Юбилейный X межрегиональный форум педиатров ПФО «НЕДЕЛЯ ДЕТСКОГО ЗДОРОВЬЯ 2020» «ЗДОРОВЫЕ ДЕТИ - БУДУЩЕЕ РОССИИ».

Биологическая терапия тяжелой бронхиальной астмы и тяжелого атопического дерматита у подростков

Трусова Ольга Валерьевна,

к.м.н., доцент

Кафедра терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. Черноруцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ

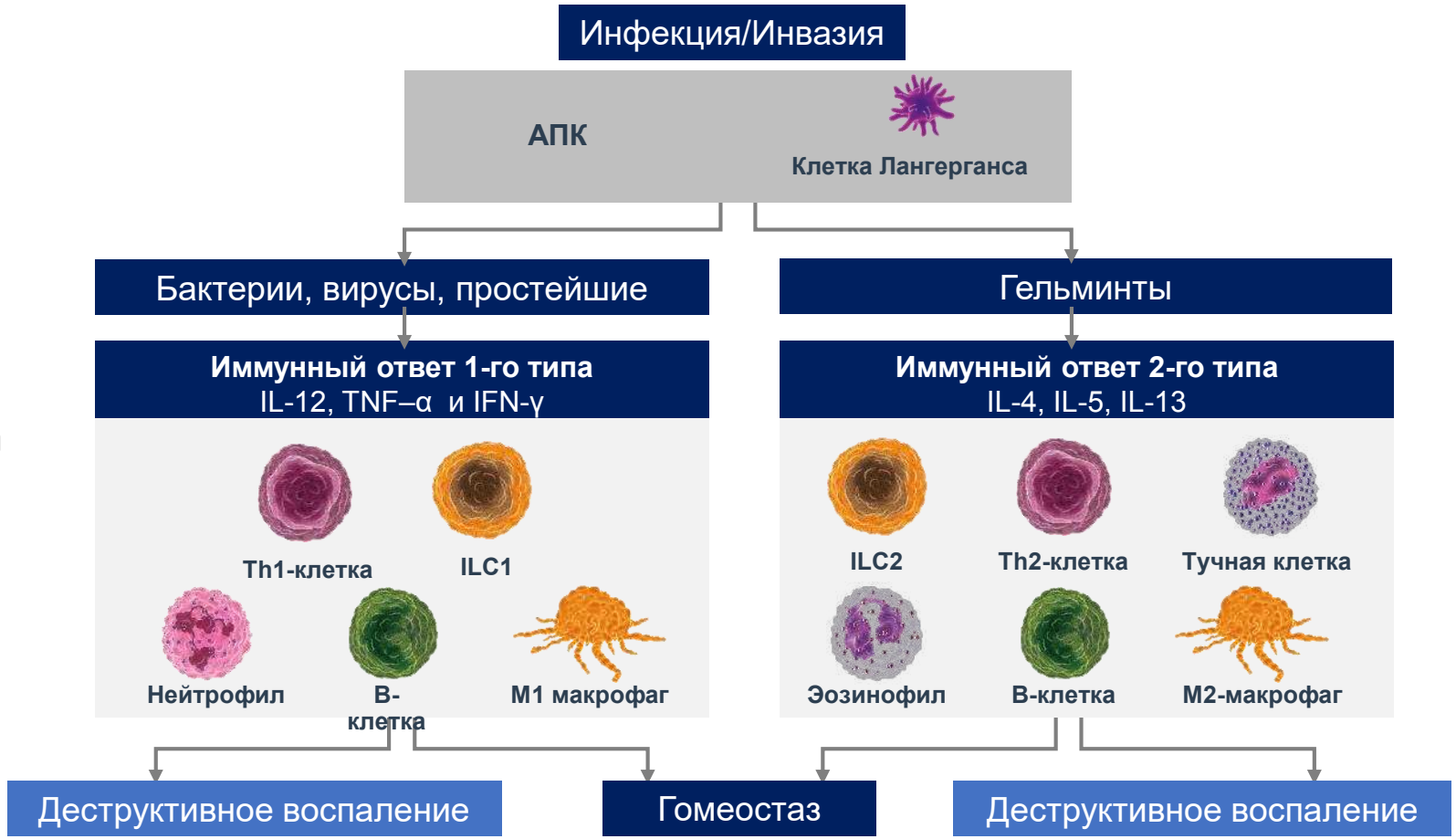
28 мая 2020 г.

SARU.DUP.20.05.1377 подготовлено май 2020 г.

Т1 и Т2 – воспаление и его роль в иммунном ответе

- Дисрегуляция Т2 – иммунного ответа может приводить к развитию аллергической/ атопической патологии и фиброза[1]
- Дисрегуляция Т1 - иммунного ответа может приводить к аутоиммунным заболеваниям[1]

Иммунный ответ 1-го и 2-го типов[1–3]



АПК – антигенпрезентирующая клетка; IFN-γ – интерферон-гамма; M1 – провоспалительный макрофаг 1 типа; M2 - противоспалительный макрофаг 2 типа; Th1 – Т-хелпер типа 1; Th2 – Т-хелпер типа 2; TNF-α – фактор некроза опухоли альфа, ILC-1 или 2 – лимфоидная клетка врожденного иммунитета 1 типа или 2 типа; IL- интерлейкин

1. Gause WC et al. Nat Rev Immunol 2013;13:607–614. 2. Schwarz T. Chapter 4. Immunology. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer, eds. Dermatology Volume 1, 3e. China: Elsevier Limited; 2012. 3. Kim BS. J Invest Dermatol 2015;135:673–678.

Термин «Th2 – воспаление» заменен на Т2-воспаление

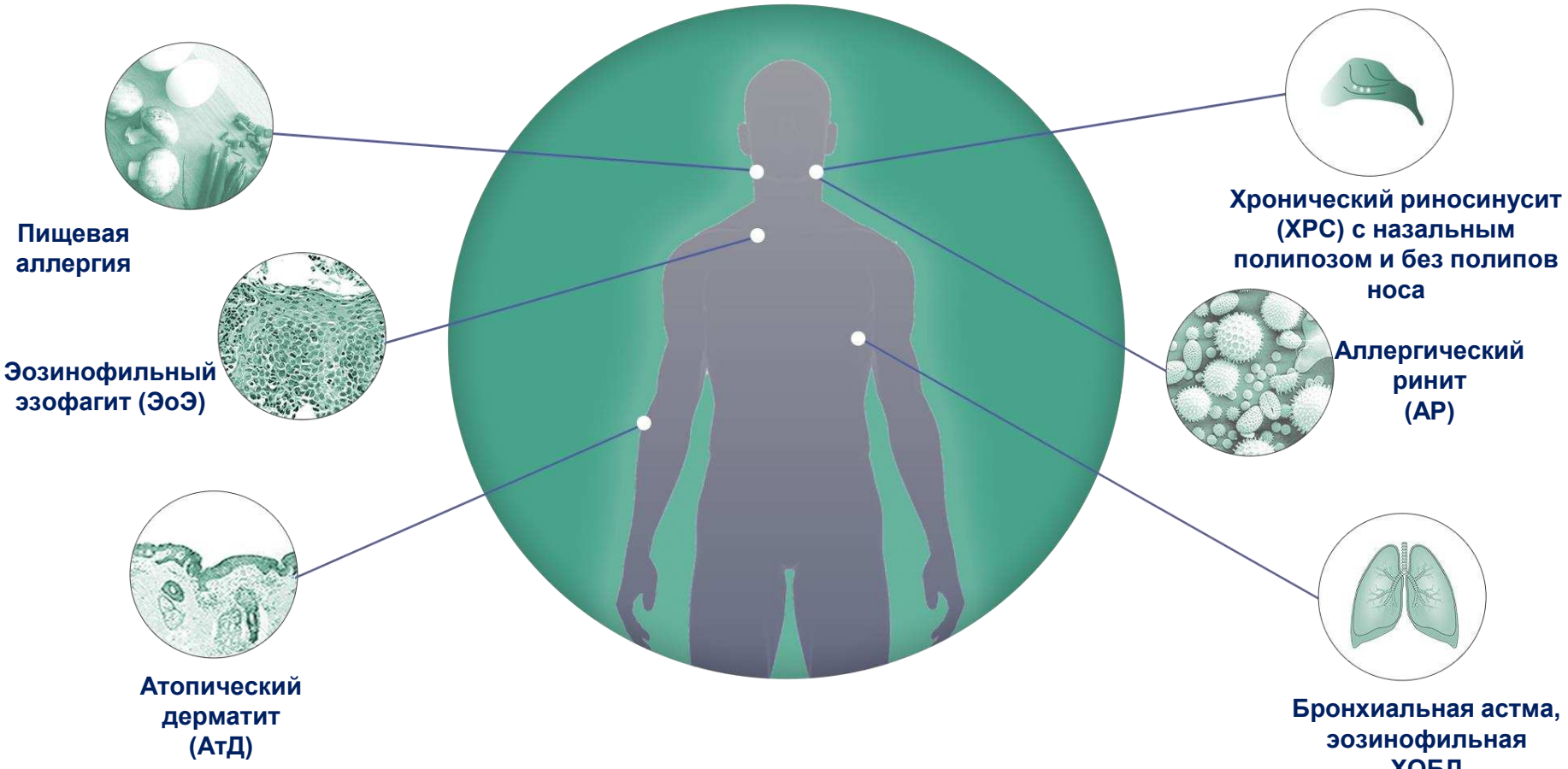
Не только клетки адаптивного иммунитета (Th2), но и клетки врожденного иммунитета вырабатывают Т2-цитокины: IL-4, IL-13 и IL-5[1,2]

Поэтому вместо термина «Th2-индуцированное воспаление» используют новую терминологию «Т2-воспаление» или «воспаление 2-го типа»[1]

IL - интерлейкин; ILC2 - врожденная лимфоидная клетка 2-го типа; Tfh - фолликулярные Т-хелперы (follicular helper T cells); Th2 - хелпер 2-го типа

1. Gauthier M, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(6):660-668. 2. Fahy JV. Nat Rev Immunol. 2015;15(1):57-65. 3. Chung KF. Lancet. 2015;386(9998):1086-1096.

