

Т.В. Куличенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Омализумаб в лечении аллергических болезней

ОМАЛИЗУМАБ, ДЕЙСТВУЮЩЕЙ ОСНОВОЙ КОТОРОГО ЯВЛЯЮТСЯ РЕКОМБИНАНТНЫЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА К ИММУНОГЛОБУЛИНУ Е, ОТКРЫВАЕТ УНИКАЛЬНОЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ. ЭТО СРЕДСТВО ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ НЕЙТРАЛИЗУЮЩИЕ АНТИТЕЛА, СВЯЗЫВАЮЩИЕ IgE ЕЩЕ ДО ВОЗНИКНОВЕНИЯ СИМПТОМОВ АЛЛЕРГИИ. В НЕДАВНЕМ ПРОШЛОМ ОМАЛИЗУМАБ БЫЛ ОДОБРЕН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У БОЛЬНЫХ С НИЗКОЙ СТЕПЕНЬЮ КОНТРОЛЯ НАД ЕЕ ТЕЧЕНИЕМ. СЕГОДНЯ ИЗУЧАЕТСЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОМАЛИЗУМАБА В ТЕРАПИИ ЦЕЛОГО РЯДА ДРУГИХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ, ПОСКОЛЬКУ ЕГО СПОСОБНОСТЬЮ ЯВЛЯЕТСЯ ПОДАВЛЕНИЕ ЭФФЕКТОРНОЙ ФУНКЦИИ IgE. В СТАТЬЕ ОБСУЖДАЕТСЯ СОВРЕМЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИ-IgE-АНТИТЕЛ В ЛЕЧЕНИИ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ С АТОПИЕЙ.

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

Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна,
кандидат медицинских наук,
врач аллерголог-иммунолог отделения
диагностики и восстановительного лечения
Научного центра здоровья детей РАМН,
доцент кафедры аллергологии
и клинической иммунологии ФППО
педиатров ММА им. И.М. Сеченова
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-14-21
Статья поступила 24.06.2007 г.,
принята к печати 16.08.2007 г.

За время, прошедшее с открытия иммуноглобулина Е (IgE) в конце 1960-х годов, была детально изучена его роль в качестве центральной молекулы аллергических реакций немедленного типа. В основе различных клинических проявлений атопических болезней лежит освобождение воспалительных медиаторов в результате взаимодействия связанного с рецепторами тучных клеток и базофилов иммуноглобулина Е с иницилирующим аллергеном. Создание омализумаба (анти-IgE-антитела, первоначально rhuMab-E25), препарата человеческих рекомбинантных моноклональных антител против иммуноглобулина Е, потенциально определило возможность вмешательства в развитие аллергического ответа на уровне эффекторной фазы.

Предположение, что воспрепятствование взаимодействию между IgE и его рецепторами может иметь терапевтический эффект, возникло вскоре после открытия роли IgE в аллергической сенсibilизации. Одной из первых стала обсуждаться терапевтическая стратегия, заключающаяся в снижении уровня циркулирующих IgE при помощи анти-IgE-антител с последующим уменьшением числа молекул IgE на поверхности клеток. Первоначальный энтузиазм стал спадать после осознания возможности перекрестного реагирования анти-IgE-антител с IgE-рецепторами на базофилах и тучных клетках, что могло бы запускать анафилаксию. Кроме того, появились данные, что предотвратить IgE-опосредованную активацию клеток возможно лишь при существенном снижении числа специфических молекул IgE до очень низких значений (в некоторых случаях до 100–200 молекул). Учитывая тот факт, что базофил, или тучная клетка, может нести на поверхности до 400 000 молекул IgE, добиться необходимого снижения экспрессии последнего очень трудно. Идентификация участков связывания молекул IgE с их высоко- и низкоаффинными рецепторами FcεRI и FcεRII привела к созданию моноклональных антител,

63

T.V. Kulichenko

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

Omalizumab in treatment for allergies

OMALIZUMAB, WHOSE ACTIVE BASIS IS RECOMBINANT, HUMAN, MONOCLONAL ANTIBODIES TO IGE, GIVES A UNIQUE THERAPEUTIC FIELD IN TREATMENT FOR ALLERGIES. THE PRESENT MEDICATION CONSTITUTES NEUTRALIZING ANTIBODIES, CONNECTING IGE EVEN BEFORE ANY APPEARANCE OF ALLERGIC SYMPTOMS. A FEW YEARS AGO, OMALIZUMAB HAS BEEN APPROVED IN TREATMENT FOR SEVERE, PERSISTENT, ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA AMONG PATIENTS WITH POOR CONTROL OVER ITS RUN. TODAY, OMALIZUMAB EFFICACY IS STUDIED IN THERAPY FOR A NUMBER OF OTHER ALLERGIES THANKS TO ITS ABILITY TO SUPPRESS THE IGE EFFECTOR FUNCTION. THE ARTICLE HIGHLIGHTS THE MODERN EXPERIENCE OF ANTI-IgE-ANTIBODIES APPLICATION IN TREATMENT OF ADULTS AND CHILDREN, SUFFERING FROM ATOPY.

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

специфично взаимодействующих с определенными доменами IgE без повышения риска развития анафилаксии. В настоящее время исследуется возможность применения у человека двух типов моноклональных антител к IgE. Наиболее изученный из них — Омализумаб (Ксолар, Novartis Pharma AG, Швейцария) — получил одобрение для использования в различных странах мира, в том числе в США и Европейском Союзе. В России омализумаб зарегистрирован в мае 2007 г.

Омализумаб представляет собой человеческие IgG₁-антитела, связывающиеся с Cε3-доменом IgE человека, который находится в непосредственной близости с зоной связывания высокоаффинных рецепторов FcεRI [1]. В связи с этим свойством омализумаб может связывать свободный IgE в сыворотке или интерстициальном пространстве, но не может взаимодействовать с молекулами IgE, которые связаны с клетками, поскольку в этом случае зона связывания с омализумабом занята рецептором IgE. По этой же причине омализумаб не может участвовать в перекрестной активации FcεRI тучных клеток и базофилов.

