

Омализумаб: место в терапии бронхиальной астмы и опыт клинического использования

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

Хотя в последние годы происходит безусловный прогресс в области диагностики и лечения **бронхиальной астмы** (БА), однако не теряет своей актуальности ряд вопросов терапии, а главное, проблема достижения контроля заболевания. При недостаточно эффективном лечении БА может значительно ограничивать качество жизни пациентов, а в ряде случаев приводить к госпитализации в отделение интенсивной терапии и даже становиться причиной смерти.

Под термином **тяжелая бронхиальная астма** понимают форму заболевания, которую не удастся контролировать, несмотря на терапию высокими дозами лекарственных препаратов различных классов, в том числе комбинированных. Но для того чтобы врачи узнали за этим формальным определением своих пациентов, необходимо напомнить, чем отличается фенотип больного тяжелой атопической БА. Пациенты с тяжелой БА характеризуются персистирующей симптоматикой и постоянной бронхиальной обструкцией, часто переносят обострения, нередко резистентны к проводимой терапии, в том числе включающей высокие дозы ингаляционных **глюкокортикостероидов** (ГКС) или сочетание ингаляционных и системных ГКС. Достижение контроля тяжелой атопической БА очень часто усложняется наличием ассоциированных с атопией заболеваний: аллергического ринита, синуситов, атопического дерматита, которые сами по себе приносят большие страдания пациентам.

Очень часто тяжелые симптомы обусловлены не только или не столько самой БА, но и сопутствующей патологией, которая может усиливать или имитировать симптомы БА. К таким заболеваниям и состояниям относятся гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, персистирующие инфек-

ции дыхательных путей, синдром обструктивного апноэ во время сна, гипервентиляционный синдром, а также особенности психики у пациентов с большим астматическим стажем. Перечисленные заболевания и состояния могут значительно видоизменять симптоматику БА, затрудняя диагностику. Поэтому пациенты с тяжелым, плохо контролируемым течением заболевания должны быть тщательно обследованы для выявления причин, препятствующих достижению контроля БА. Таким пациентам, возможно, следует провести компьютерную томографию придаточных пазух носа и мониторинг pH в пищеводе даже при отсутствии типичных симптомов синусита или гастроэзофагеального рефлюкса, поскольку всё увеличивающееся число клинических наблюдений свидетельствует, что лечение этих заболеваний может улучшить контроль БА.

При работе с больными тяжелой БА следует учитывать следующее (Bel E.H., 2006):

1) не все пациенты с трудно контролируемой БА действительно имеют тяжелое течение болезни: многие из них имеют среднетяжелое или легкое течение БА, но недостаточно правильно выполняют предписанную терапию, а у других больных сопутствующие заболевания видоизменяют течение БА или даже имитируют ее;

2) до установления диагноза тяжелой БА следует прежде всего подтвердить наличие собственно БА, а также выявить и по возможности устранить провоцирующие факторы;

3) тяжелая БА – гетерогенное заболевание, имеющее различные фенотипы. Определение клинического фенотипа БА необходимо, чтобы лучше понимать механизмы заболевания у конкретного больного и достигать максимального ответа на проводимое лечение;

4) несмотря на проводимое лечение различными группами лекарственных препаратов, у многих пациентов с тяжелой БА невозможно достичь ее контроля. Этот факт требует поиска новых, эффективных путей лечения тяжелой БА.

Фенотип атопической БА

Прежде всего тяжесть течения БА зависит от воспалительного процесса в дыхательных путях. Установлено, что высокое сопротивление дыхательных путей находится в прямой корреляционной зависимости от степени аккумуляции воспалительных клеток в стенке бронхов. Для правильного понимания состояния пациента и для выявления

Надежда Павловна Княжеская – канд. мед. наук, доцент кафедры пульмонологии ФУВ РГМУ им. Н.И. Пирогова.

Галина Леонидовна Осипова – докт. мед. наук, ведущий науч. сотр. лаборатории клинической фармакологии НИИ пульмонологии ФМБА России.

Юлия Борисовна Сучкова – аспирант НИИ пульмонологии ФМБА России.

Марина Георгиевна Пащенко – врач-аллерголог КДО Городской клинической больницы № 57, г. Москва.

Андрей Станиславович Белевский – профессор, кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ им. Н.И. Пирогова.

причин неполного контроля БА наряду с оценкой симптомов, анамнеза, физикальных данных и показателей функции внешнего дыхания большое значение имеет изучение аллергологического статуса.

Среди пациентов с тяжелой БА следует выделять подгруппу больных atopической тяжелой БА с опосредованным иммуноглобулинами класса E (IgE) ответом. При этом фенотипе БА именно наличие аллергии и постоянная сенсибилизация пациента “виновными” аллергенами служат основной причиной невозможности достигнуть контроля заболевания.

