Моноклональные антитела в фармакотерапии бронхиальной астмы

Буздавина Т. гр460

- БА является гетерогенным заболеванием, характеризующимся:

-хроническим воспалением дыхательных путей

-свистящие хрипы

-одышка

-заложенность в груди

-кашель

Таблица 1. Классификация фенотипов БА

По ведущему триггеру	По клиническим проявлениям	По характеру воспаления
1. Аллергический 2. Неаллергический 3. Аспириновый 4. Инфекционно-зависимый 5. Индуцированный физической нагрузкой	1. Предастма у детей: свистящее дыхание, провоцируемое ОРВИ свистящее дыхание, провоцируемое различными триггерами 2. С частыми обострениями 3. С необратимой обструкцией	1. Эозинофильный 2. Нейтрофильный

Поддерживающая терапия БА

Контроль над клиническими проявлениями БА достигается благодаря противовоспалительному действию препаратов, к которым относятся следующие ЛС:

- ингаляционные ГКС (будесонид, флутиказона пропионат, циклесонид, мометазона фуроат, беклометазона дипропионат);
- антилейкотриеновые препараты (АЛТР) (монтелукаст и зафирлукаст);
- ингаляционные бета-2-агонисты длительного действия (ДДБА) в комбинации с ингаляционными ГКС (будесонид/формотерол, флутиказона пропионат/салметерол, беклометазона дипропионат/формотерол);
- теофиллин замедленного высвобождения;
- кромоны (кромоглициевая кислота, недокромил натрия) (в настоящее время применяются все реже в связи с недостаточной эффективностью и неудобством применения);
- системные ГКС (метилпреднизолон, преднизолон, дексаметазон);
- моноклональные антитела к иммуноглобулинам класса Е (IgE) (омализумаб)

Ступенчатый подход к выбору фармакологического лечения БА

Таблица 2. Ступенчатый подход к долговременному контролю бронхиальной астмы (GINA, 2010)

Контроль	Ступень 1 (интермиттирующее течение)	Ступень 2 (среднетяжелое течение: симптомы от 1 р/нед до 1 р/день)	Ступень 3 (среднетяжелое течение: ежедневные симптомы)	Ступень 4 (тяжелое течение)	Ступень 5 (регулярный прием пероральных ГКС)
Обучение пациентов, контроль факторов окружающей среды					
Ингаляционный бета-2-агонист быстрого действия по потребности					
Контролирующие препараты выбора	–	Ингаляционные ГКС низкие дозы	Ингаляционные ГКС низкие дозы + ДДБА	Ингаляционные ГКС средние или высокие дозы + ДДБА	Предыдущая терапия + пероральный прием ГКС (минимальная доза)
	–	АЛТР	Ингаляционные ГКС средние или высокие дозы	Ингаляционные ГКС средние или высокие дозы + ДДБА + АЛТР	Предыдущая терапия + пероральный прием ГКС (минимальная доза) + моноклональные анти-IgE-антитела
	–		Ингаляционные ГКС низкие дозы + АЛТР	Ингаляционные ГКС средние или высокие дозы + ДДБА + ПТ	
	–		Ингаляционные ГКС низкие дозы + ПТ		

ГКС – глюкокортикостероиды; АЛТР – антилейкотриеновый препарат; ДДБА – ингаляционные бета-2-агонисты длительного действия; ПТ – пролонгированный теофиллин.

Моноклональные антитела

- Антитела IgE: омализумаб
- Антитела к ИЛ-5: меполизумаб, реслизумаб
- Антитела к рецептору ИЛ-5: бенрализумаб
- Антитела к ИЛ-13: лебрикизумаб
- Антитела к рецептору ИЛ-4- дупилумаб