Механизм действия анти-IgE-антител

Концентрация свободного IgE в сыворотке существенно снижается после первого подкожного введения омализумаба. Этот уровень длительное время остается неизменным. При рекомендуемой дозе 0,016 мг/кг на МЕ/мл исходного уровня IgE уровень сывороточного IgE снижается на 95% [2]. При присоединении омализумаба к IgE образуются иммунные комплексы, состоящие обычно из тримеров и гексамеров с молекулярной массой, не превышающей 10⁶ Дальтон. Эти комплексы не активируют комплемент и удаляются из циркуляторного русла печеночной ретикулоэндотелиальной системой. Поскольку иммунные комплексы содержат и IgE, и IgG, то их клиренс ниже, чем у свободного IgE, поскольку IgG выводится значительно медленнее. Кроме того, появление комплексов IgE-омализумаб может значительно повышать уровень общего IgE в крови при измерении его общепринятым способом. Снижение уровня свободного IgE в сыворотке само по себе не оказывает терапевтического эффекта. При уменьшении свободного IgE снижается количество связанных с тучными клетками и базофилами молекул IgE, и именно это обуславливает клиническую эффективность анти-IgE-терапии. Возможно, определенную роль играет и уменьшение IgE на поверхности ряда других клеток, в том числе дендритных, но эта концепция остается пока не подтвержденной [3]. Омализумаб обладает высокой аффинностью к IgE, но она не выше, чем сродство FcεRI к IgE. Таким образом, вряд ли стоит ожидать, что омализумаб будет усиливать диссоциацию IgE с его высокоаффинными рецепторами. Снижение количества молекул IgE на поверхности эффекторных клеток происходит вследствие спонтанной диссоциации IgE и рецепторов FcεRI. Как только молекула IgE отделяется от своего рецептора, она связывается с омализумабом, который в постоянной концентрации присутствует в сыворотке.

Однако скорость диссоциации IgE и FcεRI очень невелика и составляет в среднем 2–3 нед. Быстрее происходит удаление молекул IgE с поверхности базофилов — их продолжительность жизни составляет менее недели. Базофилы-носители IgE в начале лечения омализумабом, таким образом, элиминируются в течение нескольких дней. Новые базофилы, выходящие из костного мозга, контактируют с очень незначительным количеством IgE, что приводит к снижению экспрессии рецепторов FcεRI. Следствием этого является низкая способность молодых клеток

к связыванию IgE. Такая «дефункционализация» базофилов на фоне лечения омализумабом происходит относительно рано, в течение нескольких недель от начала терапии [4]. Можно предположить, что этот факт имеет перспективы по использованию омализумаба для предотвращения анафилактических реакций, например, инсектной аллергии. Однако кинетика дефункционализации базофилов под действием омализумаба не изучена детально, и омализумаб пока не применялся при анафилаксии.

Иммуногистологические исследования показали, что количество IgE⁺-базофилов через 16 нед лечения омализумабом снижается на 90% [5]. После 3-месячного лечения количество молекул IgE на поверхности базофилов в периферической крови уменьшается на 99%, а выброс гистамина эффекторными клетками при взаимодействии с экстрактом *Dermatophagoides farinae* снижается на 90% [6].

В отличие от базофилов, тучные клетки живут в тканях несколько месяцев. Удаление IgE с их поверхности зависит от скорости диссоциации с высокоаффинными рецепторами, полупериод диссоциации FcεRI — IgE на тучных клетках составляет 2–3 нед. Таким образом, эффект анти-IgE-антител в лечении заболеваний, где ключевую роль играют тучные клетки (т.е. астма, аллергический ринит), развивается в течение более длительного времени.

Строгое соответствие общего сывороточного IgE количеству FcεRI на поверхности эффекторных клеток было описано еще 25 лет назад [7]. Клинический эффект анти-IgE-антител обусловлен снижением количества экспрессированных FcεRI на базофилах и тучных клетках (рис. 1). Если бы снижалось лишь количество молекул IgE, а число рецепторов оставалось прежним, они связывались бы с вновь продуцируемым IgE, поскольку аффинность FcεRI к IgE несколько выше, чем у омализумаба.

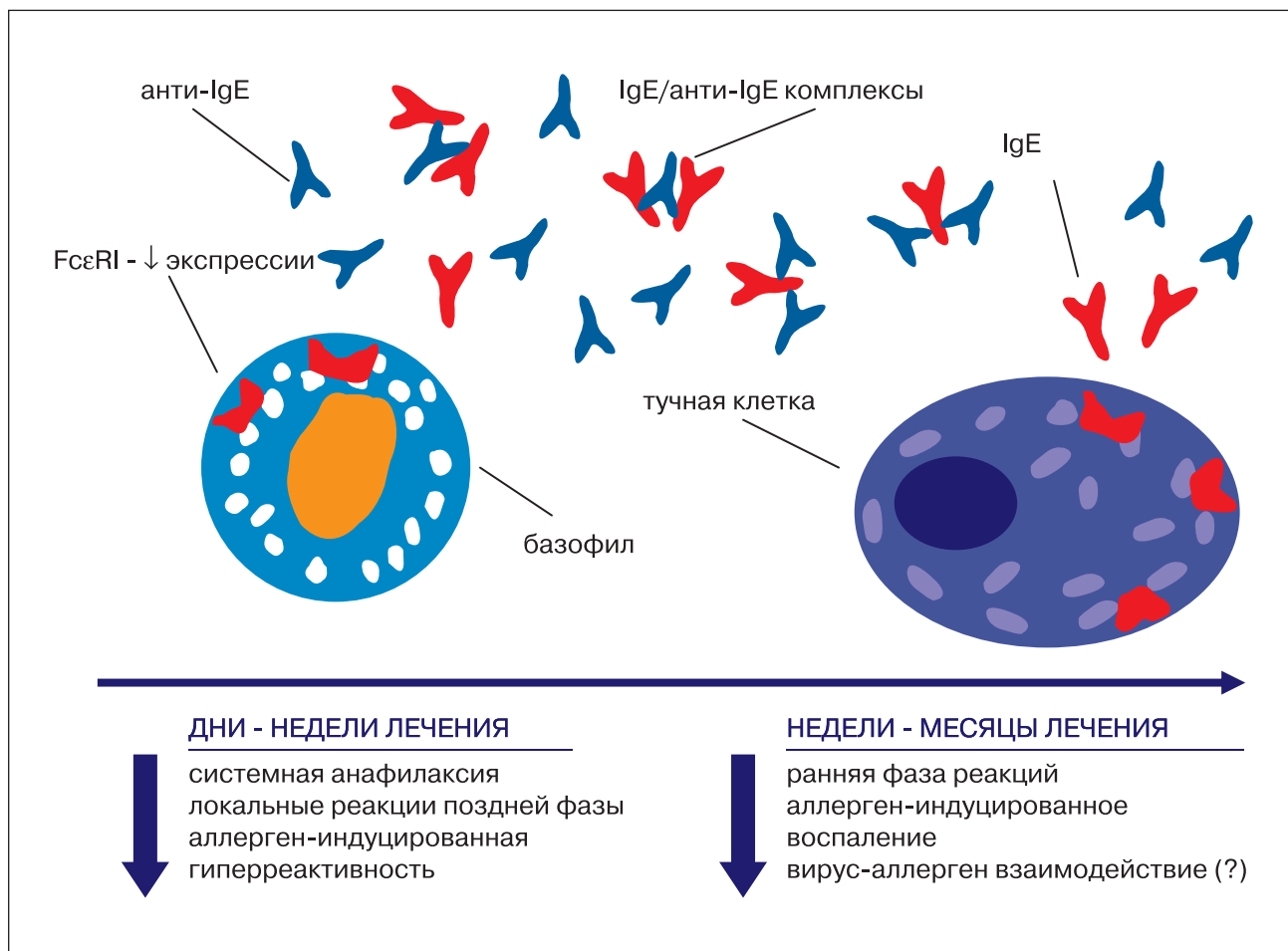
Элиминация IgE с поверхности тучных клеток и базофилов снижает выраженность острых аллергических реакций, уменьшает аллерген-индуцированную позднюю фазу иммунного ответа и инфильтрацию воспалительными клетками. Эти эффекты анти-IgE-антител были показаны в различных исследованиях [4]. Экспериментально доказано уменьшение выраженности как ранней, так и поздней фазы аллергического ответа на антигенное воздействие в бронхах, на слизистой носа и конъюнктиве глаза, на коже. При лечении омализумабом уменьшается эозинофилия тканей, однако подавляется ли лимфоцитарная инфильтрация — пока достоверно не известно.