Механизмы воспаления 2 типа оказывают влияние на целый ряд органов-мишеней [1-3]



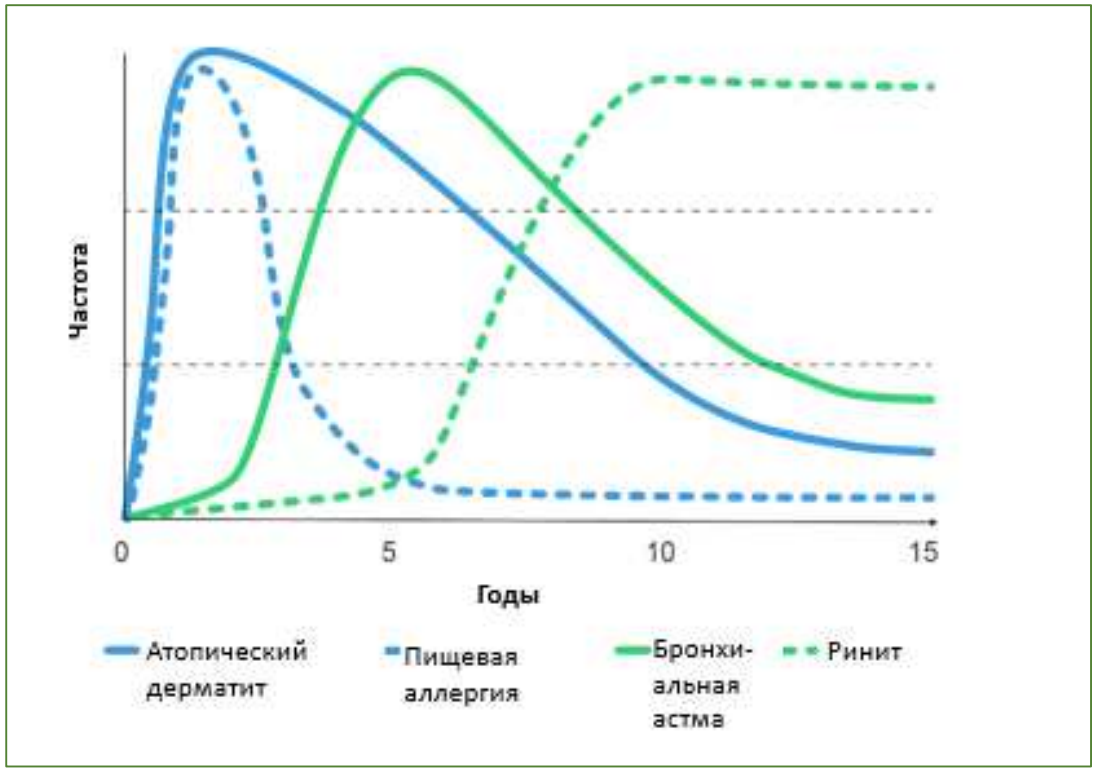
ХОБЛ, хроническая обструктивная болезнь легких.

1. Gandhi NA, et al. Nat Rev Drug Discov. 2016. 2. Carr S, et al. Allergy Asthma Clin Immunol. 2011. 3. Steinke JW, et al. J Asthma Allergy. 2016.

Развитие АтД в детском возрасте обычно является первым проявлением атопии

Атопический марш – возрастная последовательность клинических проявлений аллергических заболеваний

- Атопия способствует развитию сопутствующей аллергической / атопической патологии (например, аллергического риноконъюнктивита, бронхиальной астмы и пищевой аллергии)[2,3]
- Развитие АтД в детском возрасте обычно является первым проявлением атопии и может сопровождаться развитием пищевой аллергии[4]
- Затем, с течением времени возможно развитие бронхиальной астмы и аллергического ринита[4]



АтД – атопический дерматит

Рисунок из: Barneston RSC et al. BMJ 2002;324:1376–1379.

Spergel JM J Allergy Clin Immunol 2003;112:S118–S127. 2. Johansson SGO et al. Allergy 2001;56:813–824. 3. Thomsen SF. Eur Clin Respir J 2015;2:10.3402/ecrj.v2.24642.4. Barneston RSC et al. BMJ 2002;324:1376–1379.

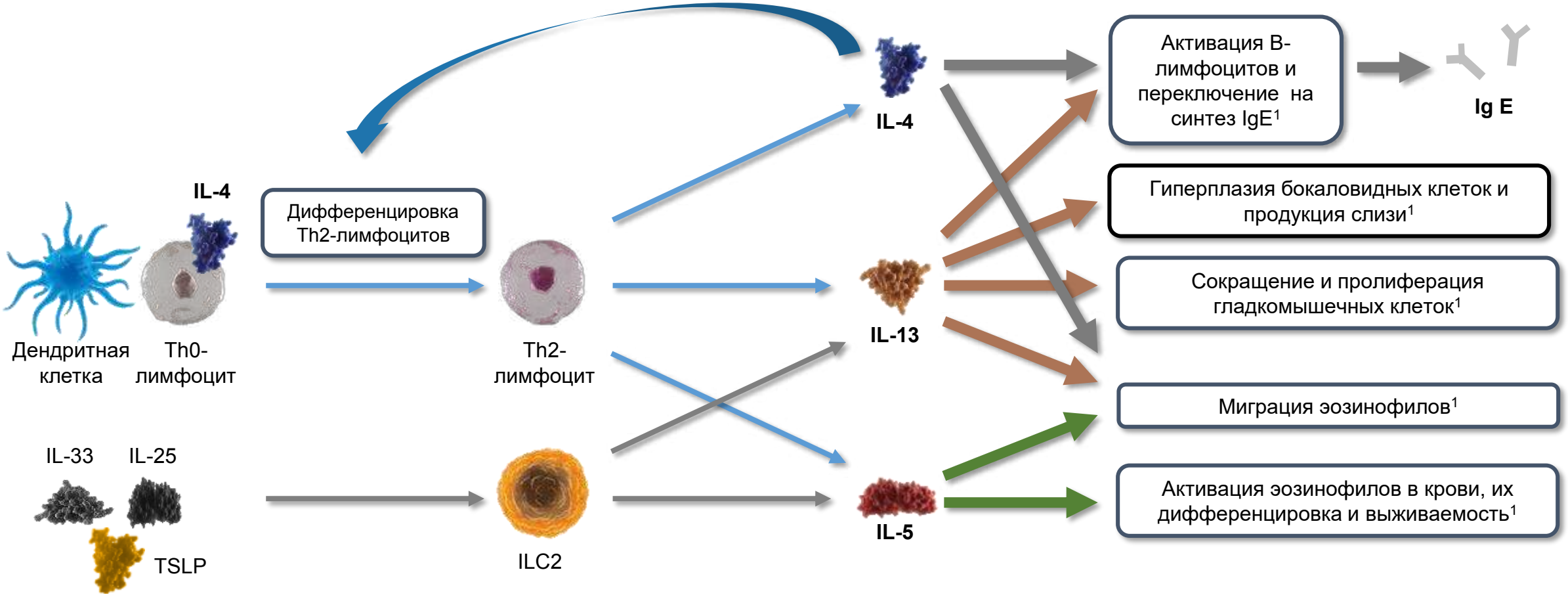
АтД наносит пациентам значительный ущерб, оказывает влияние на повседневную жизнь и нередко торпиден к терапии

- Качество жизни снижается по мере утяжеления АтД
- Зуд и нарушения сна оказывают самое сильное влияние на качество жизни
- Атопический дерматит у ассоциируется с плохой успеваемостью в школе и может негативно влиять на социальные отношения между сверстниками
- Пациенты часто ощущают тревогу и депрессию, могут быть более уязвимыми и чаще ощущать гнев, тревогу и незащищенность в сравнении с их сверстниками без АтД
- Частота суицидального мышления среди подростков с АтД почти на 50 % выше, чем у детей, которые никогда не страдали данным заболеванием
- Хронический и рецидивирующий характер заболевания отрицательно влияет на качество жизни семьи в целом

АтД- атопический дерматит

1. Ben-Gashir MA, et al. Br J Dermatol. 2004. 2. Bringhurst C, et al. J Am Acad Dermatol. 2004;51:893-8.3. Zuberbier T, et al. J Allergy Clin Immunol. 2006 4. J Clin Sleep Med. 2010;6(6):581–588. 5. Yaghmaie P, et al. J Allergy Clin Immunol. 2013

В патогенезе БА и АтД задействованы общие иммунные механизмы воспаления 2-го типа



АтД- атопический дерматит; БА – бронхиальная астма; IL – интерлейкин; ILC2 — врожденные лимфоидные клетки 2-го типа. Th — Т-хелперы. TSLP — тимусный стромальный лимфопоэтин; Ig E – иммуноглобулин Е

1. Gandhi NA, et al. Nat Rev Drug Discov. 2016;15:35–50; 2. Fahy JV. Nat Rev Immunol. 2015;15:57–65

ИЛ-4 и ИЛ-13 играют ведущую роль в развитии воспаления и дисфункции кожного барьера при АтД

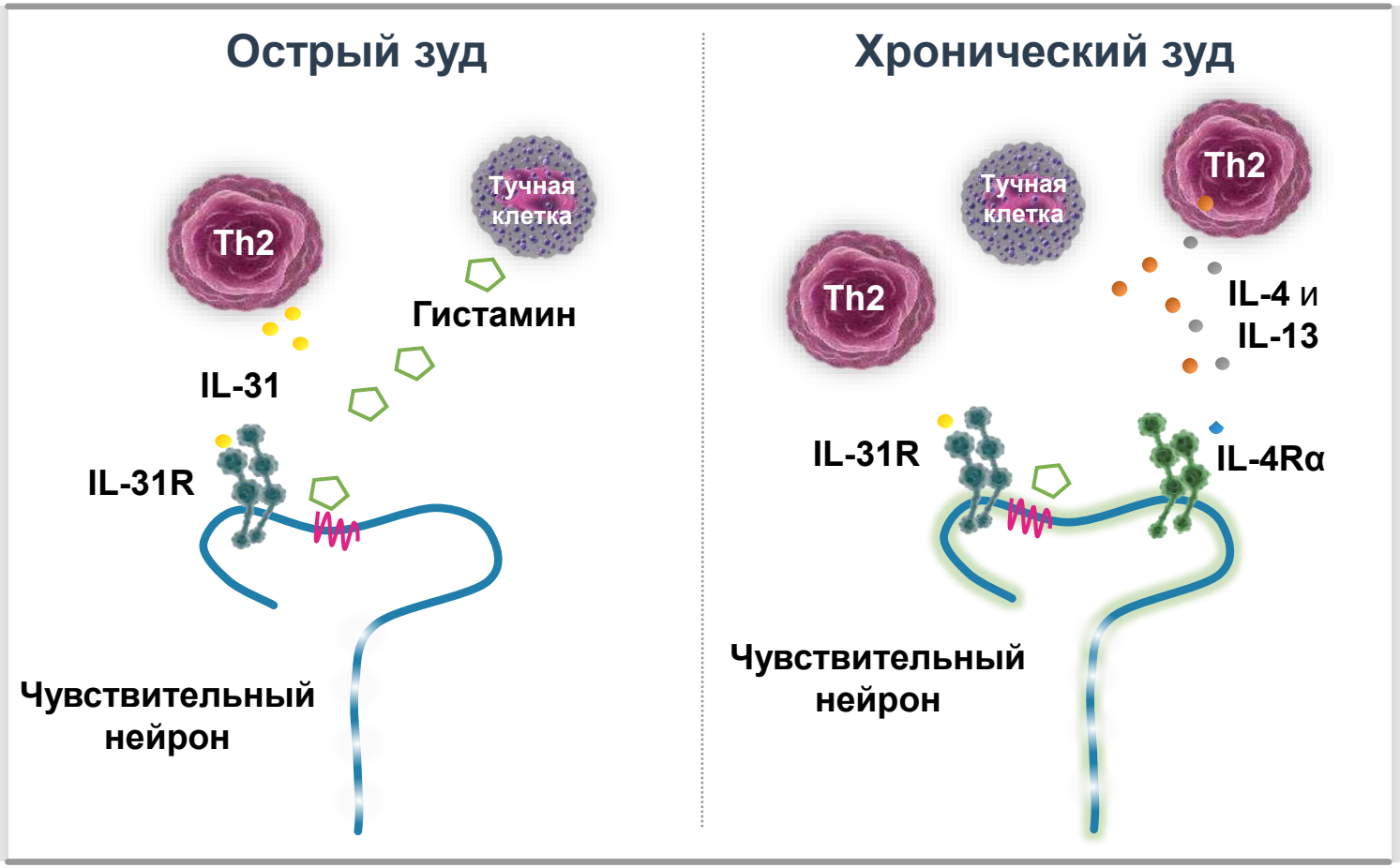
ИЛ - интерлейкин; АД- атопический дерматит; FLG – филаггрин; IVL - инволюкрин; LOR – лорикрин; КЦ – кератиноциты; TSLP – тимусный стромальный лимфопоэтин; TARC – тимус-ассоциированный регуляторный хемокин

