

# Реслизумаб в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой эозинофильного фенотипа

Н.М.Ненашева<sup>1</sup>, С.Н.Авдеев<sup>2</sup>, А.В.Емельянов<sup>3</sup>, Н.И.Ильина<sup>4</sup>, С.В.Федосенко<sup>5</sup>

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства России»: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;
- 5 – Общество с ограниченной ответственностью «Тева»: 115054, Москва, ул. Валуевская, 35

## Информация об авторах

**Ненашева Наталья Михайловна** – д. м. н., профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 723-69-27; e-mail: 1444031@gmail.com

**Авдеев Сергей Николаевич** – д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

**Емельянов Александр Викторович** – д. м. н., профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 900-03-32, e-mail: emelav@inbox.ru

**Ильина Наталья Ивановна** – д. м. н., профессор Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (985) 763-68-65; e-mail: instimmun@yandex.ru

**Федосенко Сергей Вячеславович** – д. м. н., старший медицинский советник Общества с ограниченной ответственностью «Тева»; тел.: (913) 810-23-11; e-mail: s-fedosenko@mail.ru

## Резюме

Известно, что у больных тяжелой бронхиальной астмой (БА) часто не достигается контроль над заболеванием. При этом избыточное эозинофильное воспаление дыхательных путей является одной из ключевых причин тяжелого неконтролируемого течения БА. В структуре тяжелой неконтролируемой БА частота эозинофильного фенотипа воспаления достаточно высока. Так, около 55 % пациентов характеризуются уровнем эозинофилов в индуцированной мокроте  $\geq 3$  %. Эозинофильный фенотип БА ассоциируется с большей выраженностью симптомов, аллергией, нередко с поздним развитием заболевания и неполным ответом на лечение ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС). В многочисленных исследованиях подтверждена связь между повышенным уровнем эозинофилов в дыхательных путях и более частыми и тяжелыми обострениями БА, а также сниженной функцией легких, повышенным приемом ГКС и других лекарственных препаратов, более частым использованием услуг здравоохранения. Тяжелая эозинофильная БА характеризуется преимущественно поздним началом заболевания, персистирующей эозинофилией в дыхательных путях и периферической крови. Ей свойственны частые обострения, постоянная или эпизодическая зависимость от применения системных ГКС для достижения лучшего контроля над заболеванием, а также неблагоприятный прогноз при естественном течении. Преимущественно эозинофильный тип воспаления дыхательных путей является характерным проявлением Т2-эндотипа БА, который реализуется за счет доминирования Th2-лимфоцитарного ответа (аллергическая БА) и / или высокой активности врожденных лимфоидных клеток 2-го типа – ILC2-клеток, участвующих в развитии как неаллергической, так и аллергической БА. Как Th2-, так и ILC2-клетки увеличивают уровни интерлейкина-5 (IL-5), который играет важную роль в формировании неконтролируемого эозинофильного воспаления в бронхолегочном регионе у больных, страдающих Т2-эндотипом тяжелой БА, стимулируя созревание предшественников эозинофилов в костном мозге, мобилизацию эозинофилов и предшественников из костного мозга, накопление эозинофилов в крови, эозинофильную инфильтрацию ткани легких и миграцию эозинофилов в очаг воспаления. Новый препарат Реслизумаб (Синкейро) является первым зарегистрированным в России анти-IL-5 иммунологическим биопрепаратом для лечения тяжелой БА с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей. Как гуманизированное моноклональное антитело (IgG4k), высокоафинное к IL-5, Реслизумаб специфически связывается с ним и препятствует взаимодействию IL-5 с его рецептором на поверхности клеток, нарушая процесс, лежащий в основе патофизиологии бронхиального воспаления при БА, включая созревание и выживаемость эозинофилов, воспаление и ремоделирование дыхательных путей. Клинические эффекты Реслизумаба проявляются снижением частоты обострений БА, улучшением функции легких и контроля над заболеванием.

**Ключевые слова:** тяжелая эозинофильная астма, Реслизумаб, интерлейкин-5, моноклональные антитела к интерлейкину-5, таргетная терапия, биологическая терапия.

Для цитирования: Ненашева Н.М., Авдеев С.Н., Емельянов А.В., Ильина Н.И., Федосенко С.В. Реслизумаб в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой эозинофильного фенотипа. *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 515–528. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-515-528

## Reslizumab in the treatment of patients with severe eosinophilic asthma phenotype

Natal'ya M. Nenasheva<sup>1</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>2</sup>, Aleksandr V. Emel'yanov<sup>3</sup>, Natal'ya I. Il'ina<sup>4</sup>, Sergey V. Fedosenko<sup>5</sup>

- 1 – Russian State Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, build. 1, Moscow, 125993, Russia;
- 2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia;

3 – I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russia;

4 – Federal Research Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115478, Russia;

5 – TEVA LLC Company: ul. Valovaya 35, Moscow, 115054, Russia

#### Author information

**Natal'ya M. Nenasheva**, Doctor of Medicine, Professor, Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 723-69-27; e-mail: 1444031@gmail.com

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Chief Pulmonologist of Healthcare Ministry of Russian Federation Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

**Aleksandr V. Emel'yanov**, Doctor of Medicine, Professor, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 900-03-32; e-mail: emelav@inbox.ru

**Natal'ya I. Il'ina**, Doctor of Medicine, Professor, Federal Research Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (985) 763-68-65; e-mail: instimmun@yandex.ru

**Sergey V. Fedosenko**, Doctor of Medicine, TEVA LLC Company; tel.: (913) 810-23-11; e-mail: s-fedosenko@mail.ru

#### Abstract

It is known that patients with severe asthma often fail to achieve disease control. Excessive airways eosinophilic inflammation is one of the key causes of severe uncontrolled asthma in this case. The occurrence of eosinophilic phenotype of inflammation is quite high in severe uncontrolled asthma. Thus, about 55% of patients have eosinophil level in induced sputum  $\geq 3\%$ . Eosinophilic phenotype of asthma is associated with greater severity of symptoms, presence of atopy, late onset of the disease, and lack of response to inhaled glucocorticosteroids. Numerous studies confirmed the relationship between elevated eosinophils in the airways and more frequent and severe asthma exacerbations, as well as reduced lung function, increased administration of steroids and other medications, and more frequent use of healthcare services. Severe eosinophilic asthma is characterized mainly by late onset of the disease, persistent eosinophilia in the airways and peripheral blood. It is associated with frequent exacerbations, chronic or intermittent need to the use of systemic corticosteroids to achieve better control of the disease, and unfavorable prognosis of the natural course. Predominantly eosinophilic type of airway inflammation is a characteristic manifestation of T2 endotype of asthma, that is implemented due to the domination of Th2-lymphocyte response (allergic asthma) and/or due to high activity of type 2 innate lymphoid cells (ILC2) involved in the development of both non-allergic and allergic asthma. Th2 and ILC2 cells increase IL-5 level, which plays an important role in the formation of uncontrolled eosinophilic inflammation in the airways in patients suffering from T2 endotype of severe asthma, by stimulating eosinophil precursor maturation in the bone marrow, mobilization of eosinophils and precursors from the bone marrow, accumulation of eosinophils in the blood, eosinophilic infiltration of lung tissue, and eosinophil migration in the area of inflammation. The novel medication reslizumab (Cinqair) is the first anti-IL-5 immunological biologic drug registered in Russia for the treatment of severe asthma with eosinophilic airway inflammation. As a humanized monoclonal antibody (IgG4k) with high affinity for IL-5, reslizumab specifically binds to IL-5 and inhibits its interaction with IL-5 receptor on the cell surface, thus disrupting the underlying pathophysiology of bronchial inflammation in asthma, including maturation and survival of eosinophils, inflammation and remodeling of the airways. Clinical effects of reslizumab are manifested as decreased asthma exacerbation rate, improved lung function, and disease control.

**Key words:** severe eosinophilic asthma, reslizumab, interleukin 5, monoclonal antibodies to interleukin 5, targeted therapy, biological therapy.

For citation: Nenasheva N.M., Avdeev S.N., Emel'yanov A.V., Il'ina N.I., Fedosenko S.V. Reslizumab in the treatment of patients with severe eosinophilic asthma phenotype. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (4): 515–528 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-515-528

Распространенность тяжелой формы бронхиальной астмы (БА) в популяции больных в мире колеблется в пределах 5–10 % [1]. Это пациенты с установленным диагнозом БА, у которых либо не достигается контроль над заболеванием при использовании стандартных видов терапии, либо он утрачивается при попытке перехода от приема высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), используемых в сочетании с другими группами препаратов, до более низких и / или при отмене поддерживающей терапии системными ГКС (сГКС). При этом тяжесть состояния и плохой ответ на терапию у пациентов обусловлены непосредственно самой БА, а не наличием сопутствующей патологии или проблемами с использованием лекарственных препаратов (несоблюдением рекомендаций по приему препарата, наличием ошибок ингаляционной техники и т. д.) [2]. Наиболее часто контроль над заболеванием не достигается именно среди больных тяжелой БА. Так, по данным Российского многоцентрового исследования НИКА (2012), неконтролируемое течение БА наблюдается у 65 % больных БА тяжелого течения [3]. При этом в качестве одной из ключевых

причин тяжелого неконтролируемого течения БА является избыточное эозинофильное воспаление дыхательных путей.

#### Что мы знаем о тяжелой бронхиальной астме с преобладанием эозинофильного типа воспаления в дыхательных путях?

Известно, что у 16–27 % пациентов в общей популяции больных неконтролируемой БА наблюдается эозинофильное воспаление дыхательных путей<sup>1</sup>. В структуре тяжелой неконтролируемой БА частота эозинофильного фенотипа воспаления возрастает – около 55 % пациентов характеризуются уровнем эозинофилов в индуцированной мокроте  $\geq 3\%$  [4]. При этом эозинофильный фенотип БА ассоциируется с большей выраженностью симптомов, аллергией, нередко с поздним развитием заболевания и отсутствием ответа на лечение иГКС [5, 6]. В многочисленных исследованиях подтверждена связь между повышенным уровнем эозинофилов в дыхательных путях и более частыми и тяжелыми обострениями БА, а также сниженной функцией легких, по-

<sup>1</sup> Casciano J., Krishnan J., Dotiwala Z., Li C., Sun S.X. Cost-Consequence of Elevated Versus Normal EOS among Patients that Followed Medication Use Recommended by Guidelines for Severe Asthma. ISPOR 20<sup>th</sup> Annual International Meeting, 2015.

вышенным приемом ГКС и других лекарственных препаратов, более частым использованием ресурсов здравоохранения [7–10].

К настоящему времени сформулированы основные отличительные черты фенотипа тяжелой эозинофильной БА (ТЭБА). Пациенты, относящиеся к данной группе, характеризуются преимущественно поздним началом заболевания и преобладающим эозинофильным характером воспаления. Эозинофилия у больных ТЭБА носит персистирующий характер (выявляется по результатам  $\geq 2$  исследований) и определяется как локально в дыхательных путях ( $\geq 2$ –3% [11, 12] эозинофилов в индуцированной мокроте), так и системно в периферической крови ( $\geq 300$  клеток / мкл). Дополнительными маркерами, свидетельствующими в пользу эозинофильного типа воспаления дыхательных путей, является значение фракции оксида азота выдыхаемого воздуха  $> 50$  ppb, а также повышенное содержание периостина и дипептидилпептидазы-4 в сыворотке крови [13–15].

ТЭБА свойственны частые обострения ( $\geq 2$  эпизода за 12 мес.), постоянная или эпизодическая зависимость от применения сГКС для достижения лучшего контроля над БА, а также неблагоприятный прогноз

естественного течения. Типичным является развитие персистирующего ограничения воздушного потока, воспаление дистальных отделов бронхов, формирование воздушных ловушек и обтурация мелких дыхательных путей слизистыми пробками. Больные ТЭБА также часто страдают патологией верхних дыхательных путей (риносинуситы с назальными полипами, снижение восприятия запахов и вкуса) [13, 16].

Ранняя идентификация пациентов с ТЭБА является крайне значимой для достижения оптимального контроля над заболеванием, профилактики обострений БА, а также с целью предотвращения прогрессирования болезни и развития фиксированной обструкции.

Как регулируется уровень эозинофилов в бронхах больных тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой и почему блокада IL-5 представляется перспективной в лечении данного заболевания?

Преимущественно эозинофильный тип воспаления дыхательных путей является характерным проявлением Т2-эндотипа БА, который реализуется за счет доминирования Th2-лимфоцитарного ответа (аллергическая БА) и / или высокой активности врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2-клеток), участвующих в развитии как неаллергической, так

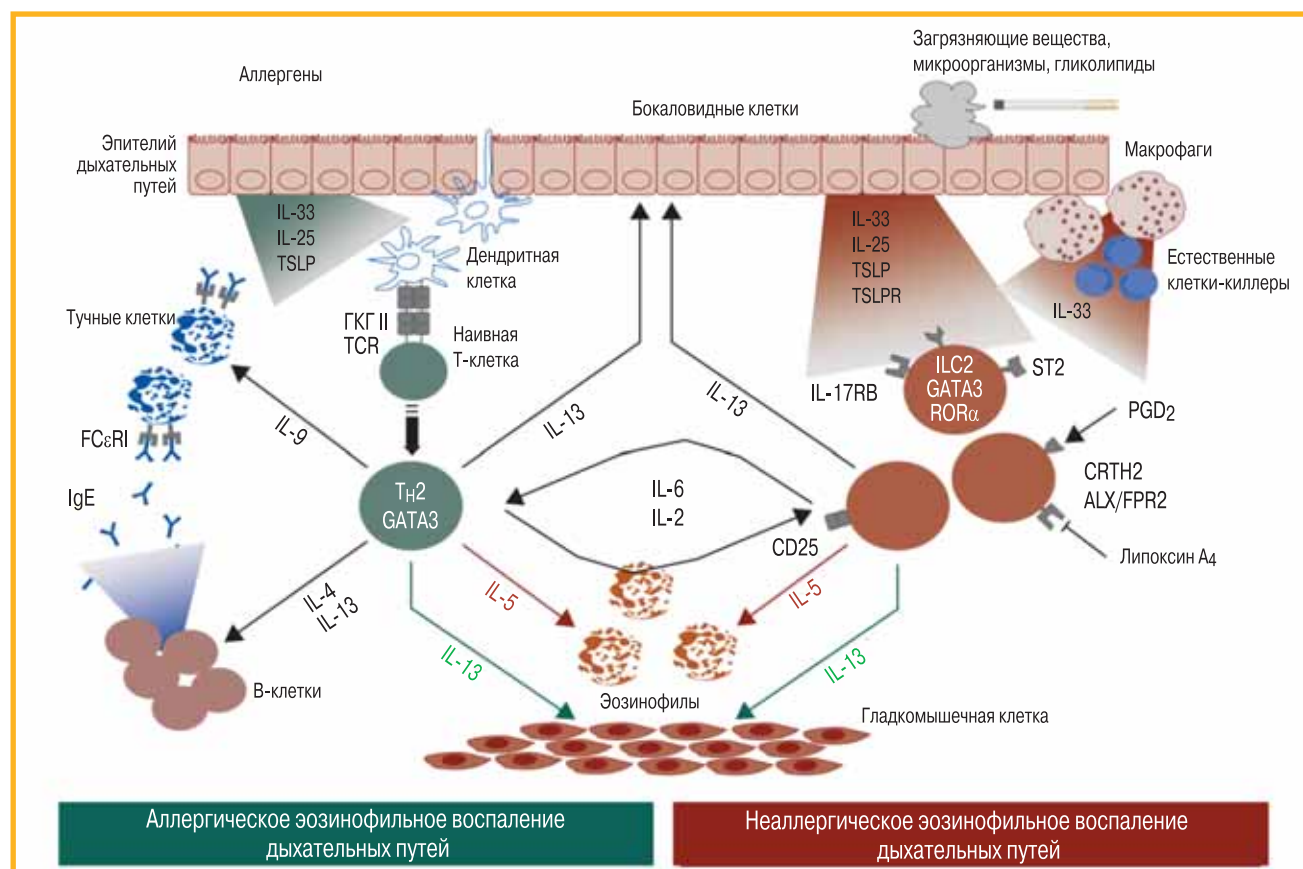


Рис. 1. Роль медиаторов в развитии эозинофильного воспаления при Т2-эндотипе БА [16]

Примечание: ALX/FPR2 – рецептор липоксина А4; CRTH2 – молекула, гомологичная хемоаттрактантному рецептору, экспрессированная на ТН2-клетках; FCεRI – высокоафинный рецептор IgE; GATA3 – GATA-связывающий белок-3; IL – интерлейкин; IL-17RB – IL-17 рецептор В; ГКГ – главный комплекс гистосовместимости; NK – естественные киллеры; PGD<sub>2</sub> – простагландин D<sub>2</sub>; RORα – орфанный рецептор, связанный с рецептором ретиноевой кислоты; TCR – Т-клеточный рецептор; TSLP – тимусный стромальный лимфопоэтин; TSLPR – рецептор тимусного стромального лимфопоэтина TSLP.

Figure 1. A role of mediators in eosinophilic inflammation in T2-endotype of asthma [16]

Notes. ALX/FPR2, lipoxin A4 receptor; CRTH2, chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on T helper type 2 cells; FCεRI, high-affinitive IgE receptor; GATA3, GATA-binding protein-3; IL, interleukin; IL-17RB, IL-17 receptor B; MHC, the major histocompatibility complex; NK, natural killers; PGD<sub>2</sub>, prostaglandin D<sub>2</sub>; ROR, retinoic acid receptor-related orphan receptor; TCR, T-cell receptor; TSLP, thymic stromal lymphopoietin; TSLPR, thymic stromal lymphopoietin receptor.

и аллергической БА (рис. 1). При этом большая часть больных относится к Th2-фенотипу БА [17].

Клетки Th2 (CD4<sup>+</sup>) являются основным источником секреции цитокинов Th2-профиля (IL-4, IL-5, IL-13). Эти цитокины участвуют в запуске иммуноглобулин (Ig)-E-опосредованных реакций гиперчувствительности в бронхах (IL-4, IL-13), увеличивают концентрацию активированных эозинофилов в дыхательных путях (IL-5, опосредованно – IL-13 и IL-4), инициируя и поддерживая воспалительный процесс в слизистой оболочке и ремоделирование бронхиальной стенки (рис. 1) [17–19].

В то же время врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2-клетки) также признаются потенциально важным источником таких цитокинов, как IL-5 и IL-13, обуславливающих формирование эозинофильного воспаления в ответ на неспецифические триггеры (поллютанты, вирусы и др.). Каскад воспалительных событий, вызванный Th2-цитокинами (IL-4, IL-5, IL-13), приводит в конечном итоге к ключевым клиническим проявлениям БА: бронхиальной гиперреактивности, обструкции бронхов и гиперсекреции слизи [17, 20, 21].

Интерлейкин-5 (IL-5) является ключевым регулятором активности эозинофилов в патофизиологии БА [21–23]. Созревание эозинофилов из миелоидных предшественников в костном мозге опосредовано IL-5, IL-3 и гранулоцитарно-моноцитарным колониестимулирующим фактором [24]. Рекрутинг и миграция созревших эозинофилов в дыхательные пути и ткани осуществляется при участии цитокина IL-5. Помимо участия в выработке эозинофилов, IL-5 также влияет на регуляцию и выживаемость эозинофилов в воспалительном процессе [25]. Следует отметить, что повышенные концентрации IL-5 наблюдались в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и биопсии бронхов у пациентов с БА [26].