В настоящее время изучаются эффекты взаимодействия анти-IgE-антител с В лимфоцитами. Остается открытым вопрос влияния анти-IgE на продукцию иммуноглобулинов класса Е лимфоцитами. Экспериментальных доказательств подавления синтеза IgE в процессе лечения на сегодняшний день не получено, однако клинический опыт применения омализумаба располагает весьма интригующими фактами. Описано, например, снижение сывороточного уровня IgE на 50–80% исходного уровня спустя год после окончания лечения омализумабом, когда концентрация препарата в крови была уже ниже определяемого уровня [8].

Режим дозирования и фармакокинетика омализумаба

Омализумаб выпускается в виде стерильного водорастворимого порошка по 150 мг во флаконе. В качестве растворителя используется только вода для инъекций. Рекомендуемая стартовая доза для подкожного введения составляет 75–375 мг каждые 2 или 4 нед. Если доза превышает 150 мг, то следует делать более одной инъекции препарата, вводя препарат в различные места (область дельтовидной мышцы и передняя поверхность бедра).

Рис. Эффект «дефункционализации» базофилов и тучных клеток при лечении омализумабом



Доза для разового введения определяется в зависимости от исходного уровня IgE в сыворотке и массы тела больного. Пациенты с уровнем сывороточного IgE менее 30 и более 700 МЕ/мл, а также с массой тела более 150 кг в исследованиях эффективности и безопасности омализумаба до настоящего времени не включались, поэтому препарат пока не рекомендован к использованию у таких больных [9]. Эффективность и безопасность препарата пока недостаточно изучены у детей младше 12 лет.

Во время лечения уровень общего IgE повышен и остается высоким в течение года после прекращения лечения, следовательно, уровень IgE не может определять изменение дозы омализумаба. Решение о дозе препарата должно основываться на уровне IgE до начала лечения даже в том случае, если лечение было прервано менее, чем на один год. Если перерыв в лечении составил один год и более, то следует снова протестировать уровень общего IgE и пересмотреть дозу омализумаба для продолжения лечения. Дозу препарата необходимо корректировать и при значительных изменениях веса больного [10].

Биодоступность омализумаба составляет 62%. Он медленно абсорбируется из места инъекции, пиковая концентрация в крови достигается к 7–8 дню после введения. Омализумаб не проникает в органы и ткани. Иммуные комплексы омализумаба с IgE выводятся из организма ретикулоэндотелиальной системой печени. Период полувыведения омализумаба составляет 26 дней, клиренс $2,4 \pm 1,1$ мл/кг/день. С увеличением массы тела увеличивается клиренс омализумаба [11].

Побочные эффекты и лекарственные взаимодействия препаратов анти-IgE

Частота общих побочных эффектов, таких как вирусные инфекции, синуситы, головная боль, фарингит, постинъекционные реакции, при лечении омализумабом и у получавших плацебо не различалась [12–14]. Местные побочные реакции на препарат, по данным исследований, проявлялись покраснением, жжением, зудом, болью, инфильтрацией, появлением волдыря. Большинство местных реакций в области инъекции возникали в течение часа после введения препарата, сохранялись менее недели, и их выраженность уменьшалась при последующих введениях. У небольшого количества пациентов было отмечено появление антител к омализумабу [11]. Низкий титр антител к омализумабу был выявлен у 1 из 1723 (< 0,1%) больных, получавших омализумаб.

Наиболее серьезными нежелательными эффектами, отмеченными на фоне лечения анти-IgE-препаратами, являлись анафилаксия и развитие злокачественных опухолей [11]. Анафилактические реакции развились у 3-х больных (< 0,1%), получавших омализумаб. Системные реакции возникали в большинстве случаев в течение первых 2-х часов после инъекции препарата, проявлялись ринитом, крапивницей или отеком Квинке, были быстро купированы введением адреналина, кортикостероидов и антигистаминных средств. Таким образом, после введения омализумаба пациенты должны некоторое время находиться под наблюдением врача; в случае развития гиперчувствительности лечение следует прекратить. При этом следует учитывать возможность развития отсроченных симпто-

мов анафилаксии у больных, иногда латентный период может составлять до суток и даже больше.

