

Т.В. Куличенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Омализумаб у детей с бронхиальной астмой: показания к применению

АНТИТЕЛА К IgE ЯВЛЯЮТСЯ ПРИНЦИПИАЛЬНО НОВЫМ КЛАССОМ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СЕГОДНЯ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ КОНТРОЛЯ НАД ТЯЖЕЛОЙ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ. ОМАЛИЗУМАБ, НАИБОЛЕЕ ИЗУЧЕННЫЙ, ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ РЕКОМЕНДОВАННЫЙ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТ В ЭТОЙ ГРУППЕ, РАЗРЕШЕН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ 12 ЛЕТ И СТАРШЕ В РАЗЛИЧНЫХ СТРАНАХ МИРА, В ТОМ ЧИСЛЕ И В РОССИИ. ВЫСОКАЯ СТОИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБОМ, А ТАКЖЕ НЕОБХОДИМОСТЬ ЕЖЕМЕСЯЧНЫХ ВИЗИТОВ К ВРАЧУ ДЛЯ ИНЪЕКЦИОННОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА ОПРАВДАНЫ У БОЛЬНЫХ, НУЖДАЮЩИХСЯ В ПОВТОРНЫХ ГОСПИТАЛИЗАЦИЯХ, ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, ПРИМЕНЯЮЩИХ ВЫСОКИЕ ДОЗЫ ИНГАЛЯЦИОННЫХ И/ИЛИ СИСТЕМНЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ. В СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЮТСЯ КРИТЕРИИ ОТБОРА БОЛЬНЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБОМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОМАЛИЗУМАБ, АНТИ-IgE-АНТИТЕЛА, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ, ЛЕЧЕНИЕ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна,
кандидат медицинских наук,
врач аллерголог-иммунолог отделения
диагностики и восстановительного лечения
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-14-21
Статья поступила 09.09.2007 г.,
принята к печати 16.11.2007 г.

Согласно Глобальной стратегии по лечению и профилактике бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma, 2006) современная терапия бронхиальной астмы должна основываться на уровне контроля над болезнью. Лечение бронхиальной астмы осуществляется в режиме ступенчатой терапии (ступени от 1 до 5), переход к следующей ступени необходим при неэффективности предыдущей.

В соответствии с этим алгоритмом на 1-й ступени при эпизодических симптомах бронхиальной астмы рекомендуются короткодействующие β_2 -агонисты. При учащении симптомов болезни на 2-й и 3-й ступенях назначаются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в низких дозах, при необходимости в комбинации с длительнодействующими β_2 -агонистами (ДДБА). Средние или высокие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА показаны на 4-й ступени терапии, с добавлением при необходимости блокаторов лейкотриеновых рецепторов или препаратов теофиллина длительного действия. Анти-IgE-препараты и пероральные глюкокортикостероиды являются резервными средствами, рекомендуемыми дополнительно на 5-й ступени терапии бронхиальной астмы.

Исследования показывают, что тяжелая бронхиальная астма плохо контролируется у трети больных, несмотря на комбинированное лечение ИГКС и ДДБА. При этом добавление к терапии пероральных глюкокортикостероидов позволяет улучшить контроль еще лишь у 7% больных [1].

Антитела к иммуноглобулину E (IgE) являются принципиально новым классом препаратов, используемых сегодня для улучшения контроля над тяжелой персистирующей атопической бронхиальной астмой. Омализумаб

T.V. Kulichenko

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Omalizumab for children with bronchial asthma: indications to application

