

Л.С. Намазова-Баранова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Неконтролируемая бронхиальная астма у детей

**Контактная информация:**

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Центра по научной работе, директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН, заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии ФПО педиатров ММА им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 783-27-93

Статья поступила: 10.06.2009 г., принята к печати: 14.07.2009 г.

Рис. 1. Уровень смертности, связанный с бронхиальной астмой



Уважаемые коллеги, я бы хотела представить Вам новые данные об использовании анти-IgE терапии с помощью препарата Ксолар (омализумаб) в лечении неконтролируемой бронхиальной астмы (БА) у детей. И для начала давайте обсудим бремя неконтролируемой бронхиальной астмы у детей. Это бремя весьма велико в мире: в настоящее время число больных БА в мире оценивается в 300 млн человек, к 2025 году ожидается увеличение числа больных до 400 млн человек.

К сожалению, современные стандарты терапии не дают нам возможность улучшить выживаемость среди пациентов с БА. Так, например, уровень смертности в связи с бронхиальной астмой возрос в странах Европы (Италия и Испания) в период с 1980 по 1996 гг. На сегодняшний день наиболее важным вопросом является улучшение уровня контроля над БА (рис. 1). Именно поэтому глобальная стратегия лечения и профилактики БА (GINA) нацелена на достижение контроля над болезнью. Давайте задумаемся, сколько пациентов имеет ограничение повседневной активности, сколько просыпается ночью из-за приступов удушья, скольким требуется терапия «скорой помощи» более двух раз в неделю? К сожалению, большинство пациентов с бронхиальной астмой имеет вышеописанные симптомы. А если мы оценим этих

Таблица 1. Уровни контроля бронхиальной астмы (GINA, 2006)

Характеристики	Бронхиальная астма		
	контролируемая (все перечисленные)	частично контролируемая (любой эпизод в течение недели)	неконтролируемая
Дневные симптомы	Нет (≤ 2 раз в неделю)	> 2 раз в неделю	≥ 3 критериев частично контролируемой астмы в течение недели
Ограничение активности	Нет	Любое	
Ночные симптомы/пробуждения	Нет	Любые	
Необходимость в приеме препаратов скорой помощи	Нет (≤ 2 раз в неделю)	> 2 раз в неделю	
Функция легких (ПСВ или ОФV <sub>1</sub> )	В норме	< 80% от должного или лучших персональных показателей	
Обострения	Нет	≥ 1 в год*	1 в неделю**

Примечание.

\* Каждое обострение требует пересмотра поддерживающей терапии и оценки ее адекватности.

\*\* По определению, неделя с обострением — это неделя неконтролируемой БА.

пациентов с использованием критериев GINA, мы можем увидеть, что эти пациенты относятся к группе пациентов с неконтролируемой БА (табл. 1). Ведь, несмотря на увеличение дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), не удается достичь необходимой эффективности лечения и контроля. В 1998 г. Barnes P.J. и соавт. опубликовали обзор по использованию ИГКС у пациентов, страдающих бронхиальной астмой. Было показано, что в определенный момент достигается плато эффективности использования ИГКС, когда необходимо начинать применение других препаратов у этих пациентов. Более того, увеличение дозы ИГКС у детей влечет за собой увеличение риска адrenaловой супрессии. В 2003 г. Ранделл показал, что, начиная с дозы 200 мкг флутиказона, у пациентов наблюдаются отклонения в пробе с синактеном. В связи с этим можно предположить, что адrenaловая супрессия начинается с этих доз ИГКС. К тому же плато эффективности начинается также с этих доз гормонов (Randell T. et al., 2003).

Кроме того, использование любой формы гормональных препаратов связано с большим количеством возможных нежелательных явлений. Системные нежелательные явления ИГКС, начиная с дозы ИГКС более 2000 мкг/сутки по беклометазону дипропионату (БДП), сходны с таковыми для пероральных ГКС. У детей значительная гипоталамо-гипофизарно-адrenaловая супрессия может развиваться, начиная с дозы 800 мкг/сутки по БДП (> 50 случаев адrenaлового криза у детей на ИГКС) (Brown P.H. et al., 1991).

Как известно, базовой терапией пациентов с бронхиальной астмой является применение ГКС, которые влияют на воспалительный процесс. За последние годы было доказано, что иммуноглобулин E (IgE) играет важную роль в атопическом процессе. В исследованиях было показано, что уровень IgE у детей, страдающих бронхиальной астмой выше, чем у взрослых пациентов.

