

БИОЛОГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ТЕЖКА БРОНХИАЛНА АСТМА

Бронхиалната астма в последните години се определя като хетерогенна болест, съставена от различни фенотипи със специфични клинични и патогенетични характеристики. Патофизиологичните механизми, стоящи в основата на фенотипизирането, се означават като ендотипи. Фено- и ендотипизирането при бронхиална астма налагат и нови терапевтични стратегии. Биологичното лечение е важна модерна стъпка при фенотипа „тежка астма“. Насоченото терапевтично въздействие върху медиаторите на възпалението (IL-4, IL-5, IL-13), както и към еозинофилите, които са свързващият елемент между алергичното и неалергичното възпаление при бронхиална астма, представлява съвременен подход на персонализирано лечение, особено на тежката астма.



д-р Александра Червениванова,
доц. д-р Милена Енчева

Клиника по
белогробни болести,
МБАЛ-София, ВМА

Бронхиалната астма (БА) е често срещано заболяване, засягащо над 300 млн. души по света. Съгласно последната редакция от 2020 г. на ръководството на Световната инициатива за БА (Global Initiative for Asthma, GINA), която дефинира основните принципи за диагноза и лечение на болестта, БА представлява хетерогенна болест с различни патогенетични процеси, стоящи в основата на развитието ѝ^[1].

БА се разглежда като съвкупност от демографски, клинични и/или патофизиологични характеристики, обозначаващи като „астма фенотипи“^[1]. Специфичните подлежащи патофизиологични механизми дефинират конкретни „астма ендотипи“^[1]. Фенотипизирането и ендотипизирането на БА са изключително полезни при разработването на нови терапевтични стратегии за лечение на тежка БА.

Особено място заема фенотипът „тежка астма“ (ТБА). В последната редакция на GINA от 2020 г. тежката астма се определя като астма,

която изисква лечение, определено на стъпки 4 и 5 от ръководството, т.е. висока доза инхалаторен кортикостероид (ИКС)/дългодействащ β2-агонист (ДДБА), за да преготовра-

ти превръщането ѝ в неконтролирана, или астма, която остава неконтролирана въпреки това лечение^[1].

Най-пълна е дефиницията, приета от ERS/ATS Task Force on Severe Asthma

таблица 1

ДЕФИНИЦИЯ ЗА ТЕЖКА АСТМА (ERS/ATS 2014)

Тежка бронхиална астма е астмата, при която се провежда терапия с:

1. Високи дози ИКС + поне един допълнителен контролиращ лекарствен продукт (ДДБА, левкотриенов рецепторен инхибитор или теофилин)

или

2. Перорални кортикостероиди > 6 месеца/годишно;

Неконтролирана е астма, при която се наблюдава най-малко едно от следните събития:

- лош контрол АСТ<20 или АСQ>1.5 (или изпълнение на критериите за недобре контролирана астма според GINA)
- чести екзацербации - най-малко 2 екзацербации през последните 12 месеца
- тежки екзацербации -най-малко една екзацербация, наложила хоспитализация или механична вентилация през последните 12 месеца
- лимитация на въздушния дебит-ФЕО1 < 80% от пр. след бронходилатация (при ФЕО1/ФВК под предвидените нормални стойности)

Контролираната тежка астма се влошава при намаляване на високите дози инхалаторни кортикостероиди или системните кортикостероиди (или биологични агенти)

Ключови думи:

тежка бронхиална астма, биологично лечение



2014. ТБА е астма, която изисква лечение с висока доза инхалаторен кортикостероид (ИКС) и допълнителен контролиращ медикамент и/или системен кортикостероид (СКС), за да не стане неконтролирана или остава неконтролирана въпреки терапията^[2] (Табл. 1).

Въпреки че делът на пациентите с ТБА е 3% до 10% от популацията с БА, той е отговорен за 60% от икономическия товар на болестта^[3]. ТБА е хетерогенно състояние, което може да се представи с различни клинични фенотипи, всеки със свой собствен молекулярен механизъм.

Фенотипизирането на болните е важна стъпка в оценката на пациентите, което подпомага избора на подходящо лечение^[4]. Фенотипите на ТБА се определят на базата на

възрастта на поява на заболяването, отключващите фактори (алергии, аспирин), типа възпаление в ДП, вида на обструкция на дихателните пътища (ДП), тежестта на болестта, образните находки и отговора към лечението^[4]. Употребата на биомаркери като брой на еозинофилите (Ео), фракция на азотния оксид в издишания въздух (FeNO), ниво на интерлевкин (IL)-5 и имуноглобулин Е (IgE) в серума, подпомага определянето на отделните фенотипи и подходящото за тях лечение^[2,5] (Фиг. 1^[6]).

