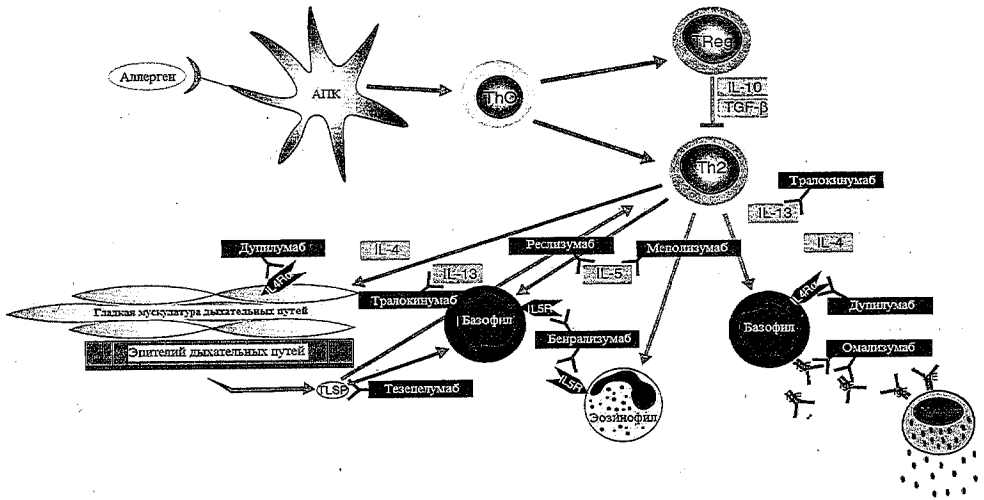


Рис. 2. Мишени моноклональных антител в терапии БА

отмена или уменьшение дозы системных ГКС при применении ИГКС в дозах до 2000 мкг/сутки (в эквиваленте по беклометазону дипропионату), если потребуется;

- у детей в возрасте от 5 до 12 лет при превышении дозы ИГКС 800 мкг/сутки рекомендуется пробное лечение с использованием ДДБА, тiotропия респимат (с 6 лет), АЛП или теофиллинов в течение примерно шести недель с дальнейшим решением вопроса о тактике ведения.

Именно применение моноклональных антител (таргетные ЛС) дает возможность выбрать персонализированный подход к терапии ТБА, точки приложения которой представлены на рис. 2.

Анти-IgE антитела

IgE – один из основных медиаторов аллергического воспаления I типа, с которым связано развитие сенсibilизации к различным аллергенам. Находясь на поверхности тучных клеток, базофилов, антигенпрезентирующих дендритных клеток, IgE превращается в высокоспецифичный рецептор. Аллерген, попадая в сенсibilизированный организм, связывается с IgE, фиксируясь на рецепторах эффекторных клеток, что сопровождается выбросом из последних провоспалительных цитокинов и развитием проявлений астмы. Моноклональные антитела к свободному IgE в крови пациента с БА стали первыми иммунобиологическими молекулами противоастматического действия.

Омализумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, связывающее свободный IgE и препятствующее его взаимодействию с рецепторами эффекторных клеток. Дозируется омализумаб индивидуально, в зависимости от веса пациента и исходного уровня общего IgE, назначается в виде подкожных инъекций 1 раз в 2–4 недели. Лечение омализумабом приводит к уменьшению симптомов астмы,

уменьшению выраженности бронхообструкции и улучшению показателей вентиляционной способности легких, снижению потребности в использовании препаратов неотложной терапии, повышению качества жизни, снижению риска развития обострений и госпитализаций [6].

Наиболее частыми побочными реакциями, описанными при использовании омализумаба, являются местные реакции, встречающиеся до 45% случаев. Как правило, эти реакции проходят самостоятельно и не требуют дополнительной терапии [1, 2, 6]. Описан также минимальный риск развития анафилаксии, оцениваемый разными авторами до 0,2%. Большинство системных реакций на омализумаб развивается в течение первых 60–90 минут от момента введения препарата, что диктует необходимость пребывания пациента под наблюдением медицинского персонала в учреждении, оборудованном для оказания помощи при анафилаксии, в течение этого времени.

Анти-ИЛ-5 антитела

ИЛ-5 – ключевой цитокин при эозинофильной ТБА, высвобождаемый под действием аллергических стимулов и неспецифических раздражителей. Привлекая эозинофилы в зону воспаления, ИЛ-5 активирует их и увеличивает их выживаемость, что и стало обоснованием разработки антител против ИЛ-5 как перспективных противоастматических препаратов. В настоящее время разработаны три молекулы моноклональных антител против ИЛ-5. Две из них – меполизумаб и реслизумаб – взаимодействуют со свободным ИЛ-5, одна – бенрализумаб – взаимодействует с альфа-цепью высокоаффинного рецептора для ИЛ-5.

