

Научная статья
УДК 615.036 + 616.23
DOI: 10.18101/2306-1995-2023-2-9-18

РЕГИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПРЕПАРАТОМ *БЕНРАЛИЗУМАБ* В РЕСПУБЛИКЕ БУРЯТИЯ

© Григорьева Елена Владимировна

кандидат медицинских наук, доцент,
Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова
Россия, 670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а
grigorevaev@bsu.ru

Аннотация. Представлен обзор современного метода фармакотерапии тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы генно-инженерным иммунобиологическим препаратом *бенрализумаб* (Фазенра). Показана эффективность и безопасность биологической терапии у 13 пациентов (средний возраст $61,37 \pm 2,42$ года) с эозинофильным фенотипом бронхиальной астмы тяжелого течения в Республике Бурятия на основании оценки клинико-функциональных показателей: выраженность и частота симптомов с оценкой уровня контроля астмы по валидизированным опросникам АСТ и АСQ-5; анамнестическая частота обострений, потребность в системных глюкокортикостероидах; функциональные показатели — пиковая скорость выдоха по данным вентиллометрии; эозинофилия периферической крови в динамике. Подтверждено в реальной клинической практике улучшение состояния пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в виде уменьшения частоты симптомов, достижения контролируемого течения заболевания (снижение показателя АСQ-5 с $1,92 \pm 0,23$ до 0,73 балла и увеличение показателя АСТ с $15,83 \pm 2,3$ до 22,3 балла), отсутствия обострений за годичный период наблюдения, улучшения показателей функции внешнего дыхания в виде повышения пиковой скорости выдоха с $57,1 \pm 4,47\%$ до $83,16 \pm 3,74\%$ от должных величин, отмены системных глюкокортикостероидов, выраженное снижение количества эозинофилов периферической крови до 0 в 98,5% случаев на фоне применения генно-инженерного иммунобиологического препарата *бенрализумаб* (Фазенра).

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, эозинофилия крови, контроль астмы, бенрализумаб.

Для цитирования

Григорьева Е. В. Региональный опыт терапии тяжелой бронхиальной астмы препаратом *бенрализумаб* в Республике Бурятия // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2023. № 2. С. 9–18.

Бронхиальная астма (БА) относится к числу серьезных неинфекционных заболеваний и является проблемой общественного здравоохранения во всех странах независимо от уровня их развития¹. В Российской Федерации заболеваемость БА

¹ Global Initiative for Asthma. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. URL: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report> (accessed: 10.05.2023).

также высока и составляет 1047,7 случая на 100 000 населения¹. При этом доля пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) составляет ориентировочно 15% от всех пациентов с такой патологией (данные исследования НИКА) [1]. Они часто имеют неконтролируемое течение заболевания и нередко внепланово обращаются за медицинской помощью, в том числе неотложной, госпитализируются и составляют группу повышенного риска летального исхода. Именно ТБА нередко является причиной инвалидизации пациентов до 25–40% в некоторых регионах России [2] и даже смертности².

Результаты многочисленных исследований последних лет показывают, что в структуре тяжелой неконтролируемой астмы возрастает частота эозинофильного фенотипа воспаления — около 55% пациентов характеризуются уровнем эозинофилов в индуцированной мокроте $\geq 3\%$ [3]. Подтверждена связь между повышенным уровнем эозинофилов в дыхательных путях и более частыми, тяжелыми обострениями астмы, следовательно, более частым использованием ресурсов здравоохранения [4].

Таким образом, БА и в особенности ее тяжелая форма эозинофильного фенотипа представляет собой важную медико-социальную проблему для системы здравоохранения Российской Федерации. Оптимизация длительной поддерживающей терапии ТБА способна улучшить прогноз в отношении эпидемиологических показателей заболеваемости, смертности, снизить экономическое бремя заболевания, а также улучшить прогноз в отношении бремени симптомов, трудоспособности и качества жизни этих пациентов.

