

Опыт клинического использования анти-IgE-терапии при тяжёлой бронхиальной астме у детей

Л.В. Соколова, Л.В. Сорокина,
С.Э. Цыпленкова, Ю.Л. Мизерницкий

ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии
Росмедтехнологий», Москва

В настоящее время число больных бронхиальной астмой (БА) в мире оценивается в 300 миллионов человек. К 2025 году ожидается увеличение их числа до 400 миллионов человек. С каждым годом регистрируется всё больше больных с тяжёлым течением бронхиальной астмы, в том числе – среди детей [1].

В международном согласительном документе по Глобальной стратегии в лечении и профилактике бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma – GINA) 2006 г. сформулированы основные цели для достижения адекватного контроля над БА. Эти цели включают, в частности, профилактику обострений и предупреждение смертности от БА, а также поддержание повседневной активности и функции внешнего дыхания на уровнях, близких к нормальным. Для оптимального контроля БА рекомендуется применение ступенчатой терапии с постепенным наращиванием объёма базисной противовоспалительной терапии до достижения адекватного контроля над симптомами БА. При этом известно, что почти у 1/3 больных не удаётся достичь желаемой степени контроля над заболеванием с помощью базисной противовоспалительной терапии высокими дозами комбинированных препаратов (ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами) [2].

В то же время, ключевая роль в патогенезе БА отводится иммуноглобулину E (IgE), ответственному за инициацию аллергической реакции при контакте с аллергеном и завершающейся выбросом целого ряда медиаторов, обуславливающих клинические проявления болезни. При этом в ответ на антигенную стимуляцию В-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки, которые продуцируют и выбрасывают в кровотоки IgE-антитела. Циркулирующие в крови IgE-антитела связываются с высокоаффинными рецепторами (FcεRI) на поверхности тучных клеток в тканях и на поверхности базофилов; при повторном контакте с причинным аллергеном его связывание с молекулами IgE индуцирует выброс медиаторов воспаления, что приводит к обострению БА. Поэтому воздействие на этот механизм аллергии является привлекательной мишенью в плане терапевтических воздействий [3, 4].

С этой целью был разработан оригинальный препарат анти-IgE-антител – омализумаб, созданный на основе каркаса человеческого иммуноглобулина G (IgG), в который имплантирован опреде-

ляющий комплементарность участок мышиных анти-IgE антител. Омализумаб связывается с определённым участком молекулы IgE, с тем же доком, который обычно взаимодействует с IgE-рецептором. При этом связывании с IgE омализумаб формирует небольшие по размеру, биологически инертные, не связывающие комплемент комплексы, что препятствует дальнейшему прикреплению IgE к рецептору на эффекторных клетках. Будучи направленным на IgE, омализумаб прерывает сразу несколько ключевых звеньев воспалительного каскада. Он связывает свободно циркулирующие молекулы IgE, значительно снижает экспрессию высокоаффинных рецепторов (FcεRI-рецепторов) на поверхности тучных клеток и базофилов, что сопровождается уменьшением активации тучных клеток и сенсибилизации, а также сокращением притока эозинофилов и их активации. Следствием этих событий является значительное снижение выброса медиаторов и уменьшение воспаления. В итоге снижается выраженность симптомов обострения бронхиальной астмы [5, 6].

Биодоступность этого препарата составляет 62 %, он медленно абсорбируется из места введения (пик концентрации отмечается на 7–8 день после введения), не накапливаясь в органах и тканях; выводится ретикулогистиоцитарной системой печени. Период полувыведения ($T_{1/2}$) в среднем занимает 26 дней, кажущийся клиренс составляет около $2,4 \pm 1,1$ мл/кг/сут, при увеличении массы тела вдвое происходит приблизительно двукратное увеличение кажущегося клиренса, что необходимо учитывать при расчёте вводимой дозы препарата. Оценку эффективности препарата следует производить не ранее, чем через 16 недель от начала лечения. В ходе исследований лекарственных взаимодействий не установлено [7–10].

