

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА ТЕЖКА АСТМА С БИОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВА

Е. Арон¹, Ив. Атанасова² и Д. Терзииванов²

¹Факултет по химия и фармация, Софийски университет „Св. Климент Охридски“ – София

²Университетска болница „Лозенец“, Медицински факултет, Софийски университет „Св. Климент Охридски“ – София

PHARMACOTHERAPEUTIC CHALLENGES IN THE TREATMENT OF SEVERE ASTHMA WITH BIOLOGICAL DRUGS

E. Aron¹, Iv. Atanasova² and D. Terziivanov²

¹Faculty of Chemistry and Pharmacy, Sofia University Sv. Kliment Ohridski – Sofia

²University Hospital Lozenetz, Medical Faculty, Sofia University Sv. Kliment Ohridski – Sofia

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Текущи терапии, базирани на инхалаторни кортикостероиди и дългодействащи β2-агонисти, остават ефективни при голяма част от пациентите с астма, но около 10% от тях не отговарят на тези терапии, дори при високи дози, както и при приложение на перорални кортикостероиди. Еозинофилната възпалителна инфилтрация е централно събитие в патогенезата на астмата. IL-5 е главният цитокин, отговорен за производството на еозинофили, за тяхното оцеляване, съзряване и активиране в местата на възпалението. Предвид връзката между IL-5, еозинофилията и тежестта на астмата, моноклоналните антитела, насочени към IL-5, са обещаващи при тежка рефрактерна астма с персистираща еозинофилия. Анти-IL-5 лекарствата Mepolizumab, Reslizumab и Benralizumab са от значение за пациенти с тежка еозинофилна астма. Способността на тези лекарства да намаляват производството и оцеляването на еозинофилите подобрява контрола на екзацербациите на астмата, увеличава FEV1 и подобрява качеството на живот на пациентите.</p> <p>тежка астма, биологични терапии, анти-интерлевкин-5 моноклонални антитела</p> <p><i>Ердал Арон, Факултет по химия и фармация, Софийски университет „Св. Климент Охридски“, бул. Джеймс Баучър № 1, 1164 София, e-mail: erdal.aron@gmail.com</i></p>
<p>Abstract:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>Current therapies based on inhaled corticosteroids and long-acting β2-agonists remain effective in a large proportion of patients with asthma, but about 10% of them do not respond to these treatments even at high doses or with the use of oral corticosteroids. An eosinophilic inflammatory infiltration is a central event in asthma pathogenesis. IL-5 is the main cytokine responsible for eosinophil production, survival, maturation and activation at inflammation sites. Given the relationship of IL-5 to eosinophilia and asthma severity, monoclonal antibodies targeting IL-5 are promising in severe refractory asthma with persistent eosinophilia. The anti-IL-5 medications Mepolizumab, Reslizumab and Benralizumab, are therapeutically important for patients with severe eosinophilic asthma. The ability of these medications to reduce the production and survival of eosinophils improves the control of asthma exacerbations, increases FEV1, and improves patients' quality of life.</p> <p>severe asthma, biologic therapies, anti-IL-5 monoclonal antibodies</p> <p><i>Erdal Aron, Faculty of Chemistry and Pharmacy, Sofia University Sv. Kl. Ohridski, 1, James Bourchier Blvd., Bg – 1164 Sofia, e-mail: erdal.aron@gmail.com</i></p>

Астмата е едно от най-честите хронични заболявания, които засягат около 300 млн. пациенти по света. Според Global Initiative for Asthma (GINA) около 10% от популацията на високоразвити страни, като САЩ, Великобритания, Австралия, Канада, Бразилия, развиват астма, като

изискванията за лечение нарастват, както и тежестта на астмата, което консумира значим здравен ресурс [17]. Друг съществен факт е хетерогенността на заболяването и свързването на ендотиповете на астмата с клиничните фенотипове, което беше разкрито в последните годи-

ни и допринесе за напредък в разбирането на тази хетерогенност и разработването на модерни таргетирани терапии. Един от най-добре охарактеризираните ендотипове астма е популацията с еозинофилно възпаление, което обхваща около 40-60% от пациентите с тежка астма [30]. Според ръководствата на American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) тежката астма е състояние, изискващо лечение, което отговаря на алгоритмичен подход с високодозирани инхалаторни кортикостероиди (ICS) и дългодействащи β 2-агонисти (LABA) или левкотриенов модулатор, или тиотропиум [6].

Лечението с високодозирани ICS/LABA е необходимо, за да се предотврати преминаването в "неконтролирана" астма, или астма, която остава "неконтролирана" въпреки това лечение. Докато много пациенти с неконтролирана астма могат да бъдат трудно лечими поради неадекватно или неподходящо лечение, или постоянни проблеми с придържането към лечението, или съпътстващи коморбидни състояния, ERS/ATS Task Force on Severe Asthma приемат, че определението за тежка астма трябва да се запази за пациенти с рефрактерна астма и за тези, при които отговорът към лечението на коморбидността е непълен.