Эффективные стратегии фармакотерапии БА регламентированы международным руководством GINA [1], Международными клиническими рекомендациями «Неконтролируемая и тяжелая астма у подростков и взрослых» 2019 года³, а также Национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению БА [5], согласно которым пациенты с ТБА получают объем терапии 4–5 степени по GINA с использованием максимальных доз стандартных лекарственных препаратов и/или регулярным применением оральных глюкокортикостероидов (ОГКС) [6]. В случае невозможности достижения контроля над заболеванием даже при таком интенсивном лечении рекомендуется одна из опций таргетной терапии генно-ин-

¹ Заболеваемость всего населения России в 2017 году. Статистические материалы // Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Москва. 2018. Ч. 2. 142 с. Текст: непосредственный.

² Смертность населения по причинам смерти в 2017 году, Российская Федерация / Федеральная служба государственной статистики. URL: www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/demo24-2.xls (accessed: 26.09.2023).

³ Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management. V2.0. April 2019. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf> (accessed: 26.09.2023).

женерными иммунобиологическими препаратами (ГИБП), направленной на эозинофильный (Т2) тип воспаления, характерный для ТБА, который объединяет в себе факторы адаптивного (Т-хелперы 2-го типа, Th2) и врожденного (врожденные лимфоидные клетки 2-го типа, ILC2) иммунитета. Данные типы клеток продуцируют основные Т2-цитокины: интерлейкин-4 (ИЛ-4), ИЛ-13 и ИЛ-5¹. В настоящее время в России зарегистрировано 5 иммунобиологических препаратов, относящихся к группе средств фенотипобусловленных методов терапии ТБА: анти-IgE-терапии (IgE – иммуноглобулин E), анти-ИЛ-4/13-терапии и анти-ИЛ-5-терапии [5]. В зависимости от анамнеза, клинических особенностей, наличия гиперчувствительности к одному из круглогодичных аллергенов и значений лабораторных маркеров пульмонолог или аллерголог определяет фенотип заболевания (аллергическая БА или неаллергическая, эозинофильная БА) и решает вопрос о назначении больному соответствующего препарата. Следует подчеркнуть, что при выборе препарата специалист учитывает роль ключевого цитокина при эозинофильной БА — ИЛ-5, высвобождаемый Th2-клетками под действием аллергических стимулов и ILC2 под действием неспецифических раздражителей, включая патогены, поллютанты, табачный дым, механические и термические повреждающие факторы; ИЛ-5 привлекает эозинофилы в зону воспаления, активирует их и увеличивает их выживаемость. В эозинофилах содержатся медиаторы воспаления (эйкозаноиды, лейкотриены, цитокины) и белковые гранулы (эозинофильный катионный белок, эозинофильная пероксидаза, эозинофильный нейротоксин и главный основной белок). Изучение роли ИЛ-5 в патогенезе БА привело к созданию антител к ИЛ-5 как перспективных противоастматических препаратов [7]. В России зарегистрировано 3 препарата, воздействующих на ИЛ-5: реслизумаб и меполизумаб связывают ИЛ-5 в сыворотке крови, в то время так бенрализумаб связывается с IL-5Ra (α-субъединица рецептора к человеческому ИЛ-5). Рецептор к ИЛ-5 находится на поверхности эозинофилов и базофилов и привлекает естественные киллеры, что приводит к быстрой и практически полной деплеции эозинофилов посредством антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКЦ) активного апоптоза. Таким образом, бенрализумаб посредством АЗКЦ уменьшает эозинофильное воспаление и является одним из наиболее перспективных для лечения эозинофильного фенотипа ТБА [8].

Бенрализумаб представляет собой антиэозинофильное гуманизированное, афукозилированное, моноклональное антитело (IgG1/k), эффективность и безопасность которого была доказана в пяти крупных рандомизированных клинических исследованиях III фазы с участием 2717 пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. Эти исследования демонстрируют достоверные и клинически значимые преимущества бенрализумаба в сравнении с плацебо в дополнение к стандартной

¹ Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management. V2.0. April 2019. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf> (accessed: 26.09.2023).