В проводившихся клинических испытаниях у больных астмой и аллергическим ринитом возникновение злокачественных опухолей было отмечено у 20 (0,5%) из 4 127 пациентов, получавших омализумаб, и у 5 (0,2%) из 2 236 участников контрольной группы [11]. В структуре онкологических заболеваний были различные опухоли. У 90% больных, получавших омализумаб, опухоль была выявлена в течение первого года лечения, у 60% — в течение первых 6 мес лечения. Многие из них имели в анамнезе онкологические заболевания и диагностированные предраковые состояния либо относились к группе высокого риска (курение, прием эстрогеновых препаратов). Проводятся дальнейшие исследования для оценки риска развития злокачественных опухолей при лечении омализумабом. Однако следует подчеркнуть, что в настоящее время не установлено причинной связи применения омализумаба и развития опухолей.

Эффективность и безопасность омализумаба у пациентов младше 12 лет пока не установлена.

Не выявлено никаких лекарственных взаимодействий омализумаба. В различных клинических исследованиях пациенты наряду с омализумабом принимали стандартные противоастматические и противоаллергические препараты, в том числе системные и ингаляционные кортикостероиды, β -агонисты короткого и пролонгированного действия, ксантины, антилейкотриеновые препараты и оральные антигистаминные препараты, а также специфическую иммунотерапию. Омализумаб в целом хорошо переносяли и взрослые пациенты, и подростки, страдающие аллергической астмой или аллергическим ринитом [15–17].

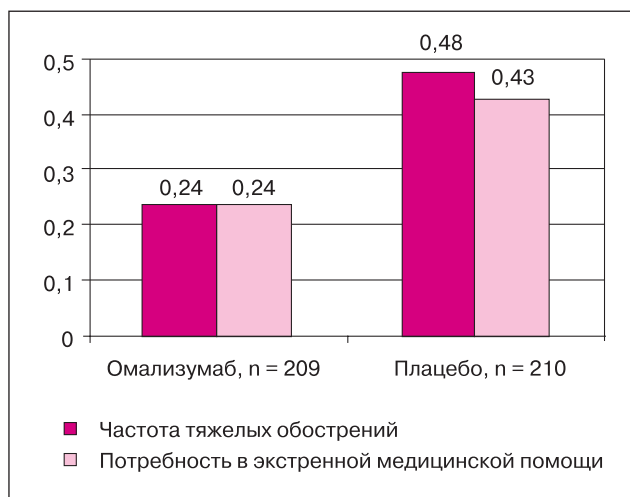
Омализумаб в лечении бронхиальной астмы

Несмотря на значительный прогресс в современной фармакотерапии бронхиальной астмы, исследования показывают, что контроль над течением болезни удается достичь далеко не всегда. Согласно опубликованным недавно результатам исследования INSPIRE, только у 28% из более чем 3 000 больных бронхиальная астма хорошо контролировалась. У 72% пациентов заболевание имело неконтролируемое течение, несмотря на прием ингаляционных кортикостероидов (ИКС) или ИКС + бета-агонистов длительного действия [18]. Сегодня очевидна необходимость новых терапевтических подходов к лечению тяжелой, плохо контролируемой бронхиальной астмы.

В настоящее время проанализирован опыт по применению омализумаба при атопической бронхиальной астме, полученный на основании рандомизированных контролируемых исследований, включавших более 3,5 тысяч больных бронхиальной астмой различной степени тяжести [19]. В большинстве своем омализумаб получали пациенты, у которых течение болезни расценивалось как тяжелое и среднетяжелое. Критериями эффективности омализумаба в различных исследованиях являлись частота обострений астмы, снижение потребности в системных и ингаляционных кортикостероидах, изменения качества жизни. Омализумаб использовался как дополнительный препарат к базисной противоастматической терапии.

По данным всех исследований, омализумаб уменьшает частоту и тяжесть обострений бронхиальной астмы (рис. 2). В отличие от плацебо, омализумаб позволяет также существенно снизить дозу ингаляционных стероидов у больных с различной тяжестью течения астмы. Доказано его отчетливое положительное влияние на качество жизни больных, по сравнению с плацебо. Омализумаб не ока-

Рис. 2. Клиническая эффективность у пациентов с хорошим ответом на лечение омализумабом: результаты исследования INNOVATE



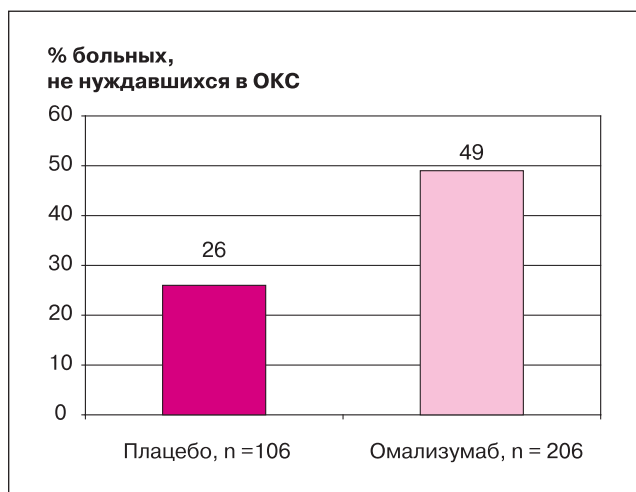
зывает значимого эффекта на показатели функции легких. Побочные эффекты при лечении омализумабом были умеренными или легкими и не отличались от плацебо, за исключением выраженности местных реакции при подкожном введении.

На фоне лечения омализумабом отмечается существенное снижение ежедневной дозы ингаляционных кортикостероидов, по результатам различных исследований [16, 19, 20]. Особый интерес в этой связи представляет использование омализумаба в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой, получающих высокие дозы ингаляционных кортикостероидов. У этих пациентов такая комбинированная терапия с включением анти-IgE-препарата способствует значительному уменьшению симптомов болезни, снижению потребности в бронхолитиках. Так, по данным одного из исследований, у 60% больных дозу флутиказона, изначально превышавшую 1 000 мкг в день, удалось снизить более чем в 2 раза [21].