Таблица 1. Промени в дефиницията на тежка астма през годините (по Wener, 2013 [31])

Година	Термин	Определение
ERS, 1999	Трудна за лечение астма	Астма, оставаща неконтролирана въпреки високите дози на ICS със или без приложение на системни кортикостероиди
	Неконтролирана астма	Персистиращи симптоми на астмата или рекурентни екзацербации
ATS, 2000	Тежка рефрактерна астма	Критерии относно контрола на астмата
WHO, 2010		Добавят се отговор към лечението и бъдещ риск като маркер за контрола на астмата
Innovative Medicine Initiative, 2011	Лошо контролирана астма	Алгоритъм за разграничаване на трудна за контролиране астма от тежка рефрактерна астма
ATS/ERS, 2013		Препоръки относно идентифицирането, еволюцията и лечението на пациенти с тежка рефрактерна астма

ERS – European Respiratory Society; ATS – American Thoracic Society; WHO – World Health Organization

Терминът **трудна за лечение** астма се използва за пациенти, при които съществуващи фактори като коморбидност, недобра кооперативност към терапията и експозицията на алергени водят до лош контрол на заболяването. **Рефрактерна астма** се отнася до пациенти с потвърдена диагноза на астма, чиито симптоми или екзацербации остават слабо контролирани, въпреки високите дози ICS плюс втори контролер като LABA (и/или системни кортикостероиди) и лечението на коморбидността, или чийто контрол на астмата се влошава, когато лечението се редуцира стъпаловидно. **Тежката астма включва пациенти с рефрактерна астма и тези, при които отговорът към лечението на коморбидността е непълен.** Неконтролирана астма се определя при най-малко един от следните критерии:

- Слаб контрол на симптомите Asthma Control Questionnaire (ACQ) постоянно > 1,5; Asthma Control Test (ACT) < 20;
- Тежки екзацербации, изискващи поне една хоспитализация в реанимация и механична вентилация в предходната година;
- Чести, тежки екзацербации в предходната година, изискващи системно приложение на кортикостероиди повече от 3 дни;
- Ограничаване на въздушния поток след адекватна бронходилатация, предсказан FEV1 < 80%.

Коморбидните фактори и заболявания, които са свързани с трудна за лечение тежка астма, включват риносинусит и назални полипи, безпокойство и депресия, затлъстяване, пушене, обструктивна сънна апнея, хипервентилационен синдром, хормонални нарушения в менопаузата, ГЕРБ, лекарства с регулярен прием като НСПВЛ, бета-блокери, АСЕ инхибитори.

Според GINA са идентифицирани различни фенотипове астма, което обуславя фармакотерапевтичните решения. Някои от най-често срещаните са:

- **Алергична астма:** това е най-лесно разпознатият фенотип на астма, който често започва в детска възраст и е свързан с минала и/или фамилна анамнеза за алергични заболявания като екзема, алергичен ринит или алергия към храни или лекарства. Изследването на индуцираната хращка при тези пациенти преди лечението често показва еозинофилно възпаление на дихателните пътища. Пациентите с този фенотип на астма обикновено отговарят добре на лечение с инхалаторни глюкокортикостероиди (ICS).
- **Неалергична астма:** някои възрастни имат астма, която не е свързана с алергия. Клетъчният профил на хращката при тези пациенти може да бъде неутрофилен, еозинофилен или да съдържа само няколко възпалителни клетки

(пауцигранулоцити). Пациентите с неалергична астма често отговарят по-слабо на ICS.

- **Астма с късно начало:** някои пациенти, особено жени, страдат от астма за първи път в живота на по-късна възраст. Те рядко са алергични и често изискват по-високи дози ICS или са относително рефрактерни към кортикостероидното лечение.

- **Астма с постоянно ограничение на въздушния поток:** някои пациенти с персистираща астма развиват постоянно ограничение на преминаващия въздушен поток, което се дължи на ремоделиране на дихателните пътища.

- **Астма със затлъстяване:** някои пациенти със затлъстяване и астма имат забележими респираторни симптоми и незначително еозинофилно възпаление на дихателните пътища.

Тежката еозинофилна астма все още не е ясно дефинирана. Тя е добре позната, но не е точно охарактеризиран субфенотип на тежка астма, характеризираща се с патофизиологичен процес, включващ абнормна продукция на цитокини от Т-хелперните 2 лимфоцити и вродените лимфоидни клетки. Еозинофили в храчка са установени при под 50% от всички пациенти с астма, като еозинофилите в кръвта и храчката се свързват с по-тежко заболяване, по-лош контрол и по-лоша прогноза. Последствията от това персистиращо възпаление на дихателните пътища включват задържане на въздух в белите дробове, влошаване на симптомите, чести екзацербации и въздействие върху качеството на живот. На табл. 2 са посочени диагностични критерии за тежка еозинофилна астма [5].

Таблица 2. Критерии за диагностициране на тежка еозинофилна астма

Главни критерии	Второстепенни критерии
Диагноза за тежка астма; Доказателства за високо по тежест еозинофилно заболяване (постоянна еозинофилия в кръв и храчка, регистрирани ≥ 2 случая); Чести екзацербации (≥ 2 на година); Зависимост (продължителна или периодична) от орални глюкокортикостероиди за постигане на контрол на астмата.	Късно начало на болестта; Заболяване на горните дихателни пътища (риносинусит, често с назална полипоза); Роля на други биомаркери (FeNO, периостин и DPP-4); Постоянно ограничение на въздушния поток; Задържане на въздух в белите дробове/наличие на мукозни тапи.