терапии по следующим клиническим показателям: снижение среднегодовой частоты обострений БА, требующих госпитализации или обращения в отделение неотложной помощи, улучшение функции легких, снижение дозы ОГКС по сравнению с исходной, улучшение качества жизни, успешность использования предварительно заполненных шприцев (ПЗШ) в амбулаторных условиях и на дому¹ [9–12]. Также лекарственный препарат *бенрализумаб* продемонстрировал хорошую переносимость. В большинстве случаев наблюдаемые нежелательные явления (НЯ) были легкими или умеренно выраженными, частота НЯ при лечении бенрализумабом не превышала их частоту при использовании плацебо. Общая частота НЯ была сопоставимой в группах активной терапии и терапии плацебо (ОР = 0,98, 95% ДИ от 0,93 до 1,02, $p = 0,34$). Статистической неоднородности отмечено не было ($I^2=0\%$) [13].

При использовании бенрализумаба в рамках клинических исследований было отмечено снижение частоты обострений, требующих госпитализации или обращений в отделения экстренной помощи на 93% по сравнению с группой плацебо. С учетом доказанного преимущества бенрализумаба по сравнению со стандартной терапией и благоприятного профиля безопасности использование лекарственного препарата *бенрализумаб* в рутинной клинической практике лечения ТБА будет способствовать снижению экономического бремени заболевания, ассоциированного с обострениями бронхиальной астмы и нежелательными явлениями, возникающими при приеме ОГКС. По сравнению с другими препаратами терапии ТБА омализумабом, дупилумабом, меполизумабом использование лекарственного препарата *бенрализумаб* в терапии пациентов ТБА позволит в 2–4 раза сократить число госпитализаций пациентов для проведения лечения (благодаря режиму дозирования)². Также включение лекарственного препарата *бенрализумаб* в территориальный перечень лекарственных препаратов может положительно отразиться на показателе доступности и качества медицинской помощи, повысит удовлетворенность населения медицинской помощью. В Российской Федерации лекарственный препарат *бенрализумаб* показан взрослым пациентам с тяжелой бронхиальной астмой с эозинофильным фенотипом в качестве дополнительной поддерживающей терапии³.

Целью проведенного исследования являлась оценка эффективности препарата *бенрализумаб* (Фазенра) у пациентов с ТБА в Республике Бурятия через год проводимой таргетной терапии ГИБП.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Городского клинического респираторного центра ГАУЗ «Городская поликлиника № 2» г. Улан-Удэ, где получают терапию

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Синкейро (реслизумаб 10,00 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-004265 от 28.04.2017 (переоформлено 22.05.2019).

² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра® (бенрализумаб, 30 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-005492 от 25.04.2019.

³ Там же.

ГИБП пациенты с тяжелыми формами БА со всей Республики Бурятия. До настоящего времени под наблюдением находились 18 человек, получающих терапию бенрализумабом, еще трое готовятся к инициации, проходя дообследование. В соответствии с целью исследования были отобраны 13 пациентов, получивших полные 12 мес. лечения, для оценки основных клинико-функциональных и лабораторных критериев эффективности лечения. Среди обследованных пациентов с ТБА, средний возраст которых составил $61,37 \pm 2,42$ (43–72) лет, преобладали женщины — 84,6% (рис. 1).

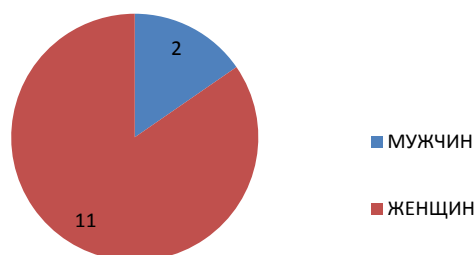


Рис. 1. Гендерный состав обследованных пациентов с ТБА, получавших бенрализумаб в течение года (n=13)

Приведем критерии отбора пациентов на терапию препаратом бенрализумаб:

- диагноз БА, установленный более 1 года до включения в наблюдение;
- использование высоких доз ингаляционных ГКС (ИГКС) в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами и/или ОГКС;
- эозинофилия крови (количество эозинофилов ≥ 300 кл/мкл) в анамнезе за последние 12 мес.;
- ≥ 2 обострений в течение последнего года.