На сегодняшний день опубликованы многочисленные работы, посвящённые изучению эффективности и безопасности омализумаба у пациентов с бронхиальной астмой, в том числе результаты трёх мета-анализов. Более 93 % пациентов, включённых в исследования, имели установленный диагноз тяжёлой персистирующей бронхиальной астмы (согласно критериям GINA 2006). Во всех случаях омализумаб добавляли к предшествующей терапии, сравнивая эффект с плацебо или с предшествующей терапией. Пациенты получали омализумаб согласно таблице дозирования в зависимости от исходного уровня IgE и массы тела. Количество обострений бронхиальной астмы при применении омализумаба в среднем снизилось на 38 %, незапланированные обращения за неотложной помощью сократились на 47 % по сравнению с группой контроля (как на фоне неизменной дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, так и на фоне снижения их суточной дозы) [11, 12]. Сходные результаты были получены у пациентов, постоянно получавших системные глюкокортикостероиды (частота обострений у них снизилась на 34,9 %). А ведь именно эта категория пациентов составляет группу высокого риска по наиболее тяжёлому течению бронхиальной астмы и летальному исходу от неё! Кроме того, количество больных, у которых удалось вдвое сократить объём терапии ИГКС в группе, получавших омализумаб, на 57 % превысило показатели контрольной группы, при этом у них же удалось сократить количество обострений на 51 %. Применение омализумаба позволило большинству больных тяжёлой персистирующей бронхиальной астмой достичь полного контроля или значительного клинического улучшения. На основании этих результатов данный препарат был рекомендован в качестве средства дополнительной терапии для пациентов с плохим контролем бронхи-

альной астмы, несмотря на применение высоких доз ИГКС в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами [13]. Последнее положение было подтверждено в исследовании INNOVATE (INvestigation of Omalizumab in severe Asthma Treatment, 2007), в которое были включены больные бронхиальной астмой от 12 до 75 лет, с показателями ОФВ₁ 40–80 % и сохраняющимися симптомами бронхиальной астмы, несмотря на приём высоких доз комбинированных ИГКС (свыше 1000 мкг/сут по флутиказону), а также имевшими в течение 1 года не менее 2 обострений, потребовавших назначения системных глюкокортикостероидов. Согласно критериям GINA, 67 % участников исследования были отнесены к группе высокого риска смерти от бронхиальной астмы. В группе пациентов, получавших омализумаб, в течение 28 недель количество обострений снизилось в 2 раза по сравнению с таковым в группе плацебо, а общее количество обращений за неотложной помощью снизилось в той же группе на 44 %. Наибольшее снижение частоты обострений при приёме омализумаба отмечалось в группе пациентов с исходно низкими функциональными показателями (ОФВ₁ менее 60 %) [14].

В клинических исследованиях частота развития нежелательных реакций среди пациентов, получавших омализумаб, была сравнима с группой плацебо. Из нежелательных явлений наиболее частыми ($> 1/100 \div > 1/10$) были: боль, отёк, эритема и зуд в месте введения препарата, а также – головные боли. Они развивались чаще всего в течение первого часа от момента введения и сохранялись до нескольких дней, однако их выраженность значительно снижалась с каждым последующим введением. Среди серьёзных нежелательных эффектов отмечены анафилактические реакции ($< 0,1$ %) в течение 2 часов после введения препарата, что требовало прекращения лечения (описаны также несколько случаев отсроченной анафилактической реакции – через 24 часа и более), причём до настоящего момента не удалось определить закономерности их развития. Кроме того, в исследованиях частота злокачественных новообразований в группе пациентов, получавших омализумаб, превысила вдвое таковой показатель у пациентов с плацебо (0,5 % в сравнении с 0,2 %), но причинная связь развития малигнизации с приёмом омализумаба достоверно не установлена. Имеются отдельные сообщения о возможности развития тяжёлой идиопатической тромбоцитопении, алопеции, аллергического гранулематозного ангиита (синдром Черджа–Стросса) [15]. Приём омализумаба может также вести к повышению частоты гельминтозов, вследствие нарушения формирующегося при этом в норме IgE-опосредованного ответа (частота их составила менее 1 : 1000).

