

Оригинальная статья

Т.В. Куличенко, Р.М. Торшхоева, Л.С. Намазова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт лечения омализумабом подростков с тяжелой atopической бронхиальной астмой

ОМАЛИЗУМАБ, ПРЕПАРАТ РЕКОМБИНАНТНЫХ ГУМАНИЗИРОВАННЫХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К IgE, ПРИМЕНЯЕТСЯ В РОССИИ У ПОДРОСТКОВ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА. ПОКАЗАНИЕМ К ЕГО НАЗНАЧЕНИЮ ЯВЛЯЕТСЯ ТЯЖЕЛАЯ ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ АТОПИЧЕСКАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА (БА), НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ ПРИЕМОМ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ. В СТАТЬЕ ОБОБЩЕН ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБА У ПОДРОСТКОВ, ПРИВОДЯТСЯ ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ. ЛЕЧЕНИЕ ОМАЛИЗУМАБОМ В ТЕЧЕНИЕ 6 МЕС СПОСОБСТВУЕТ УМЕНЬШЕНИЮ ЧАСТОТЫ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ОБОСТРЕНИЙ БА НА 65%, ЧАСТОТЫ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ ПО ПОВОДУ БА НА 78%. НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ УЛУЧШАЮТСЯ ПОКАЗАТЕЛИ БРОНХИАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ, СНИЖАЕТСЯ ПОТРЕБНОСТЬ В БРОНХОЛИТИКАХ, УЛУЧШАЕТСЯ КОНТРОЛЬ БА. У БОЛЬШИНСТВА ДЕТЕЙ УДАЕТСЯ СУЩЕСТВЕННО СНИЗИТЬ ДОЗУ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБОМ. ОТМЕЧЕНО УМЕНЬШЕНИЕ СИМПТОМОВ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА, ПОЛЛИНОЗА, ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ПОДРОСТКОВ, ДЛИТЕЛЬНО ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИ-IgE-ТЕРАПИЮ, А ТАКЖЕ УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ОМАЛИЗУМАБА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОМАЛИЗУМАБ, АНТИ-IgE-АНТИТЕЛА, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ЛЕЧЕНИЕ, ДЕТИ, ПОДРОСТКИ, КОНТРОЛЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.

30

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 10.09.2008 г., принята к печати 27.10.2008 г.

Омализумаб (Ксолар, Новартис Фарма АГ, Швейцария), основу которого составляют моноклональные гуманизированные антитела к иммуноглобулину класса E (IgE), разрешен для лечения неконтролируемой atopической бронхиальной астмы у взрослых и детей 12 лет и старше в России с мая 2007 г. Показанием для назначения препарата является среднетяжелое и тяжелое течение болезни, рефрактерное к стандартной ступенчатой терапии [1]. С этих позиций омализумаб назначается на 5-й ступени терапии.

При парентеральном (подкожном) введении омализумаб, представляющий собой моноклональные антитела класса IgG₁, селективно связывает свободные IgE в сыворотке крови больного. Со временем уровень свободных антител IgE снижается столь значительно, что рецепторы на тучных клетках и базофилах дезактивируются, количество их уменьшается, предотвращая развитие каскада аллергической реакции [2, 3].

Эффективность и хорошая переносимость омализумаба у взрослых и подростков 12 лет и старше была показана во многих контролируемых клинических исследованиях [4–6]. В настоящее время изучается применение омализумаба у детей 6–11 лет, а также у пациентов, страдающих тяжелым atopическим дерматитом, хронической крапивницей.