В исследовании анализировались жалобы, анамнез, проводимая базисная терапия до инициации ГИБТ, наличие/отсутствие обострений и потребность в ОГКС, абсолютные значения содержания эозинофилов в крови (кл/мкл крови), показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ) по данным вентилометрии и уровень контроля над БА по результатам ответов на валидизированные опросники Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) и астма-контроль тест (АСТ) в сроки до начала терапии и через 12 мес. (1 год) лечения бенрализумабом. В процессе наблюдения все указанные параметры оценивались также через 1 мес. от начала терапии, затем 1 раз в 2 месяца для выявления показаний к отмене препарата или его замене. Бенрализумаб назначался в дозе 30 мг подкожно каждые 4 нед. — первые 3 инъекции, затем 30 мг подкожно каждые 8 нед.

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета прикладного статистического анализа Statistica for Windows 7,0.

Результаты

До начала терапии все исследуемые пациенты имели признаки ТБА неконтролируемого течения с исходными показателями тестов контроля астмы по АСQ-5 = $1,92 \pm 0,23$ (0,6–3,2) балла и АСТ = $15,83 \pm 2,3$ (7–21) балла, частыми (ежеквартальными) обострениями, требующими приема ОГКС, в том числе у троих пациентов астма характеризовалась стероидозависимым течением. Через год наблюдения на фоне терапии бенрализумабом показатель АСQ-5 снизился до 0,73 балла, показатель АСТ увеличился до 22,3 балла, что соответствовало достижению контроля над астмой (рис. 2).

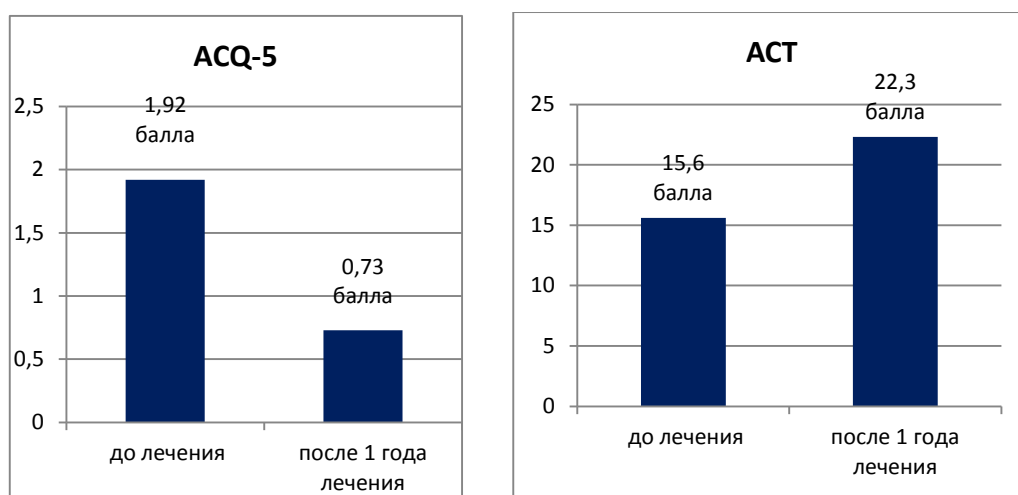


Рис. 2. Динамика показателей уровня контроля астмы по данным валидизированных опросников АСQ-5 и АСТ у пациентов с ТБА, получавших *бенрализумаб* в течение года (n=13)

О достижении контроля БА свидетельствует и отсутствие обострений у всех исследуемых пациентов за весь период наблюдения. Кроме того, удалось преодолеть стероидозависимость у всех наблюдаемых пациентов, получающих бенрализумаб (n=13).

Функция внешнего дыхания, оцениваемая методом вентилеметрии, также претерпела позитивные изменения на фоне лечения у всей группы исследуемых пациентов: ПСВ увеличился на 35,69%: с $57,1 \pm 4,47\%$ (34–78) до $83,16 \pm 3,74\%$ (70–97) от должных величин (рис. 3).