Програмата за тежка астма (SARP) класифицира астмата, като използва преобладаващо клинични характеристики и ги разпределя в пет клъстера астма сред възрастни пациенти с лека, умерена и тежка астма. Те включват три групи лека, умерена и тежка ранна атопична астма (основана на белодробната функция, приема на лекарства и честотата на обострянията), по-тежка група със затлъстяване с късно начало, предимно при по-възрастни жени с умерено намаление на FEV1 и честа употреба на орални кортикостероиди, и астма с по-късно начало, но с дълга продължителност на много тежка, по-малко атопична група, с по-малко обратимо ограничение на въздушния поток [25].

Друг кохортен анализ на група възрастни с астма, направен от Leicester group, включва броя на еозинофилите в храчка и идентифицира четири групи, включващи атопична астма с ранно начало, нееоозинофилна астма при затлъстели пациенти, астма с ранно начало и преобладаващи симптоми, както и астма с късно начало с преобладаващо възпаление [19].

При двата клъстерни анализа пациентите с тежка астма са разпределени между няколко клъстера, подкрепящи хетерогенността на тежката астма. Едно изследване на деца, направено от Програмата за тежка астма SARP, открива

четири клъстера в тази възрастова група: 1) късно начало с нормална белодробна функция, 2) атопична астма с ранно начало и нормална белодробна функция, 3) атопична астма с ранно начало и леко ограничение на въздушния поток и 4) астма с ранно начало и напреднало ограничение на въздушния поток [14].

Критичните фактори за определяне на терапията са както нивото на еозинофилното възпаление, така и Th2 възпалението, тяхното отсъствие, рискът от екзацербации и предсказването на отговора към терапията с основния контролиращ терапевтичен фактор – кортикостероидите. Включването на таргетирана моноклонална терапия също се определя от наличието или отсъствието на горните фактори [8].

Ролята на неутрофилното възпаление в храчка за целите на терапията е по-малко проучена, със значителна ежедневна вариабилност при пациенти с тежка астма. Тя се свързва с намален отговор на терапията към кортикостероиди [18].

Докато еозинофилният или "Th2 висок" фенотип на астма, при който има висока експресия на Th2 цитокини, IL-5 и IL-13, се характеризира с по-добър отговор към лечение с ICS при пациенти с по-лека астма, еозинофилното възпаление може да продължи при някои пациенти с тежка астма, въпреки високата доза ICS и дори

системни кортикостероиди. При възрастни изглежда, че неоеозинофилният фенотип образува голяма подгрупа астматици, като чувствителността към кортикостероидната терапия е сравнително ниска [8].

Според Agache et al., 2012 [1] въз основа на съотношението на еозинофили и неутрофили в храчка пациентите се категоризират в четири възпалителни подтипа:

– Еозинофилна астма: при еозинофили в храчка > 1.0%.

– Неутрофилна астма: при неутрофили в храчка > 61%.

– Смесена гранулоцитна астма: повишени еозинофили и неутрофили.

– Пауцигранулоцитна астма: при нормални нива както на еозинофилите, така и на неутрофилите.

Необходими са валидирани биомаркери, за да се насочат терапиите от тип 2 към правилните пациенти. Видовете биомаркери при „Th2-висок“ фенотип, идентифицирани досега, включват периостин, фракция на издишания азотен оксид (FENO) и еозинофили в храчка/кръв. На ранен етап броят на еозинофилите в храчката определя отговора към системните кортикостероиди, като по-късни проучвания показват, че липсата им е свързана със слаб отговор към кортикостероиди [12].

„Th2-висок“ фенотип на астма е определен, като е използван набор от IL-13-индуцируеми гени, състоящи се от периостин, регулатор на хлорен канал 1 и инхибитор на серпин пептидаза. Пациентите с „Th2-висок“ фенотип имат по-висока степен на бронхиална хиперреактивност, по-високи серумни IgE нива и повишена еозинофилия в кръвта и дихателните пътища, субепителиална фиброза и генна експресия на муцин в дихателните пътища. Освен това те отговарят добре на лечение с ICS.

Пациентите с „Th2-нисък“ фенотип на астма показват малък или никакъв отговор към лечение с ICS. Използването на полимеразна верижна реакция на Th2-асоциирани гени в клетки на храчка може да послужи също за определяне на пациенти с Th2-ниска астма.

Според Canonica et al., 2016 [6], въпреки че тежката астма представлява само 5-10% от всички пациенти с астма, тя все още представлява предизвикателство за лечението и значителен разход за здравноосигурителните системи. Трябва да се отбележи, че не всички пациенти с тежка астма имат еозинофилно възпаление. Биомаркерите са широко изследвани при тежка еозинофилна астма, като в клиничната практика е лесно и достъпно изследването на

еозинофилите в кръвта. Съществува пряка връзка между еозинофилията в кръвта и храчките. Има доказателства, които подкрепят прогнозната стойност на еозинофилите спрямо отговора към антиеозинофилни терапии, като пациентите с по-високи нива на еозинофили в кръвта (напр. ≥ 300 клетки μL^{-1}) са с по-добър отговор към лечението [5].