Считается, что среди всех критериев эффективности наиболее общим предиктором ответа на приём омализумаба служит уровень общего IgE, так как в исследованиях его низкий исходный уровень (менее 75 МЕ/мл) ассоциировался с незначительным терапевтическим эффектом. Предсказать клиническую эффективность этого препарата, исходя из других индивидуальных показателей бронхиальной астмы, оказалось невозможным [16]. Поэтому решение о дальнейшем использовании данного препарата надо принимать в каждом конкретном случае по истечении 16 недель лечения омализумабом с учётом степени тяжести заболевания до лечения, потребности в дополнительной терапии и динамики частоты обострений. В странах Евросоюза омализумаб назначают в дополнение к получаемой терапии больным с тяжёлой атопической персистирующей бронхиальной астмой, имеющим доказанную сенсibilизацию к аллергенам окружающей среды, снижение показателей ФВД (ОФВ₁ менее

80 %) и документированные тяжёлые обострения на фоне приёма высоких доз комбинированных ИГКС (пятая ступень терапии согласно GINA 2006) [17]. В России, согласно инструкции, препарат рекомендован для лечения среднетяжёлой и тяжёлой персистирующей атопической бронхиальной астмы, симптомы которой недостаточно контролируются применением глюкокортикостероидов, у пациентов старше 12 лет.

Отдельных исследований, касающихся применения омализумаба при бронхиальной астме у детей, опубликовано сравнительно немного. Большая их часть касалась детей старше 12 лет, больных бронхиальной астмой, включённых в многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования совместно со взрослыми пациентами. Имеются сведения об использовании омализумаба у 334 детей в возрасте от 6 до 12 лет, получавших в качестве базисной терапии беклометазон, в течение 28 недель (2001). При этом было установлено, что у большинства детей на фоне терапии омализумабом удалось значительно снизить суточную дозу ИГКС без потери контроля над течением заболевания. Среди побочных эффектов наиболее часто (до 7 %) отмечались гриппоподобные реакции (преимущественно, лёгкие), а также головные боли и крапивница. Ни в одном случае в ходе лечения не удалось обнаружить антитела к омализумабу. Имеются сведения об успешных попытках терапии омализумабом аллергического ринита, поллиноза, атопического дерматита, пищевой аллергии и даже использовании омализумаба при проведении специфической иммунотерапии [18–20].

Опыт лечения омализумабом детей с тяжёлой бронхиальной астмой в нашей стране пока очень невелик. Это объясняется высокой стоимостью препарата и строгими критериями отбора на лечение, которыми руководствуются специалисты, а также необходимостью организации тщательного мониторинга за состоянием здоровья пациентов, получающих терапию омализумабом, и вполне оправданной осторожностью в отношении ко всему новому. Тем не менее, первые попытки лечения данным препаратом были предприняты в клинике пульмонологии МНИИ педиатрии и детской хирургии.

В настоящее время в нашем отделении проходят лечение омализумабом 9 пациентов в возрасте от 12 до 18 лет с тяжёлой бронхиальной астмой, которые ранее уже неоднократно проходили стационарное обследование в условиях нашей клиники. Средний возраст пациентов составил 14,5 лет, при этом продолжительность заболевания была от 5 до 15 лет. У всех пациентов были выявлены сопутствующие аллергические заболевания (аллергический ринит, пищевая аллергия, поллиноз, атопический дерматит). При иммунологическом исследовании отмечалось увеличение уровня общего IgE от 39 до 378 МЕ/мл, что подтверждало атопический характер заболевания; выявлена высокая сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам, а в половине случаев – к грибковым и пыльцевым аллергенам. Все пациенты на момент назначения омализумаба в качестве базисной противовоспалительной терапии длительно получали комбинированный ингаляционный глюкокортикостероид Серетид в высоких дозах (500–1000 мкг/с по флутиказону), тем не менее, у них сохранялась низкая степень контроля над заболеванием. С учётом исходного уровня общего IgE и массы тела, двум пациентам омализумаб был назначен подкожно 2 раза в месяц, остальным – 1 раз в месяц. Местных и общих реакций на введение препарата отмечено не было, что подтверждает его хорошую переносимость. К настоящему моменту 2 пациентки получают препарат 11 месяцев, одна – 8 месяцев, остальные – от