1. Zheng T et al. J Invest Dermatol 2009;129:742–751. 2. Brandt EB, Sivaprasad U. J Clin Cell Immunol 2011;2:110. 3. Gandhi NA et al. Nat Rev Drug Discov 2016;15:35–50. 4. Chen L et al. Clin Exp Immunol 2004;138:375–387. 5. Noda S, Krueger JG, Guttman E. J Allergy Clin Immunol 2015;135:324–336. 6. Leung DYM, Guttman-Yassky E. J Allergy Clin Immunol 2014;134:769–779. 7. Howell MD, et al. J Invest Dermatol 2008;128:2248–2258. 8. Gittler JK et al. J Allergy Clin Immunol 2013;131:300–313. 9. Danso MO et al. J Invest Dermatol 2014;134:1941–1950. 10. Gittler JK et al. J Allergy Clin Immunol 2012;130:1344–1354. 11. Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M, Howell MDl. Clin Immunol 2008;126:332–337.

IL-4 и IL-13 играют роль в развитии хронического зуда

В исследованиях с моделированием на животных и на культурах человеческих нейронов[1]

- IL-4 и IL-13 вызывают появление хронического зуда посредством воздействия на рецепторы IL-4Rα на поверхности чувствительных нейронов (субъединица IL-4Rα является общей для IL-4 и IL-13)[1]
- Предположения о потенциальной способности IL-4 и IL-13 напрямую активировать чувствительные нейроны выдвигались во многих других исследованиях. В связи с этим IL-4 и IL-13 считаются пруритогенами.[1,2]
- Недавние исследования не подтвердили, что IL-4 и IL-13 способны вызывать острый зуд, однако было показано, что **сигнальные механизмы с участием IL-4 сенсибилизируют чувствительные нейроны к различным пруритогенам** (IL-31, TSLP и гистамину)[1,2]



IL — интерлейкин, Th — Т-хелпер, TSLP — тимусный стромальный лимфопоэтин. Хронический зуд - зуд, который сохраняется более 6 недель.

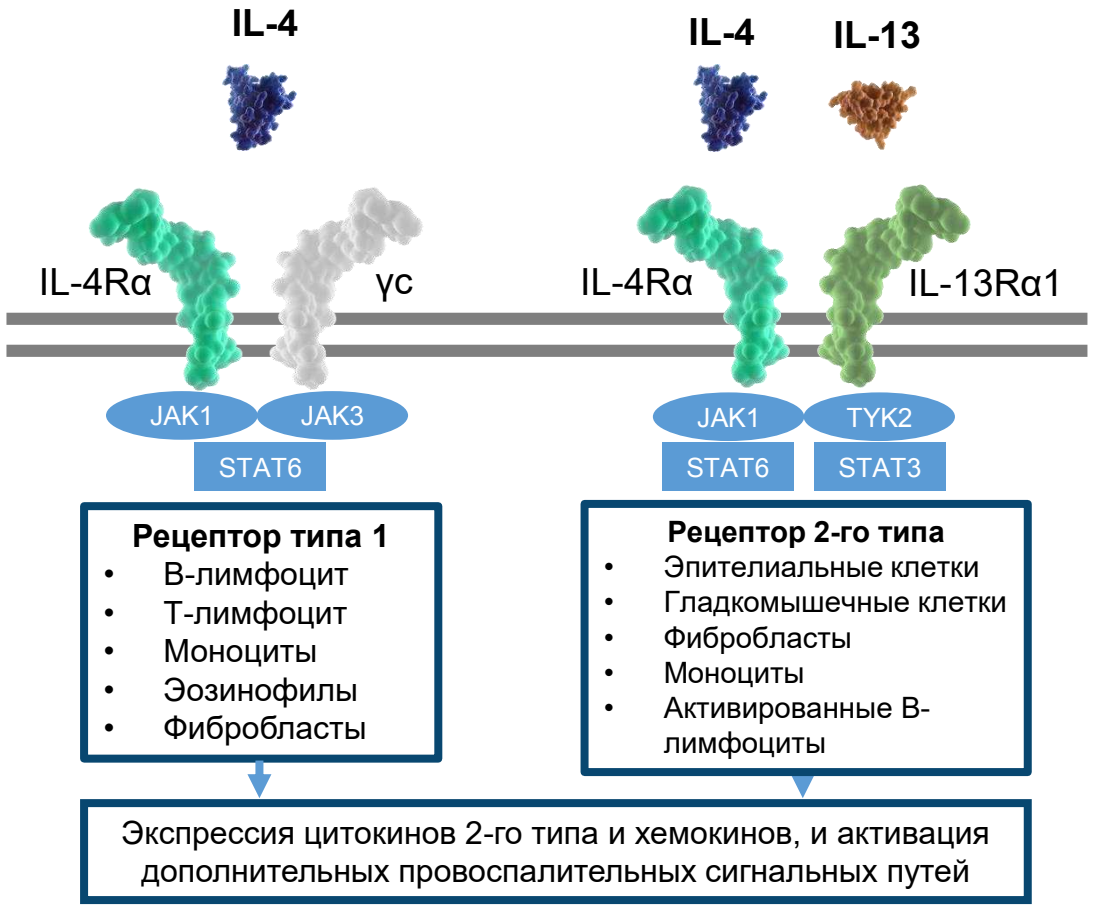
1. Oetjen LK, et al. Cell. 2017. 2. Yosipovitch G, et al. J Allergy Clin Immunol. 2018.

ИЛ-4 и ИЛ-13 – «родственные цитокины»

ИЛ-4 и ИЛ-13 называют «родственными цитокинами» (sister cytokines), т.к. их функции в значительной мере пересекаются за счет общих механизмов передачи сигналов через гетеродимерные мембранные рецепторы, содержащие общую субъединицу – IL4Rα (альфа-субъединицу рецептора ИЛ-4).

Блокирование IL4Rα - субъединицы приводит к подавлению функции обоих цитокинов – ИЛ 4 и ИЛ -13

Сигнализация IL-4 и IL-13 через два рецепторных комплекса: рецепторы типов I и II[1,2]

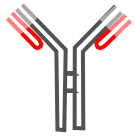


γc — гамма-цепь. IL-4Rα — альфа-субъединица рецептора интерлейкина-4. IL-13Rα1 — альфа-1 субъединица рецептора интерлейкина-13. JAK — янус-киназа. STAT — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции. TYK — тирозин-киназа; IL, ИЛ - интерлейкин

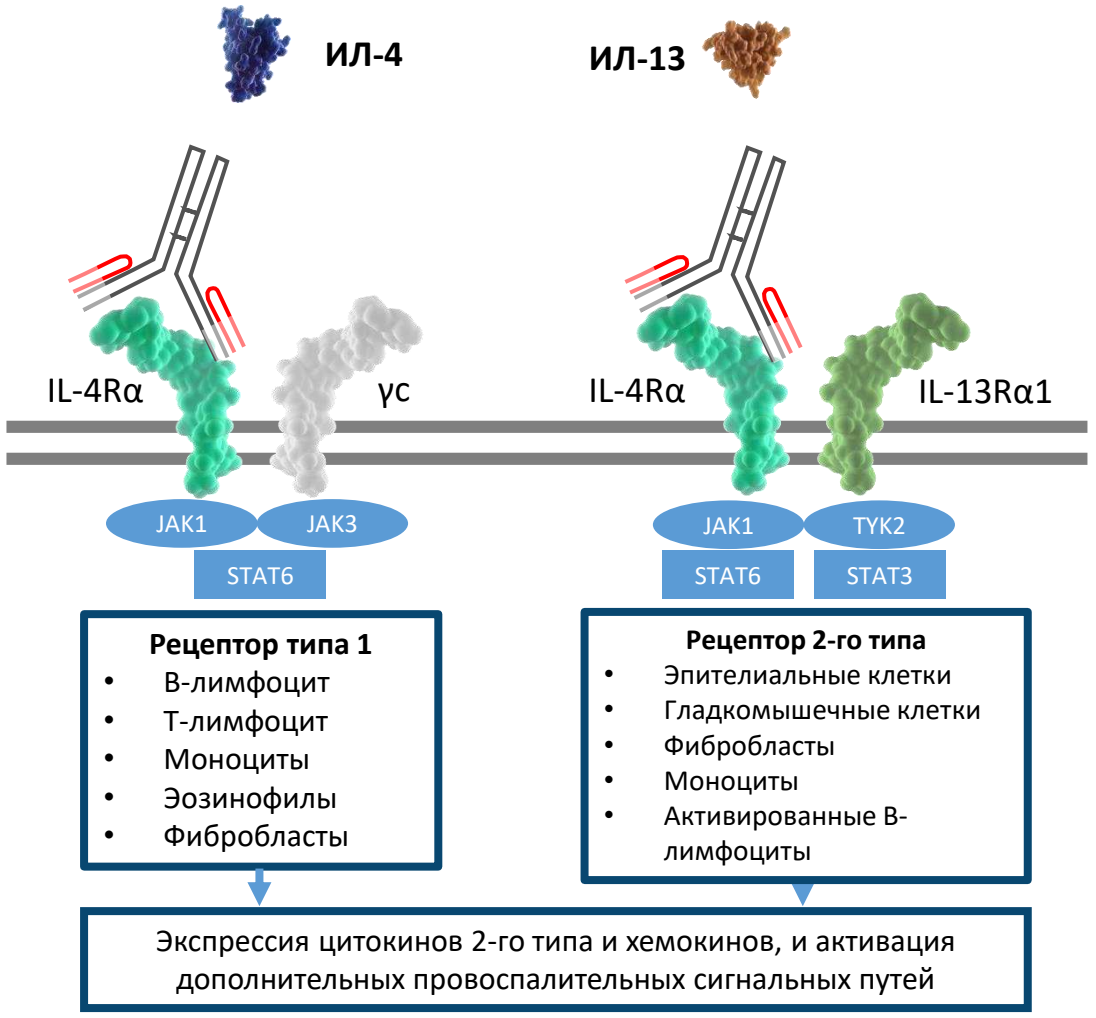
Gandhi NA, et al. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(1):35–50

Механизм действия дупилумаба заключается в блокировании передачи сигнала ИЛ-4 и ИЛ-13

Дупилумаб, человеческое рекомбинантное моноклональное антитело (IgG4), которое связывается с IL-4Rα, тем самым блокируя передачу сигнала ИЛ-4 и ИЛ-13



Дупилумаб



γc — гамма-цепь. IL-4Rα — альфа-субъединица рецептора интерлейкина-4. IL-13Rα1 — альфа-1 субъединица рецептора интерлейкина-13. JAK — янус-киназа. STAT — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции. TYK — тирозин-киназа, ИЛ - интерлейкин

Gandhi NA, et al. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(1):35–50

АтД: Основное опорное исследование дупилумаба у подростков LIBERTY AD ADOL

Оценка эффективности и безопасности **монотерапии** дупилумабом по сравнению с плацебо **у подростков** (≥12 - <18 лет) со среднетяжелым и тяжелым АтД при неэффективности наружной терапии.
Рандомизированное, двойное, слепое, плацебо-контролируемое исследование, период лечения 16 недель.