ANTIBODIES TO IgE ARE A TOTALLY NEW CLASS OF MEDICATIONS CURRENTLY USED TO ENHANCE THE SUPERVISION OVER SEVERE PERSISTENT ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA. OMALIZUMAB IS THE MOST WELL-STUDIED, FIRST AND ONLY MEDICATION OF THIS GROUP, WHICH IS RECOMMENDED FOR THE APPLICATION AND IS ALLOWED FOR TREATMENT OF UNCONTROLLED BRONCHIAL ASTHMA AMONG ADULTS AND CHILDREN AGED 12 AND OVER IN DIFFERENT COUNTRIES OF THE WORLD, INCLUDING RUSSIA. HIGH OMALIZUMAB-ASSISTED TREATMENT COSTS, AS WELL AS THE NEED IN THE MONTHLY VISITS TO THE DOCTOR FOR THE OMALIZUMAB INJECTIONS ARE JUSTIFIED FOR THE PATIENTS, REQUIRING REPEAT HOSPITALIZATIONS, EMERGENCY MEDICAL AID, USING HIGH DOSES OF THE INHALATION AND/OR SYSTEMIC GLUCOCORTICOSTEROIDS. THE ARTICLE REVIEWS THE CRITERIA FOR THE SELECTION OF PATIENTS FIT FOR OMALIZUMAB-ASSISTED TREATMENT.

KEY WORDS: OMALIZUMAB, ANTI-IgE-ANTIBODIES, BRONCHIAL ASTHMA, ALLERGIC RHINITIS, TREATMENT, CHILDREN.

(Ксолар, Novartis Pharma AG, Швейцария), наиболее изученный, первый и единственный рекомендованный к применению препарат в этой группе, представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к IgE. Омализумаб разрешен для лечения неконтролируемой бронхиальной астмы у взрослых и детей 12 лет и старше в различных странах мира, в том числе и в России.

Механизм действия анти-IgE-препаратов основан на связывании свободных IgE в крови. Снижение количества молекул IgE в кровотоке приводит к их уменьшению на рецепторах тучных клеток и базофилов, что с течением времени вызывает «дефункционализацию» рецепторов к IgE на поверхности этих клеток, то есть к снижению их экспрессии. Таким образом, омализумаб на ранней стадии препятствует развитию аллергического воспалительного каскада и прерывает последовательность событий, ведущих к обострению бронхиальной астмы.

Высокая стоимость лечения омализумабом, а также необходимость одного или двух визитов к врачу ежемесячно для инъекционного введения препарата оправданы у больных, нуждающихся в повторных госпитализациях, экстренной медицинской помощи и страдающих неконтролируемой бронхиальной астмой, несмотря на применение высоких доз ингаляционных и/или системных глюкокортикостероидов. На сегодняшний день опыт самостоятельного применения омализумаба больными отсутствует. Назначение и введение препарата осуществляется в соответствии с правилами, принятыми для иммунобиологических препаратов.

Отбор больных для лечения омализумабом в этой связи предполагает наличие определенного равновесия между медико-социальной пользой и экономической целесообразностью этой терапии. Исследования у взрослых пациентов с бронхиальной астмой показали, что наибольшую пользу от анти-IgE-терапии могут получить больные с низкой функцией легких ($\text{ОФВ}_1 < 60\%$), а также больные, часто нуждающиеся в экстренной медицинской помощи или получающие высокие дозы ИГКС [2]. Омализумаб снижает частоту обострений бронхиальной астмы, частоту экстренных обращений за медицинской помощью пациентов с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой, не достигающих контроля над болезнью, несмотря на лечение лучшими из имеющихся средств [3]. На основании накопленного опыта и результатов различных исследований были разработаны показания для назначения омализумаба.

Показания для лечения омализумабом больных бронхиальной астмой (рекомендации для стран Европейского Союза): омализумаб показан в качестве дополнительной терапии с целью улучшения контроля над заболеванием, пациентам 12 лет и старше с atopической бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения, имеющим:

- повышенную чувствительность к круглогодичным ингаляционным аллергенам (по данным кожных проб или исследований *in vitro*);
- сниженные показатели функции внешнего дыхания ($\text{ОФВ}_1 < 80\%$);
- частые дневные и ночные симптомы БА;
- частые обострения БА;
- получающим лечение комбинацией высоких доз ИГКС и ДДБА.

В Российской Федерации Ксолар зарегистрирован по следующему показанию: лечение персистирующей atopической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируют-

ся применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 12 лет и старше.

