

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Кафедра болезней уха, горла и носа

Биологическая терапия полипозного риносинусита

Выполнила студентка 3 группы 6 курса
ИКМ им. Н.В.Склифосовского
Климкина Ирина Сергеевна

Москва 2020

Биологическая терапия

Биологическая терапия

Определение

- В более широком смысле:
 - химически биофармацевтические препараты — препараты, имеющие хотя бы частично биологическое происхождение/полученные в результате биологического процесса.
- В более узком смысле (наиболее часто используется):
 - биологическая таргетная терапия;
 - вид молекулярной медицины.

Таргетная терапия

Определение

- Таргетная терапия, молекулярно-таргетная терапия, прицельно-таргетная терапия:
 - англ. target - цель, назначение, мишень; направить, нацелиться;
 - вид молекулярной медицины;
 - вмешательство в механизм действия конкретных целевых (таргетных) молекул.
- Две основные категории:
 1. «Малые молекулы» (ингибиторы тирозинкиназы и др.),
 2. Моноклональные антитела.

«Малые молекулы»

- низкомолекулярные соединения ($M \leq 900$ Да), обладающие биологической активностью. Характерный размер — не более 10^{-9} м. Большинство лекарств — «малые молекулы», т.е. низкомолекулярные вещества. Но не все относятся к таргетным препаратам;
- не относятся к биологическим препаратам.

M - молекулярная масса,

Да - Дальтон (John Dalton).

Биологическая таргетная терапия

Моноклональные антитела

- biological therapy or biologics («биопрепараты»)
- биофармацевтические таргетные препараты
- действуют непосредственно на иммунную систему
- лечение онкологических заболеваний и связанных с иммунитетом расстройств

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984



Photo from the Nobel Foundation archive.

Niels K. Jerne

Prize share: 1/3

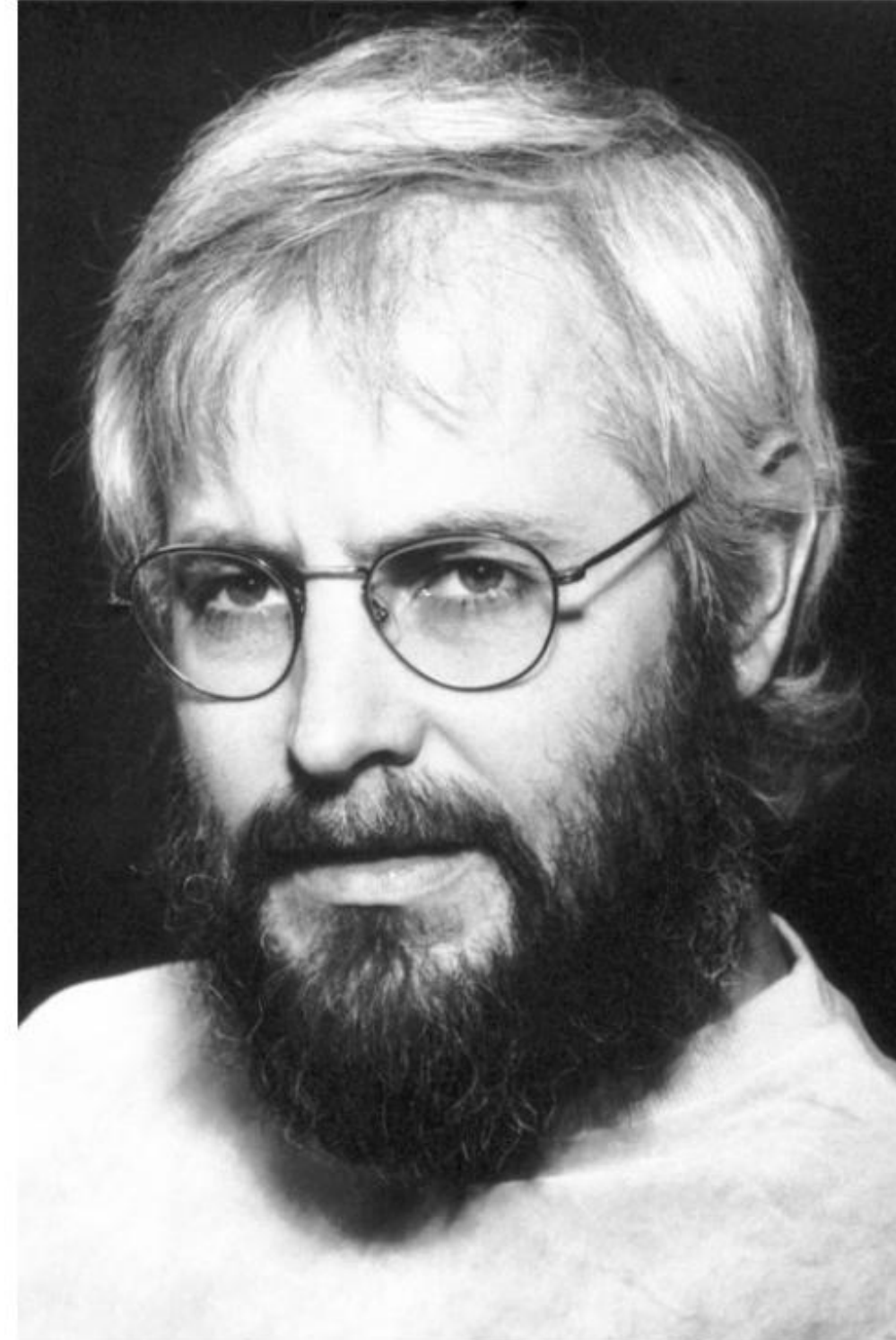


Photo from the Nobel Foundation archive.