Мета-анализ данных контролируемых клинических исследований эффективности омализумаба в лечении больных с тяжелой персистирующей астмой показывает, что препарат значительно улучшает контроль над болезнью [22, 23]. При подключении анти-IgE-препарата к стандартной противоастматической терапии частота обострений астмы снижается на 38,3% ($p < 0,0001$). В результате значительно — на 47% ($p < 0,0001$) — снижается и частота обращения за экстренной медицинской помощью по поводу обострения астмы при лечении омализумабом. Потребность в госпитализации таких больных снижается на 52% ($p = 0,041$), а потребность во внеплановых посещениях врача уменьшается на 47% ($p = 0,0003$).

Омализумаб существенно влияет на дозу принимаемых системных кортикостероидов у больных с тяжелой бронхиальной астмой (рис. 3) [22]. Вместе с тем необходимо признать, что различные пациенты отвечают на анти-IgE-терапию по-разному. В связи с этим у части больных, длительно и регулярно использующих пероральные кортикостероиды, омализумаб может умеренно влиять на снижение потребности в системных кортикостероидах [21]. По другим данным, на фоне лечения омализумабом удалось снизить необходимость приема переральных стероидов у 33% больных, а у 15% вообще удалось избежать их назначения. Для уточнения возможностей применения анти-IgE-препаратов в наиболее тяжелой стероидозависимой популяции больных бронхиальной астмой необходимы дальнейшие исследования.

Рис. 3. Снижение потребности в оральных кортикостероидах на фоне лечения омализумабом больных с тяжелой бронхиальной астмой (Ayres J.G., et al., 2004)



В целом омализумаб способствует уменьшению частоты обострений астмы вне зависимости от тяжести ее течения, исходных показателей функции легких, длительности заболевания, возраста и пола больного.

Для определения места анти-IgE-терапии при бронхиальной астме нельзя не упомянуть еще об одном интересном факте. Наибольшее снижение частоты обострений астмы на фоне лечения омализумабом было зарегистрировано у больных с исходно низкими показателями проходимости дыхательных путей: при $ОФВ_1 < 60\%$ должных показателей обострения развивались на 49% реже. Относительно меньше, но статистически значимый, эффект наблюдался у пациентов с исходным значением $ОФВ_1$ в пределах 60–80% или более 80% должного, у них частота обострений астмы снижалась всего на одну треть [24].

Итак, исследования показывают, что не все больные одинаково хорошо отвечают на лечение омализумабом. В настоящее время остается актуальным вопрос выбора популяции больных, для которых включение омализумаба в терапевтический план может оказаться наиболее полезным и оправданным. В 2007 г. опубликованы результаты обобщающего анализа данных, полученных на основе многоцентрового рандомизованного контролируемого исследования INNOVATE [25]. Целью этого анализа явился поиск прогностических критериев эффективности анти-IgE-терапии у больных с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего течения. Значимым объективным фактором для предсказания хорошего ответа на анти-IgE-лечение является только исходно высокий уровень общего IgE, хотя и некоторые больные с умеренным повышением IgE показывают существенное уменьшение симптомов

астмы на фоне омализумаба. Ведущими критериями выбора больных остаются клинические характеристики тяжести течения болезни. Наибольший успех достигается у пациентов с исходно низким контролем над болезнью на фоне базисной терапии ингаляционными кортикостероидами в комбинации с бета-агонистами длительного действия. Именно у этих больных сегодня омализумаб рекомендован к применению как V ступень терапии БА (табл.).

Применение омализумаба у детей с бронхиальной астмой

Эффективность и безопасность омализумаба у детей с астмией в настоящее время изучается. Первое рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование омализумаба в педиатрии было проведено в 2001 г. [26]. В него были включены 334 ребенка в возрасте от 6 до 12 лет со среднетяжелой и тяжелой atopической бронхиальной астмой. Курс лечения составил 28 нед. Все дети получали базисную терапию бекламетазоном и эпизодически использовали бронходилататоры. Каждые две недели доза ингаляционных кортикостероидов снижалась на 25%, осуществлялся подбор минимальной эффективной дозы бекламетазона. У детей, получавших омализумаб, удалось значительно снизить дозу ингаляционных кортикостероидов по сравнению с группой плацебо ($p = 0,0001$). 55% детей на фоне омализумаба смогли вообще отказаться от бекламетазона (в группе плацебо — 39%). Различий в частоте обострения астмы в двух группах не было выявлено, однако степень тяжести обострений у детей, лечившихся омализумабом, была значительно меньше. У этих больных по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, также достоверно снижалась потребность в бронхолитиках и обращениях за медицинской помощью. Улучшение качества жизни отмечено у 71% больных на фоне лечения омализумабом.

На основании опыта лечения омализумабом детей с бронхиальной астмой в течение 1 года были сделаны первые заключения о безопасности его использования в детском возрасте. Большинство нежелательных эффектов, возникших в период лечения омализумабом, характеризовались как легкие или среднетяжелые и не были непосредственно связаны с введением препарата. Побочные эффекты омализумаба были отмечены менее чем у 7% детей, в том числе у одного ребенка побочный эффект был квалифицирован как серьезный (крапивница). Наиболее часто среди нежелательных эффектов упоминались ОРВИ (47,1%), головные боли (42,7%), фарингит (34,7%). Крапивница после введения препарата развилась у 4,9% детей, но только одному больному для ее лечения потребовались системные кортикостероиды [27]. Ни у кого из пациентов не было отмечено образования антител к омализумабу.

Таблица. 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 БА среднетяжелого и тяжелого течения, имеющим:
 - повышенную чувствительность к круглогодичным ингаляционным аллергенам (по данным кожных проб или исследований *in vitro*);
 - сниженные показатели функции внешнего дыхания ($ОФВ_1 < 80\%$);
 - частые дневные и ночные симптомы БА;
 - частые обострения БА;
 - получающим лечение комбинацией высоких доз ИКС и пролонгированных бета-агонистов.
- Назначение Ксолара следует рассматривать лишь для пациентов с убедительными данными в пользу IgE-опосредованной БА.
- До назначения Ксолара врач должен убедиться в том, что у пациента с уровнем IgE ниже 76 МЕ/мл радиоаллергосорбентный тест (RAST) *in vitro* на круглогодичные аэроаллергены является строго положительным.