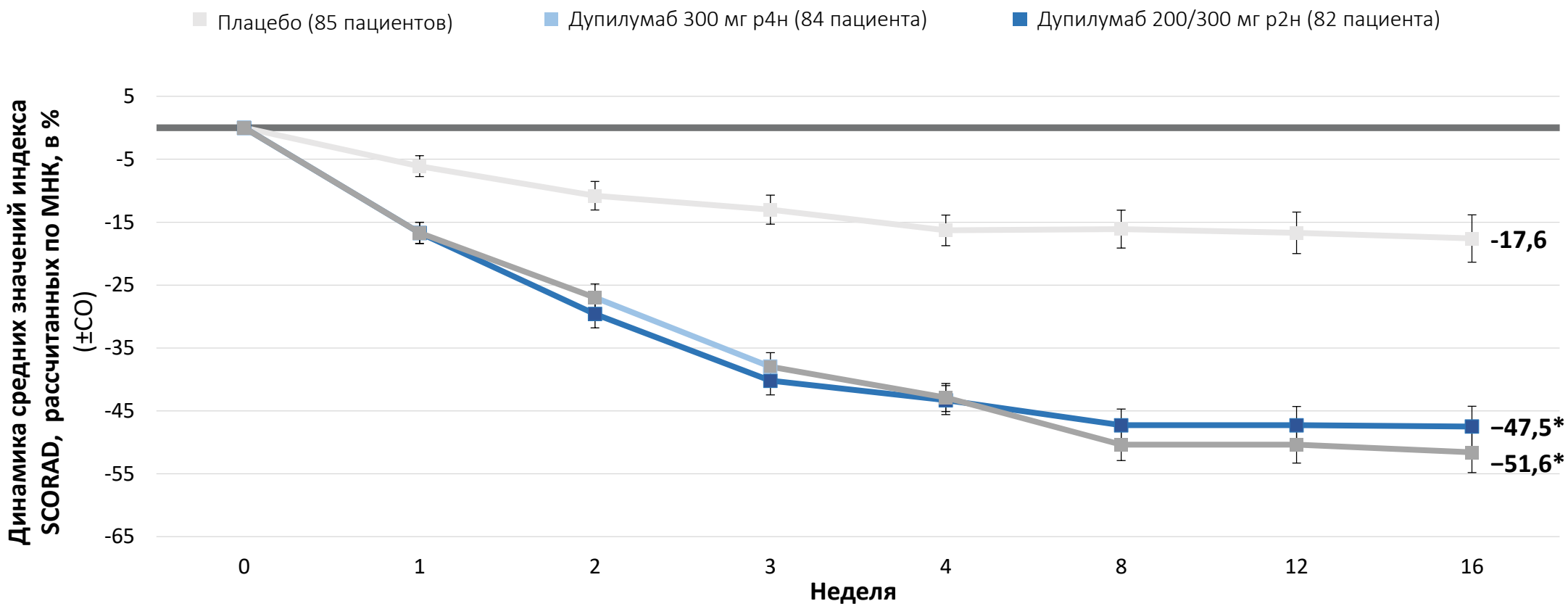
- В исследовании были достигнуты **основные первичные конечные точки эффективности IGA (0 или 1)** – доля пациентов с индексом IGA (0, 1) на 16-й неделе и **EASI-75** – доля пациентов с достигнутым ответом EASI-75 на 16-й неделе
- Терапия дупилумабом приводила к клинически значимому и статистически достоверному улучшению признаков и симптомов АтД (в том числе уменьшению кожного зуда) и улучшению качества жизни
- При сравнении полученных результатов с данными исследования с аналогичным дизайном у взрослых[2] показатели эффективности и безопасности дупилумаба у подростков и взрослых оказались сходными

В исследовании 3 фазы LIBERTY AD ADOL участвовал 251 подросток (≥12 - <18 лет)

АтД – атопический дерматит; EASI — Индекс распространенности и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index); IGA — Общая оценка исследователем EASI-75 — улучшение в сравнении с исходным уровнем на ≥ 75% по индексу EASI

1. Simpson EL et al . JAMA Dermatol. 2020;156(1):44-56. 2. . Simpson EL, et al. N Engl J Med. 2016;375(24):2335-2348

Динамика общего индекса SCORAD в процентах от исходного значения в течение 16 недель[1]



МНК — метод наименьших квадратов, р2н — 1 раз в 2 недели, р4н — один раз в 4 недели, SCORAD — Индекс тяжести атопического дерматита (SCOring Atopic Dermatitis), СО — стандартная ошибка.

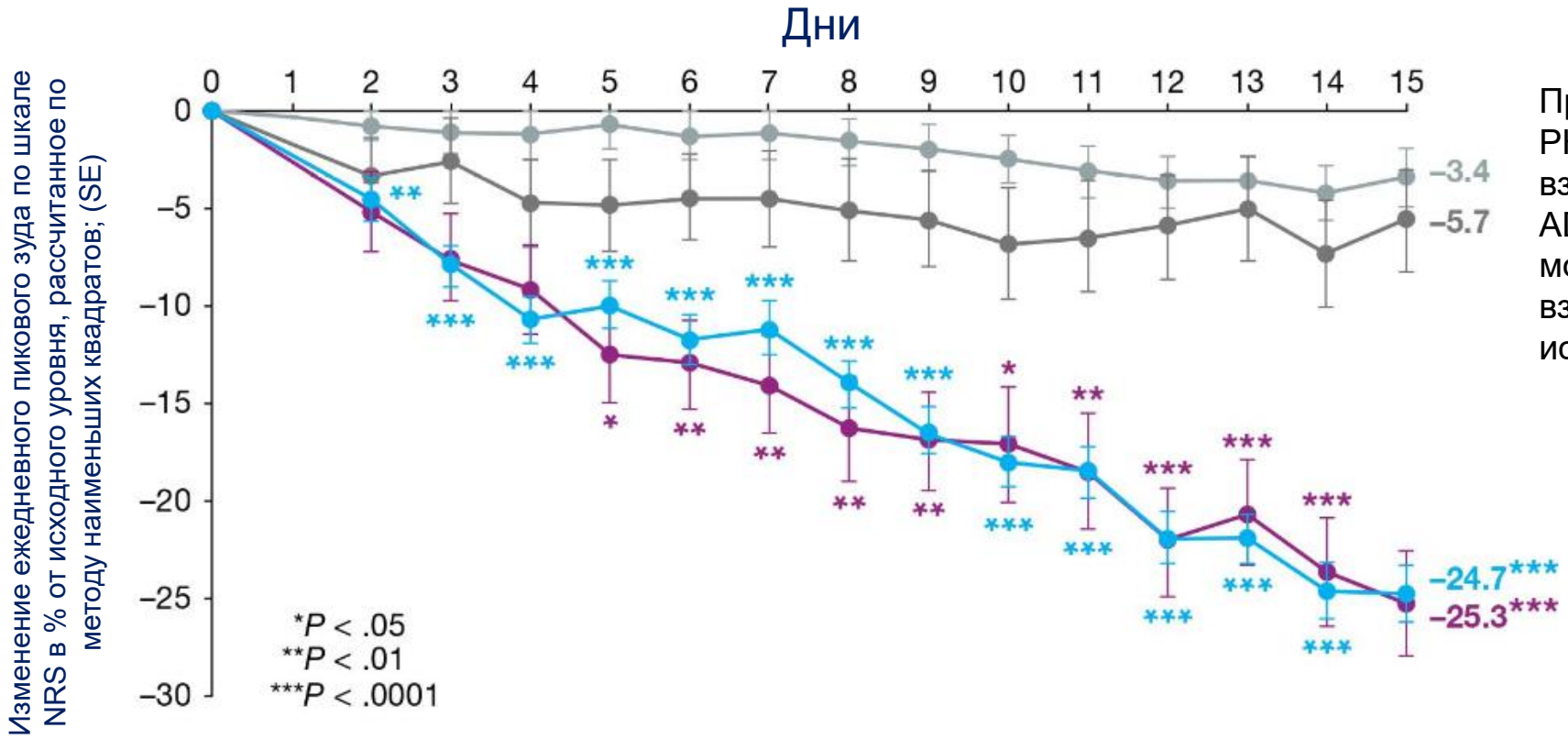
P < 0,001 по сравнению с плацебо.

Данные исследования Liberty AD ADOL. В РФ применение препарата Дупиксент (R) 300 мг 1 р в 4 недели не зарегистрировано согласно инструкции по мед. применению http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3dc14deb-4a0f-4c66-bf91-5217c03b408a&t= дата доступа 24.04.2020

Simpson EL et al Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2020;156(1):44-56. doi:10.1001/jamadermatol.2019.3336

Дупилумаб обеспечивает значимое быстрое уменьшение зуда: ко 2-му дню лечения у взрослых и к 5-му дню - у подростков.

Уменьшение зуда прогрессивно увеличивается к концу периода наблюдения по сравнению с плацебо: SOLO 1,2 −47.5% vs −20.5%; AD-ADOL −47.9% vs −19.0%; CHRONOS −57.3% vs −30.9% (*P* < .0001 для всех).



Приведены данные анализа четырех РКИ дупилумаба 3 фазы: SOLO 1,2 – взрослые, монотерапия, 16 недель; AD ADOL – подростки 12-18 лет, монотерапия, 16 недель; CHRONOS – взрослые, конкомитантное использование ТКС, 52 недели

- Плацебо (n=460) SOLO 1,2 объединенные данные
- Дупилумаб 300 мг 1р/2 нед (n=457) SOLO 1,2 объединенные данные
- Плацебо (n=85) AD ADOL
- Дупилумаб 200 мг или 300 мг 1р/2 нед (n=82) AD ADOL

SE – standard error – стандартная ошибка; ТКС – топические кортикостероиды; NRS – numerical rating score – числовая рейтинговая шкала зуда

Silverberg JI et al. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.060.