Назначение омализумаба следует рассматривать лишь для пациентов с убедительными данными в пользу IgE-опосредованной БА. До назначения омализумаба врач должен убедиться в том, что у пациента с уровнем IgE ниже 76 МЕ/мл радиоаллергеносорбентный тест (RAST) *in vitro* на круглогодичные аэроаллергены является строго положительным.

Какие больные хорошо отвечают на лечение омализумабом?

При адекватном отборе больных по клиническим и функциональным критериям эффективность омализумаба может различаться у разных пациентов. Для выявления критериев хорошего ответа на анти-IgE-терапию был проведен объединенный анализ 7 контролируемых клинических исследований лечения омализумабом. Исходный уровень общего IgE был единственным ориентировочным прогностическим фактором ожидаемого ответа на лечение омализумабом в ряду других переменных, используемых для оценки результатов. Значимая клиническая польза и наиболее яркий ответ на омализумаб были отмечены независимо от исходного уровня IgE, предшествующего лечению системными глюкокортикостероидами (ГКС), возраста больных, исходных параметров функции внешнего дыхания [4].

В результате был сделан вывод о том, что универсального «портрета» (клинического описания) пациента, хорошо отвечающего на лечение омализумабом, не существует (как и любым другим противоастматическим препаратом). Врач оценивает многие аспекты ответа на лечение, применяя широкий набор клинических инструментов, т.е. контроль симптомов, использование препаратов для неотложной помощи, параметры функции внешнего дыхания и т.д. Значимость каждого клинического параметра неодинакова у разных пациентов.

Формуляр ЕС по увеличению потенциальной пользы и снижению потенциальных рисков при лечении Омализумабом подразумевает следующее: **через 16 недель после начала лечения омализумабом врач проводит общую оценку эффективности лечения для принятия решения о целесообразности его продолжения.**

Решение о целесообразности продолжения лечения обосновывается достижением значительного улучшения общего контроля над болезнью.

Особенности лечения омализумабом atopической бронхиальной астмы у детей и подростков

Омализумаб в настоящее время разрешен к применению у детей с 12 лет. Проводятся исследования эффективности и безопасности данного препарата у детей более младшего возраста. Вместе с тем следует отметить, что опыт лечения омализумабом детей и подростков на сегодняшний день не столь велик, и показания к терапии анти-IgE-препаратами в детском возрасте были экстраполированы из взрослой практики. Существует мнение, что самым значимым критерием для назначения омализумаба детям может служить использование ребенком высоких доз ингаляционных или системных глюкокортикостероидов [5]. Именно этот фактор рассматривается исследователями как потенциально наиболее опасный для детей и подростков в связи с развитием большого числа побочных эффектов кортикостероидных препаратов.

По результатам опубликованного систематического обзора исследований эффективности омализумаба за весь



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

Таблица 1. Применение омализумаба у детей и подростков (Cochrane review, 2006)

Исследование	Патология	Возраст	Количество больных
Milgrom H. et al., 2001*	Бронхиальная астма	6–12 лет	225
Busse W. et al., 2001	Бронхиальная астма	12–17 лет	20
Soler M. et al., 2001	Бронхиальная астма	12–17 лет	18
Holgate S. et al., 2004	Бронхиальная астма	12–17 лет	12

Примечание:

* Пациенты с бронхиальной астмой тяжелого неконтролируемого течения — $ОФВ_1 \leq 65\%$ Д составляли 9%, т.е. 20 больных.

период его применения, препарат был назначен в общей сложности 275 детям от 6 до 18 лет, страдающим бронхиальной астмой (табл. 1) [6]. Самое большое исследование по эффективности омализумаба в педиатрической практике было проведено в 2001 г., причем возраст детей составил от 6 до 12 лет [7]. Характеристики детей, включенных в это исследование, показывают, что большинство пациентов имело умеренные симптомы атопии и бронхиальной астмы (табл. 2). Эффективность лечения омализумабом была высока, переносимость препарата удовлетворительная (табл. 3).