Th2 Възпаление

При приблизително 50% от пациентите с ТБА се проявява възпалителен Th2 профил. Той се характеризира с прекомерно производство

на Th2 цитокини и еозинофилно възпаление в дихателните пътища при последващо излагане на аероалергени^[7]. Класическият път на Th2 имуновъзпалителен процес е свързан с еозинофилното възпаление, предизвикано от алергени, които влизат в контакт с епителната бариера. Като първа линия на защита, дендритните клетки улавят антигените и предизвикват каскаден отговор след свързване с Т-хелперните клетки в регионалните лимфни възли. В случай на Th2 отговор, CD4+ лимфоцити се превръщат в Th2-клетки и започват производството на цитокини. Характерните биомаркери за Th2 тип са IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, периостин и CCR8. Централна роля заема транскрипционният фактор GATA3, който е експресиран селективно при Th2 клетки и е



Фигура 1:
Фенотипи при тежка астма

критичен за експресията на всички Th2-специфични цитокини (IL-4, IL-5 и IL-13)^[8,9]. IL-4 води до превключване на Th0 клетките към диференциация в Th2 клетки и стимулира производството на IgE от В-клетките (плазмоцити). IL-5 е важен системен регулатор на динамиката на еозинофилиите и води до тяхното зреене и активиране. Локално той действа като хемоатрактант и причинява миграция на еозинофилиите. В комбинация с IL-9 задържа мастоцити и еозинофили в увредените тъкани. IL-5 играе централна роля за стимулиране растежа, диференциацията и съзряването на Ео в костния мозък, както и при натрупването, активирането и преживяването им в тъканите^[9]. Ео бързо преминават към апоптоза при липсата на IL-5^[10]. Във връзка с тези факти, таргетирането на IL-5 е въведено в практиката като потенциална терапия за превенция и потискане на еозинофил-

но-медираното възпаление^[11]. IL-13 има различни ефекторни функции. Действа подобно на IL-4 при индуцирането на IgE продукция от плазмоцитите. IL-13 предизвиква физиологични промени в секрецията на мукус от епителните клетки и причинява метаплазия на gobлетовите клетки^[9].

Мастоцитите също са свързани с тип Th2 възпалението при тежка астма. Те класически се активират от алергенни протеини, когато IgE се свързва с Fcε-рецептора. IgE-медираната дегрануляция и активация на мастоцитите води до освобождаване на хистамин, триптаза и цистеинил левкотриени и производството на простагландин D2 (PGD2), които предизвикват бронхоспазм, бронхиална хиперреактивност (БХР) и инфлукс на възпалителни клетки^[13]. Мастоцитите, експресиращи ензима простагландин D синтаза са повишени в епитела на дихателните

пътища при пациенти с ТА^[14].

Възпалението при неатолична БА е подобно на това при атоличната, с повишение на Th2 клетки, активация на мастоцити, инфилтрация на еозинофили и експресия на подобни медиатори, включително Th2 цитокини и еозинофилни хемокини. Повишени са нивата на IL-2 и IFN-γ в бронхо-алвеоларен лаваж (БАЛ), но не на IL-4. Предполага се наличие на локален отговор на IgE или нетрадиционни алергени. GATA3 регулира и производството на IL-5 и IL-13 от активирани тип 2 врождени лимфоцитни клетки (ILC2s) в присъствие на тимичен стромален лимфопоетин (TSLP), IL-25, IL-33 и простагландин D2 (PGD2) при ТА^[14]. PGD2 генериращите мастоцити са свързани с фенотипове, склонни към чести обостряния и лош контрол на астмата. PGD2 може да доведе до допълнително активиране на Th2 клетки. По този начин мастоцитите също унищожават и поддържат възпалението при тежка астма^[15]. Освобождаването на тези цитокини може да се индуцира от протеази, присъстващи в различни алергени като домашен прах (HDM), хлебарки, гъбични алергени (*Alternaria*), някои полени, вируси и бактерии^[16].

Вродените лимфоцитни клетки подклас 2 (ILC2s) продуцират големи количества IL-5 и IL-13, регулиращи еозинофилното възпаление^[17].