Таким образом, как Th2, так и ILC2-клетки увеличивают уровень IL-5, который играет важную роль в формировании неконтролируемого эозинофильного воспаления в бронхолегочном регионе у больных, страдающих T2-эндотипом тяжелой БА, стимулируя созревание предшественников эозинофилов в костном мозге, мобилизацию эозинофилов и предшественников из костного мозга, накопление эозинофилов в крови, инфильтрацию эозинофилов в легких и их миграцию в очаг воспаления [21]. В связи с этим назначение анти-IL-5 препаратов, целенаправленно устраняющих избыточную активность данного интерлейкина, является крайне перспективным с точки зрения ожидаемых эффектов в лечении тяжелой БА.

### Что такое Реслизумаб?

28.04.17 в России зарегистрирован Реслизумаб (Синкейро) – первый анти-IL-5 препарат для лечения тяжелой БА с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей. Реслизумаб является гуманизиро-

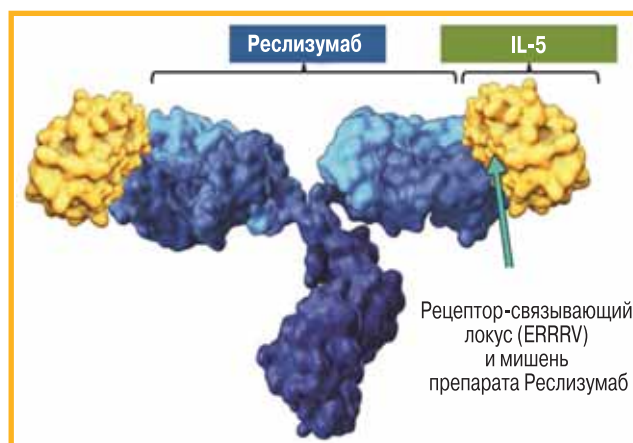


Рис. 2. Реслизумаб связывается с IL-5 с высокой аффинностью, ингибируя активацию рецептора IL-5 [28–31]

Figure 2. Reslizumab binds with interleukin-5 (IL-5) with high affinity and inhibits IL-5 receptor activation [28–31]

ванным моноклональным антителом (IgG4k), высокоаффинным к IL-5 [27]. Реслизумаб специфически связывается с IL-5 (рис. 2) и препятствует взаимодействию IL-5 с его рецептором на поверхности клеток, нарушая процесс, лежащий в основе патофизиологии бронхиального воспаления при БА, включая созревание и выживаемость эозинофилов, воспаление и ремоделирование дыхательных путей [14, 28–31].

Реслизумаб рекомендован в качестве поддерживающей терапии для предотвращения обострений, облегчения симптомов и улучшения функции легких у взрослых пациентов, страдающих БА, в возрасте не моложе 18 лет, с повышенным числом эозинофилов в периферической крови и отсутствием адекватного контроля (сохранение персистирующих астматических симптомов и / или частых обострений БА), несмотря на стандартное лечение, соответствующее IV–V ступени по классификации *Global Initiative for Asthma* (GINA, 2017) (использование средних / высоких доз иГКС в комбинации с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (ДДБА) и / или другими препаратами базисной терапии)<sup>2</sup> [2].

Реслизумаб выпускается в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий, 10 мг / мл во флаконах по 10 мл. Рекомендуемая доза составляет 3,0 мг / кг, применяется 1 раз каждые 4 нед. в качестве дополнения к стандартной терапии БА, которая должна включать минимум среднюю дозу иГКС ( $\geq 440$  мкг ингаляционного флутиказона пропионата или 1 эквивалентная суточная доза других иГКС). Необходимое количество препарата (из расчета  $0,3 \times$  масса тела пациента, кг) разводится в 50 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия и вводится внутривенно капельно в течение 20–50 мин<sup>2</sup>.

### Какие результаты продемонстрировал Реслизумаб в лечении больных плохо контролируемой эозинофильной бронхиальной астмой?

По результатам доклинических исследований продемонстрировано, что Реслизумаб связывается с IL-5

<sup>2</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Синкейро (Реслизумаб).

с высокой аффинностью ( $K_d = 81$  пМ) *in vitro* и способен подавлять не только пролиферацию эозинофильных клеточных линий в очень низких концентрациях (половина максимальной ингибирующей концентрации ( $IC_{50}$ ) = 45 пМ), но и приток эозинофилов в легкие [32].

Согласно данным по фармакодинамике, полученным в клинических исследованиях, также продемонстрировано, что терапевтическая концентрация препарата Реслизумаб блокирует активацию эозинофильных рецепторов IL-5, что приводит к значительному снижению числа эозинофилов в мокроте и крови [14, 33].

Данные, обосновывающие эффективность и безопасность Реслизумаба у больных плохо контролируемой БА с повышенным числом эозинофилов ( $\geq 400$  клеток / мкл), а также у пациентов с умеренной или тяжелой БА, неконтролируемой несмотря на лечение умеренными или высокими дозами

**Таблица 1**  
**Программа клинических исследований BREATH<sup>3,4</sup> [14, 34]**

**Table 1**  
**The BREATH clinical trial programme<sup>3,4</sup> [14, 34]**

Особенности БА	Характеристика исследования	Первичная цель
БА (исходное число эозинофилов в крови не указано)	16-недельная оценка ОФВ <sub>1</sub> NCT01508936 / 3084 Реслизумаб 3,0 мг / кг ( $n = 398$ ) Плацебо ( $n = 98$ ) 18–65 лет	Улучшение функции легких
Эозинофильная БА (число эозинофилов в крови $\geq 400$ клеток / мкл)	52-недельная оценка обострений и ОФВ <sub>1</sub> NCT01287039 / 3082 Реслизумаб 3,0 мг / кг ( $n = 245$ ) Плацебо ( $n = 244$ ) 12–75 лет 52-недельная оценка обострений NCT01285323 / 3083 Реслизумаб 3,0 мг / кг ( $n = 232$ ) Плацебо ( $n = 232$ ) 12–75 лет	Снижение частоты обострений
	16-недельная оценка ОФВ <sub>1</sub> NCT01270464 / 3081 Реслизумаб 3,0 мг / кг ( $n = 106$ ) Реслизумаб 0,3 мг / кг ( $n = 104$ ) Плацебо ( $n = 105$ ) 12–75 лет	Улучшение функции легких
	Открытое исследование-продолжение для оценки безопасности NCT01290887 / 3085 Реслизумаб 3,0 мг / кг ( $n = 1051$ ) 12–75 лет	Долгосрочная безопасность

Примечание: БА – бронхиальная астма; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

иГКС, получены в исследованиях III фазы BREATH, состоящей из 4 плацебо-контролируемых исследований и открытого исследования-продолжения<sup>3,4</sup> (табл. 1) [14, 34].

При наборе участников во всех клинических исследованиях препарата Реслизумаб использовались похожие критерии включения и исключения. В исследованиях 3081, 3082 и 3083 возраст пациентов составил 12–75 лет, в исследовании 3084 – 18–65 лет (см. табл. 1). У всех пациентов, включенных в клинические исследования, диагностирована БА с показателем по опроснику по контролю симптомов астмы (*Asthma Control Questionnaire – ACQ-5*)  $\geq 1,5$  баллов, что позволило установить исходный уровень плохо контролируемой БА среди участников исследования. Также все пациенты получали схожее стандартное лечение, включающее прием иГКС в дозе по флутиказона пропионату  $\geq 440$  мкг / сутки (или его эквивалента)<sup>3,4</sup> [14, 34].

В ключевых исследованиях NCT01287039 / 3082 и NCT01285323 / 3083 (52-недельные исследования III фазы) выполнялась оценка эффективности и безопасности внутривенного введения препарата Реслизумаб пациентам с неконтролируемой БА и повышенным числом эозинофилов в крови ( $\geq 400$  клеток / мкл) по таким параметрам, как частота обострений БА (при которых требовался прием сГКС  $\geq 3$  дней) и обострений БА (при которых требовались госпитализация и / или оказание неотложной медицинской помощи); время до 1-го клинического обострения; изменение по сравнению с исходными значениями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>); результаты оценки по шкале ACQ-7 и опроснику качества жизни при БА (*Asthma Quality of Life Questionnaire – AQLQ*); изменение числа эозинофилов в крови и потребности в препаратах скорой помощи.

**Влияние препарата Реслизумаб на уровень эозинофилов в клинических исследованиях.** По результатам 4 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показано, что при приеме препарата Реслизумаб существенно снизился уровень эозинофилов в крови (табл. 2) по сравнению с плацебо.

По объединенным данным анализа, проведенного на выборках пациентов со средним уровнем исходной эозинофилии крови  $> 600$  клеток / мкл из двух 52-недельных исследований с идентичным дизайном (3082 и 3083) снижение числа эозинофилов крови составило 92 % при приеме Реслизумаба ( $n = 212$ ) – с 696 клеток / мкл исходно до 55 клеток / мкл – на 52-й неделе лечения по сравнению с плацебо (21 %;  $n = 212$ ; с 624 до 496 клеток / мкл)<sup>5</sup>. Интересно, что очевидное снижение уровня эозинофилов в крови у больных ТЭБА наблюдалось уже через 2–3 дня

<sup>3</sup> Murphy K., Jacobs J., Bjermer L. et al. Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with inadequately controlled, moderate-to-severe asthma and elevated blood eosinophil counts: an open-label extension study. Presented at the American Thoracic Society (ATS) International Conference; 15 – 20 May 2015; Денвер, США. Poster 1025.

<sup>4</sup> Corren J., Weinstein S., Janka L. et al. A randomized Phase 3 study of reslizumab efficacy in relation to blood eosinophil levels in patients with moderate to severe asthma. Presented at the European Respiratory Society (ERS) International Congress; 6 – 10 September 2014; Мюнхен, Германия. Oral 4673.