Следует отметить, что первые исследования анти-ИЛ-5 моноклональных антител – меполизумаба и реслизумаба – еще в 90-е годы прошлого века не дали ожидаемых результатов. Попытка их первого применения основывалась на предположении, что, блокируя ИЛ-5 как один из основных медиаторов аллергического воспаления, удастся достичь снижения количества эозинофилов и, как следствие, уменьшить выраженность симптомов у всех пациентов с БА. Исследования в области механизмов развития заболевания выявили, что не во всех случаях ИЛ-5 является ключевым провоспалительным медиатором, что позволило в последующем выделить определенную целевую группу, а именно пациентов с ТБА и высоким уровнем эозинофилов, не отвечающих на лечение ГКС, и в 2009 году испытания меполизумаба возобновились. В ходе ряда рандомизированных клинических исследований (РКИ) [4, 5] было доказано, что месячный курс подкожных инъекций меполизумаба снижает частоту астматических приступов на 53% по сравнению с группой плацебо и позволяет уменьшить ежедневную дозу оральных кортикостероидов без потери контроля астмы у людей с высоким уровнем эозинофилов, который не снижается кортикостероидами. В конце 2015 года меполизумаб был одобрен в Европе и США для поддерживающего лечения пациентов старше 12 лет с тяжелой астмой и эозинофилией.

Завершившиеся в 2014 году РКИ реслизумаба продемонстрировали, что 30-дневный курс инъекций ЛС пациентам с неконтролируемой астмой и повышенным уровнем эозинофилов сокращает число приступов на 50–60% по сравнению с группой плацебо [4, 5]. В 2016 году препарат был зарегистрирован в Европе и США для лечения взрослых пациентов с тяжелыми формами эозинофильной бронхиальной астмы.

Меполизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (IgG1, каппа) к ИЛ-5 человека с высокой степенью аффинности и специфичности. Подавляя биологическую активность ИЛ-5 в нано-молярных дозах посредством блокирования связывания ИЛ-5 с альфа-цепью рецепторного комплекса ИЛ-5, экспрессируемого на клеточной поверхности эозинофилов, меполизумаб ингибирует передачу сигнала ИЛ-5 и снижает продукцию и выживаемость эозинофилов. Показан меполизумаб в качестве дополнительной поддерживающей терапии тяжелой эозинофильной астмы у пациентов старше 18 лет [5, 6].

Препарат демонстрирует высокую эффективность у пациентов с числом эозинофилов в крови ≥ 150 клеток/мкл на момент начала терапии или у пациентов с числом эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мкл в течение предшествующих 12 месяцев и историей обострений на фоне применения высоких доз ИГКС совместно с дополнительным поддерживающим лечением и/или зависимостью от системных кортикостероидов. Меполизумаб выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для подкожного введения. Рекомендуются доза составляет 100 мг препарата в виде подкожной инъекции один раз каждые 4 недели независимо от веса пациентов.

Установлено, что меполизумаб значительно влияет на клинически важные исходы у пациентов с рефрактерной эозинофильной бронхиальной астмой, улучшая контроль заболевания и качество жизни. Частота развития клинически значимых обострений в группе применения меполизумаба была на 58% ниже, чем в группе плацебо через 24 недели терапии, и на 68% была ниже частота обострений, требующих госпитализаций и/или вызовов скорой помощи, отмечалось значимое увеличение ОФВ1 до применения бронхолитического препарата по сравнению с плацебо [5, 6]. Препарат позволяет значительно уменьшить поддерживающую дозу системных ГКС при сохранении уровня контроля бронхиальной астмы и имеет благоприятный профиль безопасности.

Реслизумаб – гуманизированное моноклональное антитело (IgG4k), высокоаффинное к ИЛ-5 для лечения пациентов с неконтролируемой БА эозинофильного фенотипа в качестве поддерживающей терапии. Применение реслизумаба предотвращает обострения, облегчает симптомы и улучшает функцию легких у взрослых пациентов в возрасте ≥ 18 лет, страдающих БА, с повышенным числом эозинофилов в периферической крови и отсутствием адекватного контроля (сохранение персистирующих астматических симптомов и/или частых обострений астмы), несмотря на стандартное лечение, соответствующее 4–5-й ступени по GINA-2018 [1, 5, 6].

Рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг, применяется один раз каждые четыре недели (в виде внутривенной инфузии в течение 20–50 минут) в качестве дополнения к стандартной терапии бронхиальной астмы, которая должна включать минимум среднюю дозу ингаляционного ГКС.

В РКИ III фазы получены данные, обосновывающие эффективность и безопасность реслизумаба у пациентов с ТБА ($ACQ \geq 1,5$) с повышенным числом эозинофилов (≥ 400 клеток/мкл), а также у пациентов с умеренной или тяжелой астмой, неконтролируемой, несмотря на лечение умеренными или высокими дозами ИГКС, и продемонстрировано достоверное снижение частоты обострений БА (до 59%), раннее и стабильное

улучшение спирометрических показателей, снижение выраженности симптомов, улучшение контроля БА и улучшение качества жизни пациентов, а также значимое снижение эозинофилии периферической крови и мокроты [5, 6].

Долгосрочные наблюдения не выявили значимых побочных эффектов при применении реслизумаба. К наиболее частым нежелательным явлениям (общим с контрольной группой плацебо) следует отнести проявления, связанные с ухудшением течения БА и аллергического ринита, назофарингиты, синуситы и инфекции верхних дыхательных путей, головную боль, бронхиты и инфекции мочевыводящих путей. В клинических исследованиях у 0,3% пациентов с ТБА зарегистрированы реакции, связанные с приемом реслизумаба, расцененные как анафилактические – кожные реакции или реакции со стороны слизистой оболочки, диспноэ, хрипы, желудочно-кишечные симптомы и озноб. Данные нежелательные явления наблюдались во время или сразу по завершении инфузии реслизумаба и были полностью устранены без последствий при помощи соответствующего стандартного лечения. Ни у одного из пациентов не наблюдалось развитие иммунной реакции в виде образования антител на реслизумаб.

Бенрализумаб – моноклональные антитела, блокирующие не сам ИЛ-5, а рецептор, с которым он связывается, снижая тем самым уровень эозинофилов в мокроте и крови. Закончившиеся в 2017 году РКИ III фазы продемонстрировали, что через 28 недель после начала терапии бенрализумаб сокращает потребление глюкокортикоидов на 75% (на 25% в группе плацебо), а частота приступов астмы в годовом исчислении снижается на 55–70%.

Анти-ИЛ-13 и ИЛ-4 антитела

В 2016 году были представлены результаты III фазы РКИ лебрикизумаба для пациентов с повышенным уровнем сывороточного периостина или эозинофилов крови. К сожалению, в предшествующих исследованиях II фазы результат был более обнадеживающий. Исследования продолжаются.

В настоящее время, по мнению разработчиков и исследователей, хорошие перспективы у дупилумаба, который уже зарегистрирован в США как средство для лечения атопического дерматита и сейчас проходит III фазу клинических испытаний для применения при неконтролируемой персистирующей астме у взрослых и подростков 11–16 лет. Сейчас продолжаются испытания дупилумаба для лечения полипозного ринита и эозинофильного эзофагита.

Эксперты ARCPM отмечают, что особенностью эффективного назначения дорогостоящих иммунобиологических препаратов «является необходимость поиска чувствительных и специфичных биомаркеров, позволяющих разработать четкие аргументированные критерии для определения группы пациентов с наиболее высокой прогнозируемостью положительного ответа на терапию. Кроме того, поскольку речь идет о неопределенной длительности лечения, необходимы критерии для оценки эффективности терапии и целесообразности ее продолжения, а решение вопроса о назначении таргетной терапии должно приниматься с участием врачей-экспертов / врачебной комиссии / консилиума и терапия должна проводиться врачом-специалистом (аллергологом, пульмонологом, иммунологом)» [2].

Ниже представленный алгоритм (рис. 3) ведения БА, плохо контролируемой применением высоких доз ИГКС в комбинации с ДДБА и/или другими препаратами ступени 4 (согласно GINA, 2014–2018), включает в себя несколько шагов и рекомендаций. В алгоритм включены омализумаб (анти-IgE), меполизумаб или реслизумаб (анти-ИЛ-5), поскольку именно эти препараты в настоящее время разрешены к применению в качестве лечебных средств для пациентов с ТБА во многих странах.

При неэффективности таргетной терапии рекомендуется вернуться к прежнему объему лечения с возможным добавлением к нему системных ГКС или иных альтернативных методов (ступень 5 согласно GINA-2018 – макролиды, бронхиальная термoplastика, возможные методы лечения без доказательной базы).

В заключение еще раз хочется отметить, что новые иммунобиологические ЛС для лечения тяжелой астмы не являются альтернативой основе базисной терапии – ИГКС и их комбинации с ДДБА, АЛП, теофиллинами или тиотропиумом. Для оценки эффективности/безопасности препаратов таргетной терапии потребуются долговременные наблюдения. Кроме того, следует помнить о том, что для получения оптимального эффекта таргетной терапии и исключения неоправданных затрат требуется строго отбирать пациентов на основании не только клинических, но и биологических критериев [2]. Однако биопрепараты дают надежду пациентам с тяжелой, резистентной к лечению астмой. И эта надежда является движущей силой для целенаправленного поиска новых персонализированных подходов в лечении.

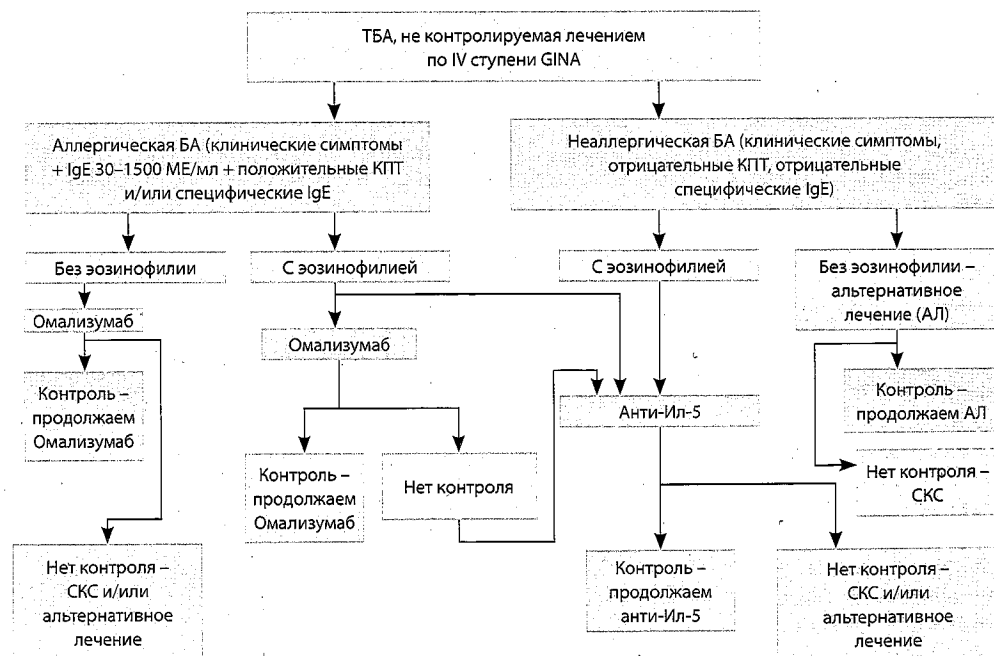


Рис. 3. Алгоритм выбора иммунобиологического препарата для пациентов с ТБА

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2018. www.ginasthma.com.
2. Baranovskaya T.V. (Belarus'), Belevskii A.S. (Rossiya), Voskanyan A.G. (Armeniya), Gadzhiev K.M. (Azerbaidzhan), Davletalieva N.E. (Kirgizstan), Emel'yanov A.V. (Rossiya), Kurbacheva O.M. (Rossiya), Knyazheskaya N.P. (Rossiya), Mukatova I.YU. (Kazakhstan), Nenasheva N.M. (Rossiya). (2018) *Tyazhelaya bronhial'naya astma. Soglasitel'nii doklad ob'edinennoi gruppi ekspertov* [Severe bronchial asthma. The conciliation report of the joint group of experts]. www.arsrm.com.
3. (2017) Federal'nie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bronhial'noi astmi [Federal clinical recommendations on diagnosis and treatment of bronchial asthma]. www.pulmonology.ru
4. Chung K.F. (2016) Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new-targeted therapies. *J Intern Med*, vol. 279, pp.192–204.
5. Stephenson L. (2017) Monoclonal Antibody Therapy for Asthma. *Clin Pulm Med*, vol. 24, pp. 250–257.
6. (2014) International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.*, vol. 43, pp. 343–373.

Поступила/Received: 04.03.2019

Контакты/Contacts: elena-davidovskaya@yandex.ru