Georges J.F. Köhler

Prize share: 1/3



Photo from the Nobel Foundation archive.

César Milstein

Prize share: 1/3

Нобелевская премия по физиологии или медицине 1984

за теории, касающиеся «специфичности в развитии и контроле иммунной системы», и открытие «принципа производства моноклональных антител».

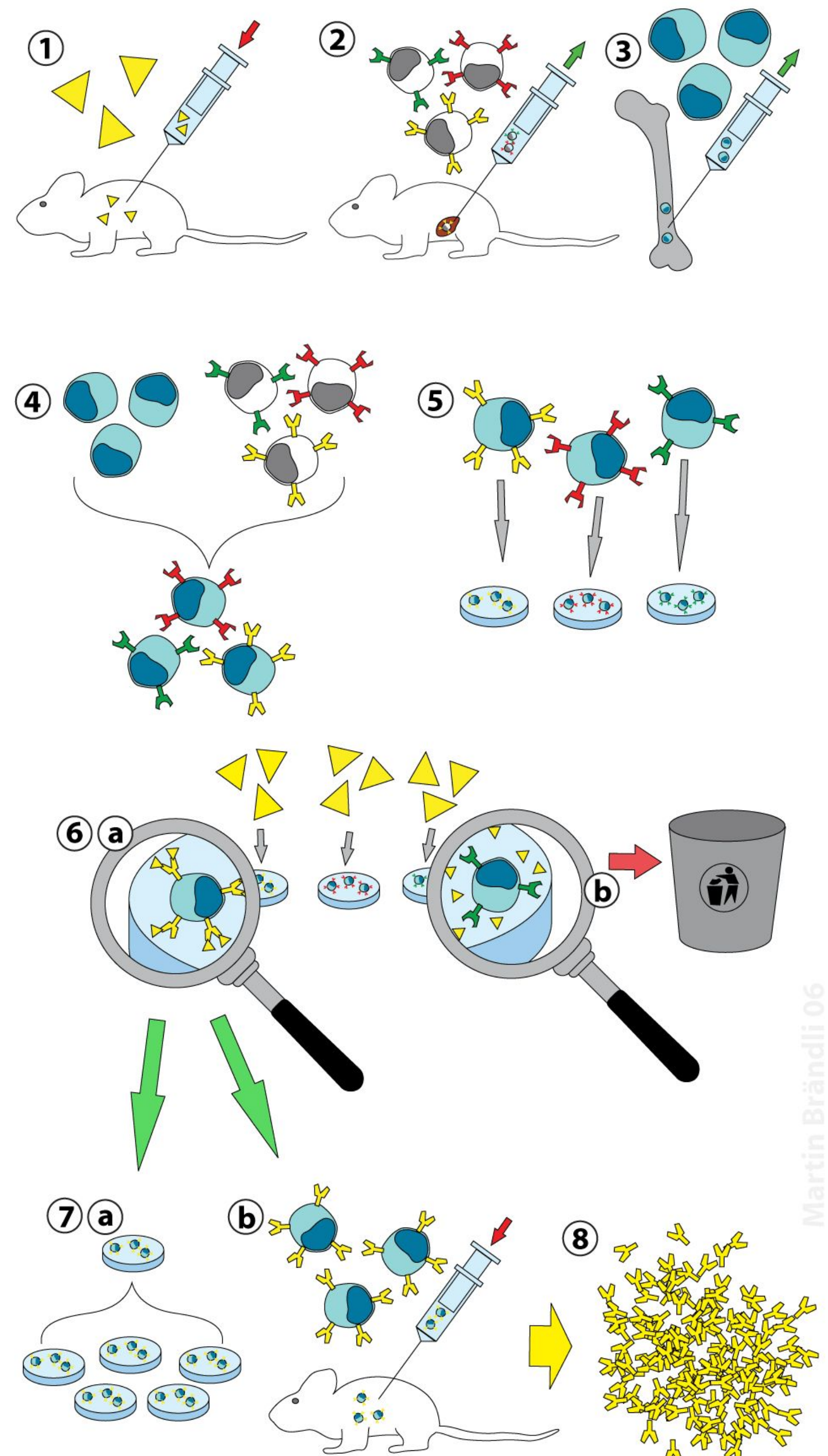
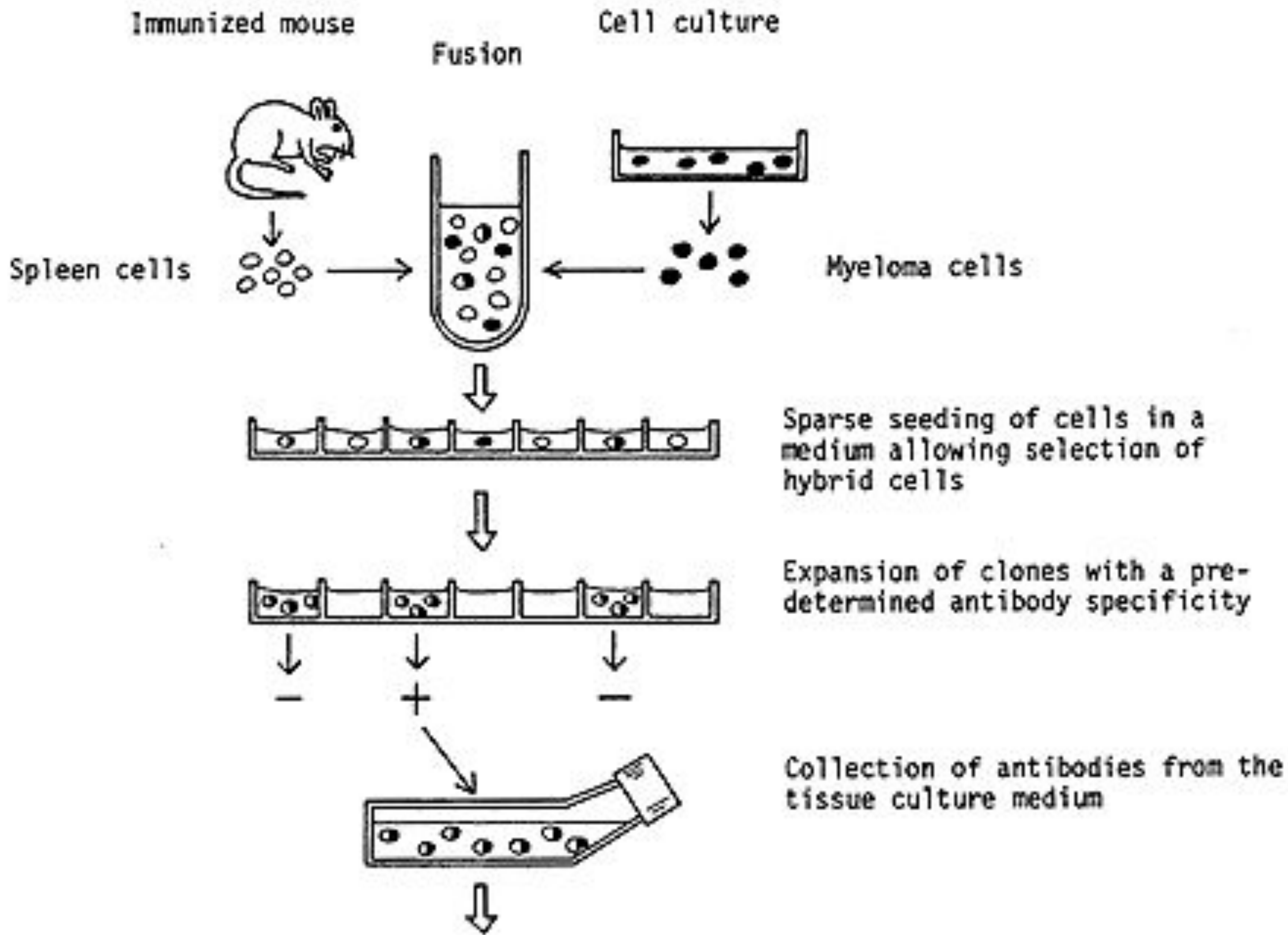
Niels K. Jerne, Georges J.F. Köhler and César Milstein
for theories concerning “the specificity in development and control of the immune system” and the discovery of “the principle for production of monoclonal antibodies”.