Разрушаването на епителната бариера от външни тригери, предизвиква повишена продукция на IL-25, IL-33 и на TSLP от епителните клетки. Тези цитокини причиняват ILC2 активация в тъканта, като по този начин се унищожават производството на Th2 цитокини^[18]. Продукцията на простагландин D2 и левкотриен E4 от активирани еозинофили и масто-

цити може да повиши реактивността на ILC2 клетките, което води до възникването на порочен цикъл^[19,20].

Патохистологични изследвания на дихателните пътища и на бронхоалвеоларен лаваж на пациенти с ТБА предполагат, че 1/3 до 2/3 показват персистираща тъканна еозинофилия в големите дихателни пътища, въпреки продължителните високи дози СКС и ИКС. При прилагане на cut-off за кръвна еозинофилия >220/мм³, над 53% от пациентите с ТА са с повишен еозинофилен брой, а с еозинофилия в храчка – от 3% до 55%^[21,22].

Фенотипът на „тежка еозинофилна астма“ се отнася до подгрупа от астматични пациенти с доказателства за еозинофилия, които се представят с редуциран отговор към инхалаторната терапия, честа употреба на системни кортикостероиди, свързана с множество документираны неблагоприятни ефекти. Наличието на еозинофили (измерени в храчка, БАЛ, биопсия или издишване на азотен окис) при тези пациенти води до по-високо ниво на активни симптоми, по-нисък ФЕО1 и по-голяма вероятност за екзацербации и събития с почти фатален изход, в сравнение с подтип без еозинофили^[23,24].

Не-Th2 Възпаление или ниско Th2 Възпаление

Въпреки че ТБА класически се свързва с Ео и Th2 цитокини, при някои пациенти се развива доминирана от неутрофили (НТР) болест, при която липсват Th2 цитокини. Не-еозинофилна астма се характеризира с еозинофили ≤ 2 или 3% в храчка, а

неутрофилите варират от $\geq 60\%$ до $>70\%$ ^[25].

Пациентите с късно начало и по-тежки форми на БА са с неутрофилно възпаление, с по-слабо изразена обратимост на обструкцията на ДП и смесена среда от Th1 и Th17 цитокини. Ролята на IL-17 и Th17 клетките не е напълно изяснена при миши модели. Производството на цитокини от Th17 е резистентно на стероиди, което обяснява защо богатото на НТР възпаление, движено от Th17 клетките е патоморфологичното съответствие на резистентната към стероиди астма. В някои проучвания е установено, че съществува връзка между доминираната от Th17 клетки астма и TNF- α – белодробните и системните му нива са повишени при пациенти с резистентна на стероиди астма. Пациентите с не-еозинофилна астма обикновено са по-възрастни и имат по-тежко заболяване, ниска белодробна функция и са резистентни на стероидно лечение^[26].

Нееозинофилните фенотипи се свързват с повишен вроген имунен отговор, включително повишен CXCL8/IL-8 (TLR)-2 и TLR-4 активност. CXCL8 участва в хемоатракцията и активирането на неутрофили, а TLR отговаря за свързаните с патогена молекулярни модели (PAMPs). TLR-2 и TLR-4 съпровождат инфилтрацията на неутрофили и макрофаги по време на възпаление и иницират Th1/Th17 асоцииран с патоген таргетен адаптивен имунен отговор. Повишена експресия на Th1/Th17 цитокини корелира с повишени неутрофили. От друга страна, неутрофилна ТБА се характеризира със значително тъканно ремоделиране^[27,28].

Смесен имунен отговор

В много случаи е налице припокриване между типовете цитокини, които се откриват в един астматичен ендотип, което има отношение към тежестта на болестта. В опити с мишки с микоза е установено преклочване от доминиращ Th2 към Th1 и/или Th17 имунен отговор. Някои симптоми на астма се предизвикват от CD4+ Т-клетки, които произвеждат едновременно Th17 и Th2 цитокини. При хора са установени IL-4+ CD4+ Th17 клетки, като количеството IL-17, отделено от тях в течност от БАЛ, корелира с повишени БХР и обструкция на ДП. В ДП на астматици се съдържат голямо количество CD4+ Т-клетки, произвеждащи интерферон- γ , които повишени нива се свързват с остри ЕКЦ. В опити с животни е установено, че интерферон- γ , заедно с IL-13, предизвикват контракция на бронхиалната гладка мускулатура, като самият интерферон- γ , заедно с клетки на вродения имунитет, стимулират натрупването на Th2 клетки в белите дробове^[29-32].

