

Моноклональные антитела против IgE (Ксолар): особенности применения и отбор пациентов

**Н.П. Княжеская, Г.Л. Осипова, А.С. Белевский,
М.Г. Пашенко, Ю.Б. Сучкова**

В современном мире **бронхиальной астмой** (БА) страдают около 300 млн. человек, а к 2025 г. их число увеличится еще на 100 млн. (Masoli et al.). Несмотря на то что в последние годы отмечен безусловный прогресс в диагностике и лечении БА, ряд вопросов остаются актуальными.

Исполнительный комитет Глобальной инициативы по бронхиальной астме (GINA) в 2006 г. рекомендовал не только включить в обновленный доклад современные научные данные, но и применить более рациональный подход к лечению БА, основанный на уровне ее контроля, а не степени тяжести. С учетом этих рекомендаций основной задачей лечения БА становится достижение и поддержание **контроля БА**. Это означает, что у пациентов отсутствуют симптомы болезни (или они минимально выражены), нет ограничений в повседневной деятельности, отсутствует (или минимальна) потребность в препаратах неотложной помощи, крайне низка частота обострений. Иначе говоря, достижение контроля БА означает устранение проявлений заболевания с помощью адекватной и рациональной медикаментозной терапии.

Рекомендации по лечению в GINA 2006 сконцентрированы вокруг четырех основных аспектов:

- использование показателей функции внешнего дыхания для объективного отражения тяжести течения БА и мониторинга ответа на проводимую терапию;
- идентификация и элиминация факторов, усугубляющих симптомы, провоцирующих обострения и поддерживающих воспаление в дыхательных путях;
- адекватное фармакологическое лечение для устранения бронхоконстрикции, профилактики и устранения воспаления в дыхательных путях;
- достижение партнерских отношений между пациентом и врачом.

Критерии хорошо контролируемой БА:

- отсутствие дневных симптомов (<2 эпизодов в неделю);
- отсутствие ограничений повседневной активности, включая физические нагрузки;

- отсутствие ночных симптомов или пробуждений из-за БА;
- отсутствие потребности в препаратах неотложной помощи (<2 эпизодов в неделю);
- нормальные (или близкие к нормальным) показатели функции внешнего дыхания;
- отсутствие обострений.

В GINA 2006 подчеркивается, что увеличение потребности в препаратах неотложной помощи, особенно ежедневное их использование, указывает на утрату контроля над БА и необходимость пересмотра терапии.

В последние годы под эгидой Российского респираторного общества были проведены современные эпидемиологические исследования распространенности БА. Основываясь на этих данных, можно утверждать, что БА так же актуальна в России, как и в других странах Европы, а общее число больных БА в стране приближается к 7 млн. Между тем данные официальной статистики сильно занижены, так как они основаны преимущественно на сведениях о больных с тяжелым, часто инвалидизирующим течением болезни. Среди всех пациентов с БА значительную долю составляют больные тяжелыми формами БА (около 18%, а среди находящихся на учете пациентов этот процент значительно выше).

Тяжелая бронхиальная астма

Лечение тяжелой БА сопряжено со значительными затратами, которые включают медикаментозное обеспечение, дорогостоящую экстренную медицинскую помощь и длительные периоды нетрудоспособности. Тяжелая БА ассоциирована с частыми жизнеугрожающими обострениями и достаточно высоким риском смерти.

Внедрение современной высокоэффективной базисной терапии привело к существенному улучшению качества медицинской помощи, однако у подавляющего большинства пациентов с тяжелой БА симптомы не контролируются. Отмечается устойчивая тенденция к увеличению числа больных, которые нуждаются в оказании неотложной помощи, причем обострение часто угрожает жизни. В России проблема тяжелых обострений является особенно актуальной, так как, к сожалению, в нашей стране диагноз БА часто впервые устанавливает врач скорой помощи, который вынужден оказывать неотложную помощь пациенту.

Н.П. Княжеская, А.С. Белевский – кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ.

М.Г. Пашенко – ГКБ № 57 г. Москвы.

Г.Л. Осипова, Ю.Б. Сучкова – ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России.

В крупном (около 5000 пациентов с БА) многоцентровом исследовании TENOR, проведенном в США, оценивали взаимосвязи между предшествующими и будущими обострениями БА, которые сопровождаются госпитализациями, обращениями в отделение скорой помощи и незапланированными визитами к врачу. Наличие в анамнезе у пациентов с тяжелой БА обострений и госпитализаций является значительным фактором риска обострений и госпитализаций в будущем. Частые госпитализации в анамнезе свидетельствуют о тяжести течения заболевания и являются одним из наиболее важных факторов риска смерти от БА.