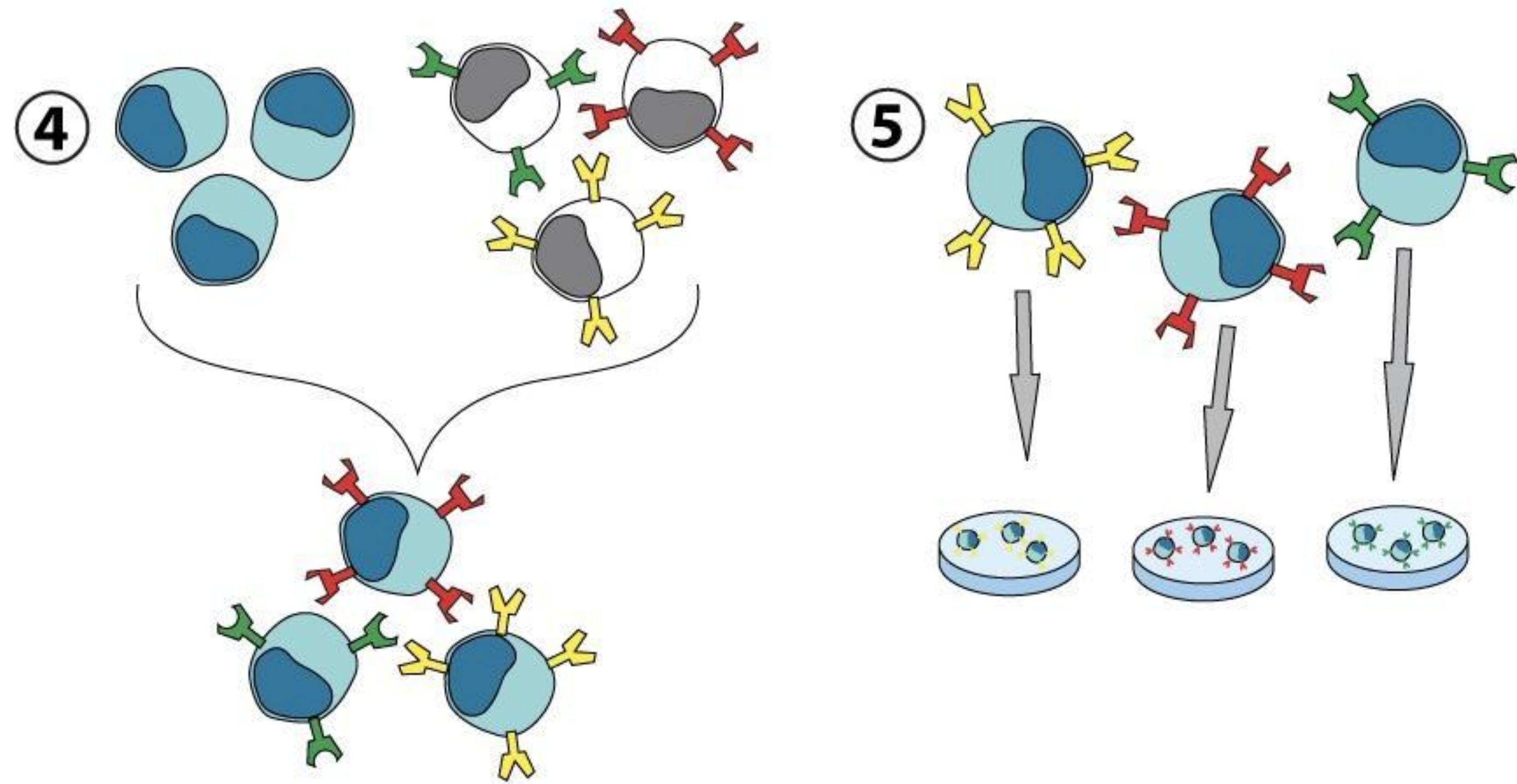
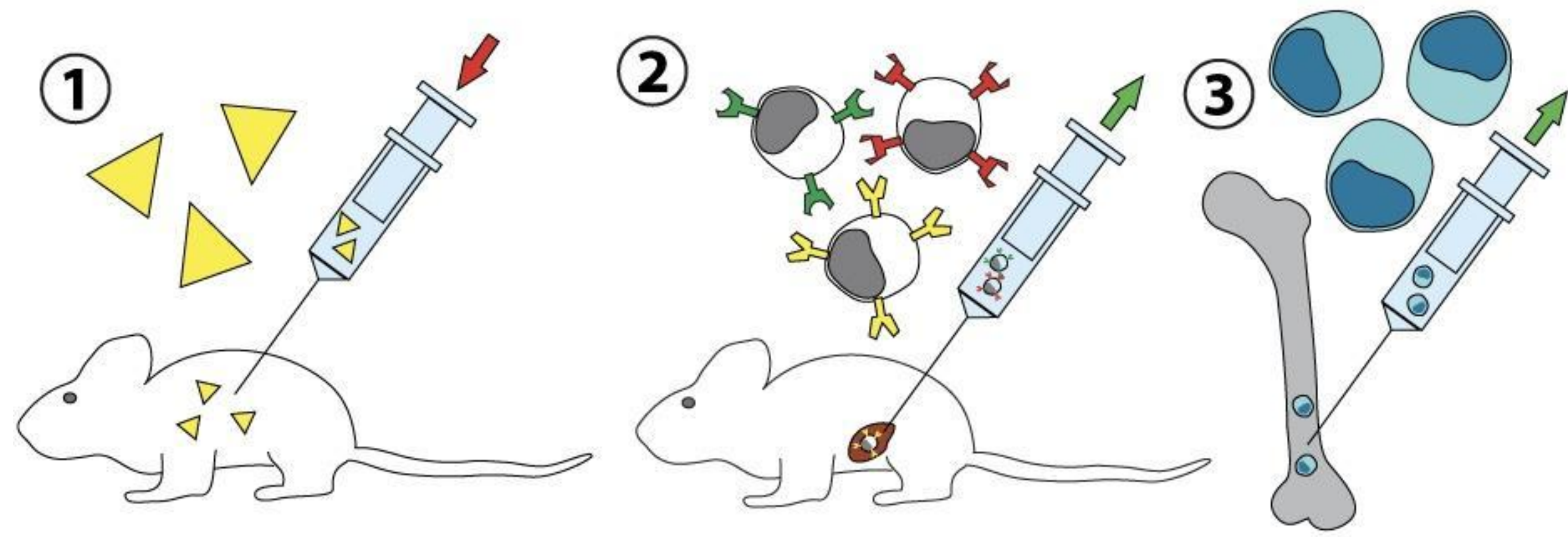
Моноклональные антитела