Прогресивната загуба на белодробната функция при ТБА се дължи на структурни промени, ремоделиране на дихателните пътища и вероятно паренхима. Данните от аутопсионните протоколи при ТБА показват повишено възпаление и задебелена субепителна базална мембрана (СБА). За тежестта на заболяването се предполага, че дисталното белодробно възпаление вероятно е по-важно от проксималното. Разпределението на възпалителни клетки вероятно е различно в дисталната част и по-специално на химаза-положителни мастоцити, които са увеличени на външната стена на малките

таблица 2

ПОТЕНЦИАЛНИ ФЕНОТИП-БАЗИРАНИ ТАРГЕТНИ ТЕРАПИИ ПРИ ТБА		
Характеристика	Асоциации	Специфично насочени терапии
Тежка алергична/ атопична астма	Еозинофили в кръвта и спутума Високи нива на серумен IgE Висок FeNO	Анти-IgE (възрастни и деца) Анти-IL-4/IL-13 Анти-IL-4 рецептор
Еозинофилна астма	Еозинофили в кръвта и спутума Рецидивиращи екзацербации Висок FeNO	Анти-IL-5 Анти-IL-4/IL-13 Анти-IL-4 рецептор
Неутрофилна астма	КС резистентност Бактериални инфекции Повишен брой неутрофили в спутума	Анти-IL-8 Антагонисти на CXCR2 Анти-LTB4 (възрастни и деца) Макролиди (възрастни и деца)
Хронична обструкция на дихателните пътища	Ремоделиране на стената на дихателните пътища	Анти-IL-13 Бронхиална термoplastика
Рецидивиращи екзацербации	Спутумна еозинофилия Намален отговор към ИКС и/или ОКС	Анти-IL-5 Анти-IgE (възрастни и деца)
Стероидна резистентност	Повишен брой неутрофили в спутума	p38 MAPK инхибитори Теофилин (възрастни и деца) Макролиди (възрастни и деца)

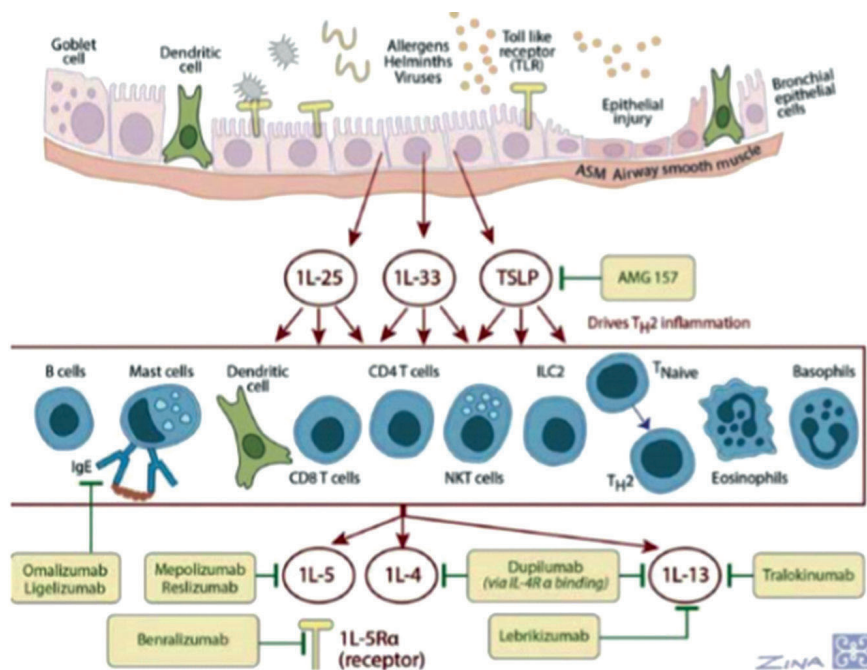
дихателни пътища и в зоната на алвеоларното прикрепяне. Пациенти с еозинофилна ТБА са с най-задебелена СБА и с висок брой TGF-β позитивни клетки в субмукозата, които активират фибробластите и повишават депозицията на колаген. TGF-β2 допринася за увеличаване производството на гоплетовете клетки, мукусната продукция и колагеновата депозиция в СБМ и за индуцираното слuzопродукция от IL-13. Фибробластите са отговорни за фиброзната отговор при еозинофилна ТА, но съдействат и за тъканната еозинофилия. За непрекъснато ремоделиране на СБМ допринася и MMP-9^[6,7].