Дупилумаб АтД: безопасность у подростков

Пациенты с осложнениями, n (%)	**Плацебо** (85 пациентов)	**Дупилумаб 300 мг р4н** (84 пациента)	**Дупилумаб 200 или 300 мг р2н** (82 пациента)
НЯВЛ	59 (69,4)	53 (63,9)	59 (72,0)
НЯВЛ, ведущие к отмене исследуемого препарата	1 (1,2)	0	0
Серьезные НЯВЛ	1 (1,2)	0	0
Смерть	0	0	0
Самые частые НЯВЛ зарегистрированные у ≥ 5% пациентов			
Атопический дерматит	21 (24,7)	15 (18,1)	15 (18,3)
Кожная инфекция (верифицированная)	17 (20,0)	11 (13,3)	9 (11,0)
Инфекция верхних дыхательных путей	15 (17,6)	6 (7.2)	10 (12,2)
Головная боль	9 (10,6)	4 (4,8)	9 (11,0)
Конъюнктивит†	4 (4,7)	9 (10,8)	8 (9,8)
Назофарингит	4 (4,7)	9 (10,8)	3 (3,7)
Инфекционные и паразитарные заболевания	37 (43,5)	38 (45,8)	34 (41,5)
Реакции в месте инъекции	3 (3,5)	5 (6,0)	7 (8,5)
Инфекции, вызванные вирусом герпеса	3 (3,5)	4 (4,8)	1 (1,2)

Частота возникновения конъюнктивитов и реакций в месте инъекции была выше в группе дупилумаба, однако ни один наблюдаемый случай не был серьезным или тяжелым и не приводил к отмене лечения.

АтД – атопический дерматити; р2н — раз в 2 недели, р4н — раз в 4 недели; НЯВЛ — нежелательное явление, возникшее во время лечения.

†Включены ПТ: атопический кератоконъюнктивит, конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, вирусный конъюнктивит.

Simpson EL et al. JAMA Dermatol. 2020;156(1):44-56. doi:10.1001/jamadermatol.2019.3336

Критерии идентификации неконтролируемой астмы

Неконтролируемая астма определяется как по меньшей мере одно из следующих состояний (ATS/ERS) [1]:

ATS — Американское торакальное общество. ERS — Европейское респираторное общество. ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 секунду. GINA — Глобальная инициатива по бронхиальной астме. ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии. ИВЛ — искусственная вентиляция легких. NAEPP — Национальная образовательная и превентивная программа по бронхиальной астме; сГКС – системные глюкокортикостероиды

1. Chung KF et al., Eur Respir J 2014; 43: 343-373

Алгоритм подтверждения диагноза тяжелой БА

Трудная для контроля БА

* → 1 **Подтвердить** диагноз (астма / альтернативные диагнозы

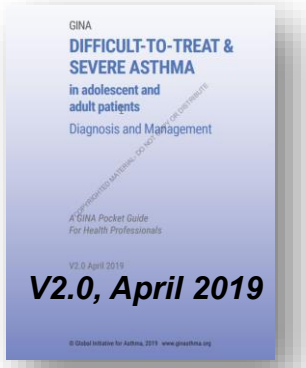
* → 2 **Оценить факторы,** вносящие вклад в развитие симптомов, обострений, ухудшение качества жизни

* → 3 **Оптимизировать менеджмент заболевания** Включая:

* → 4 Оценить **ответ через 3-6 месяцев**

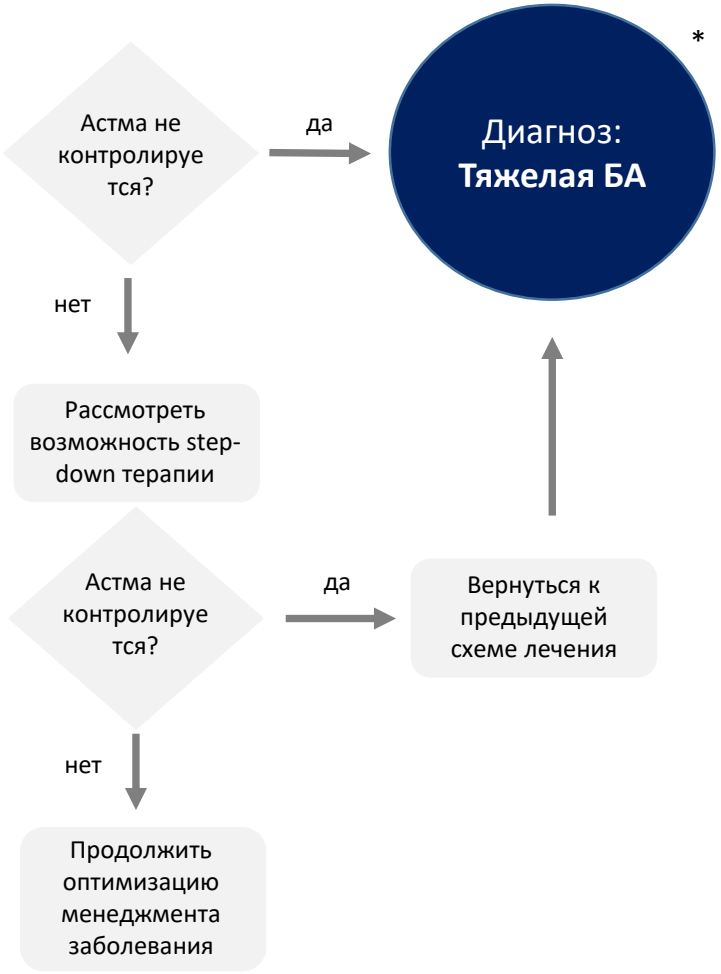
Для взрослых и подростков с симптомами и/или обострениями, несмотря на лечение соответствующее 4-й ступени терапии по GINA, или применение поддерживающих доз ПКС

* Рассмотреть возможность для обращения к специалисту, имеющему опыт лечения тяжелой БА



- Неправильная ингаляционная техника
- Низкая приверженность к лечению
- Коморбидности, включая ожирение, гастроэзофагеальный рефлюкс, хронический риносинусит, обструктивное апноэ во сне
- Модифицируемые факторы риска и триггеры на работе и дома, включая курение, неблагоприятные факторы внешней среды, экспозиция аллергена, применение медикаментов, таких как бета-блокаторы и НПВС
- Частое применение КДБА
- Побочные эффекты от применения медикаментов
- Тревога, депрессия, трудности в социализации

- Астма – обучение
- Оптимизация лечения (контроль и коррекция ингаляционной техники, приверженности к лечению, переключение на ИКС-формотерол поддерживающую и симптоматическую терапию, если возможно)
- Лечение коморбидностей, модификация факторов риска
- Рассмотреть дополнительную небиологическую терапию (ДДБА, тиотропий, АЛП, если не использовались ранее)
- Рассмотреть нефармакологические методы лечения (отказ от курения, лечебная гимнастика, коррекция избыточного веса, вакцинация против гриппа
- Рассмотреть применение высоких доз ИКС, если не использовались ранее



ИКС – ингаляционные кортикостероиды; ДДБА – длительно действующие бета-2 агонисты; КДБА – короткодействующие бета-2 агонисты; ПКС – пероральные кортикостероиды, АЛП – антилейкотриеновый препарат; НПВС –нестероидное противовоспалительное средство

GINA Pocket Guide, "Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. V2.0, April 2019" [Электронный ресурс] https://ginasthma.org/severeasthma/ Дата доступа 28.04.2020

Алгоритм подтверждения диагноза тяжелой БА

Трудная для контроля БА

* → 1 **Подтвердить** диагноз (астма / альтернативные диагнозы

* → 3 **Оптимизировать менеджмент заболевания**

Включая:

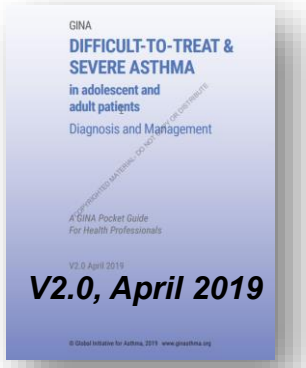
- Астма – обучение
- Оптимизация лечения (контроль и коррекция ингаляционной техники, приверженности к лечению, переключение на ИКС-формотерол поддерживающую и симптоматическую терапию, если возможно)
- Лечение коморбидностей, модификация факторов риска
- Рассмотреть дополнительную небиологическую терапию (ДДБА, тиотропий, АЛП, если не использовались ранее)
- Рассмотреть нефармакологические методы лечения (отказ от курения, лечебная гимнастика, коррекция избыточного веса, вакцинация против гриппа
- Рассмотреть применение высоких доз ИКС, если не использовались ранее

* → 4 Оценить **ответ через 3-6 месяцев**

* **Диагноз: Тяжелая БА**

Для взрослых и подростков с симптомами и/или обострениями, несмотря на лечение соответствующее 4-й ступени терапии по GINA, или применение поддерживающих доз ПКС

* Рассмотреть возможность для обращения к специалисту, имеющему опыт лечения тяжелой БА



ИКС – ингаляционные кортикостероиды; ДДБА – длительно действующие бета-2 агонисты; КДБА – короткодействующие бета-2 агонисты; ПКС – пероральные кортикостероиды, АЛП – антилейкотриеновый преапарат; НПВС –нестероидное противовоспалительное средство

GINA Pocket Guide, "Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. V2.0, April 2019" [Электронный ресурс] https://ginasthma.org/severeasthma/ Дата доступа 28.04.2020

Бронхиальная астма ли это? Подтверждение диагноза

Неправильно диагностированные состояния в 12-30 % случаев расцениваются, как неконтролируемая тяжелая БА [1]

Заболевания, которые могут имитировать тяжелую бронхиальную астму у детей:

- Дисфункциональное дыхание/дисфункция голосовых связок
- Бронхиолит
- Рецидивирующая микроаспирация, рефлюкс, нарушение функции глотания
- Заболевания легких, связанные с недоношенностью
- Муковисцидоз
- Врожденный или приобретенный иммунодефицит
- Первичная цилиарная дискинезия
- Обструкция/сдавление центральных дыхательных путей
- Инородное тело
- Врожденная сосудистая мальформация
- Трахеобронхомаляция
- Новообразование, опухоль
- Увеличенный медиастинальный лимфатический узел
- Врожденное заболевание/порок сердца
- Интерстициальные болезни легких
- Заболевания соединительной ткани

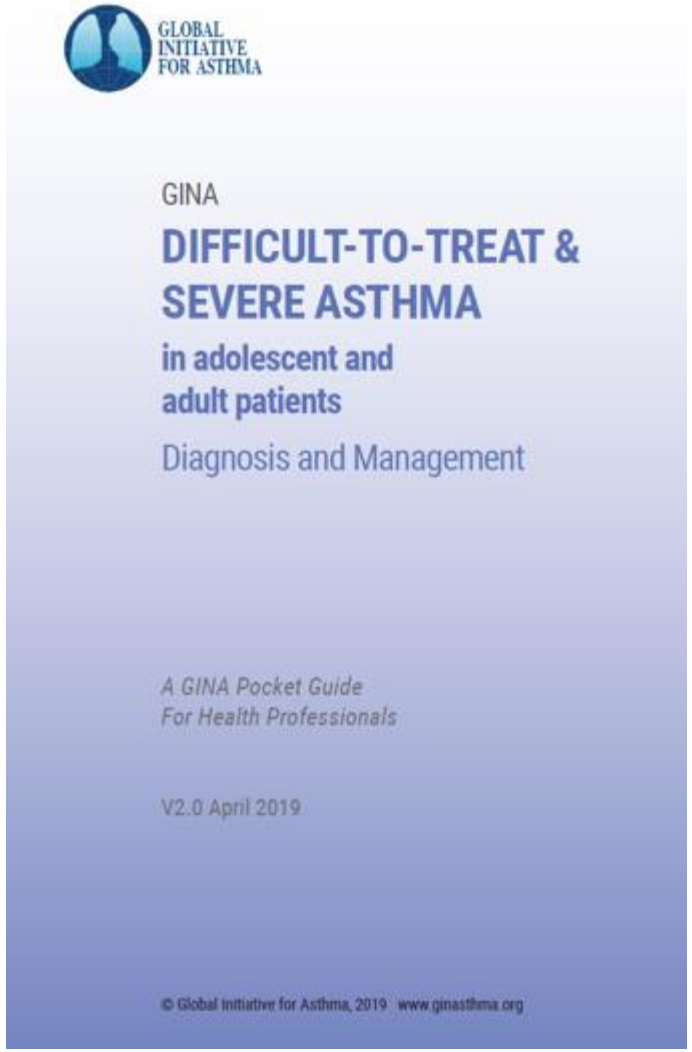
1. Chung KF et al., Eur Respir J 2014; 43: 343-373