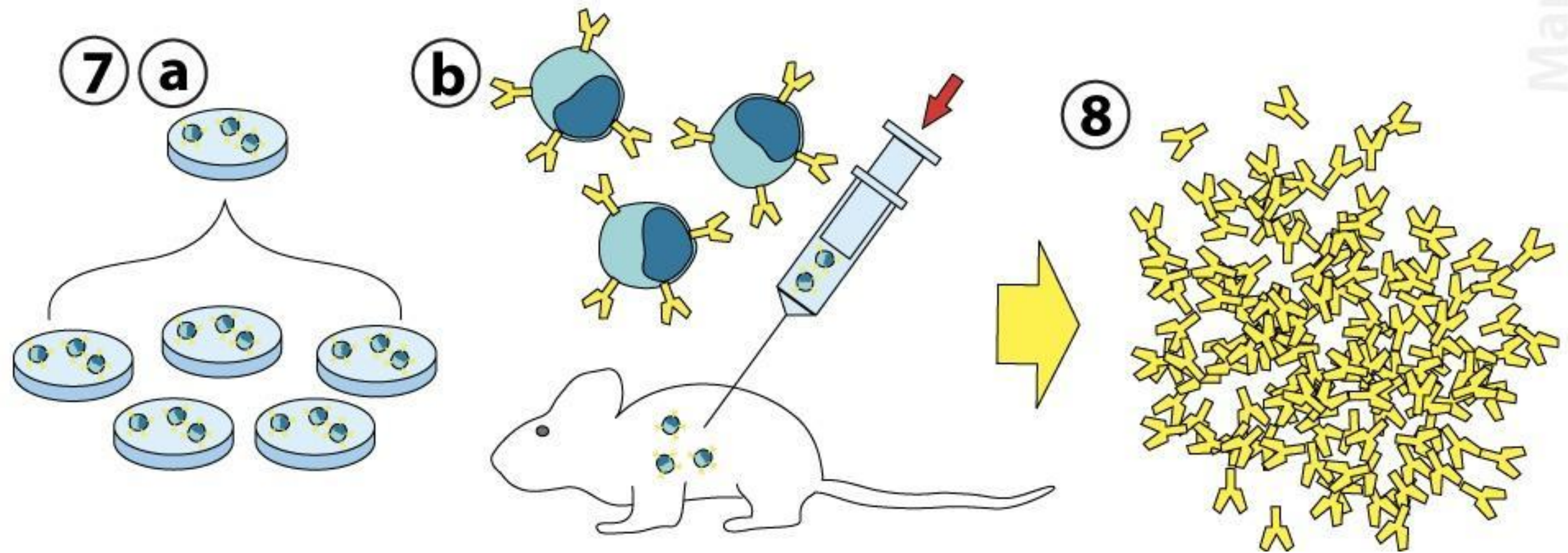
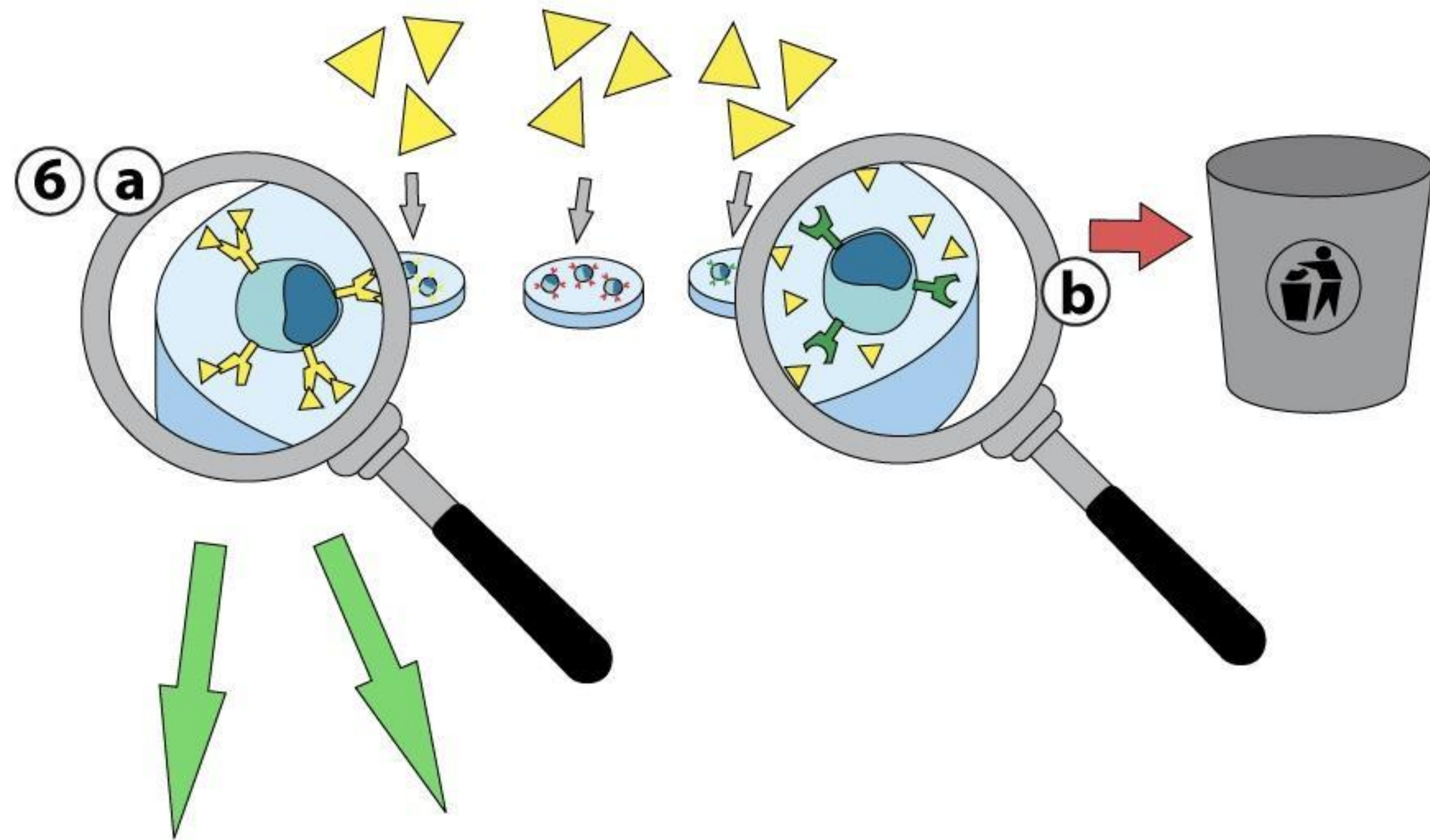
Моноклональные антитела — идентичные молекулы (антитела), продуцируемые клеткой и ее дочерними клетками, т.е. одним клоном клеток.