4 до 6 месяцев. На фоне добавления омализумаба к базисной терапии все пациенты отмечают положительную динамику в течении тяжёлой бронхиальной астмы, что выражается в сокращении потребности в дополнительном использовании бронхолитиков, снижении частоты ночных симптомов, улучшении переносимости физических нагрузок. Данная тенденция прослеживается и при анализе анкет пациентов (АСТ-тест). Тяжёлых обострений, требующих использования небулизированных или парентеральных препаратов, а также вызовов СМП и экстренных госпитализаций по поводу обострений бронхиальной астмы ни у кого из пациентов, получавших лечение омализумабом, не отмечалось. У большей части детей произошло значительное уменьшение выраженности симптомов круглогодичного аллергического ринита, поллиноза и атопического дерматита. Следует отметить, что, поскольку все пациенты длительно получали комбинированные ИГКС, параметры внешнего дыхания у большинства из них значимо не выходили за пределы должных значений. Поэтому отчётливой динамики этих показателей не было. У 1/3 из пациентов отмечено значимое снижение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе. Объём базисной противовоспалительной терапии в большинстве случаев остался прежним (в т. ч. из-за боязни пациентов потерять контроль над заболеванием, а также в связи с высокой степенью сенсibilизации к бытовым и грибковым аллергенам и невозможностью радикального изменения бытовых условий). По истечении года терапии омализумабом планируется повторное стационарное обследование всех пациентов, в ходе которого будут предприняты попытки снижения объёма базисной терапии. Для иллюстрации приводим одно из наших клинических наблюдений успешного применения омализумаба на практике.

Пациентка С., 15 лет, страдающая тяжёлой бронхиальной астмой. Семейный анамнез отягощён: у старшей сестры – поллиноз, кашель при контакте с животными, у тёти по материнской линии и двух её детей – бронхиальная астма. Из анамнеза заболевания известно, что у ребёнка с первого года жизни отмечались проявления атопического дерматита, пищевой и лекарственной аллергии; с 6 лет – круглогодичный аллергический ринит. С первого года жизни отмечались повторные обструктивные бронхиты, с 3 лет – типичные приступы удушья (круглогодично, ежемесячно). По тяжести состояния девочка 3–6 раз в год госпитализировалась в стационар, получала инфузионную терапию с эуфиллином, преднизолоном, однако диагноз бронхиальной астмы был установлен только в 6 лет. В качестве базисной терапии девочка длительно получала препараты кромонового ряда без выраженного эффекта. С 9 лет получает ИГКС – Фликсотид (250–500–750 мкг/сут), в течение последних 3 лет – Серетид в постоянно возрастающих дозировках. На фоне непрерывной терапии ИГКС в течение 6 лет состояние ребёнка несколько улучшилось: приступы стали повторяться реже, протекают легче и купируются в домашних условиях ингаляциями беродуала через небулайзер, количество госпитализаций сократилось до 2 раз в год. Состояние ребёнка вновь ухудшилось с осени 2007 г.: приступы затруднённого дыхания участились до нескольких раз в сутки, резко возросла потребность в β_2 -агонистах (до 10 доз/сут.), за 3 мес. дважды была госпитализирована для проведения инфузионной терапии, доза Серетиды была увеличена до 1000 мкг/сут по флутиказону, однако в течение

8 мес. лечения стабилизации достигнутой не удалось, течение бронхиальной астмы оставалось плохо контролируемым, сохранялись приступы затруднённого дыхания, ночного кашля и одышка при физической нагрузке, в связи с чем девочка была направлена в нашу клинику.

При поступлении состояние было расценено как тяжёлое: отмечалась одышка при умеренной физической нагрузке, ночной кашель. При осмотре отмечалось вздутие грудной клетки в верхних отделах, перкуторно над лёгкими определялся тимпанит, при аускультации дыхание ослаблено, хрипы не выслушивались. При обследовании в общем анализе крови – без патологических изменений, при иммунологическом обследовании выявлено повышение уровня общего IgE до 100 МЕ/мл, специфические IgE к бытовым и эпидермальным аллергенам. На рентгенограмме органов грудной клетки отмечались признаки обструктивного синдрома. Поскольку исходные показатели ФВД на фоне приёма комбинированных ИГКС в высоких дозах находились в пределах должных величин, была проведена проба с дозированной физической нагрузкой, выявившая наличие генерализованного постнагрузочного бронхоспазма, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе был увеличен в 2,5 раза (до 50,3 ppb при норме до 20 ppb). Таким образом, на основании данных анамнеза, результатов обследования был установлен диагноз тяжёлой бронхиальной астмы, аллергического ринита. В качестве базисной терапии была назначена комбинация препарата Серетид (100/1000 мкг/сут) и омализумаба подкожно 300 мг 1 р в 4 недели.