T.V. Kulichenko, R.M. Torshkhoyeva, L.S. Namazova

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

Omalizumab-based treatment of teenagers, suffering from severe atopic bronchial asthma

OMALIZUMAB, A MEDICINE OF THE RECOMBINANT HUMANIZED MONOCLONAL ANTIBODIES TO IgE, IS APPLIED IN RUSSIA AMONG TEENAGERS THROUGHOUT A YEAR. IT IS PRESCRIBED TO PATIENTS WITH SEVERE PERSISTENT INCONTROLLED BY IKS ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA (BA). THE ARTICLE GENERALIZES THE EXPERIENCE OF OMALIZUMAB APPLICATION AMONG TEENAGERS AND HIGHLIGHTS THE FIRST FINDINGS IN RESPECT OF ITS EFFICIENCY AND SAFETY. 6 MONTH LONG OMALIZUMAB-BASED TREATMENT CONTRIBUTES TO THE REDUCTION IN THE RECURRENCE OF THE CLINICALLY SIGNIFICANT BA EXACERBATIONS BY 65% AND THE FREQUENCY OF BA-CAUSED HOSPITALIZATIONS BY 78%. AGAINST THE BACKGROUND OF THE ONGOING TREATMENT, THE INDICES OF THE BRONCHIAL PASSABILITY GET BETTER; THE NEED IN THE BRONCHIAL SPASMOLYTICS FALLS DOWN; BA CONTROL IMPROVES. MOST CHILDREN HAVE A CHANCE TO SIGNIFICANTLY REDUCE THE DOSE OF THE INHALANT GLUCOCORTICOSTEROIDS AGAINST THE OMALIZUMAB-BASED TREATMENT. THE AUTHORS POINTED OUT TO THE REDUCED SYMPTOMS OF THE ALLERGIC RHINITIS, GRASS POLLEN ALLERGY, FOOD ALLERGY AMONG TEENAGERS, WHO HAVE BEEN RECEIVING THE ANTI-IgE-THERAPY FOR A LONG TIME. THEY ALSO NOTED THE SATISFACTORY PROFILE OF OMALIZUMAB SAFETY.

KEY WORDS: OMALIZUMAB, ANTI-IgE-ANTIBODIES, BRONCHIAL ASTHMA, TREATMENT, CHILDREN, TEENAGERS, BRONCHIAL ASTHMA CONTROL.

В Научном центре здоровья детей РАМН омализумаб применяется в течение года. За этот период препарат начали получать 14 подростков в возрасте от 12 до 17 лет. У всех подростков бронхиальная астма имела неконтролируемое течение, несмотря на длительное лечение высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА). У 11 из 14 детей лечение продолжается уже более 6 мес, что позволяет в настоящее время сделать первые выводы об эффектах омализумаба.

Целью данного исследования является анализ эффективности и безопасности омализумаба в лечении тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмы у подростков.

Дизайн исследования: открытое неконтролируемое клиническое исследование.

Критерии включения:

- пациенты мужского и женского пола от 12 до 17 лет;
- вес 20–150 кг;
- уровень общего сывороточного IgE от 30 до 700 МЕ/мл;
- атопический характер бронхиальной астмы, подтвержденный клиническими проявлениями, кожными тестами и/или исследованиями *in vitro*;
- обратимый характер бронхиальной обструкции;
- неадекватный контроль бронхиальной астмы, несмотря на применение ингаляционных глюкокортикостероидов в высоких дозах в сочетании с β_2 -агонистами ($\pm$ антилейкотриеновые препараты).

Омализумаб назначался подросткам в соответствии с критериями отбора пациентов для проведения анти-IgE-терапии (табл. 1). Через 12 нед от первой инъекции препарата, согласно Формуляру ЕС по увеличению потенциальной пользы и снижению потенциальных рисков при лечении омализумабом, а также с учетом инструкции по применению препарата, принималось решение о целесообразности продолжения лечения [7].

Дозирование омализумаба: омализумаб (150–375 мг) назначался подкожно каждые 2 или 4 нед. Индивидуальная доза рассчитывалась в зависимости от веса тела и уровня общего сывороточного IgE при первичном обследовании пациента перед началом лечения [1].

Критериями эффективности омализумаба рассматривались:

- частота клинически значимых обострений БА у подростков (снижение показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ) или объема форсированного выдоха (ОФВ₁) менее 60% должного; повышение потребности в β_2 -агонистах в 2 раза в течение не менее 3-х дней; учащение ночных симптомов до 2-х раз в неделю, потребность в системных глюкокортикостероидах);
- частота госпитализаций по поводу БА (каждые 6 мес);
- динамика показателей функции легких (каждые 3 мес);
- динамика показателей АСТ-теста по контролю БА (каждые 3 мес).