<sup>5</sup> Presented at the European Respiratory Society (ERS) International Congress; 6 – 10 September 2014; Мюнхен, Германия. Poster P4375.

Таблица 2  
Влияние Реслизумаба на число эозинофилов в крови; клеток / мкл  
Table 2  
Effect of reslizumab on blood eosinophil count, × 10<sup>9</sup>/l

Исследования	Снижение уровня эозинофилов* крови от исходного уровня; p < 0,0001			
	3081	3082	3083	3084
Плацебо, 16-я неделя	-35	-118	-76	+25
Плацебо, 52-я неделя	N / A	-127	-76	N / A
Реслизумаб, 16-я неделя	-529 (-542; -447)	-584 (-514; -418)	-555 (-519; -439)	-234 (-283; -236)
Реслизумаб, 52-я неделя	N / A	-582 (-491; -419)	-565 (-525; -453)	N / A

Примечание: \* – данные представлены в виде среднего значения (Me) с указанием доверительного интервала; N / A – неприменимо.  
Note. \*, data are given as cells / μL (Me; confidence interval).

после введения 1-й дозы Реслизумаба 3,0 мг / кг – в подгруппе пациентов (n = 30), получающих Реслизумаб, с исходным уровнем эозинофилов крови 750 до 220 клеток / мкл, в то время как в подгруппе больных, получавших только стандартную терапию (n = 30), с исходным уровнем эозинофилии крови 610 клеток / мкл снижение эозинофилов в указанные сроки не зафиксировано<sup>6</sup>.

Данными по снижению уровня эозинофилов на фоне приема препарата Реслизумаб, полученными в исследовании открытой фазы 3085, подтверждены результаты исследований III фазы. В начале открытой фазы исследования уровень эозинофилов крови у пациентов, ранее не получавших Реслизумаб, был значимо выше (520 кл / мкл) по сравнению с лицами, завершившими участие в заслепленном исследовании на препарате Реслизумаб (80 клеток / мкл). У больных, которым Реслизумаб был назначен впервые, наблюдалось значительное снижение количества эозинофилов в крови после 4 нед. лечения, однако достигнуты значения, свойственные больным, продолжившим лечение данным анти-IL-5. При

этом возрастание уровня эозинофилов в крови зафиксировано через 4 мес. после окончания применения препарата Реслизумаб (рис. 3)<sup>3</sup>.

В США и Канаде на базе 25 центров проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для изучения влияния препарата Реслизумаб на эозинофильное воспаление дыхательных путей у больных БА, плохо контролируемой посредством высокой дозы иГКС. При 12-недельном лечении препаратом Реслизумаб у пациентов с БА на фоне эозинофильного воспаления дыхательных путей показано большее медианное снижение эозинофилии в индуцированной мокроте от исходного уровня (-95,4 %) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (-38,7 %; p = 0,0068) [33].

**Влияние препарата Реслизумаб на развитие обострений у больных БА.** По объединенным данным исследований NCT01287039 / 3082 и NCT01285323 / 3083 (52-недельные исследования III фазы) продемонстрировано, что в сравнении с плацебо при приеме препарата Реслизумаб ежегодная частота обострений значимо снижается на 54 % (рис. 4А), а тяжелых обострений, при которых требуется применение сГКС, – на 57 % (см. рис. 4В). Отмечено также увеличение периода до 1-го обострения в обоих исследованиях (рис. 5А, В). Максимальное снижение частоты ежегодных обострений (59 %) выявлено в исследовании NCT01285323 / 3083 [14].

На 52-й неделе в исследованиях 3082 и 3083 в группах приема препарата Реслизумаб у 61,3 и 73,2 % пациентов обострений не наблюдалось (по сравнению с 44,2 и 51,9 % пациентов в группах плацебо). Снижение относительного риска клинических обострений БА наблюдалось во всех группах лечения (см. рис. 5С).

**Влияние препарата Реслизумаб на функцию легких у больных БА.** В исследованиях NCT01287039 / 3082 и NCT01285323 / 3083 продемонстрировано значимое повышение показателя ОФV<sub>1</sub>, наблюдавшееся уже на 4-й неделе (ранняя эффективность) и сохранявшееся вплоть до 16-й недели в экспериментальной группе по сравнению с плацебо (на 16-й неделе в исследовании 3082 отмечен прирост ОФV<sub>1</sub> – 248 и 110 мл соответственно; p < 0,0001; в исследовании 3083 прирост ОФV<sub>1</sub> составил 187 и 94 мл соответственно; p < 0,004). В исследовании 3082 влияние

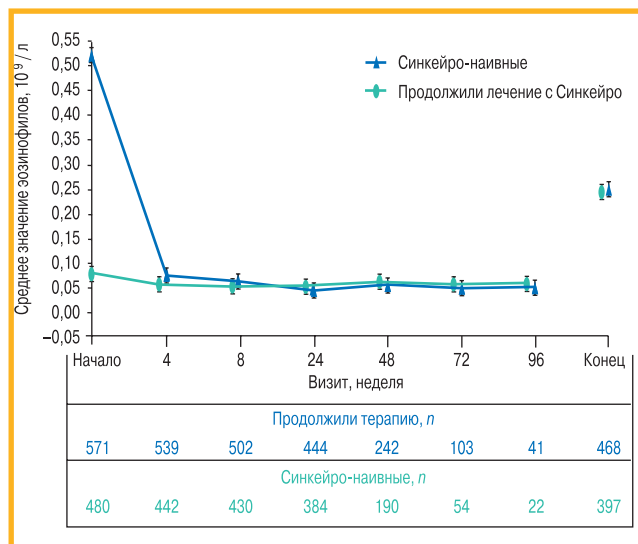


Рис. 3. Изменение уровней эозинофилов в крови на протяжении 96 нед. у больных, ранее не получавших биопрепарат, по сравнению с пациентами, продолжившими терапию препаратом Реслизумаб<sup>3</sup>

Figure 3. Change in blood eosinophil count during 96 weeks in patients who have not been treated with reslizumab before the study compared to patients who continued treatment with this drug<sup>3</sup>

<sup>6</sup> Cinqair prescribing information. Horsham, PA: Teva pharmaceuticals, LLC.

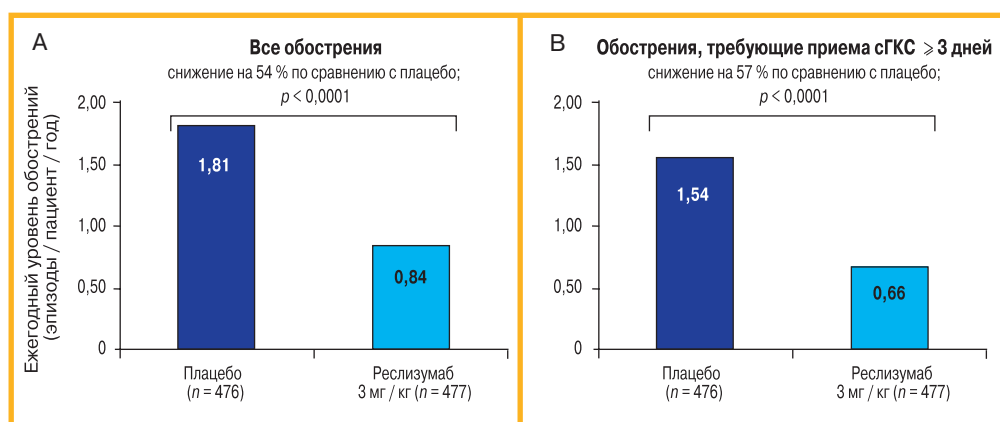


Рис. 4. Значимое снижение частоты клинических обострений при приеме препарата Реслизумаб [14]  
Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды.  
Figure 4. Reslizumab significantly reduced the rate of clinical exacerbations [14]

лечения на показатели  $ОФВ_1$  сохранялось вплоть до завершения исследования (долгосрочный поддерживаемый эффект) – до 52-й недели (прирост  $ОФВ_1$  на 52-й неделе в группе принимавших Реслизумаб составил 235 мл, в группе плацебо – 109 мл;  $p < 0,0001$ ).

Таким образом, Реслизумаб обеспечивал раннее (на 4-й неделе) и долгосрочное улучшение  $ОФВ_1$  вплоть до 52-й недели терапии (рис. 6А), при этом согласно объединенным данным, также продемонстрировано значимое улучшение функции легких (+120 мл  $ОФВ_1$  от такового в группе плацебо;  $p < 0,0001$ ) на 16-й неделе [14].

Следует отметить, что максимальное различие между показателями  $ОФВ_1$  в группе препарата

Реслизумаб 3,0 мг / кг и плацебо на 16-й неделе терапии зарегистрировано в 16-недельном исследовании NCT01270464 / 3081 при уровне эозинофилов крови  $\geq 400$  клеток / мкл и составило 160 мл ( $p = 0,0018$ ). Минимальное различие по  $ОФВ_1$  между группами получавших Реслизумаб и плацебо получено в 16-недельном исследовании NCT01508936 / 3084 и составило 76 мл. В данном исследовании  $> 80\%$  обследуемых характеризовались уровнем эозинофилов в периферической крови  $< 400$  клеток / мкл. Данные результаты еще раз актуализируют необходимость рационального назначения препарата таргетно, по значению эозинофилии крови  $\geq 400$  клеток / мкл<sup>3,4</sup> [14, 34].