Последующее динамическое наблюдение показало, что если до начала терапии омализумабом на фоне комбинированных ИГКС в высоких дозах пациентке не удавалось достичь контроля над тяжёлой бронхиальной астмой (АСТ-тест до лечения омализумабом составил 12 баллов), то спустя 16 недель после назначения терапии АСТ-тест составил уже 20 баллов, что свидетельствовало о хорошей степени контроля. Высокая суточная вариабельность показателей ПСВ до лечения омализумабом свидетельствовала о нестабильном состоянии пациентки; по мере стабилизации состояния на фоне терапии омализумабом график, отражающий изменение ПСВ, приобрёл вид плавной кривой, а суточный разброс показателей ПСВ составил менее 20 % от должностного значения. На фоне добавления в комплекс с базисной противовоспалительной терапией инъекций омализумаба, наряду с отчётливым клиническим улучшением, было выявлено отсутствие бронхиальной гиперреактивности в пробе с дозированной физической нагрузкой и нормализация уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (до 18,5 ppb).

Учитывая широкие терапевтические возможности и доказанную высокую эффективность у наиболее тяжёлого контингента больных с трудно контролируемым течением заболевания, следует полагать, что терапия омализумабом, очевидно, найдёт своё достойное место в арсенале современных противоастматических средств.

Литература

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (3-е изд., испр. и перераб.). М.: 2008; 108.
2. Княжеская Н.П. Перспективы использования анти-IgE-препаратов в терапии аллергических заболеваний. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М.: 2004; 4: 191–192.
3. Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э. Ксолар – новые возможности в терапии тяжёлой бронхиальной астмы у детей // Атмосфера. Пульмонология

гия и аллергология. 2008; 3: 33–36.

4. Куличенко Т.В. Омализумаб в лечении аллергических болезней // Пед. Фармакология. 2007; 4: 63–71.

5. DuBuske L.M. IgE, allergic diseases, and omalizumab // Curr. Pharm. Des. 2006; 12: 30: 3929–3944.

6. Soresi S., Togias A. Mechanisms of action of anti-immunoglobulin E therapy // Allergy Asthma Proc. 2006; Mar.-Apr.; 27: 2: Suppl. 1: S15–23.

7. Chapman K.R., Cartier A., McIvor R.A. et al. The role of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma // Can. Respir. J.; 2006; Jul.-Aug.; 13: Suppl. B: B1–9.

8. Johansson S.G., Oman H., Nopp A., Pettersson S. The importance of IgE antibody levels in anti-IgE treatment // Allergy; 2006; 61: 10: 1216–1219.

9. 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; 108: 184–190.

10. Holgate S.T., Chuchalin A.G., Herbert J. et al. Efficacy and safety a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma // Clin. Exp. Allergy. 2004; 34: 632–638.

11. 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: 3: 302–308.

12. Walker S., Monteil M., Phelan K. et al. Anti-IgE for chronic asthma in adult and children // Cochrane Database Syst. Rev. 2003; 3: CD003559.

13. Nowak D. Management of asthma with anti-immunoglobulin E: a review of clinical trials of omalizumab // Respir. Med. 2006; 100: 11: 1907–1917.

14. Humbert M., Beasley R., Ayres J. et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE // Allergy. 2005; 60: 309–316.

15. Bousquet J., Rabe K., Humbert M. et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma // Respir. Med. 2007; 101: 7: 1482–1483.

16. Bargagli E., Madioni C., Olivieri C. et al. Churg-Strauss vasculitis in a patient treated with omalizumab // J. Asthma; 2008; Mar; 45: 2: 115–116.

17. National Institute of Health. Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention (Revised 2006). No.02–3659. Bethesda, MD.

18. Nopp A., Johansson S.G., Ankerst J. et al. CD-sens and clinical changes during withdrawal of Xolair after 6 years of treatment // Allergy. 2007; 62: 10: 1175–1181.

19. Cox L., Platts-Mills T.A., Finegold I. et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis // J. Allergy Clin. Immunol. 2007; 120: 6: 1373–1377.

20. Casale T.B., Stokes J.R. Immunomodulators for allergic respiratory disorders // J. Allergy Clin. Immunol. 2008; 121: 2: 288–296.