Критериями безопасности омализумаба рассматривались:

- развитие серьезных нежелательных явлений, в т.ч. системных;
- развитие местных реакций на введение препарата.

Характеристика пациентов. Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 2. Обращает на себя внимание высокая частота сочетанной аллергической патологии в подростковом возрасте: у всех пациентов выявлен сопутствующий аллергический круглогодичный ринит, у большинства — поллиноз, у половины — атопический дерматит. Доза ингаляционных глюкокортикостероидов у всех больных составляла от 500 до 1000 мкг по флутиказону пропionate. Один пациент постоянно принимал перорально метипред 16 мг в сут. Системные глюкокортикостероиды

Таблица 1. Идентификация наиболее нуждающихся больных тяжелой бронхиальной астмой для терапии омализумабом (международные рекомендации)

- ♦ Больные тяжелой персистирующей БА, симптомы которой не контролируются на фоне лечения высокими дозами ИГКС и ДДБА, к которым относится одно из следующих:
 - идентифицированный высокий риск летального исхода от БА
 - ≥ 2 тяжелых обострений в год
 - ≥ 3 курсов пероральных ГКС в год
 - постоянные дневные или ночные симптомы БА
 - ограничения повседневной активности во избежание провокации симптомов и обострений

Таблица 2. Характеристика больных, получающих омализумаб ($n = 14$)

Возраст	14,4 $\pm$ 1,7 лет
Мальчики/девочки	7/7
Длительность БА	11,6 $\pm$ 1,9 лет
Атопический дерматит	6/14 (43%)
Круглогодичный аллергический ринит	14/14 (100%)
Поллиноз	13/14 (93%)
Пищевая аллергия	5/14 (36%)
Доза ИГКС (по ФП)	794,3 $\pm$ 308,2 мкг
Применение системных ГКС	5/14 (36%)
Применение АЛТР	3/14 (21%)
Общий IgE	419,6 $\pm$ 170,6

при обострениях БА в течение последнего года до начала лечения омализумабом использовали 5 из 14 подростков. Уровень общего IgE в сыворотке крови у большинства больных значительно превышал нормальные показатели, в связи с чем 11 из 14 наших пациентов получали омализумаб каждые 2 нед.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота клинически значимых обострений БА у пациентов в течение первых 6 мес лечения ($n = 11$) снизилась на 65%, по сравнению с предшествующим полугодием до начала анти-IgE-терапии (рис. 1). Обострения отмечались преимущественно в первые 12 нед лечения омализумабом, когда эффект препарата преждевременно считать полноценным. За весь период наблюдения обострения, потребовавшие назначение системных глюкокортикостероидов, развились у 3-х пациентов, причем у 2-х из них — в первые 12 нед лечения омализумабом.

Частота госпитализаций по поводу обострения БА в течение 6 месяцев лечения снизилась на 78%, по сравнению с аналогичным периодом до назначения омализумаба (рис. 2). Уже после 3-х месяцев лечения отмечается тенденция к нарастанию показателей бронхиальной проходимости. Через 6 мес лечения функция легких достоверно улучшается по сравнению с исходной (рис. 3). Через 8 мес, несмотря на небольшое количество наблюдений ($n = 6$), наблюдается та же тенденция.

В специальной литературе уже неоднократно обсуждался тот факт, что показатели функции легких у детей значительно выше, чем у взрослых, и гораздо хуже коррелируют с частотой и степенью тяжести обострений БА [8, 9]. По дан-

Рис. 1. Частота обострений БА у подростков, получающих омализумаб ($n = 11$)