При ТБА се наблюдава повишено количество на гладката мускулатура в дихателните пътища, за което способстват вероятно растежните фактори, като епидермален растежен фактор и TGF-β. Характерни са биомаркерите като MMPs, TIMP, TGF-b, IL-13, VEGF, ADAM33, ADAMTS, ICOS-L, CC, CXС, остеопонин, перистин и др.^[33]

Терапевтични възможности

Лечението на ТБА е сериозен терапевтичен проблем. Комплексният и хетерогенен характер на ТБА с различни подлежащи патогенетични механизми (ендотипове) предполага, че фенотипизирането на пациентите и персонализирането на терапията може да доведе до по-добра прогноза и по-малко странични ефекти (Табл. 2).

Насочването на терапевтичното въздействие към медиаторите на възпалението – IL-4, IL-5, IL-13, както и към Ео, които са свързващи елемент между алергичното и



Фигура 2:
Таргетна терапия при Th2 ТА

неалергичното възпаление при БА, представлява съвременен подход на лечение на астмата, особено на тежката ѝ форма (Фиг. 2)^[3].

Решението на клинициста, каква терапия да приложи, зависи от комбинацията на:

- Атопична история.
- Наличие на биомаркери (т.е. IgE със или без повишено ниво, нива на еозинофили в кръвта).
- Отговор към лечението, биологичен неуспех, специфични цели на пациента или клинициста (напр. намаляване на обострянията, подобряване на белодробната функция, намаляване на натоварване то с лекарства).
- Профил на безопасност на медикаментите.

IgE антитела

Омализумаб (Omalizumab) е първият одобрен за клинично приложение медикамент при възрастни и деца над 6-годишна възраст с умерена до тежка атопична астма и повишени общи серумни IgE.

Омализумаб е рекомбинантно, хуманизирано, моноклонално анти IgE антитяло, което се свързва с Fc зоната на IgE, предотвратявайки свързването към рецепторите на клетъчната повърхност на мастоцитите и базофилите, инхибира отделянето на медиатори. Прилага се подкожно на всеки 2 до 4 седмици при пациенти на 6-75 год. с умерено-тежка и тежка атопична астма, сенсibiliзирани към целогодишни респираторни антигени, със серумни нива на IgE ≥ 30 UI/mL ≤ 1500 UI/mL.

При пациенти с атопична ТБА на терапия с висока доза ИКС приложението на Омализумаб позволява намаляване на дозата ИКС без влошаване

на контрола на астмата. Резултатите от рандомизираните проучвания показват, че при недостатъчно контролирана ТА, въпреки лечението с високи дози ИКС/ДДБА, омализумаб редуцира обострянията с 25% и подобрява качеството на живот. Дългосрочното лечение с Омализумаб подобрява контрола на симптомите и намалява риска от обостряне при възрастни пациенти.

В процес на клинични проучвания са Quilizumab, хуманизирано (IgG1k) антитяло, насочено към M1-първичен сегмент на IgE, което причинява деплеция на IgE и В-клетки на паметта при пациенти с неконтролирана рефрактерна атопична астма и Ligelizumab (QGE031), IgG1k анти-IgE антитяло, с основен потискащ ефект върху свободните IgE, с по-добре фармакодинамична ефективност при алергични пациенти, дори с по-високи нива на IgE^[36,37].

Анти-IL-5 и Анти-IL-5Ra антитела

Меполизумаб (Mepolizumab) е рекомбинантно, хуманизирано моноклонално анти-IL-5 антитяло, с механизъм на действие инхибиране на IL-5 в процеса на свързването към α -субединицата на IL-5 рецепторен комплекс, експресиран върху клетъчна повърхност на еозинофилите и така инхибира техния растеж, диференциация, набирание, активиране и оцеляване. Одобрен през 2015 г. за поддържащо лечение на пациенти на 12 и повече години с тежка еозинофилна астма и се прилага подкожно 100 mg на всеки 4 седмици.

Ефективен е при кортикозависима тежка еозинофилна астма за намаляване на обострянията и намаляване на еозинофилите в храчките и кръвта. Меполизумаб намалява риска

от екзацербация при пациенти с еозинофилия в спутум (>3%), които са имали поне две екзацербации през предходната година. Мета-анализ на ефектите от лечението показва, че Меполизумаб намалява обострянията, изискващи хоспитализация ($p=0.004$) и посещенията по спешност ($p<0.001$) срещу плацебо. Има стероидоспестяващ ефект и подобрява ФЕО1 при пациентите с тежка еозинофилна астма^[38].

Бенрализумаб (Benralizumab) е хуманизирано афукозилирано рекомбинантно (IgG1k) моноклонално антитяло, което се свързва селективно с α -субединицата на IL-5 рецептора, инхибира пролиферацията и активирането на еозинофилите, и едновременно се свързва с Fc рецептора (Fc γ R1IIa) върху естествените клетки убийци, като ефективно изчерпва съществуващите еозинофили при индуциране на апоптоза чрез антитяло зависима клетъчно-медицирана цитотоксичност. Бенрализумаб убива еозинофилите чрез двоен механизъм: блокирането на IL-5-медицирана преживяемост на тези клетки и усилването на еозинофилната апоптоза, индуцирана чрез активиране на Fc γ R1IIa рецептора на NK клетки.

Афукозилирането на бенрализумаб подсилва връзката на антитялото с рецептора и улеснява неговата фармакологична активност.

Бенрализумаб-препоръчителната доза е 30 mg, чрез подкожна инжекция през 4 седмици, за първите 3 дози, и през 8 седмици след това, намалява нивата на еозинофилите в кръвта, храчката и бронхиалната лигавица, намалява честотата на обостряне при възрастни с еозинофилна астма, които са на ИКС средна или висока доза и ДДБА и са имали 2 до 6 екзацербации през

предходната година. Бенрализумаб намалява дозата на перорални кортикостероиди със 75% при ТБА. Бенрализумаб ефективно подобрява както белодробната функция, така и качеството на живот при пациенти с тежка еозинофилна астма, независимо от нивата на серумните IgE и atopичен статус^[39,40].

Реслизумаб (Reslizumab) е хуманизирано (IgG4k) моноклонално анти-IL-5 антитяло, което инхибира свързването на IL-5 към α -субединицата на IL-5 рецепторен комплекс, експресиран върху еозинофилната клетъчна повърхност. Одобрен е през 2016 г. като допълнителна поддържаща терапия за пациенти над 18 год. с тежка еозинофилна астма (доза 3 mg/kg на всеки 4 седмици и.в.).

Ефикасността и безопасността на Реслизумаб са проучени в серия рангомизирани контролирани проучвания. Популацията включва пациенти с повишени кръвни еозинофили (≥ 400 кл./мл) и неселектирани пациенти. Резултатите показват, че Реслизумаб сигнификантно подобрява ФЕО1 и намалява честотата на екзацербациите ($p < 0.0001$). Наблюдава се по-голям ефект при пациенти с анамнеза за по-чести екзацербации, като удължава времето до първата екзацербация. При пациенти с високи нива на еозинофили в кръвта води до тяхното намаляване, подобрява контрола на астмата, качеството на живот и намалява използването на облекчаващи лекарствени продукти^[41,42].

Анти-IL-4, Анти-IL-13

Дупилумаб е рекомбинантно човешко (IgG4) моноклонално антитяло, което инхибира интерлевкин-4 и интерлевкин-13 сигнализацията. Дупилумаб инхибира IL-4 сигнализацията чрез тип I рецептора (IL-4R α / γ s), и

IL-4 и IL-13 сигнализацията чрез тип II рецептора (IL-4R α /IL-13R α).

Дупилумаб е показан при възрастни и юноши на 12-годишна възраст и по-големи като допълваща поддържаща терапия на ТБА с повишени еозинофили и/или с повишен FeNO, които не са достатъчно контролирани с висока доза ИКС/друг лекарствен продукт за поддържащо лечение.

В клиничните изпитвания при БА, лечението с дупилумаб значително понижава FeNO и циркулиращите концентрации на еотаксин-3, общ IgE, алерген-специфичен IgE, TARC (тимусен хемокин) и периостин при пациентите с БА спрямо плацебо. Тези намалявания при възпалителните биомаркери са сравними за схемите с 200 mg на всеки две седмици и 300 mg на всеки две седмици. Тези маркери са били близо до максимална супресия след 2 седмици лечение, с изключение на IgE, който намалява по-бавно. Тези ефекти се запазват по време на лечението^[43].

Прилагане на хуманизирано моноклонално антитяло към IL-4 рецептор (AMG 317) при умерена до тежка БА не показва клинична ефикасност по отношение на резултатите от Въпросника за контрол на астмата (ACQ), но намалява нивата на IgE в серума.

Моноклонално антитяло срещу IL-13 **Лебрикизумаб** (Lebrikizumab) при умерено тежка и ТБА, на терапия със средно висока доза ИКС/ДДБА, води до леко подобрение на ФЕО1. Пациентите с повишени биомаркери (серумен периостин и FeNO) са с по-голямо повишаване на ФЕО1 в сравнение с тези с ниски нива^[43].

Моноклонално антитяло срещу IL-13, **Тралокинумаб** (Tralokinumab), приложен при умерено тежка астма, води до умерено намаляване на облекча-

ващата терапия и подобряване на ФЕО1. При пациенти с ТА на висока доза ИКС/ДДБА и история за 2-6 екзацербации в предходната година не показва намаление на процента на екзацербации срещу плацебо, но в post hoc субанализ при пациенти с повишен серумен периостин, терапията с тралокинумаб умерено подобрява честотата на екзацербациите и пребронходилататорния ФЕО1^[44].

Анти-IL-17

Лечението с Брогалимумаб (Brodalimumab), анти-IL-17 рецепторно антитяло (блокира свързване с рецептор IL-17A и IL-17F, както и IL-17E/IL-25) при ТБА не показва разлика в сравнение с плацебо. Подобрене във Въпросника за контрол на астмата (ACQ) се наблюдава само при висока степен на обратимост (подобрене на ФЕО1 след бронходилататор $>20\%$), но при подгрупирани на базата на броя кръвни неутрофили или еозинофили, не повлиява резултатите^[45].

SCH527123 -селективен CXCR2 рецепторен антагонист

CXCR2, рецептор за ILXCR2, рецептор за IL-8, мощен хемоатрактант за неутрофили, е терапевтична възможност при ТБА. При терапия на пациенти с ТБА и неутрофили в храчки $>40\%$ с SCH527123 или плацебо, освен намаляването на неутрофили в кръвта и храчките, и честотата на леките обостряния, не са наблюдавани други клинични ползи^[46].

Заклучение

Индивидуализираният подход е първата стъпка и остава решаваща за оценката на клиниката и избора на

терапия на пациентите с ТБА.

Изучаването на имунологията и биологията на ТБА и фенотипизирането ѝ според типа на възпаление ще доведат до по-добро разбиране на същността на заболяването и създаване на ефективни подходи в лечението ѝ.

При определяне на терапевтичните схеми за лечение е много важно да се имат предвид данните от ефикасността, съотношението цена-ефективност, както и дългосрочната безопасност на лекарствата за ТБА. ■

книгопис:

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2020, available at www.ginasthma.org.

2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43(02): 343-373.

3. To T, Stanoevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012; 12: 204.

4. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012; 18(05): 716-725.

5. Chung KF. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J Intern Med* 2016; 279(02): 192-204.

6. Anuradha Ray, M. Raunthal, TB Oriss, et al. Current concepts of severe asthma. *J Clin Invest* 2016; 126(7): 2394-2403.

7. Wenzel SE. Severeasthmaadults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172:149160.

8. Agachei, C. Akdis, M. Jutel, VirchowJC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Eur J All Clin Immunology* 2012; 67:835-846.

9. Hiwering B, Pavord ID. - What goes up must come down and biomarkers and novel biologicals in severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2015 Feb 1. doi: 10.1111/cea.12500.

10. Shrimanker R, Pavord I. Interleukin-5 inhibitors for severe asthma: rationale and future outlook. *BioDrugs*. 2017; 31(2):93-103.

11. Chung K. Clinical management of severe therapy-resistant asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2017; 11(5):395-402.

12. Kian Fan Chung. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and a new targeted therapies. *J Int Med* 2016; 279:192-204.

13. Humberto E. Trejo Biltar, Samuel A. Yousem, Sally E. Wenzel, Pathobiology of Severe Asthma, Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2015; 10, 1, 511.

14. Fajt ML, Gelhaus SL, Freeman B, Uvalle CE, Trudeau JB, et al. Prostaglandin D2 pathway upregulation: relation to asthma severity, control, and TH2 inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1504-12.

15. Batzar S, Fajt ML, Comhair SA, Erzurum SC, Bleeker E, et al. Mast cell phenotype, location, and activation in severe asthma. Data from the Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011;183:299-309.

