

Новые возможности терапии тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы

 Р.С. Фассахов

Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии

Ксолар (омализумаб) — принципиально новое лекарственное средство для лечения больных атопической **бронхиальной астмой** (БА). Препарат представляет собой генно-инженерный продукт, состоящий из молекулы человеческого иммуноглобулина G (IgG) (95% молекулы), в F_{ab}-фрагмент которой “вставлен” участок молекулы мышиноного моноклонального антитела против F_c-фрагмента IgE (5% молекулы). За счет этого участка препарат связывается с молекулой IgE.

Каков механизм действия омализумаба (Ксолара)?

Известно, что у больных атопической формой БА в ответ на самые различные аллергены (продукты жизнедеятельности клещей домашней пыли, компоненты слюны и эпидермиса домашних животных, пыльцы различных видов растений, спор плесневых грибов и т.д.) вырабатываются так называемые реагиновые антитела, относящиеся к иммуноглобулинам класса E. Молекула IgE, как и молекулы Ig других классов, состоит из F_{ab}-фрагмента и F_c-фрагмента. Отличительной особенностью IgE является способность прикрепляться своим F_c-фрагментом к рецепторам для этого фрагмента на клетках-мишенях, прежде всего, тучных клетках соединительной ткани.

При повторном контакте сенсибилизированного организма с причинным аллергеном происходит активация клеток-мишеней вследствие взаимодействия аллергена с фиксированными на клетках-мишенях IgE. Это запускает высвобождение преформированных (гистамин) и образование новых (лейкотриены, простагландины) медиаторов, что приводит к формированию воспаления в воздухоносных путях, бронхиальной гиперреак-

тивности и обструкции бронхов с развитием клинических симптомов БА.

Таким образом, IgE служит ключевым звеном в запуске патологического процесса при атопической БА. Исходя из этого именно IgE должен являться основной мишенью для терапевтического воздействия при атопических заболеваниях, в том числе при атопической БА.

Терапевтический эффект омализумаба основан на том, что он связывается с F_c-фрагментами циркулирующих в крови больного IgE, тем самым делая невозможным фиксацию IgE на мембранах клеток-мишеней. В итоге уменьшается количество связанных с клетками IgE, что приводит к уменьшению (вплоть до полной блокады) высвобождения медиаторов при контакте с аллергеном, а следовательно, к подавлению воспаления и снижению выраженности связанных с ним клинических симптомов БА.

Какова эффективность терапии препаратом Ксолар?

Эффективность Ксолара изучалась в многочисленных клинических исследованиях. Во всех исследованиях Ксолар добавляли к уже проводимой терапии, сравнивая или с плацебо, или с предшествующей терапией (в открытых исследованиях). Критериями эффективности терапии были: выраженность клинических симптомов БА, количество обострений БА, потребность в **ингаляционных глюкокортикостероидах** (ИГКС), использование бронхолитиков короткого действия для купирования приступов, показатели функции внешнего дыхания, параметры безопасности и переносимости лечения, качество жизни.

Количество обострений БА при применении Ксолара снизилось в среднем на 38%, количество обращений за неотложной помо-

стью — на 47% по сравнению с контролем. Снижение количества обострений привело к существенному (на 43%) уменьшению потребности в использовании **системных глюкокортикостероидов (СГКС)** среди пациентов, получавших Ксолар, по сравнению с группой плацебо.

Терапия омализумабом (Ксоларом) эффективно (на 34,9%) снижала количество обострений и среди больных стероидозависимой БА, постоянно получавших СГКС. Омализумаб также существенно уменьшал число обращений за неотложной помощью у этой категории больных.

Известно, что при проведении большинства клинических исследований используются строгие критерии отбора больных, что делает эти выборки отличающимися от состава пациентов в реальной клинической практике. J. Auyes et al. провели многоцентровое рандомизированное открытое исследование, в которое были включены 312 больных с плохо контролируемой БА. Об отсутствии должного контроля свидетельствовала госпитализация по поводу обострения БА или курс СГКС в течение предшествующего года, несмотря на базисное лечение, соответствующее 3-й или 4-й ступени согласно рекомендациям GINA. Эта терапия включала прием высоких доз ИГКС в комбинации с β_2 -агонистами **длительного действия (ДД)** или использование СГКС (у 21% пациентов). Больные были разделены на 2 группы, в одной из которых больные в течение 1 года дополнительно к наилучшему стандартному лечению получали омализумаб (Ксолар), а в другой продолжали получать стандартную терапию. При сравнении результатов было показано, что назначение омализумаба в дополнение к стандартной терапии снижает количество обострений БА на 49,6% по сравнению с группой контроля. В группе Ксолара отмечено также достоверное улучшение **объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁)** — 2,48 л по сравнению с 2,28 л в контрольной группе — и более выраженное уменьшение симптомов БА (на 6,5 и 0,7 балла соответственно). Пользовались бронхолитиками короткого действия реже 1 раза в неделю 41,4% больных из группы, получавшей Ксолар, по сравнению с 20,7% в контрольной группе.