Критерии Т2 – астмы GINA

Т-2 воспаление

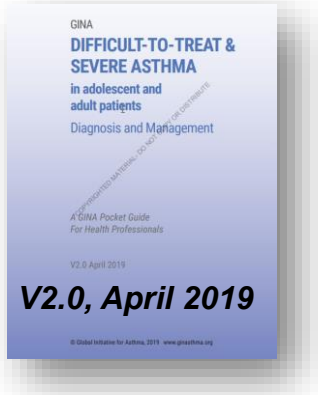
- Эозинофилы крови ≥ 150 кл/мкл, и/или
- FeNO ≥ 20ppb, и/или
- Эозинофилы мокроты ≥ 2% и/или
- Астма аллергического характера и/или
- Астма, требующая базисной терапии ПГКС

Рекомендуется повторить измерение эозинофилов крови и FeNO до 3-х раз; если пациент использует ПГКС, то на минимально возможных дозах



FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; ПГКС – пероральные глюкокортикостероиды; GINA – Глобальная инициатива по бронхиальной астме

GINA Pocket Guide, "Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. V2.0, April 2019" [Электронный ресурс] https://ginasthma.org/severeasthma/ Дата доступа 28.04.2020



Рекомендации экспертов по выбору биологического препарата

Т-2 воспаление*

Эозинофилы крови ≥ 150 кл/мкл и/или
FeNO ≥ 20ppb
Эозинофилы мокроты ≥ 2% и/или
Астма аллергического характера и/или
Требующая применения ПГКС

Рекомендуется повторить измерение эозинофилов крови и FeNO до 3-х раз; если пациент использует ПГКС, то на минимально возможных дозах

Анти - IgE

*Терапия тяжелой **аллергической** астмы*

- Наличие сенсибилизации по данным кожных прик-тестов или специфических IgE
- Уровень общего IgE и вес пациента находятся в рамках возможного режима дозирования
- Обострения за предшествующий год

нет ↑ ↓ нет

Какие факторы помогают предвидеть хороший ответ на терапию анти – IgE?

- Эозинофилы крови ≥ 260 кл/мкл ++
- FeNO ≥ 20ppb +
- Связь симптомов астмы с аллергеном +
- Начало астмы в детском возрасте +

Анти – IL 5 / Анти IL 5R

*Терапия тяжелой **эозинофильной** астмы*

- Обострения за предшествующий год
- Эозинофилы крови ≥ 300 кл/мкл

нет ↑ ↓ нет

Какие факторы помогают предвидеть хороший ответ на терапию анти – IL 5 | анти – IL 5R?

- Высокие уровни эозинофилов в крови +++
- Высокая частота обострений +++
- Начало астмы во взрослом возрасте ++
- Назальный полипоз ++

Анти – IL 4, 13

*Терапия тяжелой **эозинофильной / Т2-астмы***

- Обострения за предшествующий год
- Эозинофилы крови ≥ 150 кл/мкл или FeNO ≥ 25ppb

*Терапия **гормонозависимой (ПГКС) астмы***

Какие факторы помогают предвидеть хороший ответ на терапию анти – IL 4R?

- Высокие уровни эозинофилов в крови +++
- Высокие уровни FeNO +++

Анти – IL4, 13 могут использоваться также для терапии

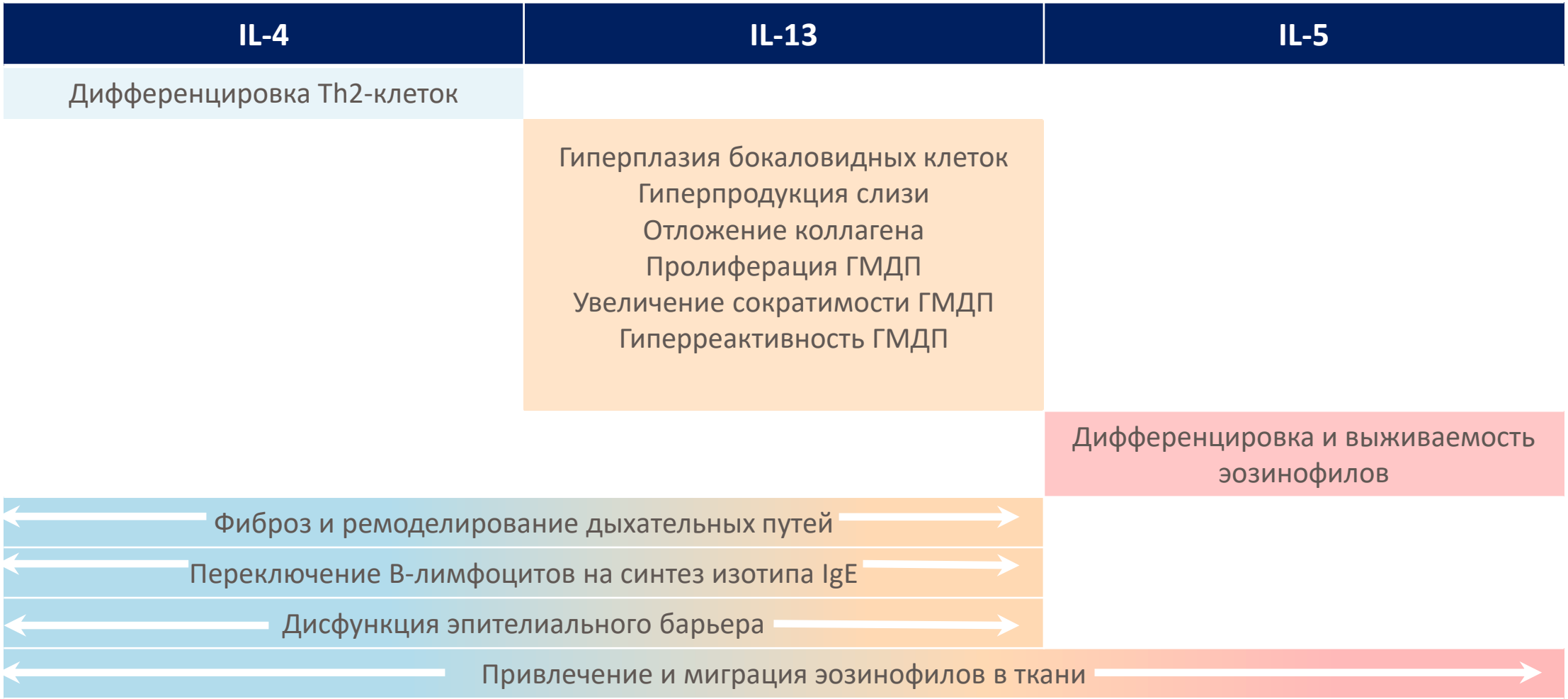
- Средне-тяжелого/тяжелого атопического дерматита
- Сопутствующего назального полипоза

FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; ПГКС – пероральные глюкокортикостероиды; IgE – иммуноглобулин Е; IL – интерлейкин; IL 4 (5)R – рецептор интерлейкина 4 (5)

* - признаки Т2-воспаления не являются критериями для назначения биологических препаратов

Адаптировано из: GINA Pocket Guide, "Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. V2.0, April 2019" [Электронный ресурс] https://ginasthma.org/severeasthma/ Дата доступа 28.04.2020

IL-4 и IL-13 - основные факторы, опосредующие Т2-воспаление и обладающие уникальными и частично совпадающими функциями[1-4]



ГМДП - гладкая мускулатура дыхательных путей; IgE - иммуноглобулин Е; IL - интерлейкин; Th2 - хелпер 2-го типа

1. Gandhi NA, et al. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(1):35-50. 2. Robinson D, et al. Clin Exp Allergy. 2017;47(2):161-175. 3. Corren J . Curr Allergy Asthma Rep. 2013;13(5):415-420. 4. Fulkerson PC, et al. Nat Rev Drug Discov. 2013;12(2):117-129.

БА: Основное опорное исследование дупилумаба QUEST. Исходный уровень маркеров Т2-воспаления не был критерием включения

Дупилумаб при неконтролируемой персистирующей бронхиальной астме:
Исследование 3 фазы Liberty Asthma QUEST[1]

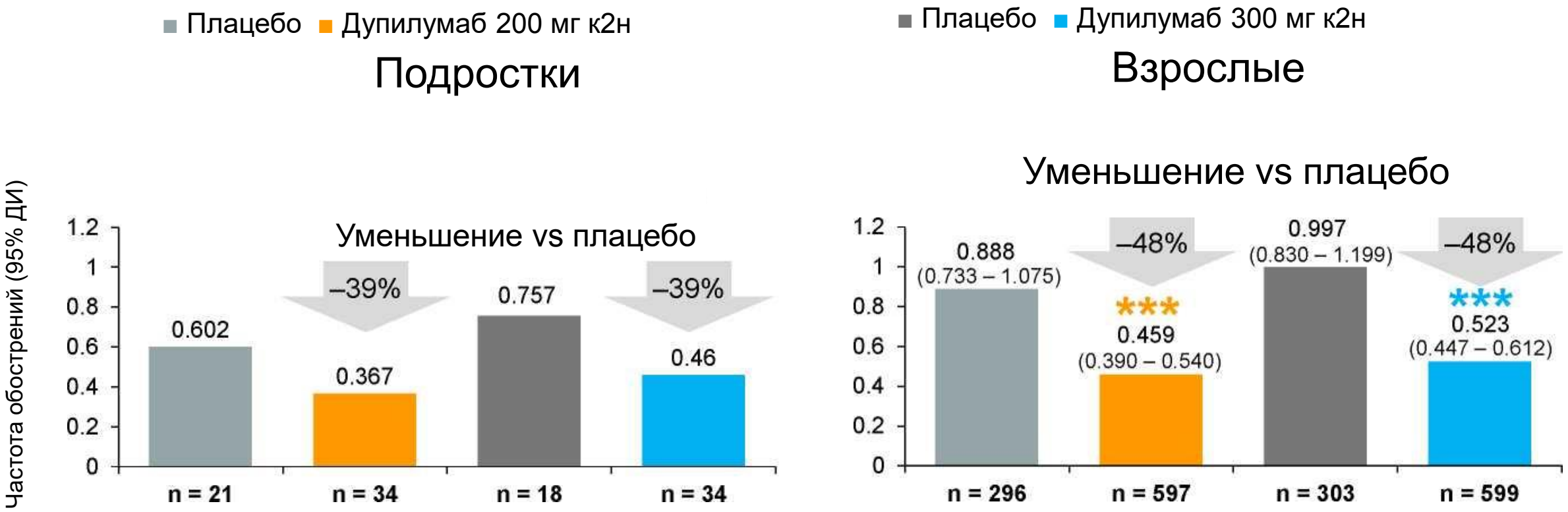
Основные критерии включения

- Лечение ИГКС в средней или высокой дозе (≥ 500 мкг/сут по флутиказона пропионату или его эквивалент) + один или два дополнительных препарата для контроля заболевания (ДДБА и/или АЛТР)
- пре-БД $ОФВ_1$ ≤80% от должного значения для взрослых (≤90% для подростков)
- ACQ-5 ≥1,5
- Обратимость бронхообструкции: $ОФВ_1$ ≥12% и > 200 мл от исходного значения
- **В исследовании 3 фазы Liberty Asthma QUEST участвовали 1902 человека, из них 107 подростков в возрасте 12 лет и старше**

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; СГКС – системные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 –агонисты; АЛТР – антагонист лейкотриеновых рецепторов; пре-БД ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду до приема бронхолитика.