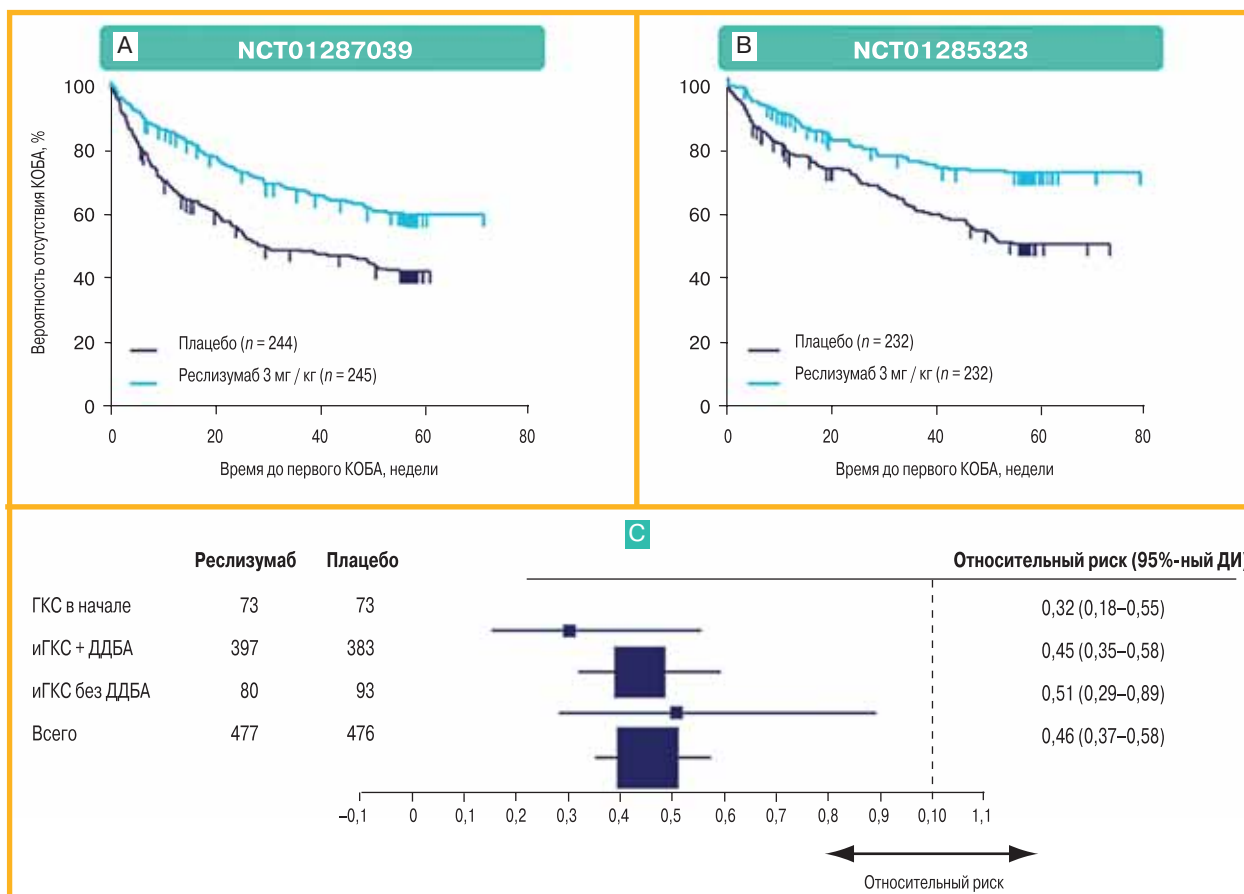


Рис. 5. А, В – значимое увеличение периода до 1-го клинического обострения бронхиальной астмы (КОБА), С – снижение относительного риска обострений бронхиальной астмы во всех группах лечения при приеме препарата Реслизумаб [14]

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие  $\beta$ -агонисты; ДИ – доверительный интервал.

Figure 5. Reslizumab significantly prolonged time to first clinical exacerbation of asthma (5, A, B) and decreased relative risk of exacerbation in all treatment groups (5, C) [14]

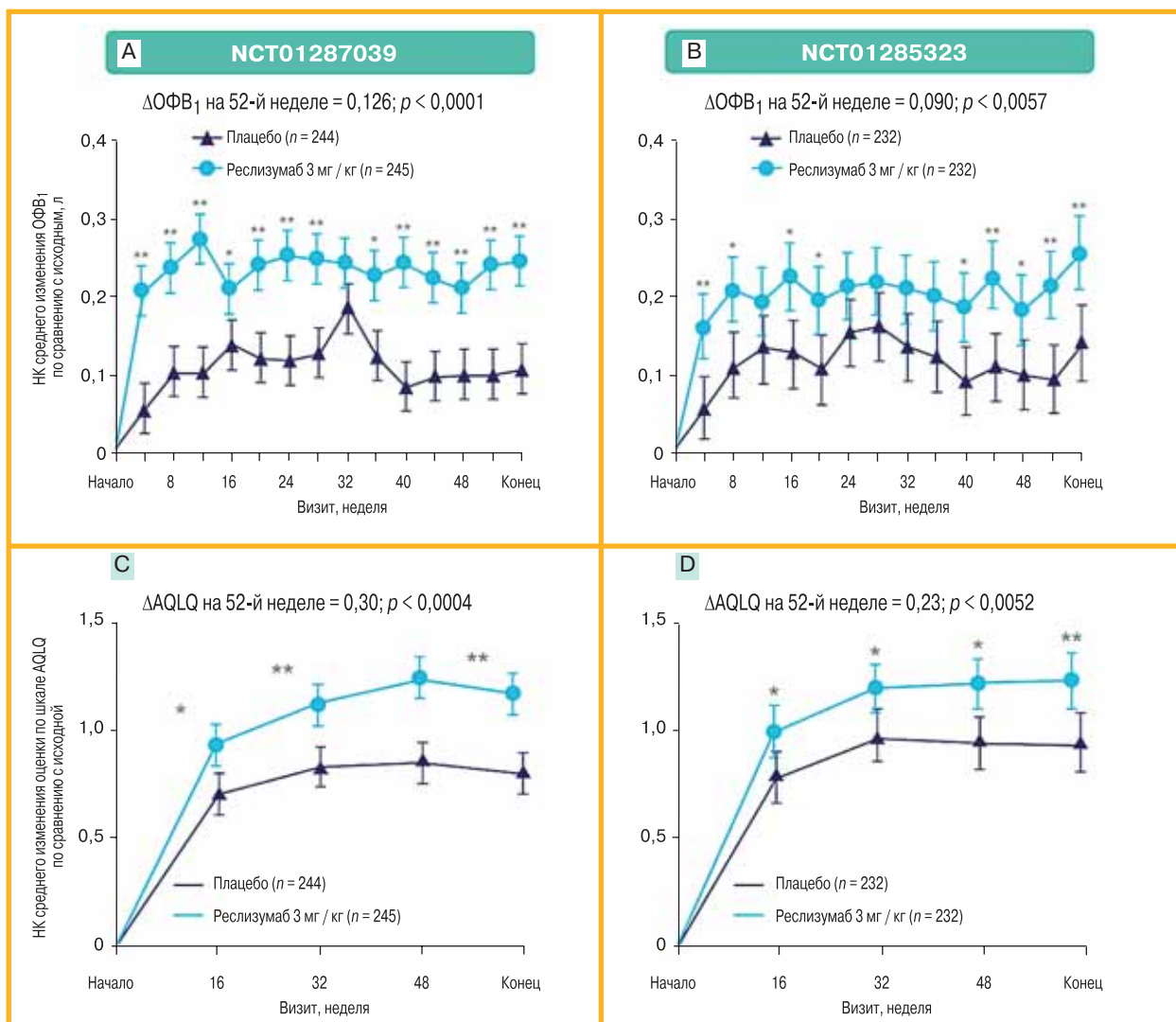


Рис. 6. Значимое улучшение: А, В – функции легких, С, D – качества жизни во время лечения препаратом Реслизумаб [14]  
 Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; AQQLQ – Опросник оценки качества жизни при бронхиальной астме;  $\text{ОФВ}_1$  – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; НК – наименьшие квадраты.

Figure 6. Reslizumab significantly improved lung function (A, B) and quality of life (C, D) during the treatment [14]  
 Note. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Пациенты из групп получавших как плацебо ( $n = 480$ ), так и Реслизумаб ( $n = 571$ ), принявшие участие в исследованиях 3081, 3082 и 3083, могли также принять участие в открытом исследовании-продолжении NCT01290887. В рамках данного исследования все участники получали Реслизумаб до 2 лет. В рамках данного исследования-продолжения у пациентов наблюдалось длительное улучшение  $\text{ОФВ}_1$  (рис. 7) и контроля над симптомами БА (рис. 8) на протяжении всего периода терапии<sup>3, 4</sup>.

Интересные данные получены при проведении ретроспективного (*post hoc*) анализа влияния терапии препаратом Реслизумаб на частоту обострений в подгруппе больных с поздним началом ТЭБА. В указанный анализ включались данные результатов двух 52-недельных исследований при участии пациентов, у которых ТЭБА развилась в возрасте  $\geq 40$  лет, с персистирующей эозинофилией крови  $\geq 400$  кле-

ток / мкл. В сравнении с группой плацебо ( $n = 130$ ) у лиц с поздним началом БА, получавших Реслизумаб ( $n = 143$ ), наблюдалось 75%-ное снижение частоты обострений (относительный риск – 0,25; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,16–0,40)<sup>7</sup>.

**Влияние Реслизумаба на симптомы заболевания и качество жизни больных БА.** По сравнению со стандартной терапией при добавлении препарата Реслизумаб обеспечивается значимое долгосрочное сокращение симптомов БА, что измеряется значением индекса полезности для симптомов БА (*Asthma Symptom Utility Index* – ASUI). В исследованиях 3081, 3082 и 3083 общее изменение итогового значения ASUI через 16 нед. было положительным (увеличение) у пациентов в группе получавших Реслизумаб 3,0 мг / кг по сравнению с плацебо. Симптомы БА реже наблюдались в экспериментальной группе по сравнению с группой плацебо уже на 4-й неделе,

<sup>7</sup> Data on file (Clinical study report: a 12-month, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the reduction of clinical asthma exacerbations in patients [12–75 years of age] with eosinophilic asthma. Study C38072/3082). Summary 15.47. Horsham, PA: Teva Respiratory, LLC. January 2015.