An antibody producing cell and all its daughter cells produce an identical antibody molecule (monoclonal antibody).

«Hybridoma – a technique for eternal production of monoclonal antibodies in cell cultures»







Martin Brändli 06

Моноклональные антитела широко используются в биохимии, молекулярной биологии и медицине. В случае их использования в качестве лекарства его название оканчивается на **-mab**

— от английского «**m**onoclonal **antib**ody» (mAb)

Биологическая терапия полипозного риносинусита

Препараты

- Дупилумаб (Dupilumab) - «Дупиксент», Франция.
- Меполизумаб (Mepolizumab) - «Нукала» («Nucala»), Италия.
- Омализумаб (Omalizumab) - «Ксолар», Швейцария/Германия; «Генолар», Россия.

Все в перечне ЖНВЛП



RHINOLOGY

Official Journal of the European and International Rhinologic Societies
and of the Confederation of European ORL-HNS

VOLUME 58 | SUPPLEMENT 29 | FEBRUARY 2020



European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020

W.J. Fokkens, V.J. Lund,
C. Hopkins, P.W. Hellings,
R. Kern, S. Reitsma,
M. Bernal-Sprekelsen,
J. Mullol
et al.

EPOS 2020



Cochrane Database of Systematic Reviews

Biologics for chronic rhinosinusitis (Review)

Chong LY, Piroomchai P, Sharp S, Snidvongs K, Philpott C, Hopkins C, Burton MJ

EPOS2020

20 Feb 2020

27 Feb 2020

Biologics for
chronic
rhinosinusitis.
Cochrane
Database Syst
Rev.

Chong LY, Piroomchai P, Sharp S, Snidvongs K, Philpott C, Hopkins C, Burton MJ.
Biologics for chronic rhinosinusitis.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 2. Art. No.: CD013513.
DOI: [10.1002/14651858.CD013513.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013513.pub2).

www.cochranelibrary.com

Biologics for chronic rhinosinusitis (Review)

Copyright © 2020 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY

Дупилумаб (Dupilumab)

«Дупиксент»

Anti-IL-4R α mAb

3 исследования (784 участника)

объективно есть эффект

побочных эффектов не больше, чем в группе плацебо

Дупилумаб (Dupilumab) «Дупиксент»



единственное моноклональное антитело, которое на данный момент одобрено для лечения CRSwNP. Группа экспертов рекомендует использовать дупилумаб у пациентов с CRSwNP, удовлетворяющих критериям лечения моноклональными антителами *EUFOR EA



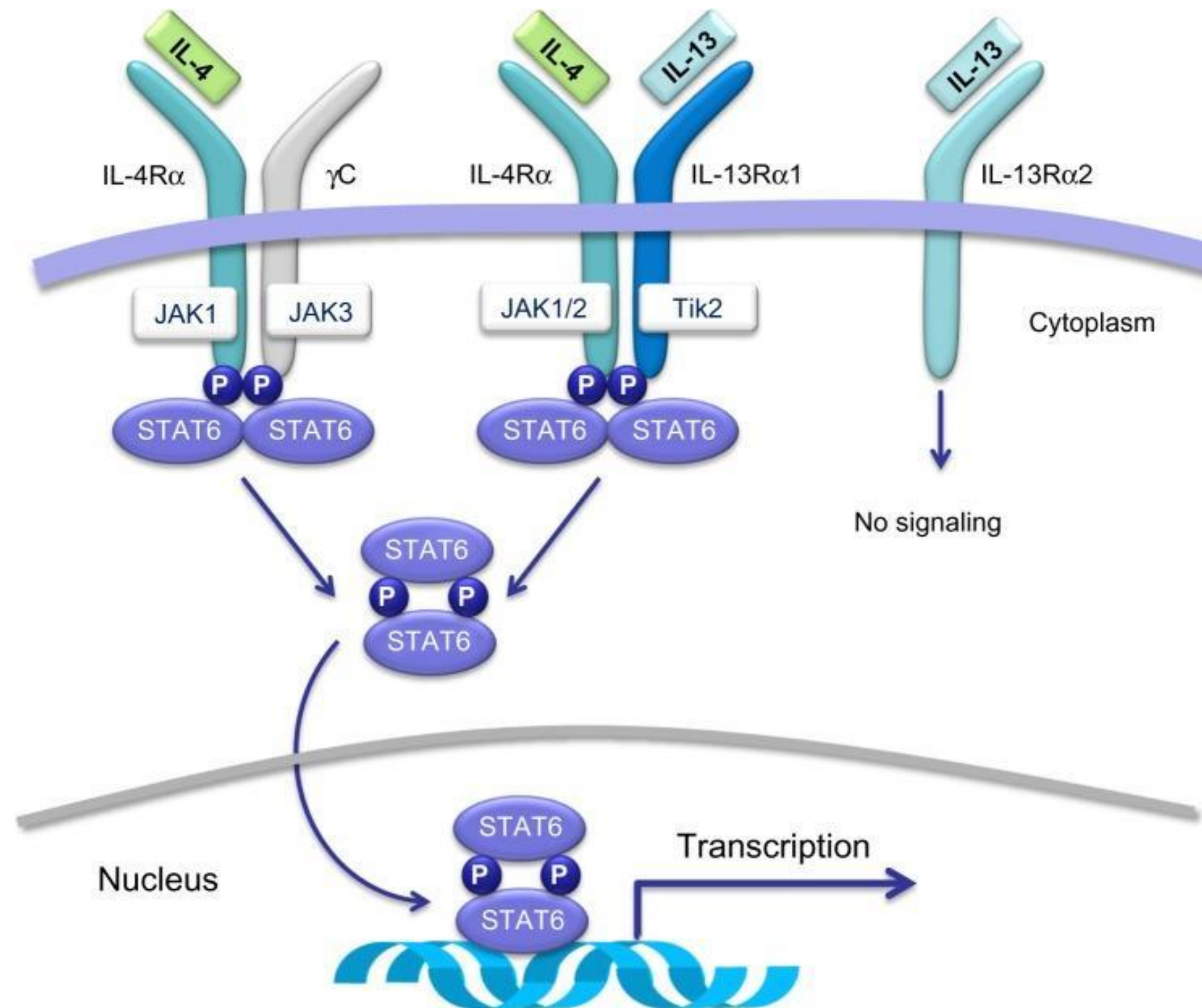
Дупилумаб (Dupilumab)