За последние несколько лет пульмонологи и аллергологи получили возможность использовать инновационный метод лечения бронхиальной астмы — анти-IgE терапию. Моноклональные антитела — омализумаб (Ксолар) — связывают свободно циркулирующие IgE в крови, тем самым предотвращая аллергический каскад. Омализумаб представляет собой препарат рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к Fc-фрагменту IgE, который предотвращает связывание IgE с его высокоаффинным рецептором на тучных клетках и базофилах. Уменьшение количества связанных IgE на мембранах эффекторных клеток снижает высвобождение медиаторов при контакте с аллергеном. Кроме того, омализумаб уменьшает экспрессию FcεR1 на базофилах и тучных клетках, снижая их способность связывать IgE.

За последние годы доказано, что использование омализумаба позволяет сократить применение или снизить дозу назначаемых стероидов, как ингаляционных, так и системных, а также снизить уровень маркеров воспаления (Arbes S.J., 2007; Burrows B. et al., 1989; Borish L. et al., 2005; Noga O. et al., 2006).

На данный момент Ксолар зарегистрирован для лечения пациентов с атопической бронхиальной астмой в возрасте от 12 лет и старше. Он одобрен для применения у пациентов со среднетяжелой бронхиальной астмой в США

и РФ. Однако, существует большое количество пациентов младше 12 лет с неконтролируемой бронхиальной астмой, и достижение контроля за течением бронхиальной астмы до сих пор является проблемой для этих пациентов и их лечащих врачей (рис. 2).

По этим причинам было проведено исследование IA05 — **самое крупное контролируемое исследование эффективности и безопасности омализумаба у детей, страдающих атопической БА**. Исследование IA05 длилось один год (результаты представлены на международной конференции Американского торакального общества (American Thoracic Society) в мае 2009 г. в Сан-Диего в США). Это было рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование у детей в возрасте от 6 до 12 лет со среднетяжелой и тяжелой, неконтролируемой атопической бронхиальной астмой (рис. 3). Недостаточный контроль оценивался как наличие одного или более из нижеприведенных критериев:

Рис. 2. Показания для назначения омализумаба

**Омализумаб показан для применения у пациентов с атопической бронхиальной астмой в возрасте ≥ 12 лет**

- Омализумаб — первая и единственная анти-IgE терапия, одобренная для применения у пациентов с БА
- Омализумаб и тяжесть заболевания
  - **Европа:** для лечения недостаточно контролируемой **тяжелой атопической БА** у взрослых и подростков (≥ 12 лет)
  - **США:** для лечения недостаточно контролируемой **среднетяжелой, тяжелой атопической БА** у взрослых и подростков (≥ 12 лет)

**Использование омализумаба на данный момент не показано у детей < 12 лет**

Рис. 3. Дизайн и критерии включения в исследовании IA05

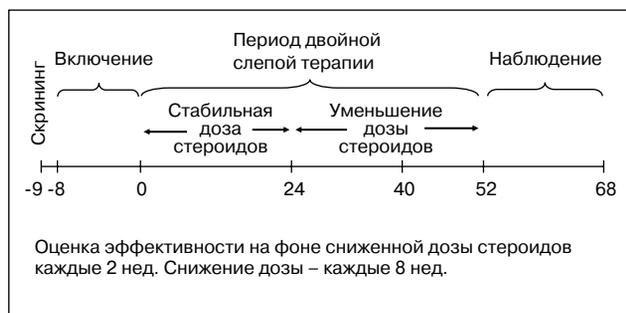
- **Дизайн:**
  - Годичное, рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование у детей (6–< 12 лет) с тяжелой — среднетяжелой персистирующей, плохо контролируемой БА
- **Критерии включения**
  - Верифицированная аллергия (кожный тест или RAST)
  - ≥ 12% увеличение ОФV<sub>1</sub> после приема КДБА
  - Наличие обострений БА в анамнезе
  - Плохой контроль над симптомами БА (дневными и ночными), несмотря на прием ИГКС в дозе ≥ 200 мкг/сутки по флутиказону ДП (изолированно или в сочетании с другими препаратами для лечения БА)

*Примечание.*

RAST — радиоаллергосорбентный тест;

КДБА — короткодействующий β<sub>2</sub>-агонист.

Рис. 4. Дизайн исследования IA05



- наличие дневных симптомов БА как минимум в течение 20 дней за последние 28 дней;
- пробуждение ночью из-за симптомов БА, требующее использования терапии «скорой помощи» для купирования симптомов в течение последних 4 недель периода включения;
- доза ИГКС более 200 мкг в день по флутиказону, или эквивалентная, за 12 недель до скрининга и в течение последних 4 недель периода включения перед рандомизацией.

Кроме того, если пациент регулярно получал длительнодействующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА) или пероральные ГКС, то такая терапия должна была быть начата более чем за 3 мес до скрининга. А у пациентов, принимающих пероральные ГКС, должно было быть более 1 обострения за время приема этих препаратов.

В исследовании участвовали 576 пациентов; 235 получали высокие дозы ИГКС и ДДБА (табл. 2). Средний уровень IgE составлял 469. Доза ИГКС в среднем составляла 515 мкг, 1,3% пациентов ежедневно получали системные ГКС.

В соответствии с руководством GINA почти все пациенты (99,7%), участвовавшие в этом исследовании, относились к группе неконтролируемой БА, несмотря на высокие дозы принимаемых ИГКС. Среднее значение

ОФВ<sub>1</sub> от должного 82–86% сочеталось с достаточно тяжелым течением БА у детей. У 76% пациентов (77% в подгруппе) наблюдались ночные симптомы, требующие терапии «скорой помощи» в среднем > 1 раза в неделю. У 75% пациентов (78% в подгруппе) наблюдались дневные симптомы, вызывающие дискомфорт и ограничение активности в течение 4 недель до рандомизации. В среднем, пациенты имели 2,6 клинически значимых обострений БА в течение года.

Дизайн исследования представлен на рис. 4. Начиналось оно девятинедельным периодом скрининга, затем происходила рандомизация и начиналась двойная слепая фаза исследования. Она длилась 52 нед; первые 24 нед были периодом стабильной терапии (т.е. дозы принимаемых гормонов не менялись), в последующие 28 нед врачи-исследователи снижали дозу используемых гормонов. После этого наступала фаза 14-недельного периода наблюдения.

Первичной конечной точкой было количество клинически значимых обострений бронхиальной астмы. Ухудшение симптомов БА оценивалось исследователем клинически, определялось как удвоение исходной дозы ИГКС и/или дополнительное использование системных гормонов.

Критериями клинической оценки обострения служили:

- снижение ПСВ или ОФВ<sub>1</sub> ниже 60% от лучшего индивидуального результата;
- снижение ПСВ более чем на 20% в сравнении с лучшим результатом;
- более чем 50%-е увеличение использования терапии «скорой помощи» за 24 ч как минимум в течение 2-х из 3-х последовательных дней;
- как минимум 2 ночных пробуждения в связи с симптомами БА, требующие использования терапии «скорой помощи», в течение 7 дней;
- любой другой специфический клинически значимый показатель.

Помимо этого исследователи оценивали частоту серьезных обострений, госпитализаций, проводилась также глобальная оценка лечения врачом и пациентом. Эти

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование IA05

	Всего IA05 (n = 576)	Высокие дозы ИГКС + ДДБА (n = 235)
Возраст (годы), среднее (SD)	8,6 (1,7)	9,0 (1,7)
Жен, %	32,3	34,5
Длительность БА, среднее (SD)	5,7 (2,6)	6,1 (2,8)
IgE (МЕ/мл), среднее (SD)	469,7 (338,0)	440,0 (321,0)
ОФВ <sub>1</sub> [% от должного], среднее (SD)	86,4 (18,0)	82,1 (18,1)
ОФВ <sub>1</sub> [% обратимости], среднее(SD)	25,1 (16,5)	28,0 (18,5)
ИГКС суточная доза, среднее (SD) (по флутиказону)	515,1 (285,4)	744,0 (262,7)
Использование ДДБА, %	67,4	100
Ежедневный прием ОГКС, %	1,3	2,6
Прием антилейкотриеновых препаратов, %	36,6	57,4

Примечание.

ДДБА — длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты; SD — среднееквадратичное отклонение.

# Ксолар омализумаб

Антитела к IgE для достижения  
контроля над бронхиальной астмой

Цель терапии бронхиальной астмы –  
достижение контроля над заболеванием<sup>1</sup>

Блокируя  
IgE,

Вы можете кардинально изменить  
жизнь Ваших пациентов  
с атопической бронхиальной астмой<sup>2</sup>

## КСОЛАР / XOLAIR®

**Лекарственная форма.** Омализумаб. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, 1 флакон содержит 150 мг омализумаба (гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК). **Показания.** Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 12 лет и старше. **Дозы и способ применения.** В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 375 мг 1 раз в 2 или 4 недели. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. **Предосторожности.** Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения Ксоларом не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у больных с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с сахарным диабетом, с риском развития гельминтных инфекций, с синдромом нарушения всасывания глюкозы-галактозы, непереносимостью фруктозы или дефицитом сахаразы-изомальтазы (содержание сахарозы в 150 мг препарата составляет 108 мг, в 75 мг - 54 мг), при развитии системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции), при беременности и в период лактации. **Побочное действие.** В ходе клинических исследований редко отмечались следующие серьезные нежелательные реакции: ангионевротический отек, анафилактические реакции и другие аллергические реакции, бронхоспазм. На фоне терапии Ксоларом в клинической практике наблюдались следующие серьезные нежелательные явления (отдельные сообщения): аллергический гранулематозный ангиит, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения. Очень часто (у детей): гипертермия, головная боль. Часто: головная боль, реакции в месте введения препарата, отечность, эритема, зуд и головная боль. Иногда: головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, приливы, фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, повышенная фоточувствительность, увеличение массы тела, повышенная утомляемость, отек рук, гриппоподобный синдром. Редко: гельминтные инфекции, отек гортани. При применении Ксолара в клинической практике отмечались: алопеция, артралгия, миалгия и опухание суставов. **Форма выпуска.** Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем – вода для инъекций. Один флакон с лиофилизатом в комплекте с одной ампулой с растворителем и с инструкцией по применению в картонной пачке. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению.

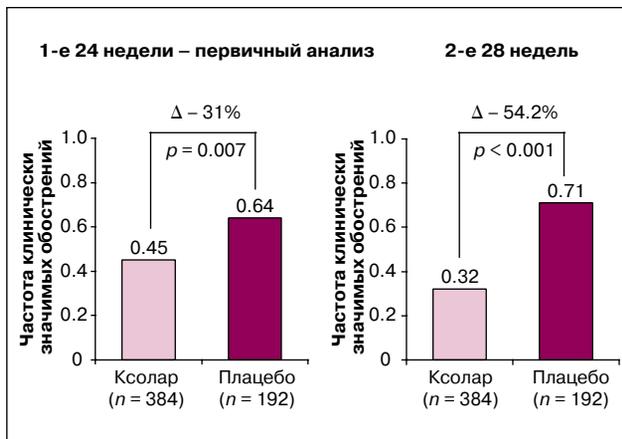
Регистрационное удостоверение ЛСР - 000082 от 29.05.2007

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

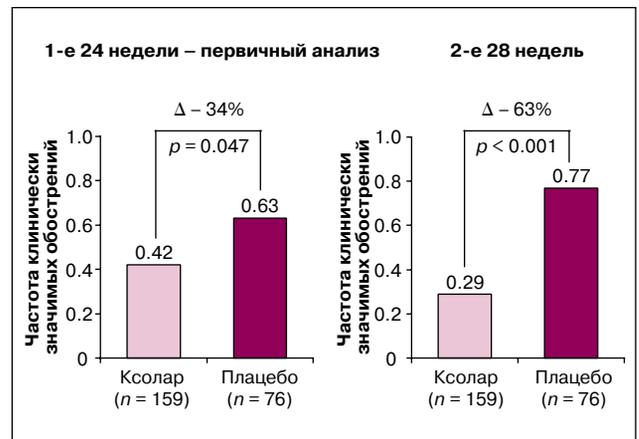
1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org), 2008.

2. Humbert 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;60:309–316.

**Рис. 5.** Снижение частоты обострений при приеме омализумаба в исследовании IA05



**Рис. 6.** Снижение частоты обострений при приеме омализумаба у пациентов, принимавших высокие дозы ИГКС и ДДБА



показатели служили вторичными конечными точками. Анализ первичных и вторичных конечных точек осуществлялся отдельно в подгруппе «плохо контролируемая БА при приеме высоких доз ИГКС и ДДБА».

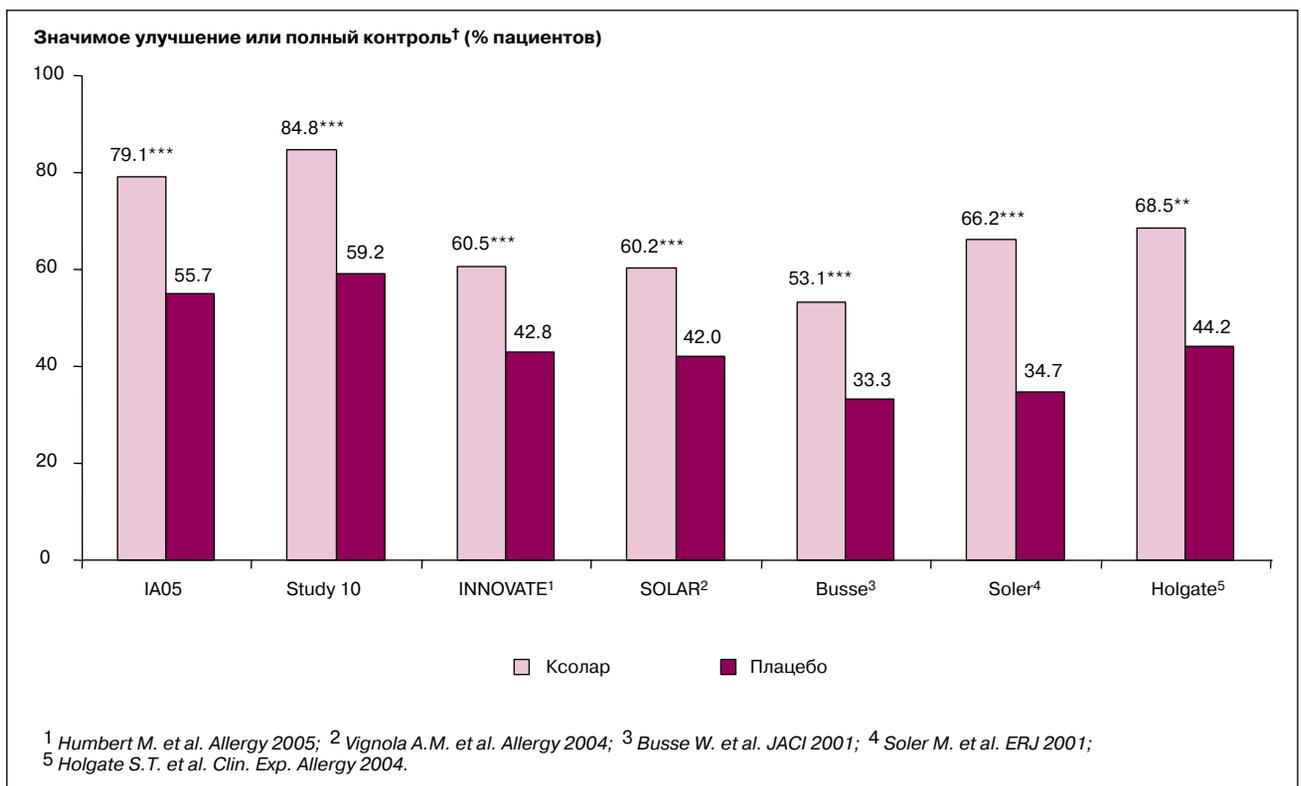
При оценке эффективности были получены следующие результаты. Частота обострений бронхиальной астмы в течение первых 24 нед и в течение последующих 28 нед значительно снизилась. Общее снижение составило более чем 50% в сравнении с группой плацебо. Снижение было статистически достоверно (рис. 5).

В подгруппе пациентов с высокими дозами ИГКС и ДДБА результаты были сопоставимы с основными. Частота обострений бронхиальной астмы снизилась более чем

на 60% в сравнении с группой плацебо. Это снижение было статистически достоверным (рис. 6). Было показано снижение уровня тяжелых обострений и госпитализаций в два раза. Такие же результаты были продемонстрированы ранее в исследованиях, проведенных у взрослых пациентов (Humbert M. et al., 2005; Vignola A.M. et al., 2004; Busse W. et al., 2001; Soler M. et al., 2001; Holgate S.T. et al., 2004).

Если посмотреть на общую оценку лечения врачом в основных исследованиях, проведенных по омализумабу, то можно увидеть, что в группе пациентов, получавших этот препарат, всегда отмечается значительно большее улучшение контроля бронхиальной астмы по сравне-

**Рис. 7.** Общая оценка проведенного лечения



<sup>1</sup> Humbert M. et al. Allergy 2005; <sup>2</sup> Vignola A.M. et al. Allergy 2004; <sup>3</sup> Busse W. et al. JACI 2001; <sup>4</sup> Soler M. et al. ERJ 2001; <sup>5</sup> Holgate S.T. et al. Clin. Exp. Allergy 2004.

нию с плацебо. Наибольшее улучшение было показано в педиатрических исследованиях (рис. 7) (Humbert M., et al., 2005; Vignola A.M., et al., 2004; Busse W. et al., 2001; Soler M. et al., 2001; Holgate S.T. et al., 2004).

Напомним, что обострения и тяжесть течения БА наиболее часто характеризуются снижением  $ОФВ_1$ . Однако этот показатель не всегда приемлем, когда мы говорим о детях, страдающих бронхиальной астмой. Есть довольно большое количество исследований, которые показали, что у большинства детей, страдающих бронхиальной астмой, уровень  $ОФВ_1$  находится в пределах нормы. В данном исследовании средний показатель  $ОФВ_1$  составил 86,4% от должного. В исследовании также оценивались обострения в связи с показателем  $ОФВ_1$ . В группе, где  $ОФВ_1$  менее 80% — 143 пациента, в группе, где  $ОФВ_1$  более 80% — 240 пациентов. Анализ полученных данных показал, что показатель  $ОФВ_1$  не коррелирует с риском возникновения обострений.

Подводя итог по эффективности использования омализумаба при лечении БА у детей младше 12 лет (рис. 8), можно сказать, что у 31% пациентов отмечается значительное снижение количества обострений бронхиальной астмы в течение первых 24 нед лечения. В подгруппе пациентов с высокими дозами ИГКС и ДДБА снижение было сопоставимым — 24%. В течение последующих 28 нед исследования эффект проводимой терапии усиливался: 54% от общего числа пациентов и 63% в подгруппе с высокими дозами ИГКС и ДДБА. Достигнутый результат не был связан с начальным уровнем используемых ДДБА или уровнем  $ОФВ_1$ . Полученные результаты так же соотносятся с ранее проведенными исследованиями подростковых и взрослых популяций.

По полученным исследователями данным — омализумаб хорошо переносился пациентами. Различий по нежелательным явлениям в сравнении с группой плацебо отмечено не было. В группе омализумаба отмечалось меньшее количество серьезных нежелательных явлений (3,4%), чем в группе плацебо (6,6%). Данные по безопасности соответствовали ранее полученным результатам в других возрастных группах. Специально отслеживались нежелательные явления, которые были выявлены в предыдущих исследованиях у взрослых пациентов. В результате исследователями не были отмечены появление злокачественных новообразований, тромбоцитопении или сывороточной болезни. Также не было отмечено большего риска развития возникновения анафилаксии в группе омализумаба по сравнению с группой плацебо.

Таким образом, сегодня у нас есть новый подход к лечению неконтролируемой БА у детей, начиная с 6-летнего возраста (рис. 9). С помощью омализумаба мы можем

Рис. 8. Результаты по изучению эффективности омализумаба

**Заключение по эффективности:  
Ксолар показал явные преимущества  
у детей 6–12 лет**

- Лечение Омализумабом способствовало:
  - снижению частоты клинически значимых обострений на 31% после 24 недель лечения ( $p < 0,007$ )
    - Снижение на 34% в подгруппе пациентов, получавших высокие дозы ИГКС и ДДБА ( $p = 0,047$ )
  - в течение второго 28-недельного периода исследования наблюдалось снижение на 54,2% ( $p < 0,001$ )
    - Снижение на 63% в подгруппе пациентов, получавших высокие дозы ИГКС и ДДБА ( $p < 0,001$ )
  - снижение частоты госпитализаций и серьезных обострений
- Наблюдаемый эффект не зависел от исходного приема ДДБА и исходного  $ОФВ_1$
- Результаты исследования согласуются с результатами, полученными в предыдущих исследованиях омализумаба у взрослых и детей

111

Рис. 9. Применение омализумаба у детей 6–12 лет

**Заключение: применение омализумаба у детей  
6–12 лет дает выраженный клинический эффект  
при хорошем профиле безопасности**

- Схожие неудовлетворенные потребности в лечении в группе детей 6–12 лет и у взрослых/подростков
- Наблюдается длительное значительное уменьшение количества обострений
- Результаты исследования согласуются с результатами, полученными в предыдущих исследованиях омализумаба у взрослых и детей
- Не возникло новых вопросов в отношении безопасности омализумаба
- Неоспоримо преимущество омализумаба в отношении польза/риск

значительно снизить количество обострений. На данный момент у пациентов не выявлено нареканий со стороны безопасности при применении препарата Ксолар. Преимущества от применения препарата сопоставимы с результатами предыдущих исследований.