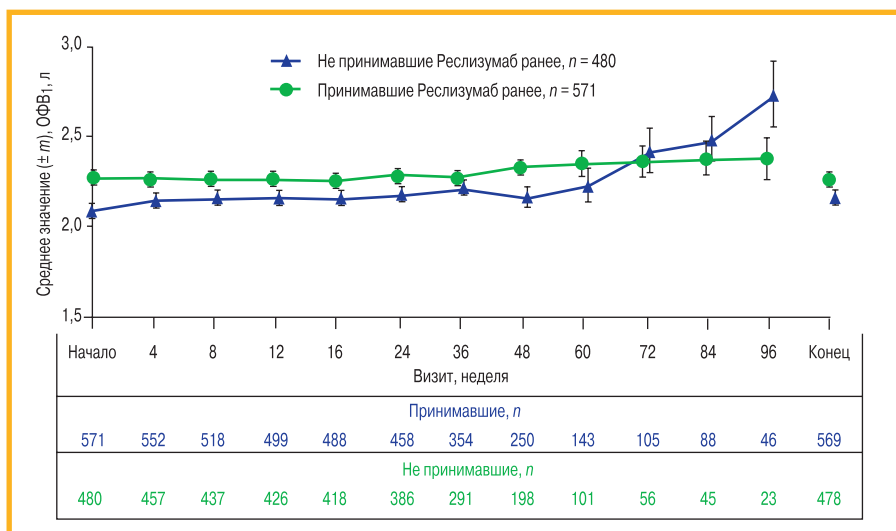


Рис. 7. Долгосрочное улучшение показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду при приеме препарата Реслизумаб на протяжении  $\geq 2$  лет лечения<sup>3</sup>

Figure 7. Reslizumab provided long-term improvement in FEV<sub>1</sub> during at least 2-year treatment<sup>3</sup>

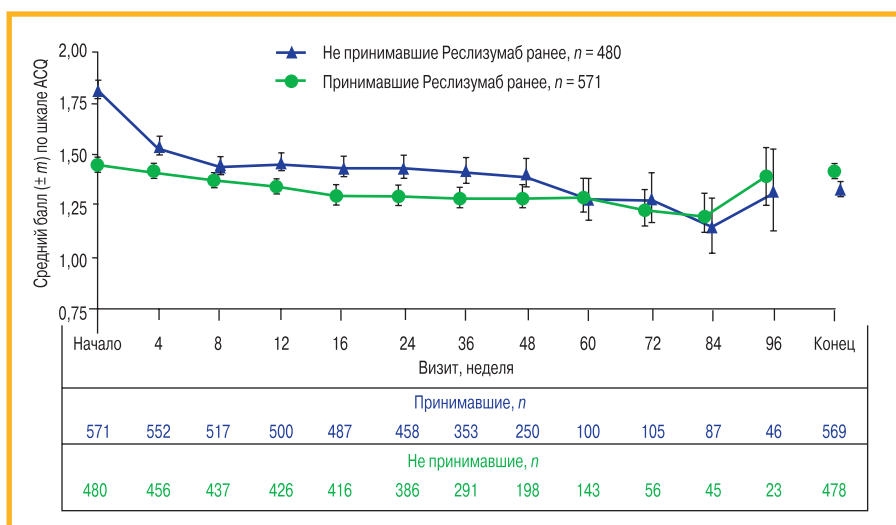


Рис. 8. Улучшение контроля над симптомами бронхиальной астмы сохраняется на протяжении всего периода лечения<sup>3</sup>

Figure 8. Improvement in symptom control maintains during all treatment period<sup>3</sup>

с сохранением эффекта лечения вплоть до 52-й недели (табл. 3).

Снижение числа обострений и улучшение функции легких, наблюдавшееся при приеме препарата Реслизумаб, сопровождалось значимым улучшением качества жизни пациентов согласно оценке по AQLQ. По сравнению с плацебо улучшение оценки по AQLQ наблюдалось с момента 1-й оценки после начала лечения (16-я неделя), улучшение было дол-

госрочным и сохранялось вплоть до конца исследования – до 52-й недели (см. рис. 6С, D) [14].

Согласно оценке по шкале ACQ-7, в 2 опорных исследованиях при приеме препарата Реслизумаб также отмечено краткосрочное и долгосрочное облегчение симптомов по сравнению со стандартной терапией (рис. 9). В обоих исследованиях доля пациентов, достигших снижения по шкале ACQ-7 на  $\geq 0,5$  балла, была выше в группах приема препарата

Таблица 3  
Влияние препарата Реслизумаб на симптомы бронхиальной астмы – значение ASUI

Table 3  
Effects of reslizumab on asthma symptoms (a role of ASUI)

Изменение значения ASUI	Показатель	Исследование 3081 (популяция полного анализа)		Исследование 3082 (рандомизированная популяция)		Исследование 3083 (рандомизированная популяция)	
		плацебо (n = 105)	Реслизумаб 3,0 мг / кг (n = 103)	плацебо (n = 244)	Реслизумаб 3,0 мг / кг (n = 245)	плацебо (n = 232)	Реслизумаб 3,0 мг / кг (n = 232)
Через 16 нед.	ASUI	0,082	0,129	0,109	0,167	0,080	0,115
	95%-ный ДИ	N / A	(0,009; 0,085)	(0,034; 0,083)		(0,011; 0,059)	
	p	N / A	0,0157	< 0,0001		0,0037	
Через 52 нед.	ASUI	N / A	N / A	0,127	0,188	0,113	0,149
	95%-ный ДИ	N / A	N / A	(0,038; 0,084)		(0,014; 0,057)	
	p	N / A	N / A	< 0,0001		0,0011	

Примечание: ASUI (Asthma Symptom Utility Index) – индекс полезности для симптомов БА; ДИ – доверительный интервал; N / A – неприменимо.

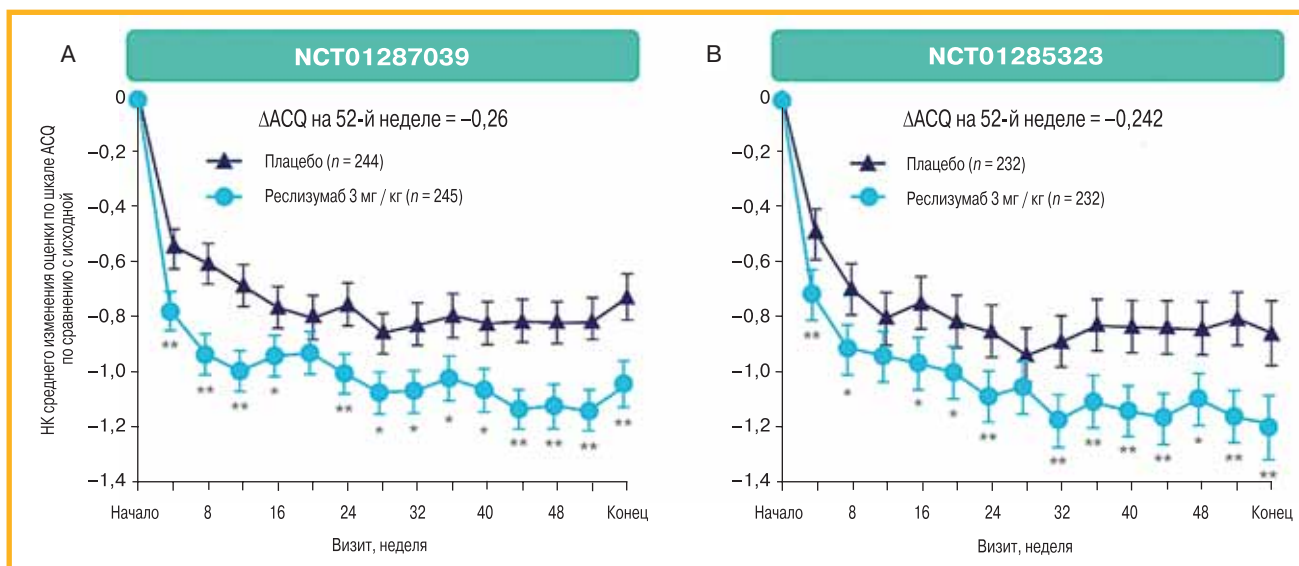


Рис. 9. Сокращение краткосрочного и долгосрочного бремени симптомов бронхиальной астмы при приеме препарата Реслизумаб [14]  
 Примечание: ACQ – Опросник по контролю над бронхиальной астмой; \* –  $p \leq 0,05$ ; \*\* –  $p \leq 0,005$ .  
 Figure 9. Reslizumab reduced short-term and long-term burden of asthma symptoms [14]  
 Note. ACQ, Asthma Control Questionnaire; \* ,  $p \leq 0.05$ ; \*\* ,  $p \leq 0.005$ .

Реслизумаб по сравнению с плацебо (76 % vs 63 %;  $p = 0,0002$  и 77 % vs 61 %;  $p = 0,0002$ ) [14].

Как можно охарактеризовать профиль безопасности препарата Реслизумаб?

В исследованиях III фазы (3082, 3083) продемонстрировано, что общий профиль безопасности и переносимости препарата Реслизумаб сопоставим с группами приема плацебо (табл. 4) [14].

При долгосрочном наблюдении за безопасностью расширены доступные данные на период до 2 лет. Продемонстрировано, что препарат Реслизумаб переносится хорошо, а распределение нежелательных явлений по системно-органным классам соответствовало ожидаемому для пациентов с БА средней или тяжелой степени преимущественно в возрасте  $\geq 18$  лет<sup>3</sup>.

