

## Брошюра #11: «БИОПРЕПАРАТЫ» ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АСТМЫ

Уже более полувека кортикостероиды («стероиды») являются основой нашей противовоспалительной терапии астмы (и многих других воспалительных заболеваний в разных частях тела, таких как суставы (например, ревматоидный артрит), кожа (например, псориаз), глаза (например, увеит), кишечник (например, язвенный колит) и многих других. Стероиды лечат воспаление «широким спектром», воздействуя на многие группы химических веществ по всему телу, некоторые из которых нам известны, а некоторые неизвестны. Результатом является успешное подавление многих типов воспаления, а также – при попадании в организм через кровоток – многие нежелательные и вредные побочные эффекты. Те, кому приходилось принимать стероидные таблетки в течение любого периода времени, знают, что это «палка о двух концах», в которой есть как польза, так и вред (см. [брошюру #6](#)): «Стероиды в форме таблеток» от Центра астмы Mass General Brigham).

Как и для многих лекарств, использование стероидов стало результатом эмпирического наблюдения. Было замечено, что экстракт надпочечников коров оказывает благотворное действие; его активное вещество было очищено и химически синтезировано, и это очищенное производное стало частью нашего медицинского арсенала. Со временем, по мере развития науки, были идентифицированы некоторые химические пути, посредством которых стероиды оказывают свое воздействие.

Но что будет, если кто-то сможет подойти к лечению астмы другим путем? Что если с помощью современных методов клеточной и молекулярной биологии мы сможем начать с определения химических веществ, влияющих на астму, в частности тех, которые вызывают характерное для астмы воспаление, а затем разработать лекарства, блокирующие активность этих химических веществ? Предположительно, чем более целенаправленны наши лекарства, тем меньше нежелательных («нецелевых») побочных эффектов они будут иметь. В этом кроется удивительная революция во многих областях современной медицины, включая лечение тяжелой персистирующей астмы с широким использованием целевых моноклональных антител.

### Моноклональные антитела

Один из способов создать лекарство, являющееся очень специфичным для своей мишени и не обладающее широкой активностью (такой как стероиды), заключается в создании белка – в частности, антитела – в форме, специфичной для важной молекулы, которую мы

пытаемся заблокировать. Возможно, вы уже знаете из прочитанного вами об аллергической астме, что организм естественным образом вырабатывает эти узконаправленные антитела против аллергенов в нашей окружающей среде. Эти антитела очень специфичны: те, что предназначены для связывания с аллергенами кошачьей перхоти, не будут связываться с аллергенами пылевых клещей, и наоборот. Большим достижением в клинической медицине стала возможность синтезировать в лаборатории аналогично направленные антитела. Все эти синтетические антитела имеют одинаковый размер и форму; они производятся в лаборатории только из одной группы продуцирующих антитела клеток. Следовательно, они «моноклональные». Когда моноклональные антитела вводятся и распределяются по всему телу, они «ищут» и прикрепляются к определенным молекулам, для которых они были разработаны, блокируя их реакцию с другими химическими веществами в организме и тем самым подавляя биологические процессы (в данном случае – астматическое воспаление), которые, в противном случае, они могли бы вызвать. Поскольку эти лекарства выделены клетками в культуре, а не собираются из атомов с помощью химии, их называют «биологическими препаратами».

## Каковы цели для моноклональных антител при астме

Астма – это комплексное заболевание, вызванное механизмами, которые различаются у разных людей. Ни одна «ключевая молекула астмы» не была идентифицирована и, вероятно, не существует. Однако для некоторых людей с астмой, особенно тех, кто страдает той или иной формой аллергической астмы, ключевые молекулярные мишени для моноклональных антител были идентифицированы. На сегодняшний день, эти мишени наиболее важны для людей с аллергической астмой – астмой, характеризующейся либо избытком аллергического белка (иммуноглобулин E, «IgE»), либо избытком аллергических клеток (лейкоциты, называемые эозинофилами [eosinophils на англ., произносится как ee-oh-SIN-o-fills), либо и тем и другим. В частности, в настоящее время существуют моноклональные антитела, которые связываются с белком иммуноглобулина E (независимо от того, для распознавания какого аллергена он был разработан); с белками, передающими сигнал от одной клетки к другой, называемыми интерлейкинами (interleukins на англ., произносится как in-ter-LEW-kins); и с активирующим иммунитет белком, вырабатываемым клетками слизистой оболочки дыхательных путей, – тимусным стромальным лимфопоэтином (TSLP) – (lymphopoietin на англ., произносится как LIM-foe-po-EE-it-tin). Среди интерлейкинов моноклональные антитела, эффективные при лечении астмы, нацелены на интерлейкин-5 (называемый IL-5), интерлейкин-4 (IL-4) и интерлейкин-13 (IL-13). Интерлейкины 4, 5 и 13, а также TSLP играют важную роль в активации и привлечении в дыхательные пути эозинофилов, которые являются ключевым фактором астматического воспаления у многих людей.

