

НОВИ ВЪЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ХРОНИЧНИТЕ БЕЛОДРОБНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Павел Йорданов, Фиген Мустафа, Валентина Димитрова

*Клиника по пневмология и фтизиатрия, УМБАЛ „Св. Марина“,
Медицински университет – Варна*

NEW ADVANCES IN THE TREATMENT OF CHRONIC LUNG DISEASES

Pavel Yordanov, Figen Mustafa, Valentina Dimitrova

*Clinic of Pneumology and Phthisiatrics, St. Marina University Hospital,
Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Хроничните белодробни заболявания представляват тежко здравословно и финансово бреме върху пациенти и здравни системи по света. Иновациите в лечението им биха довели до множество благоприятни изходи - подобро качество на живот, намаляване на посещенията при специалист и хоспитализациите. В настоящата статия ще представим някои от новите оръжия в арсенала на пулмолога.

Ключови думи: идиопатична белодробна фиброза, бронхиектазии, бронхиална астма, хронична обструктивна белодробна болест

ABSTRACT

Chronic lung diseases represent a significant health and financial burden on patients and healthcare systems worldwide. Innovations in their treatment would lead to numerous positive outcomes—improved quality of life, fewer visits to specialists, and fewer hospitalizations. In this article, we present some of the new tools in the pulmonologist's arsenal.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, bronchiectasis, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease

Изминалата 2025 г. отбеляза съществени събития в пулмологията, като в настоящата статия ще обобщим някои от новите възможности за медикаментозно лечение при пациенти с различни хронични белодробни заболявания.

Идиопатичната белодробна фиброза (IPF) е рядко и тежко заболяване, което ангажира белодробния паренхим и се характеризира с прогресивна фиброза, ремоделиране на паренхима и съдовете с последващи от това нарушения в дифузията на газове през алвеоло-капилярната мембрана и пулмонална хипертония. До момента две молекули (Пирфенидон и Нинтеданиб) бяха одобрени за лечението на тази коварна болест. В края на 2025 г. за първи път от повече от десетилетие американската агенция за храни и лекарства (FDA) одобри нов медикамент за лечението на IPF и на други фиброзиращи белодробни болести с прогресиращ фенотип (PPF) - нерандомиласт (Jascaud, Boehringer Ingelheim). Нерандомиластът е перорален преференциален инхиби-

тор на фосфодиестераза 4B с антифибротични и имуномодулаторни характеристики. Одобрената за използването му се базира на данните на две проучвания във Фаза 3 - FIBRONEER-IPF и FIBRONEER-ILD.

FIBRONEER-IPF е рандомизирано, двойно слепо и плацебо контролирано проучване, което е проведено в 332 центъра в 36 държави. Включващи критерии в проучването са диагностицирана IPF, възраст над 40 години, форсиран витален капацитет (FVC) по-голям от 45% от предвидения и дифузионен капацитет за въглероден оксид (DLCO) над 25%. Включени са пациенти със и без базисна терапия за заболяването си към момента на скринирането. 1177 пациенти са включени в крайния анализ, сред които 83% са мъже, средната възраст в кохортата е 70.2 години. Средните стойности при включване на пациентите в проучването са за FVC $78.2 \pm 17.3\%$, а за DLCO $50.9 \pm 16.3\%$ от предвидените, което би охарактеризирало степента на функционални нару-

шения като лека към умерена за повечето от болните в кохортата. Пациентите са разделени в три рамена - плацебо ($n = 393$), нерандомиласт 9 мг ($n = 392$) и нерандомиласт 18 мг ($n = 392$), като първичната крайна цел е спадът във FVC в абсолютни стойности за период от 52 седмици. И двете дози на медикамента показват статистически значимо да забавят спада на FVC (-114.7 мл за 18 мг група срещу -138.6 мл за 9 мг група) спрямо плацебо контролираната група (-183.5 мл). Авторите са поставили множество вторични крайни цели, сред които оценка на симптомите и качеството на живот, време до първа остра екзацербация, време до първа хоспитализация и смърт. Длъжни сме да отбележим, че значими разлики в никоя от вторичните цели не са доказани. Най-честата нежелана реакция във всички групи е диарията - 41.3% в 18 мг група, 31.1% в 9 мг група и 16% в плацебо групата, като в подгруповия анализ най-често се среща при пациенти на базисно лечение с нинтеданиб. Въпреки че първичната крайна цел на изпитването е изпълнена, авторите подчертават, че наличието на друго антифибротично лечение в 77.7% ($n = 915$) от пациентите и възможността за корекцията му в рамките на протокола на проучването, биха могли да са повлияли на крайният резултат (1).