Атопия характерна для большинства (примерно 2/3) пациентов с БА. Множественную сенсибилизацию к различным аллергенам имеют 73% больных тяжелой БА, у которых заболевание дебютировало в молодом возрасте или в детстве, и около 30% пациентов, у которых первые симптомы БА появились в зрелом возрасте.

На репрезентативной выборке пациентов (n = 2657) доказано наличие прямой корреляции между уровнем общего IgE в плазме и риском развития БА у взрослых. Сенсибилизация хотя бы к одному из распространенных аллергенов по данным кожных тестов отмечена у 59% пациентов с тяжелой БА в европейском исследовании ENFUMOSA (2003) и более чем у 90% больных в американском исследовании TENOR (2006).

Согласно современным представлениям развитие atopической БА начинается после контакта с аллергеном, во время которого запускается каскад воспалительных реакций, ведущих к появлению симптомов заболевания. Центральным звеном аллергического каскада служит IgE, который опосредует взаимодействие аллергена с тучными клетками (базофилами), ответственными за развитие аллергического ответа. Антитела этого класса связываются с высокоаффинными рецепторами тучных клеток FcεRI и формируют множество перекрестных связей с аллергеном, стимулируя высвобождение провоспалительных медиаторов, что способствует дальнейшему вовлечению в процесс других клеток воспаления – эозинофилов, макрофагов, лимфоцитов.

При фатальной БА увеличивается экспрессия рецепторов FcεRI клетками собственной пластинки слизистой оболочки бронхов (Fregonese L. et al., 2004). Исходя из центральной роли IgE в развитии аллергического каскада его следует считать наиболее привлекательной мишенью для патогенетической терапии, поскольку прерывание каскада в этой точке может остановить воспалительную реакцию на самом начальном этапе ее развития. Однако большинство применяемых сегодня препаратов для лечения БА (как для неотложной помощи, так и для базисной терапии) способны только устранять последствия уже развившихся эффектов провоспалительных медиаторов. В отличие от других противовоспалительных препаратов, применяемых при БА, омализумаб не допускает высвобождения медиаторов воспаления, приостанавливая развитие аллергического воспалительного каскада.

Омализумаб: механизм действия

Омализумаб (Ксолар) – это рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к IgE, основу которых составляет молекула IgG₁ человека. Препарат связывает циркулирующие в крови IgE, блокируя тем самым аллергический каскад на раннем этапе его развития. При этом наблюдается достоверное уменьшение количества клеток, несущих на своей поверхности рецепторы к IgE (прежде всего базофилов и тучных клеток), снижается количество эозинофилов в подслизистом слое бронхов, подавляются реакции ранней и поздней фаз аллергического ответа.

Омализумаб представляет собой сложный продукт генной инженерии, полученный путем синтеза гуманизированных моноклональных антител в культуре клеток млекопитающих. Состав его молекулы на 95% идентичен человеческому IgG, а 5% составляет часть, имеющая сродство к уникальному фрагменту IgE человека. Омализумаб реализует свой эффект, связываясь с тем участком циркулирующей молекулы IgE, который взаимодействует с рецептором тучной клетки FcεRI. При этом омализумаб не связывает фиксированный на клетках IgE, благодаря чему он элиминирует IgE из кровотока, не вызывая дегрануляцию тучных клеток. Уменьшение уровня циркулирующего IgE сопровождается сокращением числа рецепторов FcεRI на поверхности базофилов, что потенцирует эффект Ксолара, так как снижает подверженность тучных клеток дегрануляции. Кроме того, Ксолар тормозит продукцию IgE, связываясь с поверхностными IgE-рецепторами на В-лимфоцитах, и таким образом надежно блокирует IgE-опосредованное воспаление. Образующиеся комплексы омализумаба с IgE не активируют систему комплемента и не вызывают иммунного ответа.

Эффективность Ксолара

Способность Ксолара прерывать аллергический каскад была подтверждена в ряде клинических рандомизированных плацебоконтролируемых исследований. MacGlashan D.W. et al. еще в 1997 г. показали, что омализумаб достоверно уменьшает число рецепторов к IgE у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом к 90-му дню лечения (p = 0,002 по сравнению с плацебо). Djukanovic R. et al. (2004) продемонстрировали значительное уменьшение количества тучных клеток в подслизистом слое бронхов у пациентов с atopической БА через 16 нед терапии омализумабом (p = 0,001).

В 2007 г. van Rensen E. et al. доказали способность омализумаба значительно уменьшать эозинофильную инфильтрацию подслизистого слоя бронхов у больных atopической БА: через 16 нед терапии было достигнуто достоверное уменьшение числа эозинофилов в бронхах по сравнению с исходным значением (p = 0,001) и с показателем при использовании плацебо (p = 0,01). Это же исследование подтвердило, что омализумаб эффективно подавляет реакции ранней и поздней фазы аллергического ответа при atopической БА. У пациентов с atopической БА при ле-

чении омализумабом снижается уровень циркулирующих эозинофилов и их количество в индуцированной мокроте. Таким образом, подавляя развитие аллергического каскада, Ксолар оказывает не только противоаллергическое, но и выраженное противовоспалительное действие.