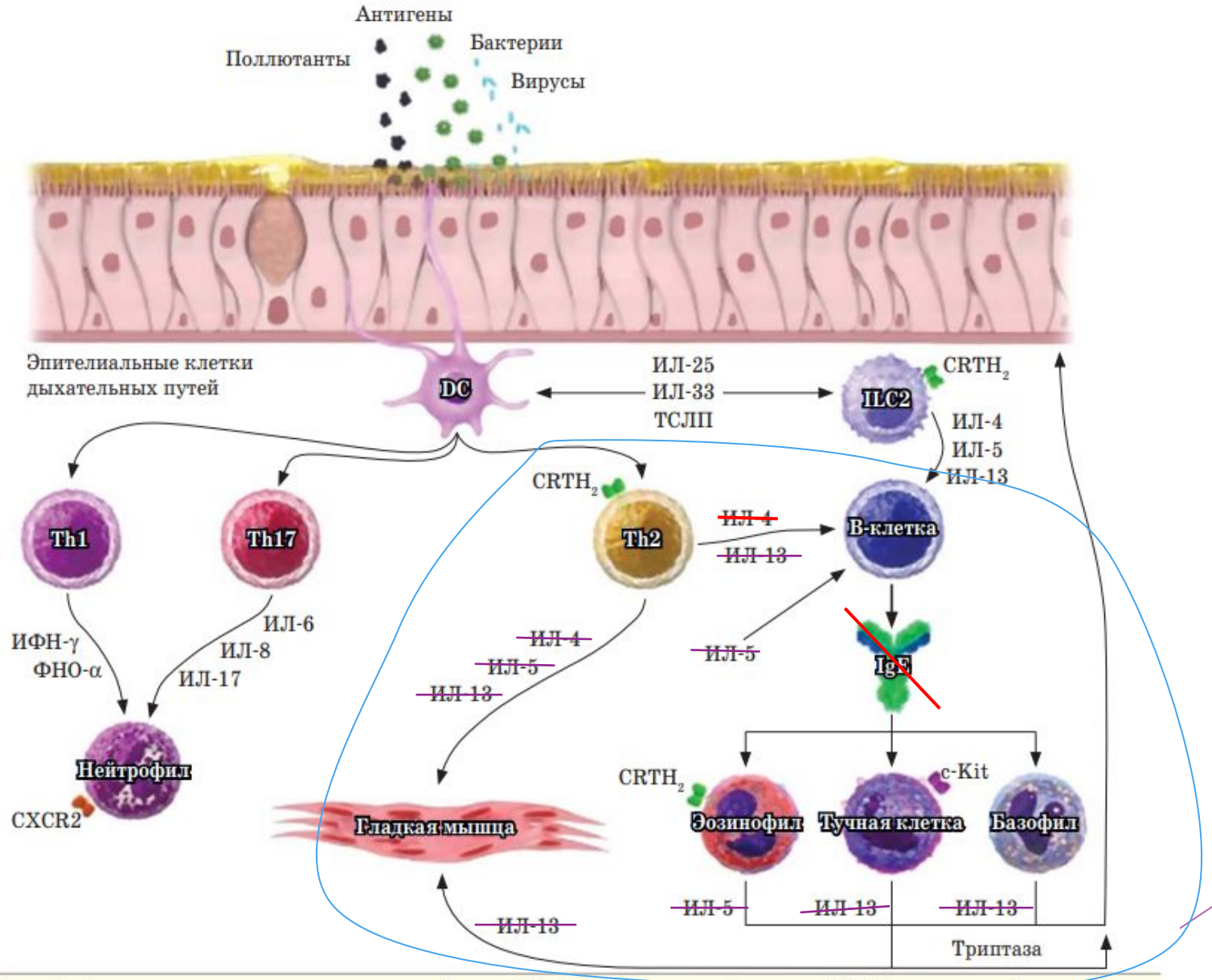


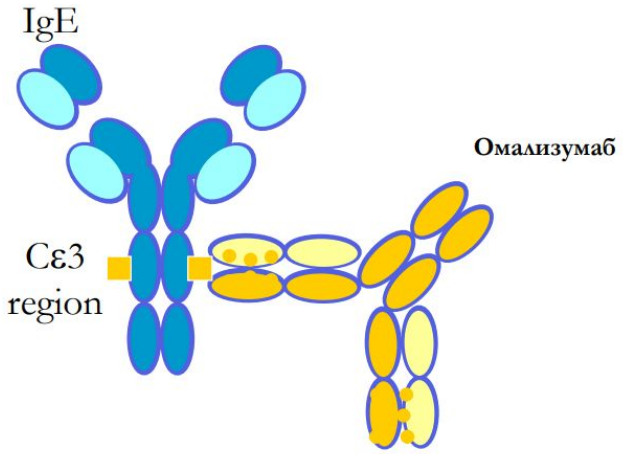
Рис. 1. Активация воспалительных путей при БА. ИФН-γ – интерферон-γ, ТСЛП – тимусный стромальный лимфопоэтин, ФНО-α – фактор некроза опухолей α, $CRTH_2$ – хемоаттрактант рецептор-гомологичной молекулы Th2-хелперов, DC – дендритные клетки, IgE – иммуноглобулин E, ILC2 – врожденные лимфоидные клетки 2-го типа. Здесь и на рис. 4: c-Kit – рецепторная тирозинкиназа, CXCR2 – растворимый рецептор нейтрофилов ИЛ-8.

Омализумаб (Ксолар)

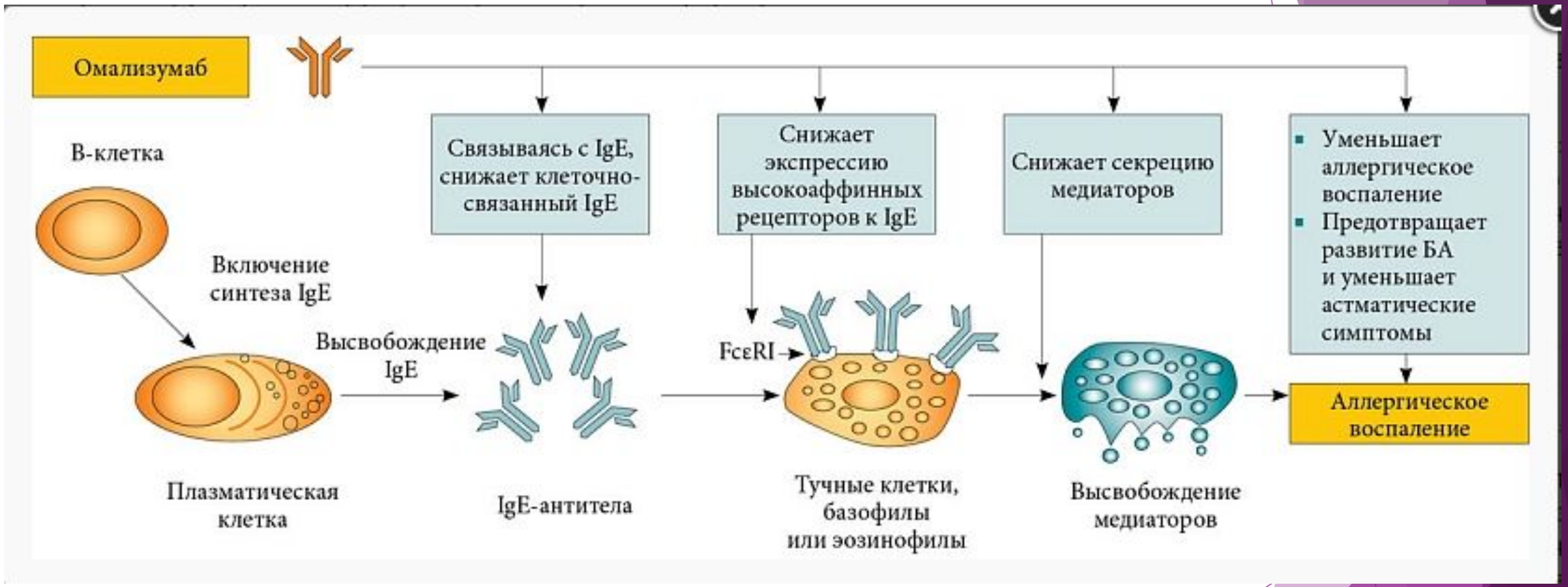
- это IgG1 гуманизированное антитело, которое связывает IgE и предупреждает прикрепление IgE к тучным клеткам и базофилам

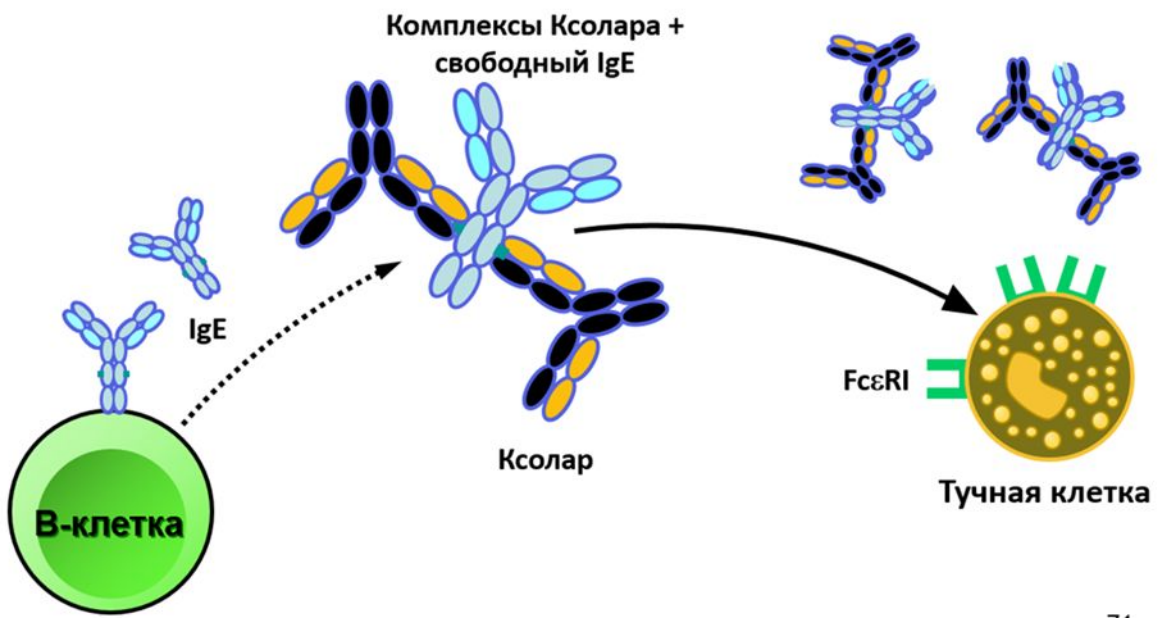
-снижает высвобождения медиаторов аллергического ответа.

Человеческие моноклональные анти-IgE антитела: Омализумаб (Ксолар)



- При лечении омализумабом пациентов с атопической БА отмечается уменьшение количества FcεRI-рецепторов на поверхности базофилов


Омализумаб
В-клетка
Включение синтеза IgE
Плазматическая клетка
Высвобождение IgE
Связываясь с IgE, снижает клеточно-связанный IgE
IgE-антитела
Снижает экспрессию высокоаффинных рецепторов к IgE
FcεRI
Тучные клетки, базофилы или эозинофилы
Снижает секрецию медиаторов
Высвобождение медиаторов
Уменьшает аллергическое воспаление
Предотвращает развитие БА и уменьшает астматические симптомы
Аллергическое воспаление



- Показания: атопическая БА, хроническая идиопатическая крапивница

Применение при беременности возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода

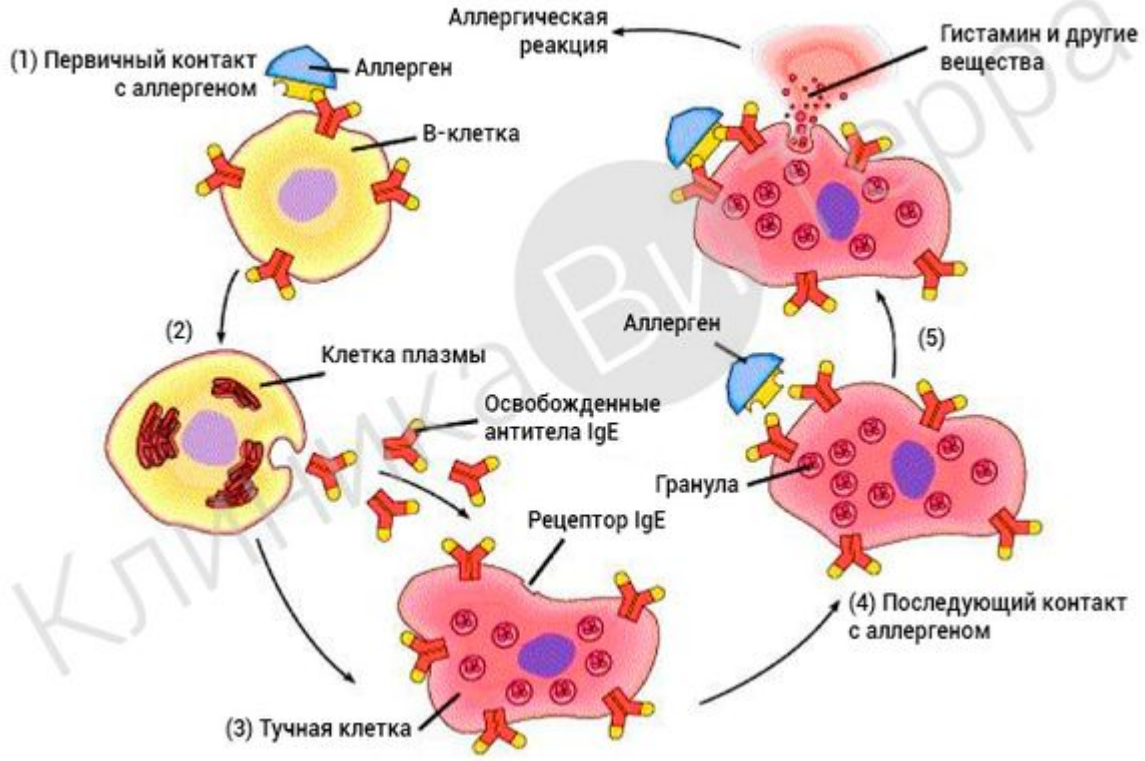
Побочные действия: Анафилаксия 39% отмечались после первой дозы, 19% — после второй, 10% — после третьей, Лихорадка, артралгия и сыпь

Со стороны крови: тяжелая тромбоцитопения

Со стороны кожи и подкожных тканей: выпадение волос

Антитела к ИЛ-5

- В основе эозинофильной БА лежит воспаление, характеризующееся продукцией интерлейкина-5, который играет ключевую роль в дифференцировке, выживаемости, миграции и активации эозинофилов. В связи с этим ИЛ-5 является привлекательной терапевтической мишенью при эозинофильной БА.



Меполизумаб

-это IgG4 гуманизированное антитело, которое обладает высоким сродством к ИЛ-5 и селективно связывается с ним, тем самым предотвращая его взаимодействие с ИЛ-5Rα, экспрессируемым эозинофилами и, в меньшей степени, базофилами

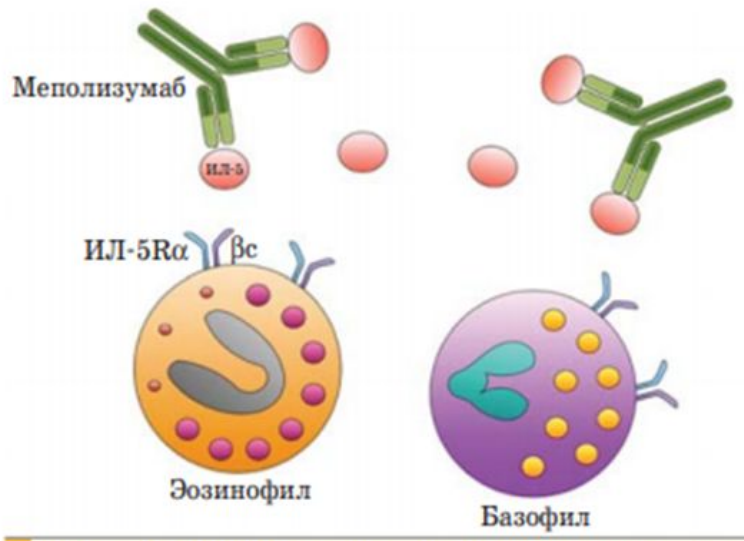


Рис. 2. Механизм действия меполизумаба. βc – поверхностный рецептор эозинофилов ИЛ-5.