Използването на биомаркери за тежка еозинофилна астма в клиничната практика с диагностична, терапевтична и прогностична цел все още се обсъжда по отношение на:

1. Тежестта и персистирането на еозинофилното възпаление (нивото на еозинофилия, което може да показва тежка еозинофилна астма при различни пациенти, броят на резултатите от теста, необходими за потвърждаване на диагнозата и лечението на усложненията, произтичащи от пероралните кортикостероиди, които маскират системната еозинофилия и забавят диагнозата).

2. Ролята на други биомаркери, като фракцията на ексхалиран азотен оксид (FeNO), серумен периостин и дипептидил пептидаза-4 (DPP-4) [21].

Понастоящем две моноклонални антитела, таргетиращи IL-5, са разрешени за употреба (Mepolizumab и Reslizumab) и едно, таргетиращо рецептора на IL-5, е във фаза 3 на клинични изпитвания.

MEPOLIZUMAB

Mepolizumab е хуманизирано IgG1/k моноклонално антитяло, което селективно и с висок афинитет се свързва с IL-5, като по този начин се предотвратява свързването на цитокина с IL-5R α [10]. Разрешен е за употреба през 2015 г. от FDA и EMA, като допълващо лечение при деца и възрастни (≥ 12 год.) с тежка рефрактерна еозинофилна астма. Mepolizumab се прилага субкутанно в доза от 100 mg на четири седмици. Данните от първите изпитвания с Mepolizumab не са обнадеждаващи поради липса на ефикасност по отношение на бронхиалната хиперреактивност [23] и FEV1 [15]. Впоследствие Halder et al., 2009 [20] и Nair et al., 2009 [26] провеждат две малки изпитвания, в които се таргетира включването на пациенти с прецизно подбрани фенотипове на тежка астма, с повтарящи се екзацербации и бронхиална еозинофилия, рефрактерни на инхалационни и системни кортикостероиди. Резултатите показват, че Mepolizumab ефективно намалява екзацербациите на астма, както и нивата на еозинофилите в кръв и индуцирана храчка. От проучването, проведено от Halder et al., се установява също, че Mepolizumab може да повлияе и ремоделирането на бронхите. Резултатите от това клинично изпитване потвърждават откритието на Flood-Page et al. [15], според което Mepolizumab може да намали

натрупването на екстрацелуларни матриксни протеини в ретикуларната базална мембрана на бронхиалната мукоза и да редуцира нивата на трансформиращия растежен фактор- β 1 (TGF- β 1) в бронхоалвеоларната лаважна течност. TGF- β 1 е един от най-важните растежни фактори, водещи до структурни промени в дихателните пътища при астма [24]. Селективната редукция на еозинофили от бронхиалните пътища има и обратим ефект върху процеса на ремоделирането.

Ravord et al., 2012 [29] провеждат двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (DREAM) за оценка на ефикасността, безопасността и фармакодинамиката на три дози (75 mg, 250 mg и 750 mg) Mepolizumab, приложени интравенозно на всеки 4 седмици, в сравнение с плацебо в рамките на 52-седмичен период на лечение при 621 пациенти с тежка неконтролирана рефрактерна астма. Ефикасността е оценявана с честотата на екзацербациите. Освен това е измервана белодробната функция и е оценявано използването на лекарства, овладяващи симптомите. Във всички приложени дози Mepolizumab статистически значимо е намалявал броя на еозинофилите в кръв и хращка, както и честотата на екзацербациите, независимо от нивата на IgE и атопичния статус [29]. Въпреки това сигнификантно подобрене в симптомите на астмата и белодробната функция не са наблюдавани. Важно е да се отбележи, че в това проучване Mepolizumab е прилаган интравенозно, докато в момента е одобрен само за субкутанно приложение. Подобни ефекти върху нивата на еозинофилите в кръвта и сходна ефикасност по отношение на екзацербациите и контрола на астмата са наблюдавани при i.v. и s.c. път на приложение на Mepolizumab. Mepolizumab 100 mg s.c. се възприема като по-удобен за пациентите и здравните специалисти и с течение на времето може да стане подходящ за самостоятелно приложение. Освен това средната годишна честота на клинично значими екзацербации е била статистически значимо намалена във всички групи, приемали Mepolizumab, в сравнение с плацебо, докато честотата на екзацербации, изискващи хоспитализация, е била статистически значимо намалена само в групата на Mepolizumab 750 mg i.v.

Клиничното проучване не дава отговор дали атопичният статус и нивата на IgE при някои от пациентите, включени в изпитването, са довели до различен ефект при терапията с Mepolizumab и може ли да се прави диференциация при лечението с друго моноклонално антитяло – Omalizumab, използвано също при еозинофилна астма с атопичен фенотип.