Омализумаб в лечении аллергического ринита

В лечении аллергического ринита сегодня используются интраназальные кортикостероиды, антигистаминные средства, деконгестанты, препараты кромогликата натрия и аллергенспецифическая иммунотерапия. Однако у некоторой части больных эти симптомы сохраняются, несмотря на адекватную фармакотерапию. Этим больным может быть показан омализумаб. Эффективность омализумаба у больных с аллергическим ринитом изучалась во многих рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях.

Первое крупное многоцентровое исследование терапевтических возможностей омализумаба при сезонном аллергическом рините было проведено еще в 1994 г. в США [28]. Основными целями его были оценить безопасность препарата, а также проанализировать фармакодинамическую взаимосвязь между омализумабом и общим сывороточным IgE. Эффективность омализумаба в этом исследовании оценивалась на основании изменений в клинической картине болезни при введении препарата перед сезоном цветения. Доза препарата рассчитывалась на основании массы тела больного, препарат вводился каждые две недели. По результатам исследования, переносимость препарата была оценена как хорошая, отмеченные побочные эффекты носили незначительный характер и не различались по частоте в группах омализумаба и плацебо. Ни у кого из 180 больных, получавших анти-IgE, не было зарегистрировано антител класса IgG к омализумабу. Наблюдалось дозозависимое снижение уровня общего IgE у пациентов, но только у 11 больных, получавших самые высокие дозы омализумаба, отмечено снижение уровня IgE ниже порогового. В результате был сделан вывод о необходимости коррекции дозы анти-IgE в зависимости не только от массы тела больного, но и исходного уровня общего IgE в крови.

Эффект омализумаба в дозе 300 мг был подтвержден в Скандинавском исследовании у больных с сезонной аллергией к пыльце березы [29]. В связи с более ранним началом периода цветения в год проведения исследования более 50% больных получили первую дозу препарата менее чем за неделю до начала сезона цветения. Несмотря на это, пациенты, получавшие омализумаб, практически не среагировали на сезонное цветение риноконъюнктивальными симптомами, в отличие от группы плацебо. В процессе лечения у 69% больных уровень IgE снижался до уровня менее 25 нг/мл, что соответствовало также уменьшению клинических проявлений поллиноза.

Омализумаб оказался также эффективен и при круглогодичном аллергическом рините [30]. Особенностью этого исследования было включение небольшой группы больных, у которых предшествовавшая специфическая иммунотерапия или лечение интраназальными кортикостероидами оказались неэффективными. Омализумаб достоверно влиял на снижение клинических проявлений ринита у всех групп больных, в том числе с резистентностью к предшествовавшей терапии.

В 2004 г. впервые появились публикации об эффекте омализумаба при сочетанных проявлениях астмы и аллергического ринита [31]. При лечении анти-IgE-антителами достоверно уменьшались симптомы обоих аллергических заболеваний.

Омализумаб и специфическая иммунотерапия

Эффект специфической иммунотерапии (СИТ) связывается с модуляцией иммунного ответа на аллерген. Вместе с тем существуют серьезные ограничения в ее проведении. Лечение является аллергенспецифическим, а снижение

чувствительности в процессе терапии связано лишь с единичными аллергенами. У большинства больных имеет место поливалентная сенсibilизация, причем симптомы нередко развиваются под действием неизвестных аллергенов. Кроме того, аллергенспецифическая иммунотерапия имеет потенциальный риск развития анафилактических реакций, особенно у больных с бронхиальной астмой. По мере накопления опыта и расширения показаний для применения омализумаба возникло предположение, что анти-IgE в сочетании со специфической иммунотерапией может оказаться значительно эффективней, чем только одна СИТ. Основой для такого предположения может являться снижение уровня IgE в крови, не являющееся аллергенспецифическим.

Многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование было проведено в Германии. В исследование были включены дети 6–17 лет с поллинозом. Часть детей получала только СИТ, другая часть — СИТ и омализумаб, который вводился в терапию после 12 нед вводного периода СИТ [32]. Комбинированное лечение показало большую эффективность, вне зависимости от спектра сенсibilизации детей. Кроме того, подобная комбинация существенно улучшала профиль безопасности СИТ. Аналогичные результаты показали и другие исследования по одновременному применению СИТ и омализумаба. Комбинированное лечение более эффективно, чем монотерапия омализумабом, чем одна аллергенспецифическая иммунотерапия, а также чем плацебо. Кроме того, при такой комбинированной терапии возможно увеличивать количество вводимых аллергенов при проведении СИТ в связи со снижением ее потенциальной опасности на фоне омализумаба [33].

Другие потенциальные возможности применения анти-IgE

Потенциально омализумаб может быть использован в лечении и других причин гиперчувствительности немедленного типа, где патогенетическую роль играет IgE. Например, установлена эффективность анти-IgE-терапии при аллергии к латексу. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было проведено в группе из 18 медицинских работников с профессиональной аллергией к латексу. Критериями включения в исследование были положительный кожный прик-тест к двум различным экстрактам аллергенов, наличие специфических IgE $\geq$ класса 2, уровень общего IgE составил от 30 до 700 МЕ/мл. Пациенты получали омализумаб или плацебо каждые 2–4 нед в течение 16 нед. В качестве критериев эффективности использованы конъюнктивальная провокация, кожный прик-тест с латексом и латексная провокация. Омализумаб достоверно снижал чувствительность к латексу в провокационных пробах [34]. IgE-опосредованная пищевая аллергия встречается у 6% детей и у 3% взрослых. Пищевая аллергия является ведущей причиной анафилаксии. Лечение ограничивается элиминационной диетой и неотложными мероприятиями при развитии острой аллергической реакции при контакте с пищевым аллергеном. Можно предполагать, что анти-IgE-антитела также могут быть в дальнейшем использованы в лечении тяжелой пищевой аллергии.