1. Castro M et al. N Engl J Med 2018; 378:2486-2496

Дупилумаб уменьшает частоту тяжелых обострений бронхиальной астмы у подростков и взрослых



***$P < 0.001$ vs плацебо, 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

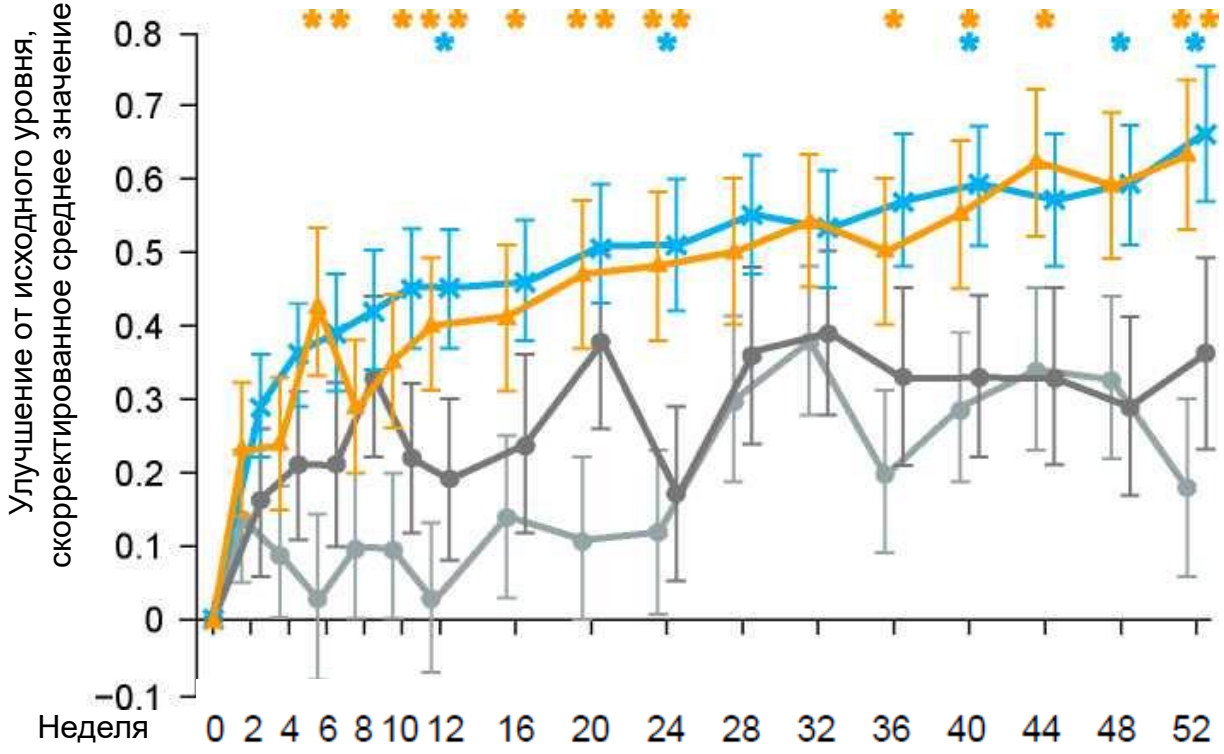
Jorge F. Maspero et. al. Chest. Volume 154, Issue 4, Supplement, October 2018, Pages 25A-27A

Дупилумаб улучшает ОФВ$_1$ во время 52-недельного периода лечения у подростков и взрослых с бронхиальной астмой

Плацебо 1.14 мл ■ Дупилумаб 200 мг к2н ■ Плацебо 2 мл ■ Дупилумаб 300 мг к2н

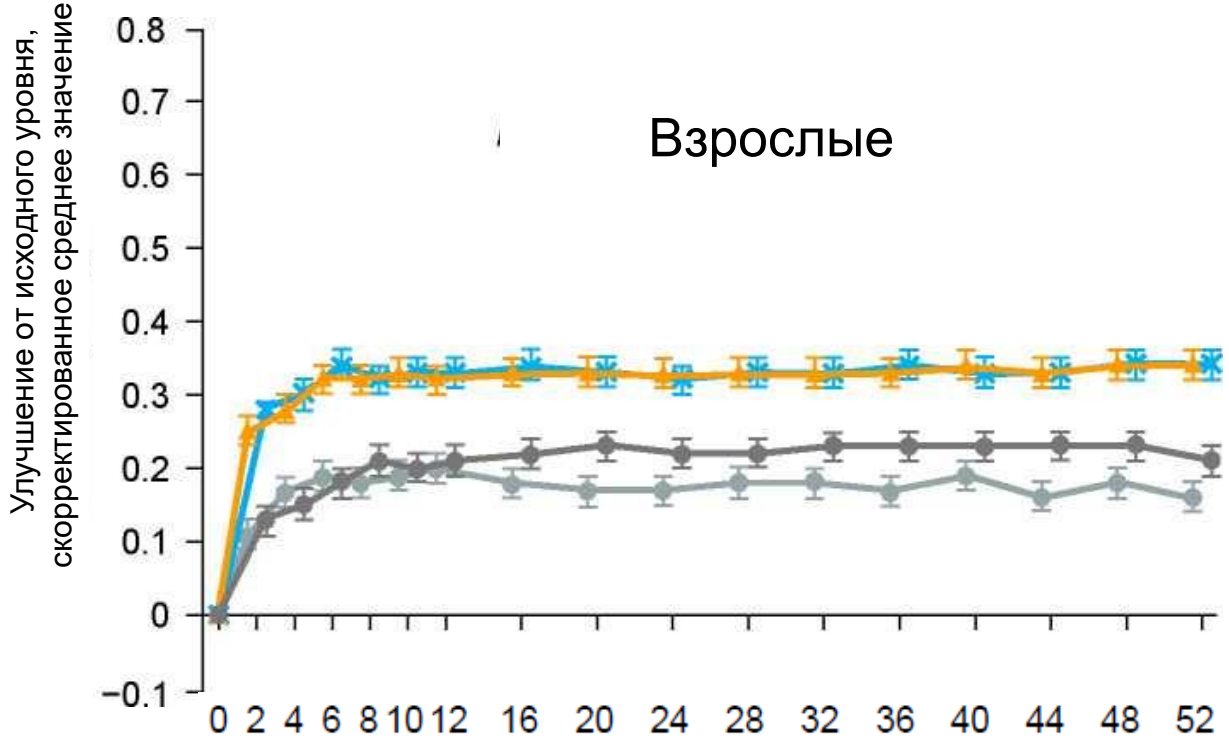
*P < 0.05, **P < 0.01 vs плацебо.

Подростки



N = 107

Взрослые



N = 1795

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду

Jorge F. Maspero et. al. Chest. Volume 154, Issue 4, Supplement, October 2018, Pages 25A-27A

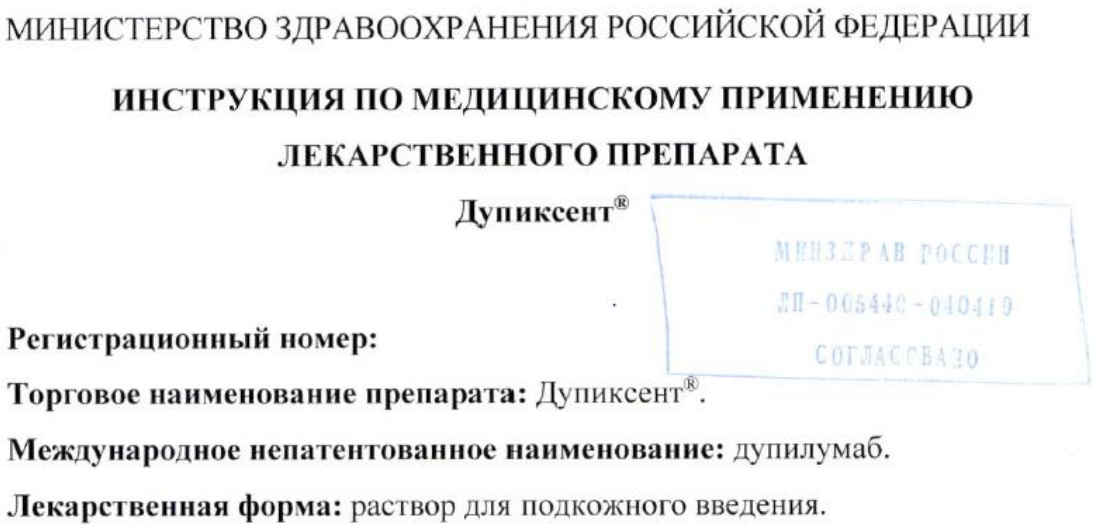
Дупилумаб БА: безопасность

n (%)	Все группы плацебо 1 р/2 нед (n=634)	Все группы дупилумаб 1 р/2 нед (n=1263)	Плацебо 200 мг 1 р/2 нед (n=313)	Дупилумаб 200 мг 1 р/2 нед (n=631)	Плацебо 300 мг 1 р/2 нед (n=321)	Дупилумаб 300 мг 1 р/2 нед (n=632)
Любое НЯВЛ	527 (83)	1023 (81)	257 (82)	508 (81)	270 (84)	515 (81)
Любое серьезное НЯВЛ	53 (8)	104 (8)	26 (8)	49 (8)	27 (8)	55 (9)
Любое НЯ, приведшее к прекращению лечения	29 (5)	63 (5)	19 (6)	19 (3)	10 (3)	44 (7)
Любое НЯ, приведшее к смерти	3 (0,5)	5 (0,4)	3 (1)	1 (0,2)	0	4 (1)
Наиболее частые НЯВЛ (возникшие у ≥5% пациентов)						
Вирусные ИВДП	124 (20)	230 (18)	60 (19)	119 (19)	64 (20)	111 (18)
ИВДП	86 (14)	146 (12)	37 (12)	69 (11)	49 (15)	77 (12)
Бронхит	89 (14)	144 (11)	47 (15)	73 (12)	42 (13)	71 (11)
Грипп	51 (8)	74 (6)	29 (9)	36 (6)	22 (7)	38 (6)
Синусит	56 (9)	62 (5)	27 (9)	36 (6)	29 (9)	26 (4)
Инфекция мочевыводящих путей	29 (5)	36 (3)	17 (5)	17 (3)	12 (4)	19 (3)
Головная боль	51 (8)	86 (7)	26 (8)	46 (7)	25 (8)	40 (6)
Аллергический ринит	31 (5)	39 (3)	16 (5)	21 (3)	15 (5)	18 (3)
Боль в спине	23 (4)	55 (4)	16 (5)	30 (5)	7 (2)	25 (4)
Реакции в месте инъекции	50 (8)	212 (17)	17 (5)	96 (15)	33 (10)	116 (18)
Случайная передозировка[a]	32 (5)	66 (5)	16 (5)	33 (5)	16 (5)	33 (5)

НЯВЛ – нежелательное явление, возникшее в ходе лечения; НЯ – нежелательное явление; ИВДП – инфекции верхних дыхательных путей

Castro M, et al. N Engl J Med 2018; 378:2486-2496

Дупиксент® (дупилумаб) зарегистрирован на территории РФ



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дупиксент®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005440-040419
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Дупиксент®.