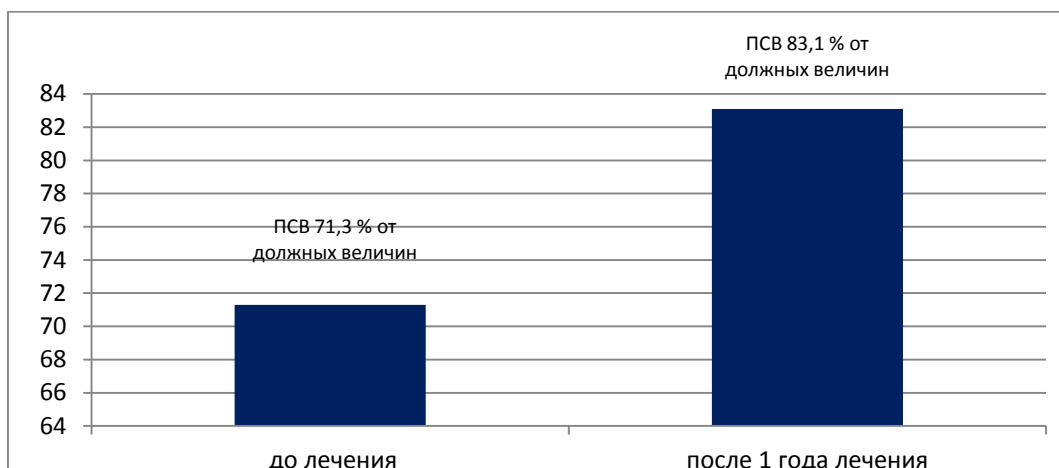


Рис. 3. Динамика степени бронхиальной обструкции по данным ПСВ в % от должных величин у пациентов с ТБА, получавших *бенрализумаб* в течение года (n=13)

Эффективность проводимой ГИБТ заключалась в значительном снижении уровня эозинофилии периферической крови у всех пациентов с эозинофильным фенотипом ТБА, получающих бенрализумаб, с исходной выраженной эозинофилии крови $1012,33 \pm 282,3$ (400–2100) клеток /мкл до 57,18 (40–80) клеток/мкл (рис. 4). Причем уже после первой инъекции препарата относительное количество эозинофилов снизилось у всех пациентов до 0–1% и сохраняется на таком уровне в течение дальнейшего периода наблюдения. Через год использования бенрализумаба количество эозинофилов крови в исследуемой группе пациентов с эозинофильной ТБА снизилось на 98,5%.



Рис. 4. Динамика степени эозинофилии периферической крови в абсолютных числах (клеток/мкл) у пациентов с ТБА, получавших *бенрализумаб* в течение года (n=13)

Надо отметить, что за весь период наблюдения — 1 год терапии препаратом *бенрализумаб* — ни у одного исследуемого пациента с ТБА не обнаружены нежелательные явления (НЯ).

Заключение

Применение *бенрализумаба* (Фазенры) в терапии эозинофильного фенотипа ТБА значительно снижает уровень эозинофильного воспаления в дыхательных путях, что опосредовано уменьшением степени эозинофилии периферической крови и приводит к улучшению контроля над БА по результатам тестов АСQ и АСТ, восстановлению проходимости бронхиального дерева, о чем свидетельствует повышение показателя ПСВ до нормы (табл. 1); способствует улучшению течения заболевания за счет предотвращения обострений, в т. ч. тяжелых, с потребностью в приеме ОГКС.

Таблица 1

Сводная таблица динамики клинико-функциональных и лабораторных показателей течения ТБА у пациентов, получавших *бенрализумаб* в течение года (n=13)

	АСТ	АСQ-5	ПСВ в % от должных величин	Эозинофилы (абс. кол-во) кл/мкл
До лечения	15,6	1,92	71,3	1012,33
Через год лечения препаратом <i>бенрализумаб</i>	22,3	0,73	83,1	57,18

Таким образом, данные, полученные в реальной клинической практике на примере 13 пациентов с эозинофильным фенотипом ТБА, получающих терапию препаратом *бенрализумаб* (Фазенра) в Республике Бурятия, полностью коррелируют с результатами многочисленных рандомизированных клинических исследований. Высокая эффективность в совокупности с приемлемым профилем безопасности позволяет более широко рассматривать данный лекарственный препарат в арсенале фармакотерапии эозинофильной ТБА.

Литература

1. Архипов В. В., Григорьева Е. В., Гавришина Е. В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА // Пульмонология. 2011. № 6. С. 87–93. Текст: непосредственный.
2. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации / под редакцией В. В. Омеляновского. Москва, 2009. Текст: непосредственный.
3. Schleich F., Brusselle G., Louis R., Vandenplas O., Michils A. et al. *Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics*. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respiratory Medicine*. 2014; 108: 1723–1732.
4. Tran T. N. et al. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014. N 113. P. 19–24.

5. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. 2022. № 32(3). С. 393–447. Текст: непосредственный.
6. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации / С. Н. Авдеев, Н. М. Ненашева, К. В. Жуденков [и др.] // Пульмонология. 2018. № 28(3). С. 341–358. Текст: непосредственный.
7. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа / Н. М. Ненашева, О. М. Курбачева, С. Н. Авдеев [и др.] // Пульмонология. 2020. № 30(2). С. 227–244. Текст: непосредственный.
8. Fitz Gerald J. M., Bleecker E. R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial *Lancet*. 2016. № 388: P. 2128–2141.
9. William W. Busse, Eugene R. Bleecker, J. Mark Fitz Gerald et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial // *Lancet Respir Med*. 2019. N 7. P. 46–59.
10. Ting Liu, Faping Wang, Geng Wang et al. Efficacy and safety of benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *Frontiers of Medicine*. 2018. N 12(3). P. 340–349.
11. Недогода С. В., Саласюк А. С., Барыкина И. Н. Анализ клинико-экономической эффективности применения генно-инженерных биологических препаратов для терапии тяжелой бронхиальной астмы в стационарных условиях. Отчет о научно-исследовательской работе. 2019. Текст: непосредственный.
12. Bourdin A. et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Benralizumab versus Interleukin-5 Inhibitors: Systematic Review // *Europ Resp J*. 2018. N 52(5). P. 1801–1393.
13. Laren D Tan et al. Benralizumab: a unique IL-5 inhibitor for severe asthma // *Journal of Asthma and Allergy*. 2016. N 9. P. 71–78.

Статья поступила в редакцию 10.10.2023; одобрена после рецензирования 09.11.2023; принята к публикации 13.11.2023.

REGIONAL EXPERIENCE OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA THERAPY WITH THE USE OF THE "BENRALIZUMAB" DRUG IN THE REPUBLIC OF BURYATIA

Yelena V. Grigoryeva
Cand. Sci. (Medicine), A/prof.,
Dorzhi Banzarov Buryat State University
36a Oktyabrskaya St., 670002 Ulan-Ude, Russia
grigorevaev@bsu.ru

Abstract. The article demonstrates a modern method of pharmacotherapy for severe eosinophilic bronchial asthma using the genetically engineered immunobiological drug "benralizumab" (Fasenra) The effectiveness and safety of biological therapy in 13 patients (average age 61.37 ± 2.42 years) with severe eosinophilic phenotype of bronchial asthma in the Republic of Buryatia were demonstrated based on the evaluation of clinical and functional indicators: severity and frequency of symptoms with assessment of asthma control using validated questionnaires AST and ACQ-5; frequency of exacerbations, need for

systemic glucocorticosteroids. The functional indicators — peak expiratory flow rate according to spirometry data; peripheral blood eosinophilia dynamics. The improvements of the condition of patients with severe bronchial asthma, including reduction in symptom frequency, achievement of controlled disease course (reduction in ACQ-5 score from 1.92 ± 0.23 to 0.73 and increase in AST score from 15.83 ± 2.3 to 22.3), absence of exacerbations during a one-year observation period, improvement in respiratory function indicators such as increased peak expiratory flow rate from $57.1 \pm 4.47\%$ to $83.16 \pm 3.74\%$ of predicted values, discontinuation of systemic glucocorticosteroids, significant reduction in the number of peripheral blood eosinophils to 0 in 98.5% of cases have been confirmed in real clinical practice with the use of the genetically engineered immunobiological drug "benralizumab" (Fasenra).

Keywords: severe bronchial asthma, blood eosinophilia, asthma control, *Benralizumab*.

For citation

Grigoryeva Ye. V. Regional Experience of Severe Bronchial Asthma Therapy with the Use of the "Benralizumab" Drug in the Republic of Buryatia. *Bulletin of Buryat State University. Medicine and Pharmacy*. 2023. 2: 9–18 (In Russ.).

The article was submitted 10.10.2023; approved after reviewing 09.11.2023; accepted for publication 13.11.2023.