Пациенты с неконтролируемой тяжелой БА составляют значительную долю в структуре заболеваемости и смертности от БА. Поэтому достижение контроля необходимо не только для повышения качества жизни пациентов, но и для уменьшения риска тяжелых последствий заболевания. Кроме того, пациенты с плохо контролируемой БА потребляют в 3 раза больше ресурсов здравоохранения, нежели больные с хорошо контролируемой БА.

Приведем **ключевые положения, касающиеся неконтролируемой БА.**

- Не все пациенты с трудно контролируемой БА имеют тяжелое течение болезни. Многие из них имеют легкое или среднетяжелое течение БА, но недостаточно правильно выполняют рекомендации по лечению. Ряд пациентов имеют сопутствующие заболевания, которые видоизменяют течение БА или даже имитируют ее.
- Для установления диагноза тяжелой БА следует прежде всего подтвердить наличие БА, а также выявить и по возможности устранить провоцирующие факторы.

- Тяжелая БА – гетерогенное заболевание, имеющее различные фенотипы. Определение клинического фенотипа заболевания необходимо для достижения максимального ответа на проводимое лечение.



БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
ПОМОГАЕТ ВЫЖИТЬ

КСОЛАР ВОЗВРАЩАЕТ ЖИЗНЬ



115035, г. Москва, ул. Садовническая 82, стр. 2;
тел.: (7 495) 967 1270; факс (7 495) 967 1268;
www.novartis.ru

Ксолар
омализумаб

- Несмотря на лечение, включающее различные группы лекарственных препаратов, у многих пациентов с тяжелой БА невозможно достичь контролируемого течения. Этот факт требует поиска новых эффективных путей лечения БА.

Тяжелая атопическая бронхиальная астма

Среди пациентов с неконтролируемой БА выделяется подгруппа больных с хронической тяжелой атопической БА и IgE-опосредованным ответом, в том числе постоянно принимающих **системные глюкокортикостероиды** (СГКС). Эти пациенты представляют собой тот фенотип, для которого была показана эффективность применения **моноклональных анти-IgE-антител** (омализумаба). Лечение омализумабом позволяет снизить дозы СГКС и **ингаляционных глюкокортикостероидов** (ИГКС), необходимые для контроля заболевания.

Важно отметить, что длительность терапии ИГКС и СГКС не является препятствием для проведения аллергообследования (наиболее часто используются скарификационные, уколочные и внутрикожные тесты). Однако в ряде случаев кожные тесты приводят к ложнонегативным результатам, поэтому часто проводится исследование уровня общего и специфических иммуноглобулинов (Ig) класса E в сыворотке крови.

Эозинофилия крови и мокроты также может свидетельствовать об аллергическом процессе. Наличие эозинофилии играет важную роль в оценке диагноза БА. Если БА сопровождается высокой эозинофилией крови (>12%), то следует расширять обследование с целью исключения легочного васкулита и других системных заболеваний, а также грибковой сенсибилизации или паразитоза. У лиц с эозинофилией, утолщением базальной мембраны бронхов и сниженным отношением форсированной жизненной емкости легких к жизненной емкости легких выявляется больший риск фатальных событий в ближайшем будущем, чем у пациентов без эозинофилии.

Моноклональные анти-IgE-антитела

Моноклональные анти-IgE-антитела (омализумаб, выпускается компанией Новartis Фарма под названием Ксолар) – наиболее перспективный метод лечения тяжелой атопической БА. Омализумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела против IgE. Омализумаб создан на основе человеческого IgG и определяющего комплементарность фрагмента мышиного антитела к IgE. В результате гуманизации в составе молекулы омализумаба содержится не более 5% протеина мышиного происхождения, что минимизирует риск нежелательного иммунного ответа.

Омализумаб связывает только свободный IgE в плазме крови, формируя биологически инертные комплексы. Омализумаб не может связывать IgE, фиксированные на клеточных рецепторах, и поэтому не запускает IgE-опосредованный каскад патофизиологических реакций. Подкожное

введение Ксолара подавляет ранний и поздний бронхоспастический ответ на провокацию аллергеном. Кроме того, у пациентов с атопической БА при лечении омализумабом уменьшается количество эозинофилов в крови и индуцированной мокроте.

Основным **показанием для применения Ксолара** служит атопическая БА среднетяжелого и тяжелого течения, не контролируемая с помощью высоких доз ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия. Высокая эффективность и безопасность омализумаба (Ксолара) у больных тяжелой БА была продемонстрирована в ряде крупных международных контролируемых клинических исследований.