Роль чувствительности немедленного типа у больных атопическим дерматитом хорошо известна. У многих больных при этом заболевании имеет место значительное повышение уровня IgE. Пациенты при этом нередко страдают поливалентной сенсibilизацией к аэроаллергенам и пищевым аллергенам. Атопический дерматит принято считать самой ранней манифестацией «атопического марша»



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

у детей, он предшествует развитию бронхиальной астмы у 50% и аллергического ринита у 75% больных [35]. Предполагаемым механизмом, поддерживающим это прогрессирование болезни, является ранняя кожная сенсibilизация к аллергенам при участии локальной популяции Т-хелперов и Th 2-цитокинового каскада с последующей «системной сенсibilизацией» с вовлечением дыхательных путей [36]. Подтверждение, что кожная сенсibilизация при повреждении кожного барьера индуцирует локальный Th 2 ответ, получено в исследованиях на мышах. Развитие системного аллергического ответа вследствие кожной сенсibilизации также было доказано при использовании моделей животных. В этих исследованиях, в частности, было показано, что кожная сенсibilизация белком куриного яйца приводит к возрастанию бронхиальной гиперреактивности у мышей, а также к нарастанию эозинофилии в бронхоальвеолярной лаважной жидкости после провокации белком куриного яйца. В прогрессировании кожной сенсibilизации в системную ключевую роль предположительно играет повышение Th 2 ответа при посредничестве антиген-презентирующих клеток Лангерганса и воспалительных эпидермальных дендритных клеток, несущих высокоаффинные рецепторы для IgE (FcεRI) [37]. Эпидермис больных atopическим дерматитом содержит повышенное количество клеток, обладающих такими рецепторами, и этот показатель значимо коррелирует со степенью тяжести болезни [38, 39]. Недавние исследования показали уменьшение экспрессии поверхностных FcεRI на циркулирующих популяциях дендритных клеток в периферической крови после лечения омализумабом [40]. Если этот эффект распространяется и на клетки Лангерганса (популяция дендритных клеток в коже), это может потенциально уменьшить презентацию антигенов и дальнейшую сенсibilизацию и прогрессирование «атопического марша». Кроме того, подавление эффекторной функции IgE при лечении омализумабом может уменьшать острые воспалительные изменения в коже по-

сле контакта с аллергеном у больных с поливалентной сенсibilизацией.

Снижение экспрессии поверхностных FcεRI на тучных клетках кожи недавно было установлено *in vivo* у взрослых пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом [41]. Были исследованы кожные биоптаты, взятые в зоне инъекции аллергена до лечения и на фоне длительного лечения омализумабом. Экспрессия FcεRI на тучных клетках в процессе терапии снижалась на 90%, тогда как общее количество тучных клеток не изменялось. Этот эффект сопровождался также снижением чувствительности при кожной провокации аллергеном.

Манифестация симптомов у пациентов с хронической крапивницей также частично опосредована тучными клетками. Антигистаминные препараты при этом обычно весьма эффективны, однако в ряде случаев требуется введение кортикостероидов. У 40–50% больных с так называемой идиопатической крапивницей выявляются IgG-антитела к α-субъединице FcεRI тучных клеток, а еще у 5–10% больных имеются IgG-антитела к IgE [42]. Вызываемое омализумабом снижение экспрессии поверхностных FcεRI на тучных клетках может способствовать уменьшению выброса медиаторов и регрессу симптомов крапивницы.

Заключение

Новый препарат омализумаб, действующей основой которого являются рекомбинантные человеческие моноклональные антитела к иммуноглобулину E, открывает уникальное терапевтическое направление в лечении аллергических болезней. Сегодня остается немало вопросов об использовании его в широкой клинической практике, в том числе связанных и с высокой стоимостью препарата. Однако его эффективность и открывающиеся в связи с этим возможности лечения наиболее тяжелых форм atopических заболеваний обосновывают целесообразность его дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wright J., Lim C. Predictor of an anti-IgE binding site on IgE // *Protein Eng.* — 1998. — № 11. — P. 421–427.
2. Lin H., Boesel K., Griffith D. et al. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI of basophils // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — № 113. — P. 297–302.
3. Prussin C., Griffith D., Boesel K. et al. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεRI expression // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — № 112. — P. 1147–1154.
4. Soresi S., Togias A. Mechanisms of action of anti-immunoglobulin E therapy // *Allergy Asthma Proc.* — 2006. — № 27. — P. 15–23.
5. Djukanovic R., Wilson S., Kraft M. et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — № 170. — P. 583–593.
6. MacGlashan D., Bochner B., Adelman D. et al. Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during *in vivo* treatment of atopical patients with anti-IgE antibody therapy // *J. Immunol.* — 1997. — № 158. — P. 1438–1445.
7. Malveaux F., Conroy M., Adkinson N., Lichtenstein L. IgE receptor on human basophils: relationship to serum IgE concentration // *J. Clin. Invest.* — 1978. — № 62. — P. 176–181.
8. Saini S., MacGlashan D., Sterbinsky S. et al. Down-regulation of human basophil IgE and FcεRI surface densities and mediator release by anti-IgE-infusions is reversible *in vitro* and *in vivo* // *J. Immunol.* — 1999. — № 162. — P. 5624–5630.
9. Ruffin C.G., Busch B.E. Omalizumab: A Recombinant Humanized Anti-IgE Antibody for Allergic Asthma // *Am J. Health-Syst. Pharm.* — 2004. — V. 61, № 14. — P. 1449–1459.
10. Clinical Pharmacology. Omalizumab monograph. www.cp.gsm.com (accessed 2003 Aug 21).
11. Xolair (omalizumab) package insert. South San Francisco, CA: Genentech, Inc.; East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp. — P. 2003 Jun.
12. Buhl R. Omalizumab improves quality of life in adult patients with allergic asthma: a review // *Respir. Med.* — 2003. — № 97. — P. 123–129.
13. Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — № 108. — P. 184–190.
14. Milgrom H., Berger W., Nayak A. et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) // *Pediatrics.* — 2001. — № 108. — P. 36–45.
15. Boulet L., Chapman K.R., Cote J. et al. Inhibitory effects of anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* — 1997. — № 155. — P. 1835–1840.
16. Soler M., Matz J., Townley R. et al. The anti-IgE omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics // *Eur. Respir. J.* — 2001. — № 18. — P. 254–261.
17. Casale T.B., Condemi J., LaForce C. et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis. — *JAMA*, 2001. — № 286. — P. 2956–2967.
18. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. // *Pulm. Med.* — 2006. — № 6. — 13 p.
19. 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.