Международное непатентованное наименование: дупилумаб.

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения.

- **Бронхиальная астма** среднетяжелого и тяжелого течения **с 12 лет**
- **Атопический дерматит** среднетяжелого и тяжелого течения **с 12 лет**

Показания к применению

Атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 12 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению.

Препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами.

В качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов в возрасте 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормональнозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата.

Детский возраст до 12 лет у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® РУ № ЛП-005440 от 04.04.2019 с изменениями от 15.04.2020

Атопический дерматит: Способ применения и дозы

Препарат Дупиксент® вводится подкожно

Препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами.

Атопический дерматит

Рекомендуемая доза препарата Дупиксент®

у взрослых пациентов: начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно;

У пациентов в возрасте 12-17 лет:

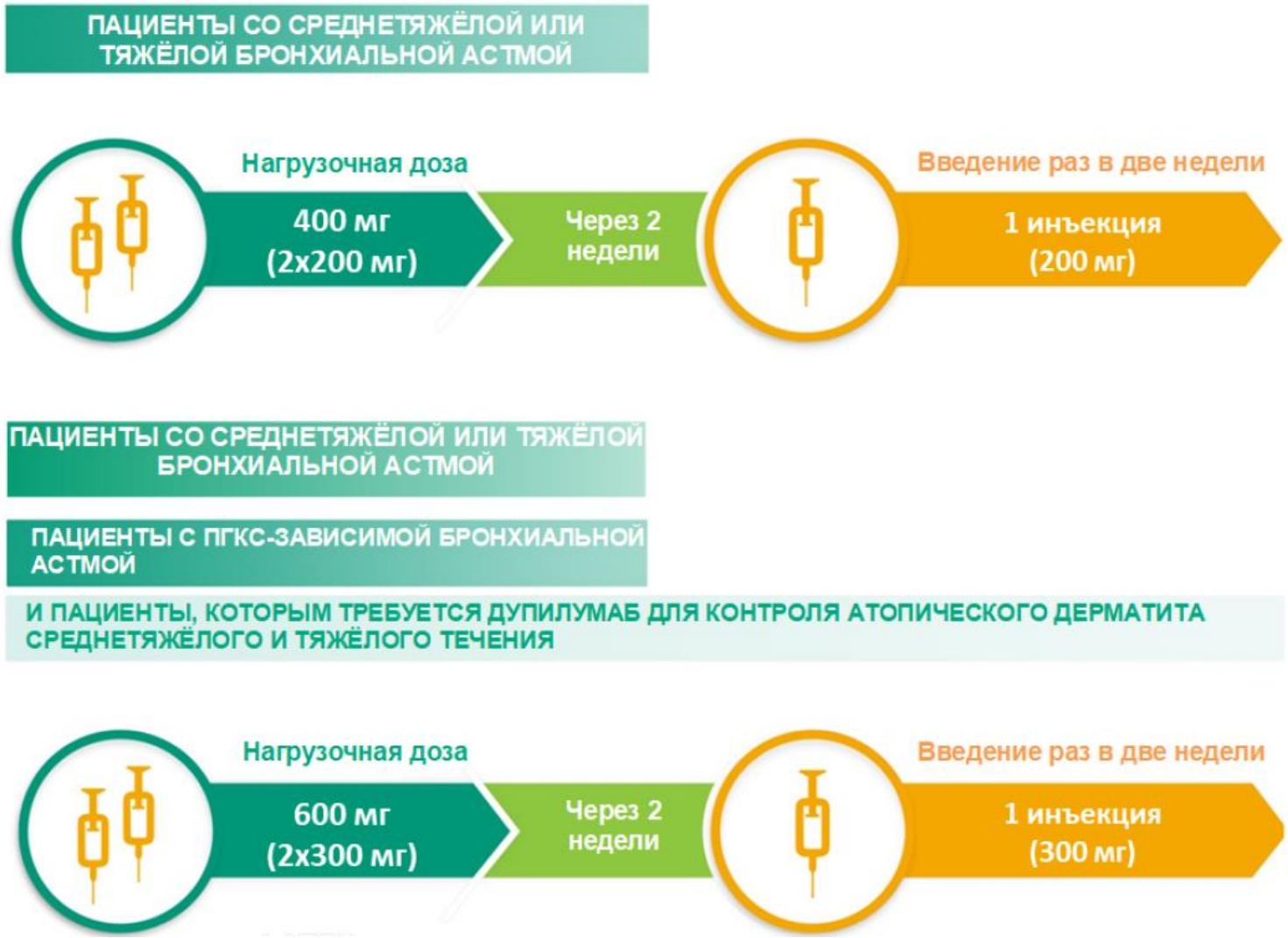
- с массой тела менее 60 кг: начальная доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели;
- с массой тела 60 кг и более: начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели.[1]

В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата[1].

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® РУ № ЛП-005440 от 04.04.2019 с изменениями от 15.04.2020

Бронхиальная астма: Способ применения и дозы

Препарат Дупиксент® вводится подкожно



Бронхиальная астма

Рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у **взрослых пациентов и детей (12 лет и старше)**:

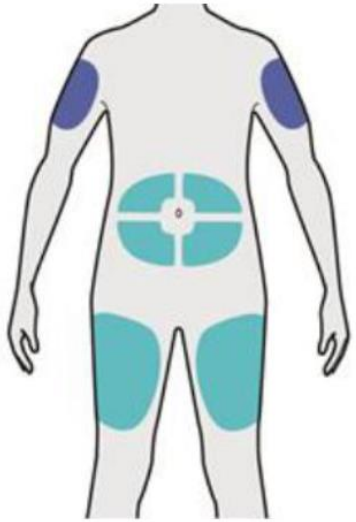
- начальная доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее – по 200 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг каждые 2 недели.
- начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг каждые 2 недели для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент®.

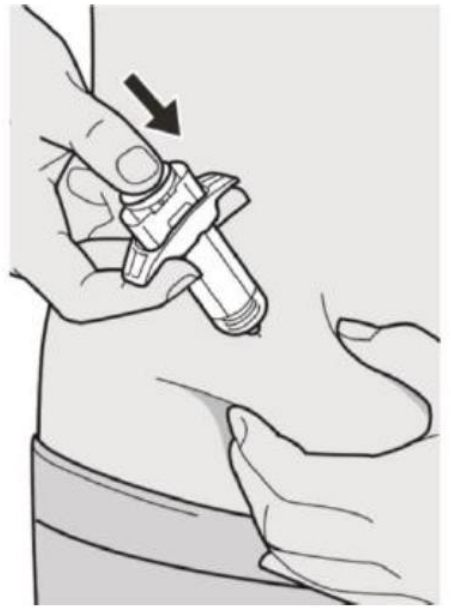
В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® РУ № ЛП-005440 от 04.04.2019 с изменениями от 15.04.2020

Ход лечения

- Отбор пациента на лечение дупилумабом и получение препарата
- Первые введения – в медицинском учреждении; последующие самостоятельно или по месту жительства (Инъекцию препарата может делать себе либо сам пациент, либо лицо, ухаживающее за ним. Необходимо до начала применения препарата обучить пациентов и/или ухаживающих за ним лиц подготовке и проведению инъекции)
- Хранить при температуре от 2 до 8°С. Шприцы можно хранить при комнатной температуре в течение не более чем 14 дней
- Срок годности: Для дозировки 200 мг – 24 месяца, для 300 мг – 36 месяцев
- Применение дупилумаба с живыми вакцинами не изучалось. Во время лечения не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами.





Личное мнение лектора Трусовой О.В., к.м.н., доцент, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® РУ № ЛП-005440 от 04.04.2019 с изменениями от 15.04.2020

Реализация эффекта – сроки?

- Маркёры эозинофильного воспаления: уменьшение уровня FeNO, концентрации эотаксина-3, общего иммуноглобулина Е, аллерген-специфического иммуноглобулина Е, TARC и периостина близки к максимальному подавлению через 2 недели лечения, за исключением иммуноглобулина Е, который уменьшается медленнее. Описанные эффекты были устойчивыми во время лечения[1]
- Функция легких: клинически значимое увеличение пред-бронходилатационного ОФВ1 на 12 неделе. Значительные улучшения – уже в течение второй недели после первой инъекции препарата[1]
- Функция легких: значительное улучшение пост-бронходилятационного ОФВ1 на 12-й до 52-й неделях[1]
- Эффективность и профиль нежелательных реакций у подростков с бронхиальной астмой старше 12 лет были схожи с таковыми у взрослых[1]
- Первичная оценка эффекта биологической терапии, как минимум на 4 месяце терапии, если ответ не ясен – продолжение терапии и наблюдения до 6-12 мес.[2]

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® РУ № ЛП-005440 от 04.04.19 с изменениями от 15.04.2020; 2. GINA Pocket Guide, "Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. V2.0, April 2019" [Электронный ресурс] https://ginasthma.org/severeasthma/ Дата доступа 28.09.2019

Выводы

•ИЛ-4, 13 – являются ключевыми цитокинами в патогенезе Т2 воспаления[1]

•Дупилумаб (анти – IL 4R) является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом, которое блокирует передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 путем специфического связывания с IL-4Rα – субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13[2]

•Терапия дупилумабом приводит к клинически значимому и статистически достоверному улучшению признаков и симптомов АтД (в том числе уменьшению кожного зуда) и улучшению качества жизни[3]

•Дупилумаб эффективен в отношении снижения частоты обострений бронхиальной астмы, улучшения функции легких у взрослых и подростков, страдающих бронхиальной астмой[4]

•Дупилумаб в целом хорошо переносится[3,4]

•Дупилумаб зарегистрирован в России для лечения среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы у пациентов в возрасте 12 лет и старше в качестве дополнительной поддерживающей терапии и у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 12 лет и старше[2].

ПГКС – пероральные глюкокортикостероиды; IL 4 R – рецептор интерлейкина; IL, ИЛ – интерлейкин; АтД – атопический дерматит

1. Gandhi NA, et al. Nat Rev Drug Discov. 2016;15:35–50; 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® РУ № ЛП-005440 от 04.04.2019 с изменениями от 15.04.2020; 3. Simpson EL et al . JAMA Dermatol. 2020;156(1):44-56; 4. Castro M, et al. N Engl J Med 2018; 378:2486-2496