У детей и подростков, в сравнении со взрослыми пациентами с атопической бронхиальной астмой, имеются следующие особенности:

- часто сочетанная аллергическая патология (бронхиальная астма + аллергический ринит, поллиноз + атопический дерматит);
- часто высокий уровень IgE (> 700 МЕ/мл);
- более высокие показатели бронхиальной проходимости, чем у взрослых;
- относительно невысокая частота использования пероральных глюкокортикостероидов.

Сочетанная аллергическая патология, встречается у большинства детей. Наиболее часто это сочетание кожных и респираторных проявлений аллергии. По нашим данным, средний уровень общего IgE у подростков с бронхиальной астмой тяжелого течения составляет 280 МЕ/мл, но диапазон значений достаточно широк (рис. 1). Показатели функции легких у подростков с тяжелой бронхиальной астмой достоверно ниже, чем при более легких формах, однако снижение скоростных показателей не столь значительное, как у взрослых (рис. 2). Обратимость бронхиальной обструкции также значительно выше, чем у взрослых. Пероральные глюкокортикостероиды в нашей стране используются у детей относительно редко. Вместе с тем остается высокой частота использования парентеральных форм глюкокортикостероидов при обострении бронхиальной астмы. Эти особенности приходится учитывать при оценке показаний для лечения омализумабом.

Клинический пример. Пациент Д., 15 лет.

Диагноз: бронхиальная астма, атопическая, тяжелого персистирующего течения. Аллергический ринит (сезонный + круглогодичный). Атопический дерматит, хроническое течение.

- ♦ С первых месяцев жизни проявления атопического дерматита.
- ♦ Приступы удушья с 2 лет. Высокая частота обострений с раннего возраста.
- ♦ С 8 лет получает ИГКС в высоких дозах (ФП 500 мкг/сут).

- ♦ На этом фоне обострения осенью и в сезон цветения протекают с ДН II.
- ♦ Госпитализации ежегодные в сезон цветения.
- ♦ 1–2 курса системных кортикостероидов в год.
- ♦ Низкая переносимость физической нагрузки.
- ♦ Персистирующий аллергический ринит.
- ♦ Базисная терапия в последние годы: Серетид 250/50 мкг — 2 раза в сут; Симбикорт 160/4,5 мкг — 4 инг/сут; комбинированные препараты + монтелукаст — контроль астмы неполный.
- ♦ IgE 384 МЕ/мл. Поливалентная сенсibilизация высокой степени.

Таблица 2. Характеристика детей в исследовании Н. Milgrom et al., 2001 (334 ребенка с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения, возраст 6–12 лет)

Средние значения	Омализумаб, n = 225	Плацебо, n = 109
IgE, МЕ/мл	348 (20–1269)	323 (29–1212)
ОФВ ₁ , %	84 (49–129)	85 (43–116)
Доза бекламетазона дипропионат, мкг	284 (168–672)	267 (168–504)
Госпитализации за последний год	8%	8%
Экстренные вызовы	2,5	2,2
Потребность в бронхолитиках, ингаляция в сутки	0,31	0,43

Таблица 3. Исследование Н. Milgrom et al., 2001 (эффективность и безопасность омализумаба, длительность лечения 52 нед)

Средние значения	Омализумаб, n = 225	Плацебо, n = 109
Снижение дозы ИКС	100% больных	66,7%
Полностью отменены ИКС	55% больных	39%
Обострения БА	18,2%	38,5%
Среднее количество эпизодов БА на пациента	0,42	2,72
Госпитализации	0	5
Потребность в бронхолитиках, ингаляция в сутки	0	0,46
Крапивница + местные реакции на введение	14 + 4	2 + 0

Рис. 1. Уровень IgE у подростков ($n = 210$) с различной степенью тяжести течения бронхиальной астмы