В друго, по-голямо изпитване (MENSA), проведено от Ortega et al., 2014 [28], са включени 576 пациенти с тежка неконтролирана рефрактерна астма, на лечение с високи дози инхалационни кортикостероиди, на възраст \geq 12 години и с поне две екзацербации през предходната година, което е налагало лечение със системна глюкокортикоидна терапия. Заключение от това клинично изпитване е, че двете дози и начини на приложение на Mepolizumab, като допълнение към текущото антиастматично лечение, статистически значимо намаляват екзацербациите на астма и водят до подобрене на качеството на живот и FEV1. Дозата от 100 mg s.c. намалява статистически значимо едновременно клинично значимите екзацербации и екзацербациите, изискващи хоспитализация.

Bel et al., 2014 [2] публикуват резултатите от рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, паралелногрупово, многоцентрово проучване (SIRIUS) на Mepolizumab в сравнение с плацебо за намаляване приема на орални кортикостероиди (OCS) при лица с тежка рефрактерна астма. Включени са 135 пациенти, изискващи ежедневен прием на перорален кортикостероид като поддържащо лечение за най-малко 6 месеца, разделени на две групи на случаен принцип, като едните получават плацебо, а другите – ниска субкутанна доза (100 mg) Mepolizumab на всеки 4 седмици в продължение на 20 седмици [2]. В сравнение с плацебо Mepolizumab води до редуциране употребата на OCS, изразено като 50% намаляване приема на Prednisone [2]. Освен това Mepolizumab намалява и екзацербациите на астма и води до подобрене в качеството на живот и контрола на симптомите [2].

Най-честите нежелани лекарствени събития, наблюдавани в проучванията SIRIUS и MENSA, са главоболие и назофарингит.

На базата на тези доказателства Mepolizumab е първото моноклонално антитяло, таргетиращо IL-5, като допълващо, поддържащо лечение за пациенти с тежка астма, на възраст \geq 12 години, с документиран еозинофилен фенотип и може да бъде добавян в последната стъпка от алгоритмичния подход за лечение на астма. Няма отговор и са необходими нови клинични изпитвания, за да се диференцират ефектите върху еозинофилното възпаление при тежка астма с атопичен и неатопичен фенотип и връзката с нивата на IgE.

RESLIZUMAB

Reslizumab е IgG4/k моноклонално антитяло, което таргетира IL-5, като по този начин предотвратява свързването му с IL-5R α [11].

През 2015 г. Castro et al. [7] публикуват резултатите от две големи, многоцентрови, двойнослепи, рандомизирани, плацебо-контролирани, фаза 3 клинични изпитвания с 953 пациенти, с лош контрол на заболяването и еозинофилия в кръвта, като първичната крайна точка за оценка на ефекта на Reslizumab е честотата на екзацербациите на астма. Пациентите са разпределени на случаен принцип в две групи – интравенозни инфузии от плацебо или Reslizumab, прилаган в доза от 3,0 mg/kg на всеки 4 седмици в продължение на 52 седмици. В сравнение с плацебо Reslizumab е довел до статистически значимо намаляване на годишната честота на екзацербациите на астма с 40-50%, удължаване времето до първата екзацербация, намаляване броя на еозинофилите в кръвта, подобряване контрола на симптомите на астма и повишаване на FEV1.

И в двете проучвания най-често докладваните нежелани събития са влошаване на симптомите на астма, инфекции на горните дихателни пътища, назофарингит, синусит, инфлуенца и главоболие. Във второто проучване двама пациенти, лекувани с Reslizumab, получават анафилактични реакции и са отпаднали от проучването.

През 2016 г. Vjermer et al. [3] публикуват резултатите от двойнослепо, плацебо-контролирано, паралелногрупово, многоцентрово клинично изпитване за оценка на ефекта от две различни интравенозни дози (0.3 и 3.0 mg/kg) Reslizumab при 315 пациенти с персистираща астма по отношение на обратимото ограничение на въздушния поток и високите нива на еозинофили в кръвта (≥ 400 кл. на μL), които не са били адекватно контролирани с инхалаторни кортикостероиди. Като цяло, това проучване показва, че Reslizumab статистически значимо подобрява белодробната функция при пациенти с еозинофилна астма в сравнение с плацебо. Дозата от 3.0 mg/kg подобрява в по-голяма степен маркерите за контрол на астмата (FEV1, FVC, ACQ, употребата на инхалационни краткодействащи β_2 -агонисти и броя на еозинофилите в кръвта) в сравнение с дозата от 0.3 mg/kg, като профилът на безопасност и при двете дози е сходен.

През 2016 г. са публикувани резултатите от клинично изпитване, проведено от Corgen et al. [9] при 492 пациенти с умерена до тежка астма, които не са подбирани въз основа на броя на еозинофилите в кръвта, за период от 16 седмици с приложение на плацебо ($n = 97$) или 3.0 mg/kg Reslizumab интравенозно ($n = 395$), веднъж на 4 седмици. Това клинично изпитване е оценявало безопасността и ефикасността на Reslizumab при пациенти с лошо контролирана

астма, с акцент върху пациенти с нива на еозинофилите ≤ 400 клетки на μL . Не е била установена статистически значима разлика в първичната крайна точка между групата на Reslizumab и плацебо-групата. Изследователите подчертават, че 80% от изследваната популация е имала брой на еозинофилите в кръвта ≤ 400 клетки на μL при рандомизиране. При пациентите с еозинофили ≥ 400 клетки на μL разликата в промяната на FEV1 между Reslizumab ($n = 69$) и плацебо ($n = 13$) групите е била статистически значима ($p = 0.04$). Reslizumab не е довел до подобрене на белодробната функция и контрола на симптомите на астма при пациенти с брой на еозинофилите в кръвта ≤ 400 клетки на μL .

Това са само наблюдения в посоченото клинично изпитване и трудно може да се постави сигурна граница на броя на еозинофилите в кръвта или в храчката, които могат да са критерий за ефектите от терапията, или условие за започване на терапия с това моноклонално анти тяло.

Reslizumab е разрешен за употреба от FDA като допълващо поддържащо лечение на пациенти с тежка астма и еозинофилен фенотип. В Европейския съюз Reslizumab е разрешен за употреба като добавъчна терапия при възрастни пациенти с тежка еозинофилна астма, недостатъчно контролирана, въпреки високите дози инхалаторни кортикостероиди плюс други лекарствени продукти за поддържащо лечение.

В стъпаловидния подход за лечение на астма в последното издание на GINA от 2017 г. има промени, според които при тежка еозинофилна астма при лица ≥ 12 год. в стъпка 5 може да се приложи Mepolizumab (s.c.) или Reslizumab (i.v.).

BENRALIZUMAB

Benralizumab (MEDI-563) е хуманизирано афукозилирано IgG/k моноклонално анти тяло от миши произход, насочено срещу α -субединицата на IL-5R, експресиран както от еозинофилите, така и от базофилите [22]. По-специално, Benralizumab селективно разпознава извънклетъчния IL-5R α епитоп, който се намира много близо до свързващото място за IL-5, като по този начин ефективно инхибира IL-5-зависимата клетъчна пролиферация. В допълнение към неутрализирането на ключовия сигнал за оцеляването на еозинофилите, осигурен от IL-5, Benralizumab индуцира апоптозата на еозинофилите и чрез анти тяло-зависима клетъчно медирана цитотоксичност [16].

Изпитване във фаза 3 при разработването на Benralizumab (многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, паралелногрупово, плацебо-

контролирано клинично изпитване) за ефикасност и безопасност е включвало 211 пациенти с лека до умерена персистираща астма на възраст между 18 и 75 год. [32]. Пациентите са били разпределени на случаен принцип на две групи, едната от които приемат Benralizumab 30 mg s.c. (106), а другата – плацебо s.c. (105) на всеки 4 седмици. Изпитването е било с продължителност 12 седмици. Първичната крайна точка била промяната от изходното ниво в pre-FEV1 в седмица 12, а вторични крайни точки – общият скор за симптомите на астма, екзацербациите и употребата на лекарства, овладяващи симптомите. В сравнение с плацебо Benralizumab води до промяна в pre-FEV1 с 0.08 L в седмица 12. Относно вторичните крайни точки – Benralizumab не е довел до статистически значима промяна в общия скор за симптомите на астма, екзацербациите и употребата на лекарства, овладяващи симптомите [32].

През 2016 г. бяха публикувани резултатите от многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, паралелногрупово, плацебо-контролирано фаза 3 клинично изпитване за Benralizumab при пациенти с тежка неконтролирана еозинофилна астма (CALIMA), в което са участвали 2505 пациенти, от които 1306 са рандомизирани в три групи – 425 пациенти са на Benralizumab 30 mg s.c. на всеки 4 седмици, 441 – Benralizumab 30 mg s.c. на всеки 8 седмици, и 440 – на плацебо s.c. [13]. Продължителността на проучването е била 56 седмици. Първичната крайна точка отново е съотношението на годишната честота на екзацербациите спрямо плацебо за пациенти, приемащи високи дози ICS + LABA с брой на еозинофилите в кръвта 300 клетки на μL или по-голям. Вторични крайни точки са pre-FEV1 и общият скор за симптомите на астмата. В сравнение с плацебо Benralizumab е довел до значително по-ниска честота на годишните екзацербации на астма, съответно с 64% и 72% при дози от 30 mg s.c. на всеки 4 или 8 седмици. Benralizumab също така статистически значимо е подобрил пребронходилаторния FEV1 (и при двете дози) и общият скор за симптомите на астма (само при доза 30 mg на 8 седмици) при тези пациенти. Най-честите нежелани събития са били назофарингит и влошаване на астмата [13].

Отново през 2016 г. Bleecker et al. [4] публикуват резултатите от друго фаза 3 многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, паралелногрупово, плацебо-контролирано клинично изпитване за Benralizumab (SIROCCO). Включени са 1205 пациенти с неконтролирана астма, които са имали най-малко 2 екзацербации на астмата

в предходната една година, докато са били на лечение с високодозиран ICS + LABA. Пациентите са на възраст от 12 до 75 год. и разпределени на случаен принцип в 3 групи – Benralizumab 30 mg s.c. веднъж на 4 (400) или 8 (398) седмици или плацебо (407), като допълващо лечение към тяхната стандартна терапия [4]. В сравнение с плацебо Benralizumab също е показал ефект на намаляване на годишната честота на екзацербациите на астма в продължение на 48 седмици, когато е бил прилаган в доза веднъж на 4 седмици с 55%, както и в доза веднъж на 8 седмици – с 49%. И двата режима на дозиране на Benralizumab статистически значимо са подобрили pre-FEV1 при пациентите на 48-та седмица, в сравнение с плацебо (средно с 0.106 L и 0.159 L, съответно за дозите 30 mg веднъж на 4 и 8 седмици). Симптомите на астмата, в сравнение с плацебо, са се подобрили при доза от 30 mg веднъж на 8 седмици, но не и с 4-седмичната доза. Най-честите докладвани нежелани събития при това клинично изпитване, са били влошаване на астмата и назофарингит [4].

През 2017 г. Nair et al. [27] публикуват резултатите от още едно фаза 3 многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, паралелногрупово, плацебо-контролирано клинично изпитване за Benralizumab (ZONDA), в което са участвали 220 пациенти с тежка рефрактерна астма с повишени еозинофили, на възраст между 18 и 75 год., разпределени на случаен принцип в 3 групи – Benralizumab 30 mg s.c. на всеки 4 или 8 седмици или плацебо. Първичната крайна точка е била отново процентното изменение в дозата на пероралния глюкокортикостероид от изходното ниво до седмица 28. Също така са оценявани годишната честота на екзацербации на астма, белодробната функция, симптомите и безопасността. Двата дозови режима на Benralizumab са довели до статистически значимо намаляване в средните крайни дози на оралните кортикостероиди от изходното ниво със 75% в сравнение с 25% в плацебо-групата. Годишната честота на екзацербациите е била по-ниска и в двете групи на Benralizumab в сравнение с плацебо-групата, съотв. с 55% и 70%. На 28-та седмица няма значителен ефект на нито една от дозите на Benralizumab върху FEV1 в сравнение с плацебо. Ефектите върху различните показатели за симптомите на астма са смесени, като някои показват значителни промени в полза на Benralizumab, а други – не. Честотата на нежеланите събития е сходна при групите на Benralizumab и плацебо [27].

Таблица 3. Сравнителен анализ на основните клинични изпитвания с Mepolizumab, Reslizumab и Benralizumab

Клинично изпитване	Намаляване епизодите на остри екзацербации	Увеличен FEV ₁	Намаляване броя на еозинофилите в кръвта	Намаляване дозите на кортикостероиди	Вид астма на включените в изпитването
Mepolizumab					
Haldar et al., 2009 [20]	C3	He-C3	C3	He е оценявано	61 пациенти с еозинофилна астма и рекурентни екзацербации
Nair et al., 2009 [26]	C3	C3	C3	C3	20 пациенти с персистираща еозинофилна експекторация и симптоми, въпреки високите дози кортикостероиди
Pavord et al., 2012 [29]	C3	He-C3	C3	He е оценявано	621 пациенти с тежка астма, екзацербации и симптоми на еозинофилно възпаление
Ortega et al., 2014 [28]	C3	C3	He е оценявано	He е оценявано	576 пациенти с рецидивираща астма, екзацербации и еозинофилно възпаление
Bel et al., 2014 [2]	C3	He-C3	He е оценявано	C3	135 пациенти с тежка рефрактерна астма, еозинофилно възпаление и FEV ₁ < 80%
Reslizumab					
Castro et al., 2015 [7]	C3	C3	C3	He е оценявано	953 пациенти с еозинофилна астма и лош контрол на заболяването
Bjerner et al., 2016 [3]	He е оценявано	C3	C3	He е оценявано	315 пациенти с еозинофилна астма и обратимо ограничение на въздушния поток
Corren J et al., 2016 [9]	He е оценявано	He-C3	He-C3	He е оценявано	492 пациенти с умерена до тежка астма
Benralizumab					
NCT02322775 [32]	He-C3	C3	He е оценявано	He е оценявано	211 пациенти с лека до умерена персистираща астма
FitzGerald et al., 2016 [13]	C3	C3	He е оценявано	He е оценявано	1306 пациенти с тежка неконтролирана еозинофилна астма
Bleecker et al., 2016 [4]	C3	C3	He е оценявано	He е оценявано	1205 пациенти с неконтролирана астма и екзацербации
Nair P et al., 2017 [27]	C3	He-C3	He е оценявано	C3	220 пациенти с тежка рефрактерна астма и еозинофилно възпаление

C3 – статистически значимо, He-C3 – не статистически значимо

Съществува разлика при дефиниране на еозинофилните пациенти в проучванията на Mepolizumab и Reslizumab (в проучванията на Mepolizumab еозинофилната популация е определена като брой на еозинофили в кръвта ≥ 300 клетки на μL , докато в проучванията на Reslizumab – при брой на еозинофили ≥ 400 клетки на μL). Две от изпитванията на Reslizumab са сравнително кратки (16 седмици) в сравнение с Mepolizumab (24, 32 и 52 седмици). Съществува разлика и в начина на приложение, като Mepolizumab се прилага субкутанно, а Reslizumab – интравенозно. Това би могло да има значение за кооперативността на болния, допълнителните разходи за специализиран медицински персонал, както и за бързината и тежестта на сериозни нежелани лекарствени реакции и времето,

необходимо за тяхното овладяване. В табл. 3 са представени сравнително резултатите от повлияване на първичните и вторични крайни точки за оценка при различните клинични проучвания на трите моноклонални антитела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биологичните лекарства изискват строги критерии за приложение, включващи както тежестта на астмата, така и нейния фенотип и биомаркери. Тези лекарства с висока цена, предназначени да атакуват определени таргети, трябва да се прилагат само като допълнителна терапия в последната стъпка на алгоритъма за лечение на тежка неконтролирана астма, като засега най-точният критерий за ефикасността им остава клиничният критерий за намаляване

честотата на екзацербациите годишно. Това поставя съществени предизвикателства както към точното диагностициране на астмата по отношение на тежестта и фенотипа, така и към прецизното фармакотерапевтично поведение. Необходими са нови рандомизирани контролирани клинични изпитвания, които директно да сравняват трите анти-IL-5 моноклонални анти-тела, за да се намери отговор на въпроса кое е лекарството на избор и при кои пациенти.

Библиография

- Agache, I., C. Akdis, M. Jutel et al. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*, 67, 2012, № 7, 835-846.
- Bel, E. H., S. E. Wenzel, P. J. Thompson, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.*, 371, 2014, № 13, 1189-1197.
- Bjermer, L., C. Lemiere, J. Maspero et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest*, 150, 2016, № 4, 789-798.
- Bleecker, E. R., J. M. FitzGerald, P. Chaney et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 388, 2016, № 10056, 2115-2127.
- Buhl, R., M. Humbert, L. Bjermer et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.*, 49, 2017.
- Canonica, G. W., G. Senna, P. D. Mitchell et al. Therapeutic interventions in severe asthma. *World Allergy Organ. J.*, 9, 2016, № 1, 40.
- Castro, M., J. Zangrilli, M. E. Wechsler 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.*, 3, 2015, 355-366.
- Chung, K. F., S. E. Wenzel, J. L. Brozek et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.*, 43, 2014; № 2, 343-373.
- Corren, J., S. Weinstein, L. Janka et al. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest*, 150, 2016, 799-810.
- European Medicines Agency (EMA). European public assessment reports. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003860/WC500198038.pdf
- European Medicines Agency (EMA). European public assessment reports. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003912/WC500212252.pdf
- Fajt, M. L. et S. E. Wenzel. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 135, 2015, № 2, 299-310.
- FitzGerald, J. M., E. R. Bleecker, P. Nair et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 388, 2016, № 10056, 2128-2141.
- Fitzpatrick, A. M., W. G. Teague, D.A. Meyers et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 127, 2011; 382-389.
- Flood-Page, P., C. Swenson, I. Faiferman et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 176, 2007, № 11, 1062-1071.
- Ghazi, A., A. Trikha et W. J. Calhoun. Benralizumab – a humanized mAb to IL-5R α with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity – a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 12, 2012, 113-118.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
- Green, R. H., C. E. Brightling, S. McKenna et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial. *Lancet*, 360, 2002, 1715-1721.
- Haldar, P., I. D. Pavord, D. E. Shaw et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 178, 2008, 218-224.
- Haldar, P., C. E. Brightling, B. Hargadon et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.*, 360, 2009, 973-984.
- Katial, R. K., G. W. Bensch, W. W. Busse et al. Changing Paradigms in the Treatment of Severe Asthma: The Role of Biologic Therapies. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 5, 2017, № 2, 1-14.
- Koike, M., K. Nakamura, A. Futuya et al. Establishment of humanized anti-interleukin-5 receptor α chain monoclonal antibodies having a potent neutralizing activity. *Hum. Antibodies*, 18, 2009, 17-27.
- Leckie, M. J., A. ten Brincke, J. Khan et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyperresponsiveness and the late asthmatic response. *Lancet*, 356, 2000, 2144-2148.
- Makinde, T., R. F. Murphy et D. K. Agrawal. The regulatory role of TGF- β in airway remodeling in asthma. *Immunol. Cell. Biol.*, 85, 2007, 348-356.
- Moore, W. C., D. A. Meyers, S. E. Wenzel et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 181, 2010, 315-323.
- Nair, P., M. M. Pizzichini, M. Kjarsgaard et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N. Engl. J. Med.*, 360, 2009, 985-993.
- Nair, P., S. Wenzel, K. F. Rabe et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N. Engl. J. Med.*, 376, 2017, 2448-2458
- Ortega, H. G., M. C. Liu, I. D. Pavord et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.*, 371, 2014, № 13, 1198-1207.
- Pavord, I. D., S. Korn, P. Howarth et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 380, 2012, 651-659.
- Schleich, F. N., M. Manise, J. Sele et al. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm. Med.*, 13, 2013, № 11, 1-8.
- Wener, R. R. L. et E. H. Bel. Severe refractory asthma: an update. *Eur. Respir. Rev.*, 22, 2013, 227-235.
- ClinicalTrials.gov. Study to evaluate the efficacy and safety of benralizumab in adult patients with mild to moderate persistent asthma. NCT02322775. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02322775>.