Проведенные исследования продемонстрировали, что добавление Ксолара к стандартной терапии достоверно снижает частоту клинически значимых обострений БА и обращений за экстренной помощью. При этом на эффективность омализумаба не влиял ни возраст больных, ни регулярный прием СГКС. При применении Ксолара удалось достичь полного контроля или значительного улучшения симптомов у больных тяжелой персистирующей БА, что позволило рекомендовать омализумаб в качестве дополнительной терапии для пациентов, не достигающих контроля БА, несмотря на применение высоких доз ИГКС и β_2 -агонистов ДД.

Последнее положение было подтверждено в исследовании **INNOVATE** (INvestigation of Omalizumab in seVere Asthma TrEatment), в которое включались больные атопической БА в возрасте от 12 до 75 лет. Критериями включения были: ОФВ₁ 40–80% от должного; сохраняющиеся симптомы БА, несмотря на прием высоких доз ИГКС (>1000 мкг/сут в пересчете на беклометазона дипропионат) и β_2 -агонистов ДД; не менее 2 обострений, потребовавших назначения СГКС, госпитализации или обращения за неотложной помощью в течение последнего года (либо тяжелое обострение, определяемое согласно GINA как сопровождающееся снижением ОФВ₁ <60% от должного и требующее назначения СГКС).

Омализумаб или плацебо добавляли к предшествующей терапии. В качестве основных параметров эффективности были приняты количество тяжелых обострений и общее количество обращений за неотложной помощью (включая госпитализации, вызовы “скорой помощи” и незапланированные визиты к врачу).

Средний ОФВ₁ составил у участников исследования 61% от должного. По критериям GINA к группе высокого риска смерти от БА относились 67% больных. В течение последнего года у каждого больного было зафиксировано хотя бы одно тяжелое обострение БА и не менее 2 клинически значимых обострений БА, а также ≥ 5 незапланированных визитов к врачу, что стало причиной отсутствия в школе или на работе на протяжении в среднем 31 дня.

Таблица 1. Определение дозы Ксолара (мг) для подкожного введения каждые 4 нед

Исходный уровень IgE в плазме крови, МЕ/мл	Масса тела, кг									
	>20–25	>25–30	>30–40	>40–50	>50–60	>60–70	>70–80	>80–90	>90–125	>125–150
≥30–100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100–200	150	150	150	300	300	300	300	300		
>200–300	150	150	225	300	300					
>300–400	225	225	300	Назначается каждые 2 нед (см. табл. 2)						
>400–500	225	300								
>500–600	300	300								
>600–700	300									

Таблица 2. Определение дозы Ксолара (мг) для подкожного введения каждые 2 нед

Исходный уровень IgE в плазме крови, МЕ/мл	Масса тела, кг									
	>20–25	>25–30	>30–40	>40–50	>50–60	>60–70	>70–80	>80–90	>90–125	>125–150
≥30–100	Назначается каждые 4 нед (см. табл. 1)									
>100–200									225	300
>200–300						225	225	225	300	375
>300–400				225	225	225	300	300		
>400–500			225	225	300	300	375	375		
>500–600		225	225	300	300	375	Не назначается			
>600–700	225		225	300	375					

Назначение омализумаба в течение 28 нед привело к уменьшению количества тяжелых обострений в 2 раза по сравнению с группой, получавшей плацебо. Общее количество обращений за неотложной помощью в группе пациентов, получавших терапию Ксоларом, снизилось по сравнению с группой плацебо на 44%.

Кому показано назначение препарата Ксолар?

В ЕС омализумаб назначают в дополнение к предшествующей терапии ступени 5 по GINA-2006 (комбинация высоких доз ИГКС и β_2 -агониста ДД) больным с тяжелой персистирующей атопической БА, у которых доказана сенсibilизация к круглогодичным аллергенам, снижены функциональные показатели (ОФВ₁ <80% от должного), а также документально подтверждены тяжелые обострения БА, несмотря на терапию.

Согласно российской инструкции по применению Ксолар показан пациентам 12 лет и старше для лечения персистирующей атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ИГКС.

Единственным предиктором ответа на терапию омализумабом служит уровень общего IgE: низкий исходный уровень IgE (менее 76 МЕ/мл) ассоциирован с незначительным терапевтическим эффектом. Однако предсказать терапевтическую эффективность омализумаба у конкретного больного, основываясь на исходных характеристиках, практически невозможно. В связи с этим рекомендуется оценивать ответ на терапию омализумабом, по крайней мере, через 12 нед лечения, а окончательное решение о наличии положительного эффекта и о продолжении терапии принимается врачом в случае значительного улучшения контроля БА.

Как рассчитывают дозу препарата Ксолар?

Ксолар вводят подкожно. Дозу и частоту введения препарата определяют на основании исходной (измеренной до начала лечения) концентрации IgE в плазме крови, а также массы тела пациента. Рекомендуемая доза

Ксолара составляет от 150 до 375 мг 1 раз в 2 или 4 нед (табл. 1 и 2). Ксолар не следует назначать пациентам, у которых исходный уровень IgE или масса тела находятся вне диапазона рекомендуемых значений в таблицах по дозированию.

Рекомендуемая литература

- Ayres J.G., Higgins B., Chilvers E.R. et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma // *Allergy*. 2004. V. 59. P. 701–708.
- Beck L.A., Marcotte G.V., MacGlashan D. et al. Omalizumab-induced reductions in mast cell Fc-epsilon RI expression and function // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. V. 114. № 3. P. 527–530.
- Boulet L.-P., Chapman K.R., Cote J. et al. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. V. 155. P. 1835–1840.
- Bousquet J., Cabrera 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. № 3. P. 302–308.
- Bousquet J., Rabe K., Humbert M. et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma // *Respir. Med.* 2007. V. 101. № 7. P. 1483–1482.
- Buhl R., Soler M., Matz J. et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe asthma // *Eur. Respir. J.* 2002. V. 20. P. 73–78.
- Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001. V. 108. P. 184–190.
- Busse W.W. Anti-immunoglobulin E (omalizumab) therapy in allergic asthma // *Amer. J. Respir. Crit. Care.* 2001. V. 164. P. S12–17.
- Chang T.W. The pharmacological basis of anti-IgE therapy // *Nat. Biotechnol.* 2000. V. 18. P. 157–162.
- EU summary of product characteristics (SmPC) for omalizumab. Available at: www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Xolair/H-606-PI-en.pdf
- Holgate S.T., Djukanovic R., Casale T., Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy // *Clin. Exp. Allergy*. 2005. V. 35. № 4. P. 408–416.
- 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. V. 60. P. 309–316.
- Maykut R., Massanari M., Zeldin R. et al. In moderate-severe asthma, omalizumab reduced the need for rescue systemic steroid bursts and improved ratings of treatment effectiveness: a pooled analysis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. V. 117. № 2. P. S10, 39 (abstract).
- Noga O., Hanf G., Kunkel G. Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2003. V. 131. P. 46–52.
- Prussin C., Griffith D.T., Boesel K.M. et al. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεpsilonRI expression // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. V. 112. P. 1147–1154.
- Soler M., Matz J., Townley R. et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics // *Eur. Respir. J.* 2001. V. 18. P. 254–261.
- Walker S., Monteil M., Phelan K. et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. V. 19. № 2. CD003559.
- Holgate S.T., Chuchalin A., Herbert J. et al. Efficacy and safety a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma // *Clin. Exp. Allergy*. 2004. V. 34. P. 632–638.

Книги Издательского дома “Атмосфера”



Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. Чучалина А.Г. 2-е изд., испр. и доп.

В новом издании клинических рекомендаций рассматриваются вопросы определения, классификации, патогенеза, функциональной и лучевой диагностики, дифференциальной диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с учетом научных достижений последних лет и изменений в понимании этих проблем за годы, прошедшие после выпуска первого издания (2003 г.). Особое внимание уделено современным подходам в лечении стабильного течения ХОБЛ и ее обострений. 240 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики.

Информацию по вопросам приобретения книг можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru или по телефону (499) 973-14-16.