16. Zhu, et al. Conditional deletion of GATA3 shows its essential function in Th1-Th2 responses. *Nat Immunol* 2004; 5(11): 1157-1165.

17. Hazenberg MD, Spits H. Human innate lymphoid cells. *Blood* 2014;124:700-9.

18. Barlow JL, Peel S, Fox J, Panova V, Hardman CS, et al. IL-33 is more potent than IL-25 in provoking IL-13-producing nuocytes (type 2 innate lymphoid cells) and airway contraction. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2013;132:933-41.

19. Spits H, Artis D, Colonna M, Dielenbach A, Di Santo JP, Eberl G, Koyasu S, Locksley, RM, McKenzie AN, Mebius RE, et al. Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. *Nat. Rev. Immunol*. 2013;13:145-9.

20. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat. Med*. 2013;19:977-9.

21. Anuradha Ray, M. Raunthal, TB Oriss, et al. Current concepts of severe asthma. *J Clin Invest* 2016; 126(7): 2394-2403.

22. Wenzel SE, Szefler SJ, Leung DYM, et al. Bronchoscopic evaluation of severe asthma: persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:737-743.

23. Schleich FN, Chevremont A, Paulus V, et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2014; 44(01): 97-108.

24. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med* 2015; 3(11): 849-858.

25. Lambrecht BN, Hamada H. The immunology of Asthma. *Nat Immunol* 2015; 16(1): 45-56.

26. MooreWC, HastieAT, LX, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1557-1563.e5.

27. Irvin C, Zafar I, Good J, et al. Increased frequency of dual-positive 12/17 cells in bronchoalveolar lavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(5): 1175-1186.e7.

28. Krug N, Madden J, Redington AE, et al. T-cell cytokine profile evaluated at the single cell level in BAL and blood in allergic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 14: 319-326.

29. Porter PC, Roberts L, Fields A, et al. Necessary and sufficient role for T helper cells to prevent fungal dissemination in allergic lung disease. *Infect Immun* 2011; 79: 4459-4471.

30. Corrigan CJ, Kay AB. CD4 T-lymphocyte activation in acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 970-977.

31. Randolph DA, Stephens R, Carruthers CJ, Chaplin DD. Cooperation between TH1 and TH2 cells in a murine model of eosinophilic airway inflammation. *J Clin Invest* 1999; 104: 1021-1029.

32. Hansen G, Berry G, Dekruyff RH, Umetsu DT. Allergen-specific TH1 cells fail to counterbalance TH2 cell-induced airway hyperreactivity but cause severe airway inflammation. *J Clin Invest* 1999; 103: 175-183.

33. Wenzel SE, Szefler SJ, Leung DYM, et al. Bronchoscopic evaluation of severe asthma: persistent inflammation associated with high dose.

34. Haldar P, Pavord ID, Shaw, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:218-224.

35. Mitchell PD, El-Gammal AI, O'Byrne PM. Emerging monoclonal antibodies as targeted innovative therapeutic approaches to asthma. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99:38-46.

36. Hanania NA, Alpan O, Hamilton DL, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011; 154:573-82.

37. D. Ledford, W. Busse, B. Trzaskomaeta. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 140, no. 1, pp. 162-169.e2, 2017.

38. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.

39. Busse WW, Katal R, Gossage D, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1237-1244.e2.

40. CastroM, WenzelSE, BleekerER, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomizeddose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014; 2:879-90.

41. Study of reslizumab in patients with uncontrolled asthma and elevated blood eosinophils. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02452190>. Updated September 4, 2016. Accessed October 26, 2016.

42. Bjermer CL, Jorge Maspero, Monika Ciesielska, et al. A randomized phase 3 study of the efficacy and safety of reslizumab in subjects with asthma with elevated eosinophils. *European Respiratory Journal*. 2014;44(58):299.

43. Cheng D, Xue Z, Yi L, et al. Epithelial interleukin-25 is a key mediator in TH2-high, corticosteroid-responsive asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 639-648.

44. Brightling CE, Chaney P, Leigh R, et al. Efficacy and safety of talokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3:692-701.

45. MooreWC, HastieAT, LX, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1557-1563.e5.

46. Barnes N, Pavord I, Chuchalin A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the CRTH2 antagonist OC000459 in moderate persistent asthma. *Clin Exp Allergy* 2012;42:38-48.