Показания для назначения Ксолара

В руководстве GINA указано, что Ксолар (омализумаб) является единственным препаратом для адьювантной терапии среднетяжелой и тяжелой БА на 5-й ступени лечения, который имеет уровень доказательности А (данные получены в многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях). Ксолар должен назначаться в дополнение к комбинированной терапии средними или высокими дозами ингаляционных ГКС (ИГКС) и β_2 -агонистами длительного действия (возможно, и другими препаратами для контроля БА). Особенно важно подчеркнуть, что лечение Ксоларом показано только больным с подтвержденной атопической (IgE-опосредованной) природой БА.

Для верификации атопической природы БА и принятия решения о назначении Ксолара достаточно положительных результатов кожных проб на чувствительность к бытовым и/или эпидермальным аллергенам, кроме того, концентрация IgE в сыворотке должна находиться в диапазоне 30–700 МЕ/мл. Важно отметить, что проведение длительной терапии ингаляционными или системными ГКС не является препятствием для проведения аллергообследования. Наиболее часто используются скарификационные, внутрикожные и уколочные тесты, но в ряде случаев кожные тесты приводят к ложноотрицательным или ложноположительным результатам, поэтому альтернативой служит исследование содержания специфических IgE в сыворотке крови.

Ксолар вводится подкожно один раз в 2 или 4 нед. Индивидуальная разовая доза Ксолара и режим его введения зависят от исходного уровня IgE в сыворотке крови и массы тела пациента.

До начала терапии достаточно трудно достоверно прогнозировать, какие пациенты получат максимальную пользу от лечения Ксоларом. Для принятия решения о продолжении терапии через 12 нед после начала лечения врач проводит общую оценку его эффективности по степени улучшения контроля БА. В случае неэффективности лечения на протяжении 12 нед Ксолар следует отменить.

Во всех проведенных международных контролируемых клинических исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность и безопасность Ксолара, в первую очередь у больных тяжелой и среднетяжелой персистирующей БА.

У пациентов с хронической тяжелой БА, требующей терапии высокими дозами ИГКС или пероральными ГКС, лечение Ксоларом снижает частоту обострений, уменьшает тяжесть течения БА и позволяет снизить поддерживающую дозу системных ГКС или полностью отменить их. Терапия

Ксоларом также улучшает течение других IgE-опосредованных заболеваний, таких как аллергический ринит, и снижает анафилактическую чувствительность к пищевым аллергенам. Подкожное введение Ксолара снижает плазменные уровни IgE до неопределяемых величин и ингибирует ранний и поздний бронхоспастический ответ на провокацию аллергеном.

Полученные результаты послужили основанием для включения Ксолара в перечень лекарственных средств, рекомендованных экспертами Всемирной организации здравоохранения для лечения тяжелой БА (GINA, 2006).

Добавление омализумаба к терапии больных тяжелой БА значительно влияет на ряд фармакоэкономических показателей, уменьшая:

- частоту обострений, в том числе тяжелых (на 50%);
- количество внеплановых визитов к врачу (были у 3% пациентов, получавших омализумаб, по сравнению с 7,4% в контрольной группе);
- число госпитализаций (в одном из исследований в течение года был госпитализирован каждый 8-й пациент, находившийся на терапии омализумабом, по сравнению с каждым 4-м, получавшим традиционное лечение);
- количество обращений за экстренной медицинской помощью (0,33 за год у пациентов, получавших омализумаб, по сравнению с 0,62 в контрольной группе).

Собственный опыт применения Ксолара

Нами было обследовано 138 пациентов с тяжелой БА, которые направлялись в нашу клинику для решения вопроса о назначении им Ксолара. У 15 из них при проведении аллергообследования не удалось выявить признаков атопии, а тяжесть течения БА была обусловлена отсутствием правильной базисной терапии. Имели атопическую БА, но получали недостаточную противоастматическую терапию 14 пациентов. Коррекция терапии с назначением эффективных комбинированных препаратов (ИГКС + β_2 -агонист длительного действия) способствовала достижению контроля БА.

У 34 пациентов тяжесть течения БА была обусловлена наличием сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, и назначение блокаторов протонного насоса резко улучшило течение БА. У 7 человек отмечались выраженные проявления синдрома обструктивного апноэ во время сна. Пациенты были обследованы в лаборатории сомнологии, и им были даны необходимые рекомендации. Признаки беттолепсии без выраженных изменений функции внешнего дыхания обнаружены у 5 больных. Эти пациенты были направлены к неврологу для проведения необходимого обследования и лечения.

Оставшимся 63 пациентам с учетом показаний и противопоказаний было назначено лечение Ксоларом. Терапию проводили согласно принятым стандартам назначения препарата. У всех пациентов был определен уровень IgE в плазме, проведена ревизия базисной противоастматической терапии и выбран режим введения препарата.

Из числа включенных в программу пациентов 44 человека продолжают получать терапию Ксоларом в настоящее время. Прервали терапию по разным причинам 19 пациентов. У 14 из них отмечался выраженный положительный эффект лечения: удалось снизить дозу ИГКС и полностью избежать обострений за время лечения, а отказ от терапии был обусловлен социальными и личными причинами. У 3 пациентов после 12 нед лечения не был достигнут положительный эффект, а 2 пациента были исключены из программы из-за несоблюдения режима приема базисных противовоспалительных препаратов.

Все пациенты, которые продолжают терапию Ксоларом, смогли достичь хорошего контроля БА и уменьшить дозы ИГКС до 500 мкг/сут в пересчете на флутиказона пропионат. В этой группе за время наблюдения не отмечалось обострений БА и не было необходимости в приеме пероральных ГКС. Таким образом, лечение Ксоларом снижает частоту обострений БА и улучшает степень контроля заболевания.

Заключение

Терапия омализумабом показана пациентам:

- с тяжелой или среднетяжелой персистирующей атопической БА, сенсibilизацией к круглогодичным аэроаллергенам и сниженной функцией внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду <80% от должного);
- с частыми дневными симптомами или ночными пробуждениями;
- с частыми тяжелыми обострениями БА, несмотря на базисную терапию комбинацией высоких доз ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия.

Поскольку затраты на лечение неконтролируемой БА достигают почти 80% от общей стоимости ущерба от заболевания (что включает стоимость оказания экстренной медицинской помощи, госпитализаций и длительных периодов нетрудоспособности), применение Ксолара будет способствовать уменьшению использования ресурсов здравоохранения и экономического бремени этой тяжелой патологии.

Лечение Ксоларом также способствует уменьшению симптомов аллергического ринита и конъюнктивита, атопического дерматита и анафилактических реакций на пищевые аллергены.

Важно учитывать, что общий уровень IgE в сыворотке возрастает в ходе лечения Ксоларом и остается повышенным в течение одного года после прекращения терапии (вследствие образования комплекса омализумаб-IgE, который медленнее элиминируется по сравнению со свободным IgE). Поэтому уровень IgE в сыворотке при повторном определении на фоне терапии Ксоларом не может служить ориентиром для выбора дозы препарата. Чтобы выбрать дозу Ксолара после перерыва в лечении на срок менее 1 года, следует использовать концентрацию IgE, измеренную до начала терапии. Если лечение Ксоларом прерывалось на 1 год и более, то для выбора дозы следует повторно определить общую концентрацию IgE в сыворотке.

Рекомендуемая литература

- Чучалин А.Г. // Рус. мед. журн. 2000. Т. 8. № 12. С. 482.
- Чучалин А.Г., Горячкина Л.А. // Здоровье Украины. 2009. № 2/1. С. 24.
- Ayres J.G. et al. // Paediatr. Respir. Rev. 2004. V. 5. P. 40.
- Barnes K.C. et al. // Genomics. 1996. V. 37. P. 41.
- Barnes P.J. // N. Engl. J. Med. 1995. V. 332. P. 868.
- Bateman E.D. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 170. P. 836.
- Beasley R. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. V. 105. 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.
- Chang A.B. et al. // Arch. Dis. Child. 2002. V. 86. P. 270.
- Chetta A. et al. // Chest. 1997. V. 111. P. 852.
- Cruz A.A. et al. // Clin. Exp. Allergy. 2007. V. 37. P. 197.
- 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.
- Zeldin R. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. V. 117. P. S280, 1080.

Книги Издательского холдинга "АТМОСФЕРА"



Руководство по экспериментальной хирургии.

Авторы Б.К. Шуркалин, В.А. Горский, А.П. Фаллер

Руководство включает в себя наиболее важные и необходимые разделы экспериментальной хирургии. Оно состоит из 8 глав. В первой главе излагаются основные сведения по сравнительной анатомии экспериментальных животных; во второй – общие принципы проведения экспериментов на животных; в третьей – общая хирургическая техника; в четвертой – основные операции на различных системах и органах, способы воспроизведения экспериментальных моделей важнейших заболеваний человека; пятая глава посвящена минимально инвазивной хирургии; шестая – основам трансплантации органов; седьмая – применению клеевых субстанций, а восьмая – физическим методам в экспериментальной хирургии. 176 с., ил.

Для студентов лечебного и медико-биологического факультетов, хирургов-экспериментаторов.

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