Применение омализумаба приводило к достоверному снижению потребности в ИГКС и поддерживающей дозы СГКС (вплоть до полной их отмены у части пациентов), а также к снижению частоты обострений БА по сравнению с контрольной группой, получавшей в дополнение к стандартной терапии плацебо. Дополнительным преимуществом омализумаба является существенное улучшение качества жизни больных тяжелой БА, у которых малоэффективны другие методы лечения. Кроме того, лечение омализумабом улучшает течение других IgE-опосредованных заболеваний, в частности, аллергического ринита, и снижает анафилактическую чувствительность к пищевым аллергенам.

При назначении Ксолара ответ на лечение оценивается после 12 нед терапии, а при отсутствии ответа (в виде значительного улучшения контроля заболевания) в течение этого периода лечение Ксоларом следует прекратить. Благодаря выраженным противовоспалительным эффектам применение Ксолара модифицирует течение БА, а прекращение терапии не вызывает синдрома отмены.

Добавление омализумаба к терапии больных тяжелой БА значительно влияет на основные **фармакоэкономические показатели**, уменьшая:

- относительный риск обострений, в том числе тяжелых (на 50%);
- относительный риск экстренных обращений за медицинской помощью (число госпитализаций, незапланированные визиты к врачу) на 47%.

Полученные результаты явились основанием для включения Ксолара в перечень лекарственных средств, рекомендованных экспертами ВОЗ для лечения тяжелой БА (GINA 2006).

Применение Ксолара показано в качестве дополнительной терапии для улучшения контроля БА у взрослых и детей в возрасте от 12 лет:

- с тяжелой персистирующей атопической БА и положительными кожными тестами (или положительными тестами in vitro) на круглогодичные аэроаллергены;
- и сниженной функцией внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду <80% от должного), а также частыми дневными или ночными симптомами БА;
- и документированными частыми тяжелыми обострениями БА, несмотря на базисную терапию комбинацией высоких доз ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия.

В свете того, что затраты на лечение тяжелой формы БА достигают 80% от общих затрат на лечение заболевания (за счет дорогостоящей экстренной медицинской помощи, госпитализаций и длительных периодов нетрудоспособности), применение Ксолара (омализумаба) может способствовать уменьшению использования ресурсов здравоохранения и экономического бремени этой тяжелой патологии.

Заключение

Среди больных тяжелой БА следует выделять пациентов, у которых БА представляет собой неадекватно контролируемое тяжелое персистирующее аллергическое заболевание – то есть фенотип тяжелой атопической БА с IgE-опосредованным патогенезом. Таким пациентам для улучшения контроля БА показано лечение омализумабом. Ксолар назначают в дополнение к терапии средними или высокими дозами ИГКС и β_2 -агонистами длительного действия, а также другими препаратами для контро-

ля БА (на 5-й ступени терапии согласно рекомендациям GINA 2006).

Рекомендуемая литература

- Чучалин А.Г. // Рус. мед. журн. 2000. Т. 8. № 12. С. 482.
 Barnes P.J. // N. Engl. Med. 1995. V. 332. P. 868.
 Beasley R. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. V. 105. № 2. Pt. 2. P. S466.
 Bel E.H. // Breath. 2006. V. 3. № 2. P. 129.
 Bousquet J. et al. // Allergy. 2005. V. 60. P. 302.
 Burrows B. et al. // N. Engl. J. Med. 1989. V. 320. P. 271.
 Busse W.W. et al. // Curr. Med. Res. Opin. 2007. V. 23. № 10. P. 2379.
 Chetta A. et al. // Chest. 1997. V. 111. P. 852.
 Cruz A.A. et al. // Clin. Exp. Allergy. 2007. V. 37. P. 197.
 Heaney L.G., Robinson D.S. // Lancet. 2005. V. 365. № 9463. P. 974.
 Holgate S.T. et al. // Clin. Exp. Allergy. 2004. V. 34. № 4. P. 632.
 Humbert M. et al. // Allergy. 2005. V. 60. P. 309.
 Masoli M. et al. // Allergy. 2004. V. 59. P. 469.
 Pearce N. et al. // Lancet. 1995. V. 345. P. 41. ●

Книги Издательского дома “АТМОСФЕРА”



Авдеев С.Н. Бронхиальная астма в таблицах и схемах

В сжатой форме излагаются основные сведения о бронхиальной астме и принципах ее диагностики, профилактики и лечения. 48 с.

Для врачей-пульмонологов и терапевтов.



Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: Карманное руководство для практических врачей

В сжатой форме излагаются основные сведения о хронической обструктивной болезни легких и принципах ее диагностики, профилактики и лечения. 120 с., ил.

Для врачей-пульмонологов и терапевтов.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru