

Тяжелая бронхиальная астма

А.В. Емельянов

Д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Бронхиальная астма (БА) относится к числу широко распространенных заболеваний, имеющих большое медико-социальное значение. Тяжелая трудноконтролируемая БА, существенно снижающая качество жизни, встречается у 20–30% пациентов. Как правило, такие больные часто обращаются за медицинской помощью и госпитализируются. Они входят в группу повышенного риска летального исхода. Стоимость лечения таких больных составляет не менее 50% от общих затрат на терапию БА.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (2010) выделяют нелеченую тяжелую БА, трудноконтролируемую БА и БА, резистентную к лечению.

Экспертами Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS) в 2000 г. были предложены следующие критерии тяжелой трудноконтролируемой БА:

• *большие критерии (для диагностики необходим хотя бы один критерий):*

1) постоянная потребность в системных глюкокортикостероидах (СГКС) (>50% времени в году);

2) использование высоких суточных доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС);

• *малые критерии (для диагностики необходимо два критерия):*

1) потребность во втором препарате для контроля БА: длительно действующем β_2 -адреномиметике (ДДБА), антилейкотриеновом препарате, теofilлине длительного действия;

2) ежедневная потребность в короткодействующих β_2 -адреномиметиках;

3) объем форсированного выдоха за 1-ю секунду <80% от должного;

4) одно и более обращений за неотложной помощью (за предшествующий год);

5) три курса СГКС (за предшествующий год);

6) ухудшение течения БА после снижения дозы СГКС или ИГКС (на 25%);

7) наличие в анамнезе интубации по поводу астматического статуса.

В готовящейся к изданию новой редакции рекомендаций ATS/ERS планируется сокращение числа малых критериев. По замыслу авторов это сделает ее более удобной для практического применения врачами в реальной клинической практике.

У значительной части больных с тяжелой бронхиальной астмой аллергия играет существенную роль в развитии и прогрессировании заболевания.

Современные представления о тяжелой БА основываются во многом на результатах международных исследований, выполненных в США и ряде стран Западной Европы (ENFUMOSA, TENOR, SARP I, SARP II, SARP III и др.). В них была продемонстрирована гетерогенность этого заболевания. Оказалось, что среди пациентов преобладают женщины с избыточной массой тела, у которых часто наблюдается малообратимая обструкция и больший процент нейтрофилов в слизистой оболочке дыхательных путей. У больных чаще встречается гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте и сопутствующие заболевания (синусит, гастроэзофагальный рефлюкс, пневмонии и др.).

По данным международных исследований, от 50 до 90% пациентов с тяжелой БА имеют повышенную чувствительность к ингаляционным аллергенам (клещам домашней пыли, аллергенам кошки, собаки, грибов рода *Alternaria* и *Aspergillus*, пыльце трав и др.), обусловленную иммуноглобулином E (IgE). Эти результаты свидетельствуют о том, что у значительной части таких больных аллергия играет существенную роль в развитии и прогрессировании тяжелой БА.

Иммуноглобулин E относится к одному из пяти классов антител и

был открыт в 1967 г. двумя независимыми группами исследователей из Швеции (S.G.O. Johansson) и США (Т. Ishizaka, К. Ishizaka).

Концентрация IgE в крови у здоровых людей низкая, у больных его уровень повышается. Высокоаффинные рецепторы (FcεRI) для IgE представлены на мембранах тучных клеток, базофилов, антигенпрезентирующих и других клеток. При связывании IgE с аллергенами происходит высвобождение медиаторов, вызывающих развитие аллергического воспаления дыхательных путей и кожи. В многочисленных исследованиях доказана центральная роль IgE при атопической БА, аллергическом рините и атопическом дерматите. Эти результаты явились основанием для создания препарата, связывающего IgE (омализумаба).

Омализумаб (Ксолар) является моноклональным гуманизированным антителом, относящимся к классу IgG₁ (рис. 1). Менее 5% его молекулы составляет мышинный эпитоп, который связывает циркулирующие IgE и образует с ними небольшие биологически инертные иммунные комплексы (рис. 2). Последние удаляются из крови клетками ретикулоэндотелиальной системы печени.

Установлено, что омализумаб обладает противовоспалительной активностью, уменьшая количество эозинофилов и тучных клеток в слизистой оболочке дыхательных путей у больных БА. Препарат вводится подкожно 1 или 2 раза в месяц. Его доза рассчитывается по специальным таблицам исходя из уровня общего IgE (от 30 до 1500 МЕ/мл) и массы тела больного. Показани-

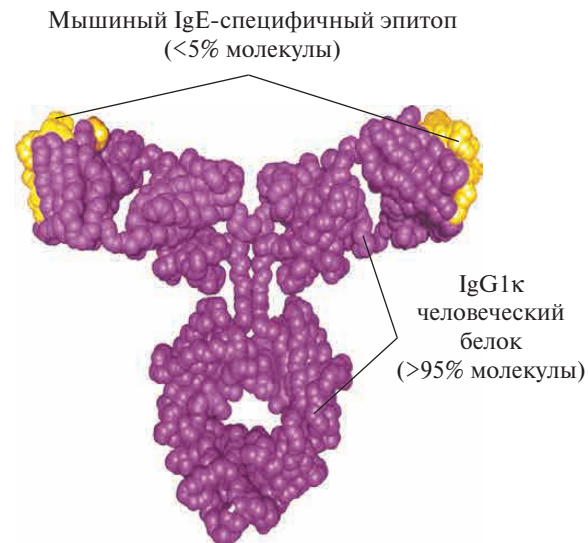


Рис. 1. Характеристика омализумаба (Ксолара): представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к IgE; связывает циркулирующие IgE независимо от их специфичности; не связывает IgE, фиксированные на тучных клетках и базофилах; формирует небольшие, биологически инертные омализумаб/IgE-комплексы; не активирует комплемент (Boushey H.A. Jr., 2001; Hamelmann E. et al., 2002).

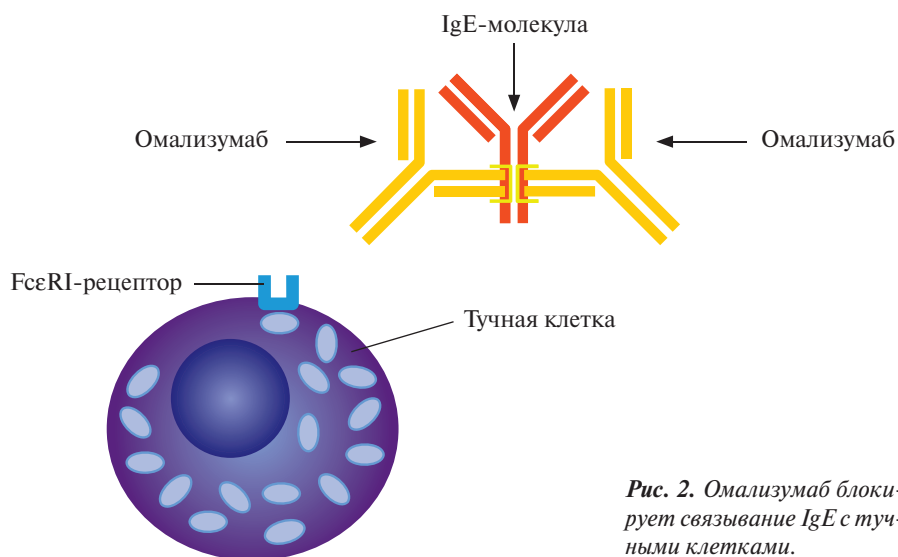


Рис. 2. Омализумаб блокирует связывание IgE с тучными клетками.

ями для его назначения являются БА средней тяжести и тяжелая аллергическая БА у пациентов 6 лет и старше, которая плохо контролируется с помощью ИГКС и комбинированных препаратов (5-я ступень лечения по GINA).

Международные двойные слепые плацебоконтролируемые клинические исследования Ксолара проводились в разных странах

мира, включая Россию. В них было установлено, что при терапии омализумабом достоверно уменьшается выраженность симптомов и снижается частота обострений БА, сокращается количество госпитализаций, обращений за неотложной помощью, снижается потребность в ИГКС, а также улучшаются показатели функции внешнего дыхания и повышается качество жизни

ни пациентов. В исследованиях, выполненных в условиях реальной клинической практики, в процессе лечения Ксоларом у больных тяжелой БА сокращалась потребность в пероральных глюкокортикостероидах. Фармакоэкономический анализ, проведенный в зарубежных странах и в России, показал, что при лечении омализумабом сокращаются прямые и непрямые расходы на лечение тяжелой БА.

Оценка эффективности лечения осуществляется через 12–16 нед. При положительных результатах терапию продолжают, при отсутствии эффекта препарат отменяют.

Данные клинических исследований и опыт применения в реальной клинической практике свидетельствуют о хорошей переносимости Ксолара. Не выявлено связи между применением препарата, с одной стороны, и развитием иммунокомплексных и онкологических заболеваний – с другой. При использовании Ксолара описано возникновение анафилаксии (1–2 случая на 1000 пациентов через 2–24 ч после инъекции), механизмы развития которой изучены недостаточно. В связи с этим пациентов, получающих лечение, нужно информировать о риске анафилаксии и ее первых симптомах. Больной должен иметь адреналин и находиться под наблюдением в течение 2 ч после инъекции препарата. Не следует вводить Ксолар при обострениях БА.

В последние годы ведется поиск дополнительных методов лечения тяжелой БА. К их числу относится использование биологических препаратов, являющихся антагонистами ключевых

цитокинов (интерлейкинов – ИЛ): анти-ИЛ-5 (mepolizumab, benralizumab, reslizumab), анти-ИЛ-13 (lebrikizumab, dupilumab). Установлено, что они могут быть эффективны при тяжелой эозинофильной БА с высокой активностью Th2-клеток.

При терапии омализумабом достоверно уменьшается выраженность симптомов и снижается частота обострений бронхиальной астмы, сокращается количество госпитализаций, обращений за неотложной помощью, снижается потребность в ингаляционных глюкокортикостероидах, а также улучшаются показатели функции внешнего дыхания и повышается качество жизни пациентов.

Одним из вариантов тяжелой БА является ее нейтрофильный фенотип, резистентный к лечению ИГКС и ДДБА. Один из способов лечения указанного фенотипа БА – это использование макролидов, обладающих антибактериальной и противовоспалительной активностью. Выявлено, что азитромицин (в дозе 250 мкг 5 дней, затем 3 раза в неделю в течение 26 нед) снижает частоту обострений тяжелой неэозинофильной БА.

В нескольких многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях установлено, что тиотропия бромид (Спирива Респимат в дозе 5 мкг/сут) при назначении в течение 48 нед в дополнение к ИГКС и ДДБА способствует снижению частоты обострений тяжелой БА и улучшению показателей функции внешнего дыхания.

Одним из новых методов лечения тяжелой БА, который используется главным образом в Северной Америке, является бронхиальная термопластика (БТ). Метод заключается в локальном воздействии на дыхательные пути во время бронхоскопии радиоволн, генерируемых с помощью специального прибора. Лечение состоит из трех процедур. Предполагается, что такое воздействие приводит к уменьшению массы гипертрофированных гладких мышц. В процессе 5-летнего наблюдения было установлено, что использование БТ приводит к постепенному улучшению качества жизни больных, снижению частоты их обращений за неотложной помощью и госпитализаций. В России данный метод не используется.

Таким образом, как указано выше, тяжелая БА имеет большое значение как в медицинском, так и в социальном аспекте. Моноклональные анти-IgE-антитела (омализумаб, Ксолар) показаны больным атопической БА средней тяжести и тяжелого течения в возрасте 6 лет и старше, у которых не удается достигнуть контроля над заболеванием с помощью ИГКС. Совершенствование лечения тяжелой трудноконтролируемой БА осуществляется в зависимости от фенотипа болезни (эозинофильная, нейтрофильная) и предусматривает использование биологических препаратов, холинолитиков длительного действия и макролидов.

Рекомендуемая литература

Колбин А.С. Фармакоэкономическая экспертиза целесообразности применения омализумаба у больных с персистирующей атопической бронхиальной

астмой среднетяжелого и тяжелого течения // Фармакоэкономические исследования. Т. 2. Бронхопульмонология. 2013. С. 99–112.

Boushey H.A. Jr. Experiences with monoclonal antibody therapy for allergic asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. V. 108. Suppl. 2. P. S77–83.

Bousquet J., Cabrer P., Berkman N. et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma // Allergy. 2005. V. 60. P. 302–308.

Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A. et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. V. 126. № 5. P. 926–938.

Corren J., Lemanske R.F., Hanania N.A. Lebrizumab in treatment of adults with

asthma // N. Engl. J. Med. 2011. V. 365. P. 1088–1098.

Cox L., Platts-Mills T.A., Finegold I. et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis // J. Allergy Clin. Immunol. 2007. V. 120. № 6. P. 1373–1377.

Djukanovich R., Wilson S., Kraft M. et al. Effect of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 170. P. 583–593.

Hamelmann E., Rolinck-Werninghaus C., Wahn U. From IgE to anti-IgE: where do we stand? // Allergy. 2002. V. 57. № 11. P. 983–994.

Humber M., Beasley R., Ayres J. et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite

best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE // Allergy. 2005. V. 60. P. 309–316.

Kerstjens H.A.M., Engel M., Dahl R. et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy // N. Engl. J. Med. 2012. V. 367. № 13. P. 1198–1207.

Pavord I.D., Korn S., Bleeker E.R. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2012. V. 380. № 9842. P. 651–659.

Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 162. P. 2341–2351.

Sullivan S.D., Turk F. An evaluation of the cost-effectiveness of omalizumab for the treatment of severe allergic asthma // Allergy. 2008. V. 63. P. 670–684.



Продолжается подписка
на научно-практический журнал

“АТМОСФЕРА. ПУЛЬМОНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 390 руб., на один номер – 195 руб. Подписной индекс 81166.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Редакционную подписку на этот и любой другой журнал издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51



Продолжается подписка на журнал,
предназначенный в помощь практическому врачу
для проведения образовательных мероприятий

“АСТМА И АЛЛЕРГИЯ”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 150 руб., на один номер – 75 руб. Подписной индекс 45967.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Редакционную подписку на этот и любой другой журнал издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51