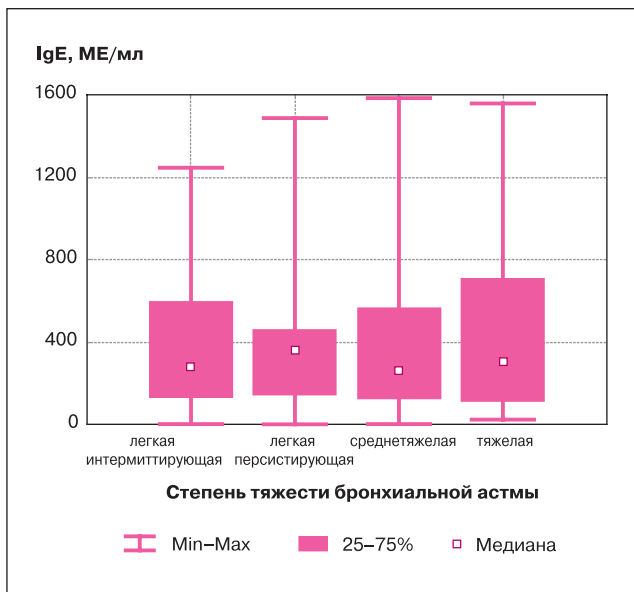
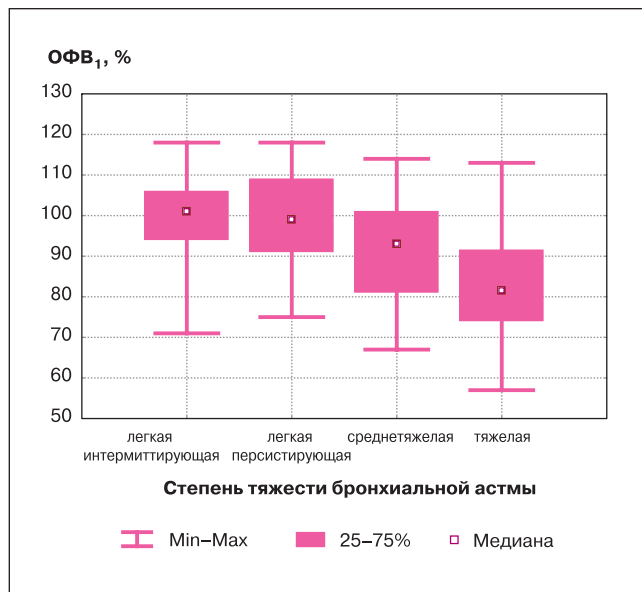


Рис. 2. Показатель ОФВ₁ у подростков с различной степенью тяжести течения бронхиальной астмы



♦ В динамике ОФВ₁ 52–104%. Обратимость обструкции — 30%.

В заключении представлены обобщенные критерии отбора наиболее нуждающихся больных для лечения омализумабом.

Идентификация наиболее нуждающихся больных тяжелой бронхиальной астмой

Больные с тяжелой персистирующей atopической бронхиальной астмой (симптомы не контролируются на фоне

лечения высокими дозами ИГКС и ДДБА), у которых наблюдается одно из следующих:

- идентифицированный высокий риск летального исхода от БА;
- ≥ 2 тяжелых обострений в год;
- ≥ 3 курсов системных ГКС в год;
- постоянные дневные или ночные симптомы БА;
- ограничения повседневной активности во избежание провокации симптомов и обострений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2004. — № 170. — P. 836–844.
2. Bousquet J., Wenzel S., Holgate S. et al. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma // *Chest.* — 2004. — № 125. — P. 1378–1386.
3. 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. — № 60. — P. 302–308.
4. Bousquet J., Rabe K., Humbert M. et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic

asthma // *Respir. Med.* — 2007. — doi:10.1016/j.rmed.2007.01.011.

5. Briars L.A., Diaz A. Omalizumab: a steroid-sparing option for improving pediatric asthma management? // *J. Pediatr. Health Care.* — 2005. — № 19. — P. 386–391.
6. Walker S., Monteil M., Phelan K., Lasserson T.J., Walters E.H., Anti-IgE for chronic asthma in adults and children (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub3.
7. Milgrom H., Berger W., Nayak A. et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) // *Pediatrics.* — 2001. — № 108. — P. 36–45.