Итак, вот моноклональные антитела для лечения аллергической/эозинофильной астмы, используемые в настоящее время:

Общепринятое название	Торговая марка	Целевое назначение
Омализумаб (Omalizumab)	<i>Xolair</i> <sup>®</sup>	Иммуноглобулин E (Immunoglobulin E)
Бенрализумаб (Benralizumab)	<i>Fasenra</i> <sup>®</sup>	Интерлейкин 5 (Interleukin 5)
Меполизумаб (Mepolizumab)	<i>Nucala</i> <sup>®</sup>	Интерлейкин 5 (Interleukin 5)
Реслизумаб (Reslizumab)	<i>Cinqair</i> <sup>®</sup>	Интерлейкин 5 (Interleukin 5)
Дупилумаб (Dupilumab)	<i>Dupixent</i> <sup>®</sup>	Интерлейкины 4 и 13 (Interleukins 4 and 13)
Тезепелумаб (Tezepelumab)	<i>Tezspire</i> <sup>®</sup>	TSLP

Вы можете увидеть согласованность в обозначении моноклональных антител: все они заканчиваются на *-маб*. Вполне вероятно, что по мере выявления большего количества ключевых белков, участвующих в астматическом воспалении, и выработки большего количества моноклональных антител, подавляющих их действие, этот список новых «биопрепаратов» для лечения астмы будет расширяться. Уже существуют моноклональные антитела для лечения других воспалительных заболеваний, в которых воспалительные процессы вызываются различными молекулами, включая приведенные выше примеры воспаления: ревматоидный артрит, псориаз, увеит, язвенный колит и многие другие.

### Кто может извлечь пользу из этих биопрепаратов?

Не все больные астмой получают от этого пользу – или сочтут необходимым – лечение биологическим препаратом. Самое большое воздействие этих лекарств было среди пациентов с очень тяжелой формой астмы, характеризующейся повторяющимися тяжелыми приступами, требующими применения стероидных таблеток. Для большинства этих препаратов лечение ограничено людьми с избыточным количеством эозинофилов в крови или аллергией, а также высоким уровнем иммуноглобулина E. В этих случаях биопрепараты показали себя «переломным моментом». В большинстве случаев они успешно сделали симптомы менее болезненными, снизили частоту приступов астмы и уменьшили потребность в пероральных или очень высоких дозах ингаляционных стероидов. Для тех, кто был зависим от частого или даже ежедневного приема стероидных таблеток для лечения астмы, избавление от этих пероральных стероидов может стать настоящим чудом.

## Как применяются биопрепараты?

Все биопрепараты, используемые для лечения астмы, кроме одного, применяются в виде инъекций под кожу. Исключение: реслизумаб (reslizumab - *Cinqair*®) вводится непосредственно в вены (внутривенно). Некоторые из них вводят каждые 2 недели, другие – каждые 4 недели (а один препарат, бенрализумаб [benralizumab - *Fasenra*®], вводят каждые 8 недель после первых 3 месяцев терапии). Часто из соображений безопасности первая доза лекарства вводится в кабинете врача, и вас просят подождать под наблюдением врача 30-60 минут, чтобы убедиться, что у вас не возникнет немедленной побочной реакции. Однако, все биопрепараты, используемые при астме, одобрены для самостоятельного применения в домашних условиях. Все препараты, вводимые в виде инъекций, выпускаются в виде простых в использовании «автоматических инъекторов», облегчающих самостоятельное введение препарата в кожу живота или бедра... или для введения инъекции вы можете обратиться за помощью к семье или друзьям.

## Побочные эффекты

Неприятных побочных эффектов было относительно немного. В зависимости от того, какое биологическое средство выберет врач, побочные эффекты могут включать общее недомогание, слегка повышенный риск опоясывающего лишая (*shingles* на англ.), воспалительный конъюнктивит и очень редкие реакции анафилактического типа (препаратом *omalizumab*, *Xolair*®). Безопасность этих новых лекарств во время беременности и грудного вскармливания по большей части неизвестна (в настоящее время наибольшее количество данных о безопасности во время беременности собрано для препарата *omalizumab*, *Xolair*®).

Стоимость этих биопрепаратов очень высока, в несколько раз превышает стоимость самого дорогого ингалятора от астмы.

Положительным моментом является то, что некоторые из этих биопрепаратов, предназначенных для лечения астмы, оказывают благоприятное воздействие и на другие воспалительные заболевания, как показано ниже. Те конкретные молекулы, которые они призваны блокировать, активны не только при астме, но и при других сопутствующих воспалительных заболеваниях. Выбирая биопрепарат для лечения астмы, ваш врач, скорее всего, рассмотрит, принесет ли вам пользу какое-либо из этих других благоприятных действий препарата.

<b>Общепринятое название</b>	<b>Торговая марка</b>	<b>Также утверждено для использования при:</b>
Омализумаб (Omalizumab)	<i>Xolair</i> <sup>®</sup>	Пищевая аллергия; хроническая крапивница (hives); синусит с полипами в носу
Меполизумаб (Mepolizumab)	<i>Nucala</i> <sup>®</sup>	Астма с аллергическим васкулитом; синусит с полипами в носу
Дупилумаб (Dupilumab)	<i>Dupixent</i> <sup>®</sup>	Эозинофильный эзофагит; экзема; синусит с полипами в носу