В клинических исследованиях у 3 (0,3 %) из 1 028 пациентов, страдающих БА, зарегистрирована анафилактическая реакция в связи с приемом препарата Реслизумаб – кожные реакции или реакции со стороны слизистой оболочки, диспноэ, хрипы, же-

лудочно-кишечные симптомы и озноб. Данное нежелательное явление наблюдалось во время или сразу по завершении 2-й и 11-й инфузий Реслизумаба и было полностью устранено без последствий при помощи соответствующего стандартного лечения. Во всех 3 случаях прием препарата Реслизумаб был прекращен. Ни у одного из пациентов не наблюдалось развития иммунной реакции в виде образования антител на Реслизумаб<sup>2</sup> [14], что может свидетельствовать о вероятности анафилактоидного типа реакции у больных.

### В какой группе больных ожидаются лучшие результаты лечения препаратом Реслизумаб?

Для получения оптимального результата лечения при использовании иммунобиологических препаратов таргетной терапии необходима разработка четких аргументированных критериев для отбора группы больных с наиболее высокой прогнозируемостью положительного ответа. Для этого требуется не толь-

Таблица 4  
 Нежелательные явления, возникшие у  $\geq 10$  % пациентов (в любой из групп) [14]  
 Table 4  
 Adverse events occurring in  $\geq 10\%$  of patients in any group [14]

Нежелательные явления любой степени, n (%)	NCT01287039		NCT01285323	
	Плацебо (n = 243)	Реслизумаб® (n = 245)	Плацебо (n = 232)	Реслизумаб® (n = 232)
Всего	206 (85)	197 (80)	201 (87)	177 (76)
Ухудшение БА	127 (52)	97 (40)	119 (51)	67 (29)
Инфекция верхних дыхательных путей	32 (13)	39 (16)	16 (7)	8 (3)
Назофарингит	33 (14)	28 (11)	56 (24)	45 (19)
Синусит	29 (12)	21 (9)	10 (4)	9 (4)
Головная боль	30 (12)	19 (8)	17 (7)	33 (14)
Бронхит	24 (10)	13 (5)	14 (6)	2 (< 1)

Примечание: БА – бронхиальная астма.

ко анализ клинико-anamnestических, функциональных и общелабораторных данных, но и определение активности высокоспецифичных, чувствительных и доступных для рутинного определения биомаркеров, позволяющих оценить иммунобиологическую эффективность конкретного препарата.

По результатам проведенных исследований показано, что добавление к стандартной базисной терапии препарата Реслизумаб является обоснованным и необходимым у пациентов с тяжелой БА, симптомы которой не контролируются адекватно на фоне терапии средними / высокими дозами иГКС в комбинации с ДДБА или высокими дозами иГКС в комбинации с антагонистом рецепторов лейкотриенов / пролонгированным теофиллином  $\pm$  тиотропия бромидом на регулярной основе  $\pm$  сГКС в течение  $> 50\%$  времени предыдущего года в следующих случаях:

- при эозинофильном типе воспаления без клинически значимой аллергии, ассоциированной с развитием симптомов / обострений БА, персистирующей эозинофилии крови ( $\geq 400$  клеток / мкл) [13, 14, 35–38];
- при наличии сниженной функции легких (ОФВ<sub>1</sub>  $< 80\%$  долж.);

В пользу ТЭБА также свидетельствует позднее начало БА, наличие патологии верхних дыхательных путей (хронические риносинуситы, часто в сочетании с назальными полипами), фиксированной бронхиальной обструкции, воздушных ловушек и слизистых пробок, обтурирующих мелкие бронхи [13].

В качестве дополнительного критерия, обосновывающего целесообразность биологической терапии для больного тяжелой БА, может быть рассмотрено наличие частых ( $\geq 2$ ) обострений БА или  $\geq 1$  обострения на протяжении предшествующих 12 мес., в случае которых требовались назначение сГКС и / или госпитализация [13].

### Как оценить результаты лечения препаратом Реслизумаб и целесообразность продолжения терапий

В настоящее время применение препарата Реслизумаб для лечения тяжелой БА рассматривается как вариант неопределенно длительной терапии.

Учитывая опыт использования ранее зарегистрированного иммунобиологического препарата Омализумаб, представляется целесообразным проводить первичную оценку ответа на лечение препаратом Реслизумаб через 16 нед. терапии. Целью является определение эффективности и переносимости назначенного препарата, а также целесообразности продолжения терапии. Однако по результатам проведенных клинических исследований при применении препарата Реслизумаб ожидается ранний терапевтический эффект, реализуемый уже в течение 4 нед. после введения 1-й дозы. Так, Реслизумаб в рамках клинических исследований продемонстрировал раннее (через 4 нед.) и стабильное снижение уровня эозинофилов в крови и мокроте [33], что сопровождалось значительным улучшением показате-

ля ОФВ<sub>1</sub> в сравнении с группой плацебо, пациенты которой получали только стандартную терапию, соответствующую тяжелой БА [14].

Для оценки положительного эффекта от проводимой биологической терапии препаратом Реслизумаб следует оценивать следующие клинико-функциональные и лабораторные параметры [13]:

- уменьшение выраженности симптомов БА по *Asthma Control Test* и / или АСQ;
- уменьшение общей частоты обострений, а также тяжелых обострений (актуально для периода наблюдения  $\geq 12$  мес.);
- улучшение функции легких (к ОФВ<sub>1</sub> долж.);
- улучшение качества жизни, включая нормализацию сна, снижение потребности в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах и улучшение переносимости физической нагрузки;
- биологические критерии: снижение уровня эозинофилов в периферической крови  $\pm$  снижение уровня эозинофилов в мокроте (если возможно получить образец индуцированной мокроты).

Также в пользу высокой эффективности терапии биопрепаратом может свидетельствовать снижение на фоне проводимой терапии дозы иГКС, а также потребности или отказ от сГКС.

В качестве дополнительных критериев эффективности терапии ТЭБА отмечается восстановление восприятия запахов (субъективная оценка), улучшение течения патологии верхних дыхательных путей (хронический риносинусит, назальные полипы) [13].

В случае эффективности и хорошей переносимости назначенного биопрепарата следующий пересмотр терапии целесообразно осуществлять через 12 мес. от начала лечения.

Решение вопроса о прекращении биологической терапии следует принимать с учетом достигнутых терапевтических эффектов и наличия нежелательных явлений. Необходимо помнить о том, что, несмотря на предположительное присутствие у данной группы препаратов модифицирующего влияния на течение БА, прекращение лечения в рамках клинических исследований все же приводило к увеличению уровня соответствующих биомаркеров эозинофильного воспаления и, следовательно, снижению выраженности достигнутых терапевтических эффектов.

### Заключение

Тяжелая неконтролируемая БА, ассоциированная с повышенным уровнем эозинофилов в дыхательных путях и крови, в значительной степени обуславливает общее бремя БА [39, 40]. До настоящего момента для популяции больных ТЭБА отсутствовали эффективные методы лечения, целенаправленно снижающие активность эозинофильного воспаления, при которых отмечалось значительное клиническое улучшение.

В рамках рандомизированных клинических исследований у больных плохо контролируемой эозинофильной БА продемонстрированы хорошая переносимость и высокая эффективность инноваци-

онного анти-IL-5 биопрепарата таргетной терапии Синкейро (Реслизумаб), зарегистрированного в России в апреле 2017 г. Среди эффектов отмечены следующие:

- достижение раннего и стабильного снижения уровня эозинофилов крови<sup>5</sup> и мокроты [33];
- снижение общей частоты обострений БА и тяжелых обострений, требующих применения сГКС [14];
- обеспечение раннего (на 4-й неделе) и долгосрочного улучшения функции легких [14];
- значительное снижение выраженности симптомов заболевания (при оценке по ACQ-7) и улучшение качества жизни (при оценке по AQLQ) [14].

Регистрация нового препарата Реслизумаб, относящегося к классу моноклональных антител и ориентированного на коррекцию избыточного эозинофильного воспаления, расширяет возможности прецизионной медицины в отношении лечения больных тяжелой неконтролируемой БА.

#### Благодарности

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева» (Россия) в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и принципами Добросовестной практики научных публикаций (Good Publication Practice).

#### Acknowledgements

The publication is supported by TEVA LLC Company (Russia) in accordance to the current legislation of the Russian Federation and Good Publication Practice.

#### Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Литература

1. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A. et al. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (5): 926–938. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2017. Available from: <http://www.ginasthma.org>
3. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология.* 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
4. Schleich F., Brusselle G., Louis R. et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir. Med.* 2014; 108 (12): 1723–1732. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
5. Bousquet J., Chané P., Lacoste J. et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323 (15): 1033–1039. DOI: 10.1056/NEJM199010113231505.
6. Miranda C., Busacker A., Balzar S. et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113 (1): 101–108. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.10.041.
7. Kupczyk M., ten Brinke A., Sterk P.J. et al. Frequent exacerbators – a distinct phenotype of severe asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2014; 44 (2): 212–221. DOI: 10.1111/cea.12179.
8. Hastie A., Moore W.C., Meyers D.A. et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (5): 1028–1036.e13. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.02.008.
9. Tran T.N., Khattry D.B., Ke X. et al. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113 (1): 19–24. DOI: 10.1016/j.anai.2014.04.011.
10. Malinovschi A. Exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (4): 821–827.e1–5. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.06.007.
11. Walford H.H., Doherty T.A. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *J. Asthma Allergy.* 2014; 7: 53–65. DOI: 10.2147/JAA.S39119.
12. Nutman T.B. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2007; 27 (3): 529–549. DOI: 10.1016/j.iac.2007.07.008.
13. Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.* 2017; 49: 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
14. 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.
15. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (3): 218–224. DOI: 10.1164/rccm.200711-1754OC.
16. de Groot J.C., Storm H., Amelink M. et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Res.* 2016; 2 (2): 00100–2015. DOI: 10.1183/23120541.00100-2015.
17. Chung K.F. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J. Intern. Med.* 2016; 279 (2): 192–204. DOI: 10.1111/joim.12382.
18. Ненашева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (11): 30–38.
19. Locksley R.M. Asthma and allergic inflammation. *Cell.* 2010; 140 (6): 777–783. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.004.
20. Li B.W., Hendriks R.W. Group 2 innate lymphoid cells in lung inflammation. *Immunology.* 2013; 140 (3): 281–287. DOI: 10.1111/imm.12153.
21. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of asthma. *Nat. Immunol.* 2015; 16: 45–56. DOI: 10.1038/ni.3049.
22. Pelaia G., Vatrella A., Busceti M.T. et al. Cellular mechanisms underlying eosinophilic and neutrophilic airway inflammation in asthma. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 879783. DOI: 10.1155/2015/879783.
23. Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat. Med.* 2013; 19 (8): 977–979. DOI: 10.1038/nm.3300.
24. Rosenberg H.F., Dyer K.D., Foster P.S. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (1): 9–22. DOI: 10.1038/nri3341.
25. Louis R., Sele J., Henket M. et al. Sputum eosinophil count in a large population of patients with mild to moderate steroid-naïve asthma: distribution and relationship with methacholine bronchial hyperresponsiveness. *Allergy.* 2002; 57 (10): 907–912.
26. Janeway C.A. Jr, Travers P., Walport M. et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. New York: Garland Science; 2001.