«Дупиксент»

полностью человеческое
моноклональное антитело,
направленное против α -
субъединицы рецептора
интерлейкина-4 (IL-4R α).

Anti-IL-4R α mAb

Дупилумаб ингибирует
сигнализацию IL-4 and IL-13.



Shirley M. Dupilumab: First Global Approval. *Drugs*. 2017 Jul;77(10):1115-1121. doi: 10.1007/s40265-017-0768-3. PMID: 28547386.

Vatrella A, Fabozzi I, Calabrese C, Maselli R, Pelaia G. Dupilumab: a novel treatment for asthma. *J Asthma Allergy*. 2014 Sep 4;7:123-30. doi: 10.2147/JAA.S52387. PMID: 25214796; PMCID: PMC4159398.

Дупилумаб (Dupilumab) «Дупиксент»

Показания

Атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 6 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 ГКС.

В качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим полипозным риносинуситом.

Показания к биологическому лечению больных с CRSwNP

1

Наличие назальных полипов с обеих сторон

2

Хирургическое лечение
в анамнезе

Отсутствие
хирургического
лечения в анамнезе

3

Необходимы
ТРИ критерия
из нижеперечисленных

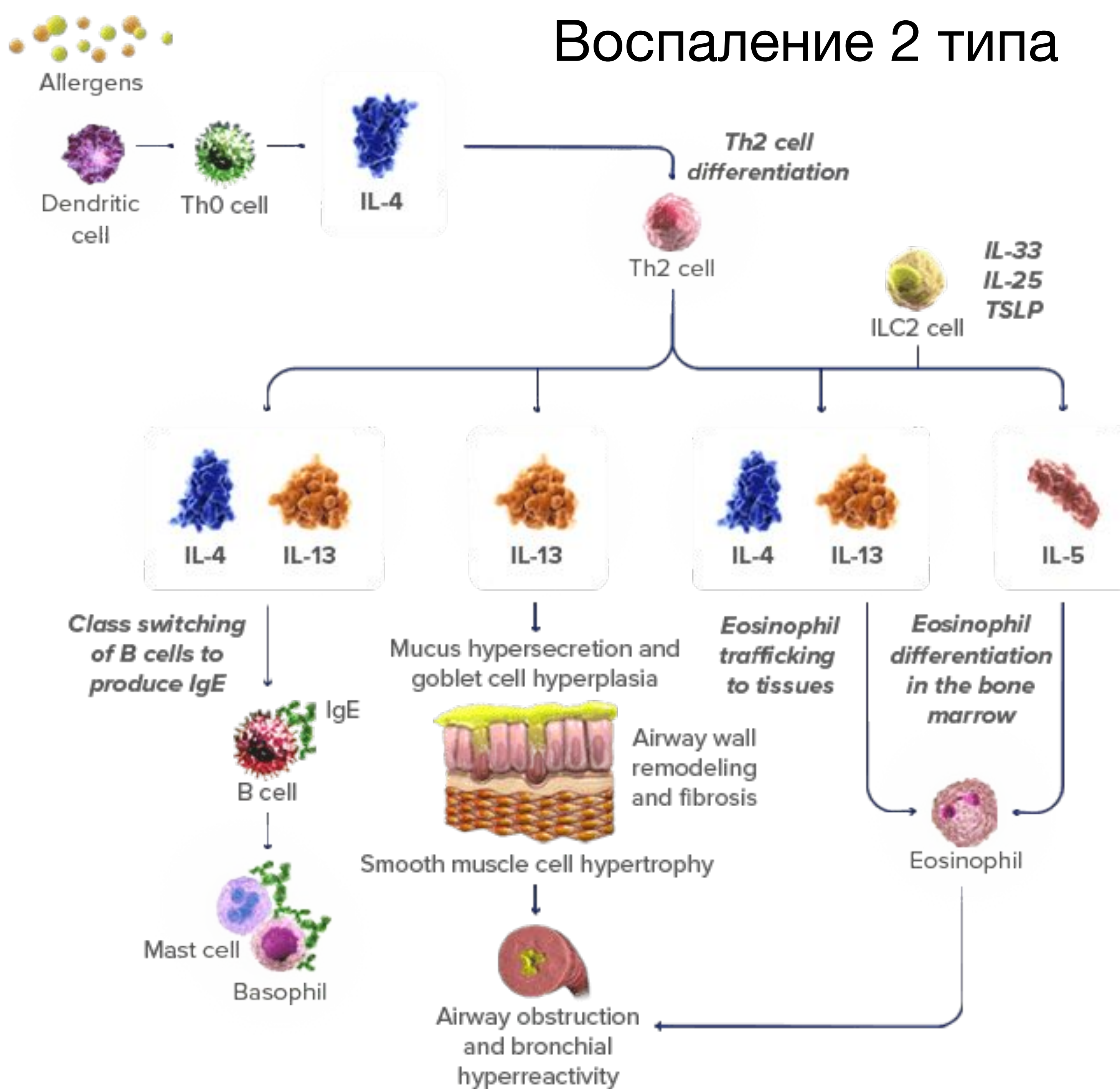
Необходимы
ЧЕТЫРЕ критерия
из нижеперечисленных