Отговор на въпроса дали нерандомиласт забавя спада на белодробна функция и при други заболявания, характеризиращи се с прогресивна белодробна фиброза, цели проучването FIBRONEER-ILD. Дизайнът му е идентичен с този на гореописаното FIBRONEER-IPF. Включени са 1176 пациента на средна възраст от 66.4 години, като мъжете са 56%. Средните стойности на FVC и DLCO са съответно $70.1 \pm 15.8\%$ и $49.3 \pm 16.9\%$. 514 (43.7%) от болните са били на базисно лечение с нинтеданиб. Пациентите отново са разделени в три групи - нерандомиласт 18 мг ($n = 391$), нерандомиласт 9 мг ($n = 393$) и плацебо ($n = 392$). Предвид на хетерогенността на групата по отношение подлежащата етиология има различия във включващите критерии - относителен спад на FVC от поне 10% в последните 24 месеца, спад на FVC между 5 и 10% с прогресия на симптомите, влошаване в компютърнотомографската находка или влошаване на симптомите и рентгенологичната находка. Една съществена разлика в изключващите критерии също трябва да бъде отбелязана - пациенти на базисно имunosупресивно лечение с ритуксимаб, микофенолат, циклофосфамид, тоцилизумаб и преднизон (в дози над 15 мг/дневно). Първичната и вторичните крайни цели са идентични в двете изпитвания. В група-

та с нерандомиласт 18 мг спадът на FVC е 98.6 мл, в групата с нерандомиласт спадът е 84.6 мл, а в плацебо групата - 165.8 мл, като разликите и за двете таргетни групи са статистически значими. Категорична полза от нерандомиласт по отношение вторичните крайни цели отново не е доказана. Най-честата нежелана реакция и в това проучване е диарията, като тя отново е по-честа при пациенти на предхождащо лечение с нинтеданиб. Като ограничения на проучването авторите посочват недостатъчната му сила за адекватен подгрупов анализ по етиология на интерстициалното ангажиране, както и изключването на пациенти на базисно лечение с най-често използваните имunosупресори (2).

В заключение нерандомиласт забавя загубата на белодробна функция и дава лъч надежда за пациенти с интерстициални белодробни болести. На много въпроси трябва обаче също да се потърси отговор в бъдещи изпитвания - дали описаните разлики във FVC са клинично значими, какъв би бил ефектът от нерандомиласт при пациенти с по-напреднало заболяване и съответно по-лоши изходни функционални показатели, както и ефектът му при пациенти провеждащи имunosупресивна терапия, особено вземайки предвид цена от приблизително 16 000 щатски долара месечно.

Друга важна стъпка в пулмологията през 2025 г. бе полученото одобрение от FDA за бренсока-тиб (Brinsupri, Insmmed Incorporated) за лечението на пациенти (пълнолетни и деца над 12 години) с бронхиектазии, които нямат кистична фиброза. Медикаментът е първи по рода си орален и обратим инхибитор на дипептидил пептидаза 1 (DPP-1). Одобрението се основава на резултатите от проучването ASPEN - международно, мулти-центрово, двойно слъпо, рандомизирано, плацебо контролирано. Всички пациенти са с потвърдени с компютърна томография диагноза, като пациенти с муковисцидоза и бронхообструктивни заболявания (ако доминира симптоматиката) са изключени при подбора на кохортата. Пациентите са разделени в три рамена - две терапевтични (бренсока-тиб 10 мг или 25 мг) и плацебо. Първичната крайна цел е брой на екзацербациите за период от 52 седмици. Вторични крайни цели - време до първа екзацербация, процент пациенти без екзацербация към 52-ра седмица, брой тежки обостряния за година, промяна във форсирания експираторен обем за 1 секунда (FEV1) и промяна в качеството на живот измерена чрез въпросници. В крайния анализ са включени общо 1721 пациенти, от които 1680 са пъл-

нолетни, а останалите 41 - подрастващи. По отношение демографската характеристика - 64.3% са жени, на средна възраст от 60 години, 73% от кавказка раса. Приблизително една трета от пациентите са с положителна на посевка хранка за *Pseudomonas aeruginosa* и са имали поне 3 екзацербации в предходните 12 месеца, а приблизително една четвърт от пациентите във всяка група са имали хоспитализации по повод на болестта си в предходните 24 месеца. 15.2% от пациентите са с известна хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), а 18.7% с бронхиална астма. Анализът на резултатите показва, че и в двете терапевтични групи (10 мг и 25 мг) има статистически значим спад в годишния брой на екзацербации спрямо плацебо групата - съответно 1.02 vs 1.04 vs 1.29. Статистически значимо превъзходство има и по отношение времето до първото обостряне, както и при процента на пациенти без обостряния в една година. Групата с бренсокариб 25 мг също е със значително по-малък спад в постбронходилаторен FEV1 - 24 мл спрямо 50 мл в 10 мг група и 62 мл в плацебо рамото. Нежеланите събития са сходни в трите рамена на проучването, като най-честите са развитие на COVID-19, назофарингит и главоболие. Два основни недостатъка в проучването си описват авторите. Първо - то е проведено по време и непосредствено на COVID-19 пандемията, като това може да замаскира наличието/липсата на екзацербации, и второ - сравнително малкият брой на подрастващи в кохортата. Бихме могли да обобщим, че бренсокариб намалява честотата на годишните екзацербации, дозата от 25 мг изглежда забавя спада в белодробната функция, като медикаментът показва задоволителен профил на безопасност. Трябва да споменем, че възможна пречка за по-масовото му навлизане на пазара би могла да бъде цената - обявена от производител на 88 000 щатски долара на година (3).

Друга нова молекула, която ще обсъдим в тази статия, е депекомиаб (Exdencur, GSK). Докато нерандомиласт и бренсокариб са първи в класа си медикаменти, депекомиаб е моноклонално анти тяло, атакуващо интерлевкин - 5 (IL-5) подобно на бенбразилимаб (Fasenra, AstraZeneca) и меполизумаб (Nucala, GSK). Това, което различава депекомиаб, е продължителността на действието му - той е първото ултра дълго действащо биологично лечение за бронхиална астма, като се прилага веднъж на 6 месеца. Одобрението от американските, европейските и японските регулатори идва въз основа на две проучвания Фаза 3 - SWIFT-1 и SWIFT-2. Двете проучвания

са международни, мултицентрови, рандомизирани, двойно слепи и плацебо контролирани и са с идентичен дизайн. Таргет на изследването са болни с тежка астма и еозинофилен фенотип. Пациентите (общо 762-ма в крайния анализ) са разделени в отношение 2:1 в две рамена - депекомиаб 100 мг подкожно и плацебо приложени в седмица 0 и седмица 26. Всички включени пациенти са над 12-годишна възраст, с потвърдена диагноза бронхиална астма, с висок еозинофилен брой в периферна кръв и с незадоволителен ефект от провежданото лечение спрямо препоръките на GINA (Global Initiative for Asthma). Пациенти на биологично лечение към момента на скрининга са изключени от изследването, както и такива приемали анти IL-5 медикамент в предходните 12 месеца. Първична крайна цел в проучванията е честота на годишните екзацербации, а сред вторичните - честота на годишни екзацербации, водещи до хоспитализации или посещения в спешни отделения, качество на живот, оценено с два въпросника (St. George's Respiratory Questionnaire и Asthma Control Questionnaire-5), както и промяната в пребронходилаторния FEV1. Пациентите в двете рамена и двете проучвания имат сходни демографски характеристики - средна възраст от 53 г., от които приблизително 61% са жени. Около 90% от болните са еозинофилен брой над 150 клетки/мкл, а около 50% - над 300 клетки/мкл. Средната продължителност на диагнозата бронхиална астма е над 23 години, 80% от пациентите са имали поне 2 пристъпа, наложени системни кортикостероиди в последните 12 месеца, а останалите 20% от кохортата - 3 и повече подобни обостряния. Хоспитализация в предходната година има документирана при 9% от пациентите. По отношение на първичната крайна цел (честота на екзацербации за 52 седмици) и в двете проучвания депекомиаб показва статистическа значимо превъзходство спрямо плацебо - 0.51 срещу 1.11. При вторичните крайни цели статистически значими разлики не се наблюдават. Интерес буди фактът, че в субпопулационния анализ авторите не намират значима връзка между ефекта на медикамента и нивото на еозинофилиите, каквато връзка бе докладвана в предходни проучвания при други анти тяла срещу IL-5. Няма значими разлики в докладваните нежелани реакции между рамената в двете проучвания. Сред фактори, които могат да влияят на резултатите, са периодът на проучванията (и двете започват през 2021 г. и се припокриват с COVID-19 пандемията), както и липсата на мониторинг за придържане към базисното инха-

латорно лечение. Демексимаб редуцира честота на екзацербациите при пациенти с тежка астма, без да ги излага на допълнителни рискове от нежелани реакции (4).

Последното нововъведение, което ще разгледаме, е полученото одобрение за употреба на меполизумаб (Nucala, GSK) при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) с еозинофилен фенотип. Меполизумаб е добре познато лекарство при пациенти с тежка бронхиална астма, което се свързва с IL-5 и не му позволява да се свърже с рецептора си. Авторите на проучването MATINEE си поставят за задача на оценят ефективността му при пациенти с ХОББ. Изпитването е двойно слъпо, рандомизирано, плацебо контролирано и е проведено в 344 центъра в 25 страни. Пациентите са разделени в 2 рамена - терапевтично (меполизумаб 100 мг) или плацебо контрола в отношение 1:1. По отношение на включващите критерии всички участници са на възраст над 40 години, с поставена диагноза ХОББ от поне 1 година, с постбронходилататорен FEV1 между 20 и 80% от предвидения и високи нива на еозинофилите периферна кръв. Всички пациенти са били на тройна инхалаторна терапия за поне 3 месеца преди рандомизирането им и няма ограничени за вида на базисното им лечение. Важен изключващ критерии, който трябва да споменем, е анамнезата за бронхиална астма. Първична крайна в MATINEE е годишен брой на умерени и тежки екзацербации. Сред вторичните крайни цели са време до първа умерена или тежка екзацербация, промяна в симптоматиката и качеството оцени чрез въпросници. В крайния анализ са включени 806 пациента (404-ма в терапевтичната група и 402-ма в плацебо). Средната възраст на пациентите е 66 години, 31% са жени, 22% имат поне една тежка екзацербация в последната година, а средният брой еозинофили в кръвта е 480 клетки/мкл. Изпитването показва значими преимущества на лечението с меполизумаб - спад на броя годишни обостряния (0.8 в терапевтичната група срещу 1.01 в плацебо групата), удължено време до първата умерена и тежка екзацербация (419 дни срещу 321 дни), но статистически значими разлики в симптоматиката и качеството на живот не са открити. По отношение профила на безопасност на медикамента авторите докладват липса на разлики в нежеланите събития в двете групи. Като ограничение на MATINEE изследователи изтъкват COVID-19 пандемията и възможността ѝ да замъгли резултатите. MATINEE показва, че при селектирани пациенти биологичното лечение с меполизумаб

води до значително редуция в броя на обострянията (5).

В заключение можем да кажем, че нерандоми-ласт, бренсокариб, демексимаб и меполизумаб дават нови възможности в лечението на някои от най-честите хронични белодробни заболявания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Richeldi L, Azuma A, Cottin V, Kreuter M, Maher TM, Martinez FJ, Oldham JM, Valenzuela C, Clerisme-Beatty E, Gordat M, Wachtlin D, Liu Y, Schlecker C, Stowasser S, Zoz DF, Wijsenbeek MS; FIBRONEER-IPF Trial Investigators. Nerandomilast in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2025;392:2193-2202. doi: 10.1056/NEJMoa2414108
2. Maher TM, Assassi S, Azuma A, Cottin V, Hoffmann-Vold AM, Kreuter M, Oldham JM, Richeldi L, Valenzuela C, Wijsenbeek MS, Clerisme-Beatty E, Coeck C, Gu H, Ritter I, Schlosser A, Stowasser S, Voss F, Weimann G, Zoz DF, Martinez FJ; FIBRONEER-ILD Trial Investigators. Nerandomilast in patients with progressive pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2025;392:2203-2214.
3. Chalmers JD, Burgel P-R, Daley CL, De Soyza A, Haworth CS, Mauger D, Loebinger MR, McShane PJ, Ringshausen FC, Blasi F, Shteinberg M, Mange K, Teper A, Fernandez C, Zambrano M, Fan C, Zhang X, Metersky ML; ASPEN Investigators. Phase 3 trial of the DPP-1 inhibitor brensocatib in bronchiectasis. *N Engl J Med.* 2025;392:1569-1581.
4. Jackson DJ, Wechsler ME, Jackson DJ, Bernstein D, Korn S, Pfeffer PE, Chen R, Saito J, Martinez GL, Dymek L, Jacques L, Bird N, Schalkwijk S, Smith D, Howarth P, Pavord ID; SWIFT-1 and SWIFT-2 Investigators. Twice-yearly depemokimab in severe asthma with an eosinophilic phenotype. *N Engl J Med.* 2024;391:2337-2349. doi: 10.1056/NEJMoa2406673
5. Scirba FC, Criner GJ, Christenson SA, Martinez FJ, Papi A, Roche N, Bourbeau J, Korn S, Bafadhel M, Han MK, Kolterer S, Miller K, Mouneimne D, Fletcher J, Mayer B, Min J, Pavord ID; MATINEE Study Investigators. Mepolizumab to prevent exacerbations of COPD with an eosinophilic phenotype. *N Engl J Med.* 2025;392:1710-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2413181

Адрес за кореспонденция:

Валентина Димитрова
Клиника по пневмология и фтизиатрия
бул. „Хр. Смирненски“ 1
Варна, 9000
e-mail: valya_70@abv.bg