Рекомендован для лечения больных с неконтролируемой БА в возрасте 12 лет и старше

Побочные реакции: отечность лица, языка, рта, обмороки, головокружение, сыпь

Сравнительный анализ внутривенного и подкожного введения меполизумаба показал их сопоставимую эффективность в снижении числа тяжелых обострений, госпитализаций и качество жизни больных с тяжелой эозинофильной астмой.

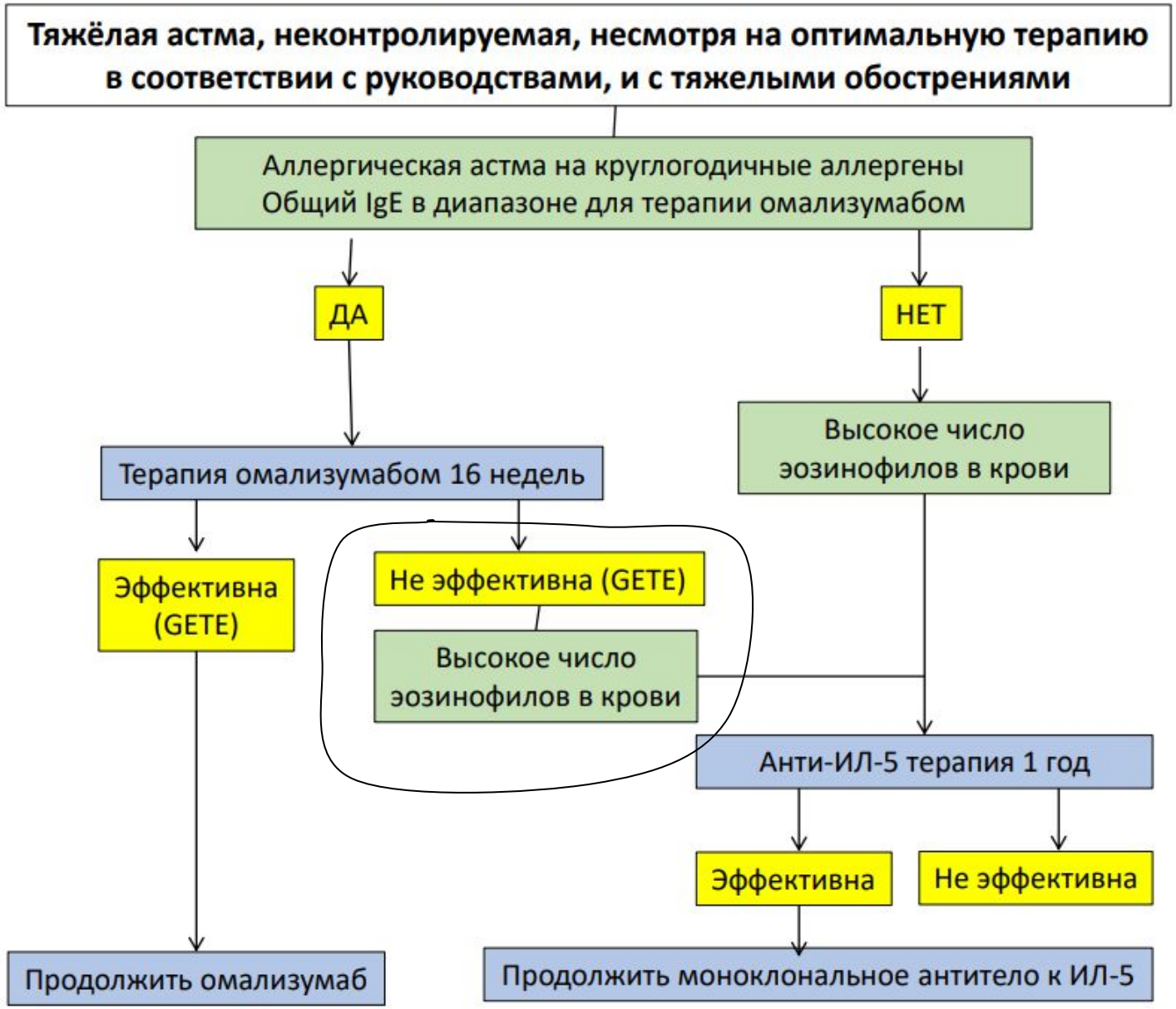
Реслизумаб

- это IgG4 гуманизированное антитело, которое нейтрализует циркулирующие ИЛ-5.

Рекомендован: для больных старше 18 лет с тяжелой эозмнофильной БА.

Побочные эффекты: редко анафилаксия

- Первые результаты показали, что применение реслизумаба эффективно снижает число обострений, а также улучшает показатели проходимости бронхов и качества жизни у больных с тяжелой неконтролируемой БА.


Тяжёлая астма, неконтролируемая, несмотря на оптимальную терапию в соответствии с руководствами, и с тяжелыми обострениями
Аллергическая астма на круглогодичные аллергены
Общий IgE в диапазоне для терапии омализумабом
ДА
НЕТ
Терапия омализумабом 16 недель
Высокое число эозинофилов в крови
Эффективна (GETE)
Не эффективна (GETE)
Высокое число эозинофилов в крови
Анти-ИЛ-5 терапия 1 год
Эффективна
Не эффективна
Продолжить омализумаб
Продолжить моноклональное антитело к ИЛ-5

Бенрализумаб

-АТ к рецепторам ИЛ-5

в России его зарегистрировали 25 апреля 2019 г. в качестве дополнительной поддерживающей терапии у пациентов с тяжелой эозинофильной БА.

Бенрализумаб связывается с ИЛ-5Rα, находящимся на поверхности эозинофилов и базофилов

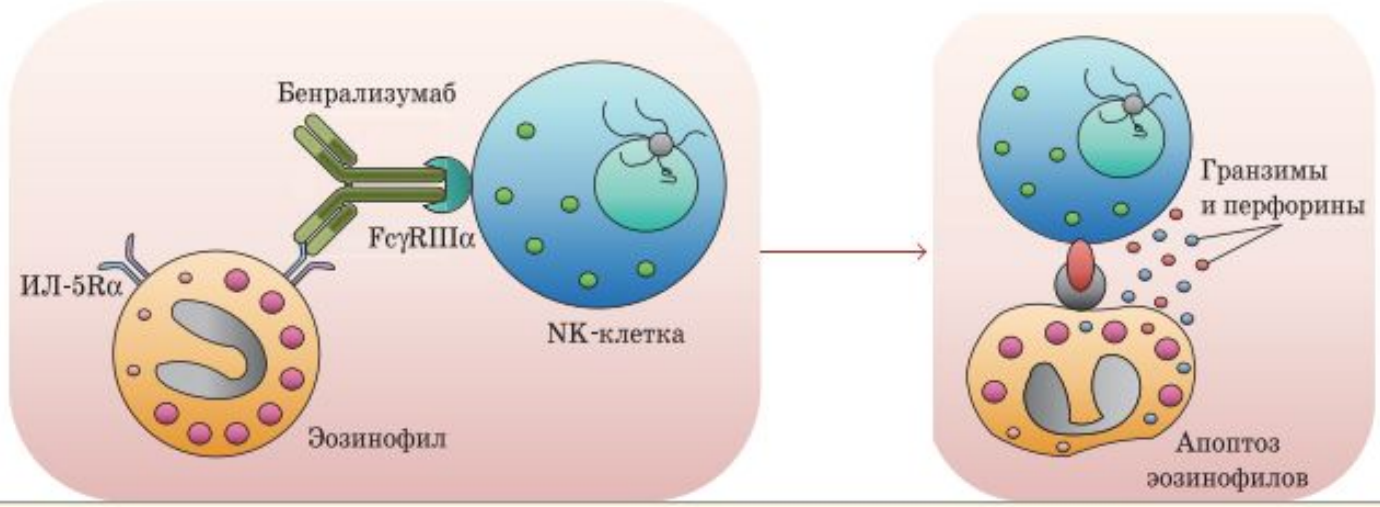


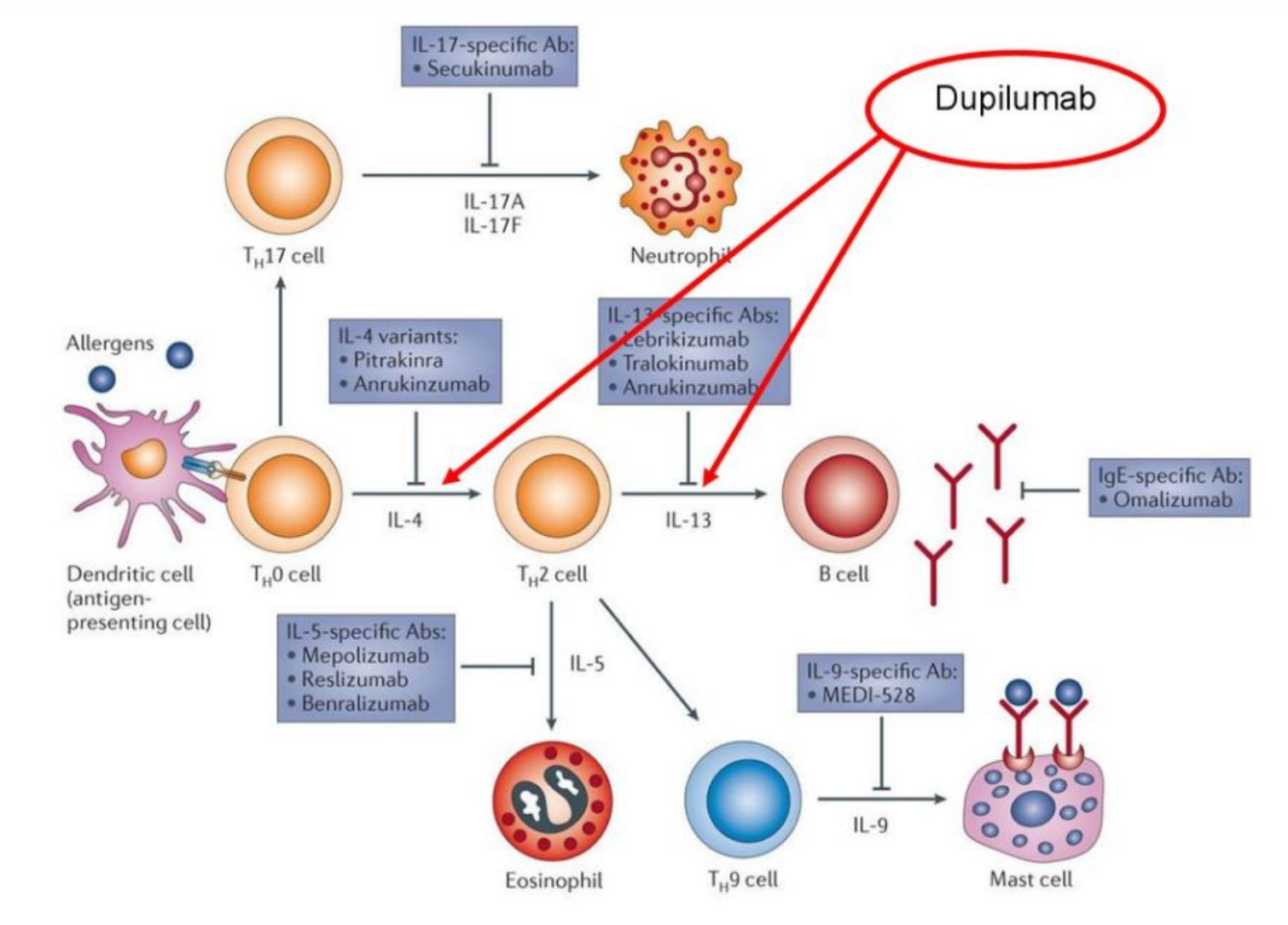
Рис. 3. Механизмы действия бенрализумаба.

Бенрализумаб был одобрен FDA для пациентов в возрасте 12 лет и старше (в России с 18 лет) с неконтролируемой тяжелой БА с эозинофильным фенотипом

Дупилумаб

-представляет собой полностью человеческое МАТ к ИЛ-4Rα, которое ингибирует передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 и нацелено против рецепторов 1-го типа (ИЛ-4Rα/γc) и 2-го типа (ИЛ-4Rα/ИЛ-13Rα1).

Дупилумаб одобрен FDA и EMA в 2018 г. для применения в качестве препарата дополнительной поддерживающей терапии у пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой БА, сопровождающейся воспалительной реакцией 2-го типа



Лебрикизумаб

-МАТ к ИЛ-13

-обладает эффективностью при так называемой «Th2-high» БА, для которой характерна повышенная экспрессия ИЛ-13-индуцируемых генов, к которым относится и ген периостина (белка внеклеточного матрикса). При оценке эффективности лебрикизумаб способствовал значительному улучшению функции легких у пациентов с умеренно тяжелым течением БА и высоким уровнем периостина в сыворотке крови.

На стадии клинической разработки

Биологические препараты, одобренные для применения при тяжелой БА (адаптировано из [12, 14])

Биопрепарат	Биологическая мишень	Критерии включения	Способ введения	Показание	Биомаркеры	Применение, клинические результаты
Омализумаб	IgE	Общий IgE сыворотки 30–1500 МЕ/мл, положительные кожные скарификационные пробы	Подкожно	Аллергическая БА	Эозинофилы крови, FeNO, периостин сыворотки, аллергенспе-цифический IgE	Дозирование на основании уровня IgE и массы тела; от 75 до 1200 мг каждые 2/4 нед; профилактика сезонных обострений; ранняя БА
Меполизумаб	ИЛ-5	Эозинофилы крови ≥150 клеток/мкл, эозинофилы мокроты >3%	Подкожно	Эозинофильная БА	Эозинофилы крови, эозинофилы мокроты	100 мг каждые 4 нед; тяжелая БА; хороший профиль безопасности; хронический синусит; полипы носа; эффект снижения дозы ГКС (steroid-sparing effect)
Реслизумаб	ИЛ-5	Эозинофилы крови ≥400 клеток/мкл, эозинофилы мокроты >3%	Внутривенно	Эозинофильная БА	Эозинофилы крови	3 мг/кг массы тела каждые 4 нед; расчет дозы по массе тела; тяжелая БА; хронический синусит; полипы носа; нет формы для подкожного введения; индивидуальное дозирование
Бенрализумаб	ИЛ-5Rα	Эозинофилы крови ≥300 клеток/мкл; ≥1 обострения за последний год	Подкожно	Эозинофильная БА	Эозинофилы крови	30 мг каждые 4 нед первые 3 дозы, затем каждые 8 нед; уникальный механизм действия; тяжелая БА
Дупилумаб	ИЛ-4Rα/ИЛ-13Rα1	Эозинофилы крови ≥150 клеток/мкл; ≥1 обострения за последний год	Подкожно	Эозинофильная БА	Эозинофилы крови, FeNO	Начальная доза 400 или 600 мг, далее по 200 или 300 мг каждые 2 нед; можно применять в домашних условиях; сопутствующий атопический дерматит; эффект снижения дозы ГКС (steroid-sparing effect); аспириновая БА

Обозначения: FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе, IgE – иммуноглобулин Е.

- **Преимущество** :

- возможность селективного ингибирования цитокинов и воздействие на патогенетические звенья, не доступные воздействию ГКС.

- **Недостатки**

— выработка антител к препарату, побочные эффекты, включая анафилаксию и дисбаланс иммунитета (иммунодепрессант), что может привести к сепсису или развитию онкологического заболевания.

Иммунодепрессанты весьма токсичны и используются лишь при гипериммунных реакциях с тяжелым и средней тяжести течением, ***когда возможности иной терапии исчерпаны, а риск прогрессирования болезни превосходит риск иммуносупрессии.***

Назначение иммунодепрессантов производится только специалистом в соответствующей области медицины

- Есть данные об увеличении риска развития паразитарных инфекций при лечении препаратами, действие которых направлено на подавление эозинофилов.

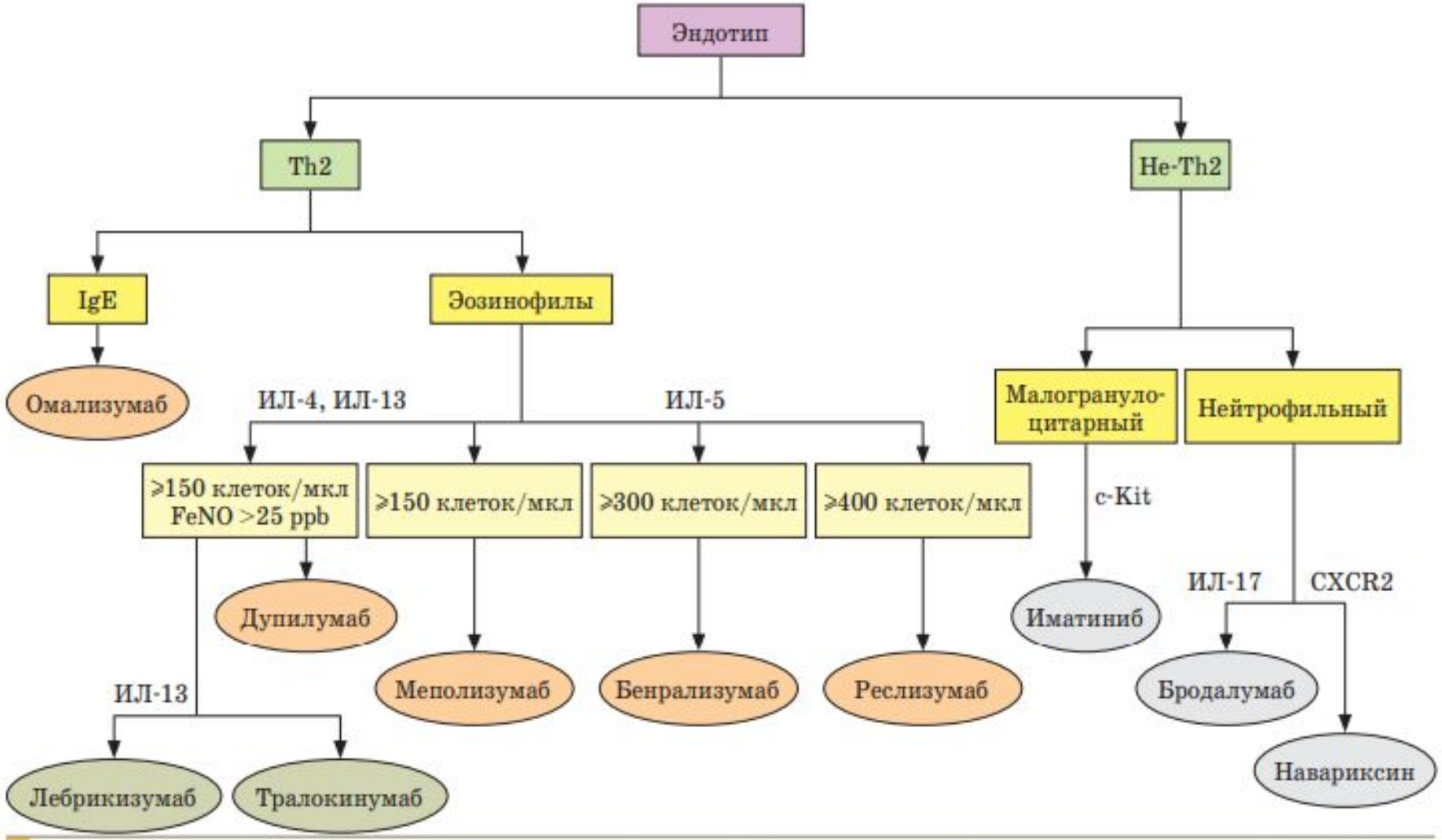


Рис. 4. Алгоритм правильного выбора биологического препарата в зависимости от эндотипа тяжелой БА.

Литература:

- cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-tendentsii-v-lechenii-bronhialnoy-astmy
- umedp.ru/articles/omalizumab_v_terapii_tyazheloy_bronkhialnoy_astmy.html
- cyberleninka.ru/article/n/targetnaya-terapiya-pri-tyazheloy-eozinofilnoy-bronhialnoy-astme-vybor-pravilnogo-biologicheskogo-preparata/viewer