- Признаки воспаления 2-ого типа
- Потребность в системных кортикостероидах (2 или более курсов за прошедший год)
- Значительное ухудшение качества жизни
- Значительная потеря обоняния
- Диагноз коморбидной бронхиальной астмы

Показания к тому, чтобы не начинать биологическое лечение типа 2, были определены следующим образом:

- CRSsNP и отсутствие признаков воспаления 2-го типа
- Кистозный фиброз
- Односторонние полипы носа
- Мукоцеле
- Общие противопоказания для биологического лечения, такие как иммунодефициты
- Факторы, связанные с пациентом, такие как несоблюдение терапии

Воспаление 2 типа



Дупилумаб (Dupilumab) «Дупиксент»

Противопоказания

Повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата.

Детский возраст до 6 лет у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью.

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

Меполизумаб (Mepolizumab)

«Нукала»

Anti-IL-5 mAb

2 исследования (137 участников)

EPOS2020: рекомендует использовать меполизумаб у пациентов с CRSwNP, удовлетворяющих критериям лечения моноклональными антителами

*EUFOREA

Систематический обзор: менее уверены в результатах (по сравнению с результатами Дупилумаба). Можно сказать, что этот препарат может иметь сходные эффекты с дупилумабом.

Меполизумаб (Mepolizumab)

«Нукала»

Показания:

Тяжелая эозинофильная астма у пациентов старше 18 лет (в качестве дополнительной поддерживающей терапии).

Противопоказания:

Гиперчувствительность к меполизумабу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата.

Омализумаб (Omalizumab)

«Ксолар»

Anti-IgE mAb

3 очень маленьких исследования (65 участников)

спорные результаты, нет очевидного эффекта,

но судить об эффективности нельзя из-за недостаточного объема исследований

побочные эффекты

на данный момент рекомендовать нельзя

Омализумаб (Omalizumab)

«Ксолар»

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше.
- Лечение хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к омализумабу или к другому компоненту препарата.

Противопоказано применение препарата Ксолар® у пациентов с атопической БА в возрасте до 6 лет и у пациентов с ХИК в возрасте до 12 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.

Омализумаб (Omalizumab)

«Ксолар»

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, а также у пациентов с повышенным риском развития гельминтных инвазий (особенно в эндемичных районах).

При применении препарата Ксолар[®], как и при любых других протеинсодержащих препаратов, могут возникать местные или системные аллергические реакции, включая анафилактические реакции. Перед введением препарата Ксолар[®] необходимо заранее приготовить соответствующее реанимационное оборудование и лекарственные средства, необходимые для купирования реакций гиперчувствительности.

Список литературы:

1. Eisenberg S. Biologic therapy. *J Infus Nurs.* 2012 Sep-Oct;35(5):301-13. doi: 10.1097/NAN.0b013e31826579aa. PMID: 22955152.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600. PMID: 32077450.
3. Chong LY, Piromchai P, Sharp S, Snidvongs K, Philpott C, Hopkins C, Burton MJ. Biologics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Feb 27;2(2):CD013513. doi: 10.1002/14651858.CD013513.pub2. PMID: 32102112; PMCID: PMC7043934.
4. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, Canonica GW, Deneyer L, Desrosiers M, Diamant Z, Han J, Heffler E, Hopkins C, Jankowski R, Joos G, Knill A, Lee J, Lee SE, Mariën G, Pugin B, Senior B, Seys SF, Hellings PW. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy.* 2019 Dec;74(12):2312-2319. doi: 10.1111/all.13875. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31090937; PMCID: PMC6972984.
5. Shirley M. Dupilumab: First Global Approval. *Drugs.* 2017 Jul;77(10):1115-1121. doi: 10.1007/s40265-017-0768-3. PMID: 28547386.
6. Vatrella A, Fabozzi I, Calabrese C, Maselli R, Pelaia G. Dupilumab: a novel treatment for asthma. *J Asthma Allergy.* 2014 Sep 4;7:123-30. doi: 10.2147/JAA.S52387. PMID: 25214796; PMCID: PMC4159398.
7. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1984/summary/>