20. Busse W., Corren J., Lanier BQ, McAlary M., Fowler-Taylor A., Della Cioppa G. et al. Anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma // J. of Allergy and Clin. Immunol. — 2001. — V. 108, № 2. — P. 184–190.
21. Holgate S., Chuchalin A., Hebert J. et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma // Clin. Exp. Allergy. — 2004. — № 34. — P. 632–638.
22. Ayres J.G., Higgins B., Chilvers E.R., Ayre G., Blogg M., Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma // Allergy. — 2004. — V. 59, № 7. — P. 701–708.
23. 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.
24. Holgate S., Bousquet J., Wenzel S., Fox H., Liu J., Castellsague J. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality // Curr. Med. Res. Opin. — 2001. — № 17. — P. 233–240.
25. 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.
26. Milgrom H., Berger W., Nayak A. et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) // Pediatrics. — 2001. — № 108. — 36 p.
27. Berger et al. 2003. Berger W., Gupta N., McAlary M., Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma // Annals of Allergy Asthma and Immunology. — 2003. — № 91. — P. 182–188.
28. Casale, T.B., Bernstein, I.L., Busse, W.W., et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1997. — № 100. — P. 110–121.
29. Adelroth E., Rak S., Haahtela T. et al. J. Allergy Clin. Immunol. — 2000. — V. 106. — P. 253–259.
30. Chervinsky P., Casale T., Townley R. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 2003. — № 91. — P. 160–167.
31. Vignola A.M., Humbert M., Bousquet J. et al. // Allergy. — 2004. — № 59. — P. 709–717.
32. Kuehr J., Brauburger J., Zielen S. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2002. — № 109. — P. 274–280.
33. Mankad V.S., Burks A.W. Omalizumab: Other indications and unanswered questions // Clin. Rev. Allergy Immunol. — 2005. — № 29. — P. 17–30.
34. Leynadier F., Doudou O., Gaouar H. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2004. — V. 113. — P. 360–361.
35. Linna O., Kokkonen J., Lahtela P., Tammela O. // Acta Paediatr. — 1992. — № 81. — P. 1013–1016.
36. Spergel J.M., Paller A.S. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — № 112. — S118–S127.
37. Novak N., Bieber T., Leung D.Y. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — № 112. — S128–S139.
38. Semper A.E., Heron K., Woollard A.C. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — № 112. — P. 411–419.
39. Novak N., Kraft S., Bieber T.J. // Allergy Clin. Immunol. — 2003. — № 111. — P. 38–44.
40. Prussin C., Griffith D.T., Boesel K.M. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — № 112. — P. 1147–1154.
41. Beck L.A., Marcotte G.V., MacGlashan D. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2004. — № 114. — P. 527–530.
42. Kaplan A.P. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2004. — № 114. — P. 465–474.

Пресс-релиз

ОТКРЫТЫЙ УРОК «ЗДОРОВЬЕ ШКОЛЬНИКА» ПРОШЕЛ НА «ОТЛИЧНО»!

11 сентября 2007 года в пресс-центре ИД «Аргументы и факты» состоялся круглый стол «Здоровье школьника. Актуальные вопросы детской медицины». Участники круглого стола, среди которых были главный педиатр Москвы Румянцев А.Г., профессор, академик РАЕН руководитель отдела детского питания ГУ НИИ Питания РАМН Конь И.Я. и другие представители государственных учреждений и коммерческих структур, обсудили особенности поликлинического обслуживания и добровольного медицинского страхования детей школьного возраста, необходимость вакцинации и профилактики ОРВИ, гриппа, различных инфекционных и аллергических заболеваний, обостряющихся в осенний период.

По данным исследований компании «КОМКОН Фарма», только 0,1% обращений к педиатру приходится на общий осмотр и обследование лиц, не имеющих жалоб или установленного диагноза. Здоровые дети в поликлинику не ходят. Между тем профилактика — важнейший инструмент укрепления здоровья подрастающего поколения. «Более 50% времени у участкового педиатра занимает профилактика заболеваемости и информирование родителей по вопросам укрепления здоровья их детей, — говорит главный педиатр г. Москвы А.Г. Румянцев. — Если говорить о профилактике ОРВИ и гриппа, самым эффективным средством является специфическая профилактика, т.е. вакцинация. Неслучайно вышел указ Президента РФ о том, чтобы все граждане в возрасте от полугодя ежегодно проходили вакцинацию от гриппа».

Важной составляющей профилактики заболеваемости является прием витаминно-минеральных комплексов, пробиотиков и иммуностимулирующих препаратов. «Функциональные кисломолочные продукты способствуют профилактике простудных заболеваний», — отметила в своем выступлении инженер-микробиолог, к.б.н. Ирина Николаевна Мозговая. Продукт «Иммунеле», созданный на основе биоюгурта и

фруктового сока, был обогащен комплексом из двух активных биокультур, *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus casei*, и стал одним из первых в России продуктов питания, способность которого эффективно стимулировать защитные силы организма была клинически доказана.

Как известно, 41% обращений за помощью к педиатру приходится на больных ОРВИ. О лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей фитопрепаратами рассказала заведующая кафедрой детской оториноларингологии РМАПО, врач высшей категории Е.П. Карпова: «Эти заболевания опасны не сами по себе, а своими осложнениями. Для лечения подобного рода заболеваний и предупреждения развития побочных реакций можно обращаться к методам фитотерапии и фитопрофилактики. В зависимости от выраженности клинической картины заболевания могут быть использованы фитопрепараты «Синупрет», «Бронхипрет», «Тонзилгон Н».

На важность профилактических мер для поддержания здоровья школьника обратила внимание руководитель медицинского отдела компании «Эвалар» Н.Р. Миндубаева: «У детей 1–8 класса нарушения зрения за годы учебы нарастают в 6–8 раз! В качестве профилактического средства можно порекомендовать комплекс витаминов для зрения «Черника-форте». Этот комплексный препарат содержит антоцианы черники и суточные нормы витаминов В₁, В₂, В₆, рутина и микроэлемента цинка.

Руководитель департамента личного страхования компании «Росгосстрах» К.В. Макарьян отметила высокий спрос на страховые продукты, касающиеся детей до года и детей фактически здоровых, которым требуются лишь регулярные профилактические осмотры специалистами. На сегодняшний день спрос превышает предложение.

Подводя итог обсуждению, Александр Григорьевич Румянцев отметил: «И люди, и страховщики, и медики хотят стандартизировать ситуацию. Нужна продуманная и эффективная законодательная база: закон о медицинском страховании, закон о здоровье ребенка, закон об ответственности врача».