27. Walsh G.M. Profile of reslizumab in eosinophilic disease and its potential in the treatment of poorly controlled eosinophilic asthma. *Biologics*. 2013; 7: 7–11. DOI: 10.2147/BTT.S30133.
28. Rothenberg M.E., Hogan S.P. The eosinophil. *Ann. Rev. Immunol.* 2006; 24: 147–174. DOI: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090720.
29. Zhang J., Kuvelkar R., Murgolo N.J. et al. Mapping and characterization of the epitope(s) of Sch 55700, a humanized mAb, that inhibits human IL-5. *Int. Immunol.* 1999; 11 (12): 1935–1944. DOI: 10.1093/intimm/11.12.1935.
30. Busse W.W., Lemanske R.F. Jr. Asthma. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (5): 350–362. DOI: 10.1056/NEJM200102013440507.
31. Fanat A.I., Thomson J.V., Radford K. et al. Human airway smooth muscle promotes eosinophil differentiation. *Clin. Exp. Allergy*. 2009; 39 (7): 1009–1017. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03246.x.
32. Egan R.W., Athwal D., Bodmer M.W. et al. Effect of Sch 55700, a humanized monoclonal antibody to human interleukin-5, on eosinophilic responses and bronchial hyperreactivity. *Arzneimittelforschung*. 1999; 49 (9): 779–790. DOI: 10.1055/s-0031-1300502.
33. 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.
34. Bjermer L., Lemiere C., Maspero J. et al. A randomized phase 3 study of the efficacy and safety of reslizumab in subjects with asthma with elevated eosinophils. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 299.
35. Brusselle G., Germinaro M., Weiss S., Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017; 43: 39–45. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.01.011.
36. Ahmad A.I., Obaidi A.H., Mohamed A.I. et al. The predictive value of IgE as biomarker in asthma. *J. Asthma*. 2008; 45 (8): 654–663. DOI: 10.1080/02770900802126958.
37. Sandeep T., Roopakala M.S., Silvia C.R. et al. Evaluation of serum immunoglobulin E levels in bronchial asthma. *Lung India*. 2010; 27 (3): 138–140. DOI: 10.4103/0970-2113.68312.
38. Korn S., Haasler I., Fliedner F. et al. Monitoring free serum IgE in severe asthma patients treated with omalizumab. *Respir. Med.* 2012; 106 (11): 1494–1500. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.07.010.
39. Davila I., Valero A., Entrenas L.M. et al. Relationship between serum total IgE and disease severity in patients with allergic asthma in Spain. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2015; 25 (2): 120–127.
40. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В. Коровина О.В. и др. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2015; 12: 22–27.
3. Arkhipov V.V., Grigor'eva E.V., Gavrishina E.V. Asthma control in Russia: results of multi-center observational study NIKA. *Pul'monologiya*. 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93 (in Russian).
4. Schleich F., Brusselle G., Louis R. et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir. Med.* 2014; 108 (12): 1723–1732. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
5. Bousquet J., Chanez P., Lacoste J. et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323 (15): 1033–1039. DOI: 10.1056/NEJM199010113231505.
6. Miranda C., Busacker A., Balzar S. et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113 (1): 101–108. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.10.041.
7. Kupczyk M., ten Brinke A., Sterk P.J. et al. Frequent exacerbators – a distinct phenotype of severe asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2014; 44 (2): 212–221. DOI: 10.1111/cea.12179.
8. Hastie A., Moore W.C., Meyers D.A. et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (5): 1028–1036.e13. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.02.008.
9. Tran T.N., Khatri D.B., Ke X. et al. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113 (1): 19–24. DOI: 10.1016/j.anai.2014.04.011.
10. Malinovschi A. Exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (4): 821–827.e1-5. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.06.007.
11. Walford H.H., Doherty T.A. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *J. Asthma Allergy*. 2014; 7: 53–65. DOI: 10.2147/JAA.S39119.
12. Nutman T.B. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2007; 27 (3): 529–549. DOI: 10.1016/j.jiac.2007.07.008.
13. Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.* 2017; 49: 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
14. 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.
15. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (3): 218–224. DOI: 10.1164/rccm.200711-1754OC.
16. de Groot J.C., Storm H., Amelink M. et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Res.* 2016; 2 (2): 00100–2015. DOI: 10.1183/23120541.00100-2015.
17. Chung K.F. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J. Intern. Med.* 2016; 279 (2): 192–204. DOI: 10.1111/joim.12382.
18. Nenasheva N.M. Biologic therapy for asthma: present and future. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 30–38 (in Russian).
19. Locksley R.M. Asthma and allergic inflammation. *Cell*. 2010; 140 (6): 777–783. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.004.
20. Li B.W., Hendriks R.W. Group 2 innate lymphoid cells in lung inflammation. *Immunology*. 2013; 140 (3): 281–287. DOI: 10.1111/imm.12153.

Поступила 16.08.17

## References

1. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A. et al. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (5): 926–938. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2017. Available from: <http://www.ginasthma.org>

21. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of asthma. *Nat. Immunol.* 2015; 16: 45–56. DOI:10.1038/ni.3049.
22. Pelaia G., Vatrella A., Busceti M.T. et al. Cellular mechanisms underlying eosinophilic and neutrophilic airway inflammation in asthma. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 879783. DOI: 10.1155/2015/879783.
23. Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat. Med.* 2013; 19 (8): 977–979. DOI: 10.1038/nm.3300.
24. Rosenberg H.F., Dyer K.D., Foster P.S. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (1): 9–22. DOI: 10.1038/nri3341.
25. Louis R., Sele J., Henket M. et al. Sputum eosinophil count in a large population of patients with mild to moderate steroid-naïve asthma: distribution and relationship with methacholine bronchial hyperresponsiveness. *Allergy.* 2002; 57 (10): 907–912.
26. Janeway C.A. Jr, Travers P., Walport M. et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. New York: Garland Science; 2001.
27. Walsh G.M. Profile of reslizumab in eosinophilic disease and its potential in the treatment of poorly controlled eosinophilic asthma. *Biologics.* 2013; 7: 7–11. DOI: 10.2147/BTT.S30133.
28. Rothenberg M.E., Hogan S.P. The eosinophil. *Ann. Rev. Immunol.* 2006; 24: 147–174. DOI: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090720.
29. Zhang J., Kuvelkar R., Murgolo N.J. et al. Mapping and characterization of the epitope(s) of Sch 55700, a humanized mAb, that inhibits human IL-5. *Int. Immunol.* 1999; 11 (12): 1935–1944. DOI: 10.1093/intimm/11.12.1935.
30. Busse W.W., Lemanske R.F. Jr. Asthma. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (5): 350–362. DOI: 10.1056/NEJM200102013440507.
31. Fanat A.I., Thomson J.V., Radford K. et al. Human airway smooth muscle promotes eosinophil differentiation. *Clin. Exp. Allergy.* 2009; 39 (7): 1009–1017. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03246.x.
32. Egan R.W., Athwal D., Bodmer M.W. et al. Effect of Sch 55700, a humanized monoclonal antibody to human interleukin-5, on eosinophilic responses and bronchial hyperactivity. *Arzneimittelforschung.* 1999; 49 (9): 779–790. DOI: 10.1055/s-0031-1300502.
33. 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.
34. Bjermer L., Lemiere C., Maspero J. et al. A randomized phase 3 study of the efficacy and safety of reslizumab in subjects with asthma with elevated eosinophils. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 299.
35. Brusselle G., Germinaro M., Weiss S., Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017; 43: 39–45. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.01.011.
36. Ahmad A.I., Obaidi A.H., Mohamed A.I. et al. The predictive value of IgE as biomarker in asthma. *J. Asthma.* 2008; 45 (8): 654–663. DOI: 10.1080/02770900802126958.
37. Sandeep T., Roopakala M.S., Silvia C.R. et al. Evaluation of serum immunoglobulin E levels in bronchial asthma. *Lung India.* 2010; 27 (3): 138–140. DOI: 10.4103/0970-2113.68312.
38. Korn S., Haasler I., Fliedner F. et al. Monitoring free serum IgE in severe asthma patients treated with omalizumab. *Respir. Med.* 2012; 106 (11): 1494–1500. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.07.010.
39. Davila I., Valero A., Entrenas L.M. et al. Relationship between serum total IgE and disease severity in patients with allergic asthma in Spain. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2015; 25 (2): 120–127.
40. Sergeeva G.R., Emel'yanov A.V., Korovina O.V. et al. Severe bronchial asthma: patients' characteristics in real clinical practice. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2015; 12: 22–27 (in Russian).

Received August 16, 2017