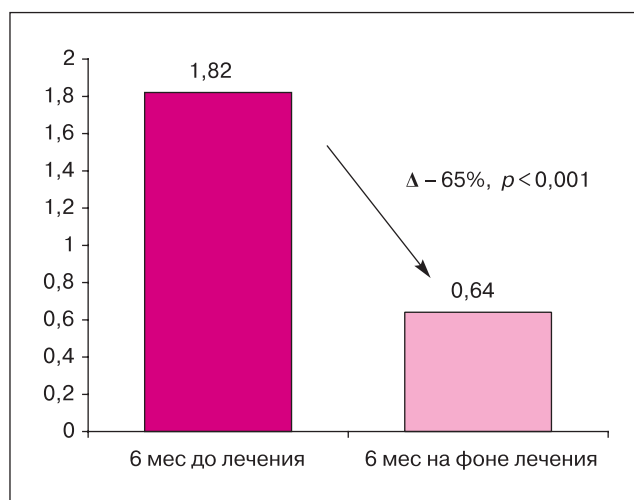


Рис. 2. Частота госпитализаций по поводу БА у подростков, получающих омализумаб ($n = 11$)

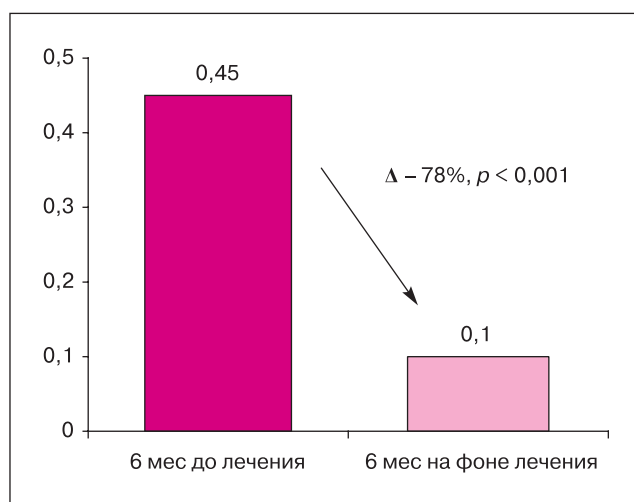
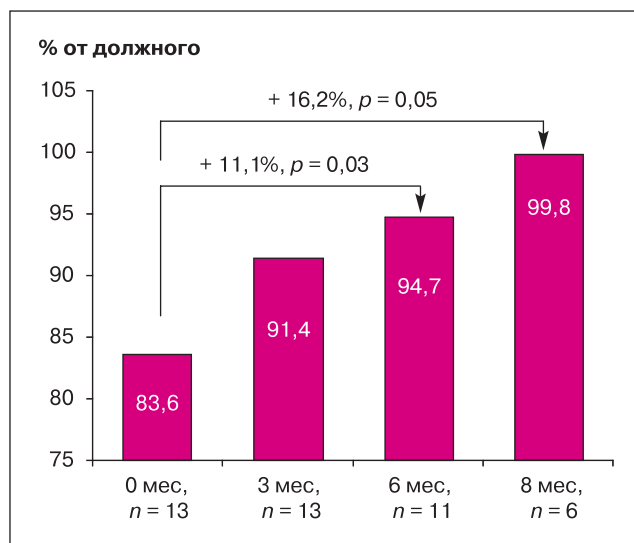


Рис. 3. Прирост ОФВ₁ (%) на фоне лечения омализумабом



ным Bacharier и соавт., среднее значение показателя ОФВ₁ у детей с легкой БА составляет 95,1% должного, у детей со среднетяжелой БА — 90,2% и у пациентов с тяжелым течением болезни — 83,8%. У части пациентов в нашем исследовании исходные показатели ОФВ₁ также были в пределах нормы, снижение их отмечалось в периоды обострений БА. У подростков с исходно низкими показателями ОФВ₁ прирост абсолютного и относительного значения этого параметра оказался весьма существенным. Интересно, что у некоторых из них в течение многих лет до начала терапии омализумабом никогда не отмечалось нормальных значений скоростных показателей, несмотря на постоянное лечение комбинированными противоастматическими препаратами.

Исследования у взрослых пациентов с бронхиальной астмой показали, что наибольшую пользу от анти-IgE-терапии могут получить больные с низкой функцией легких (ОФВ₁ < 60% должного), а также больные часто нуждающиеся в экстренной медицинской помощи или получающие высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов [10]. По-видимому, этот вывод может быть актуальным и для подростков.

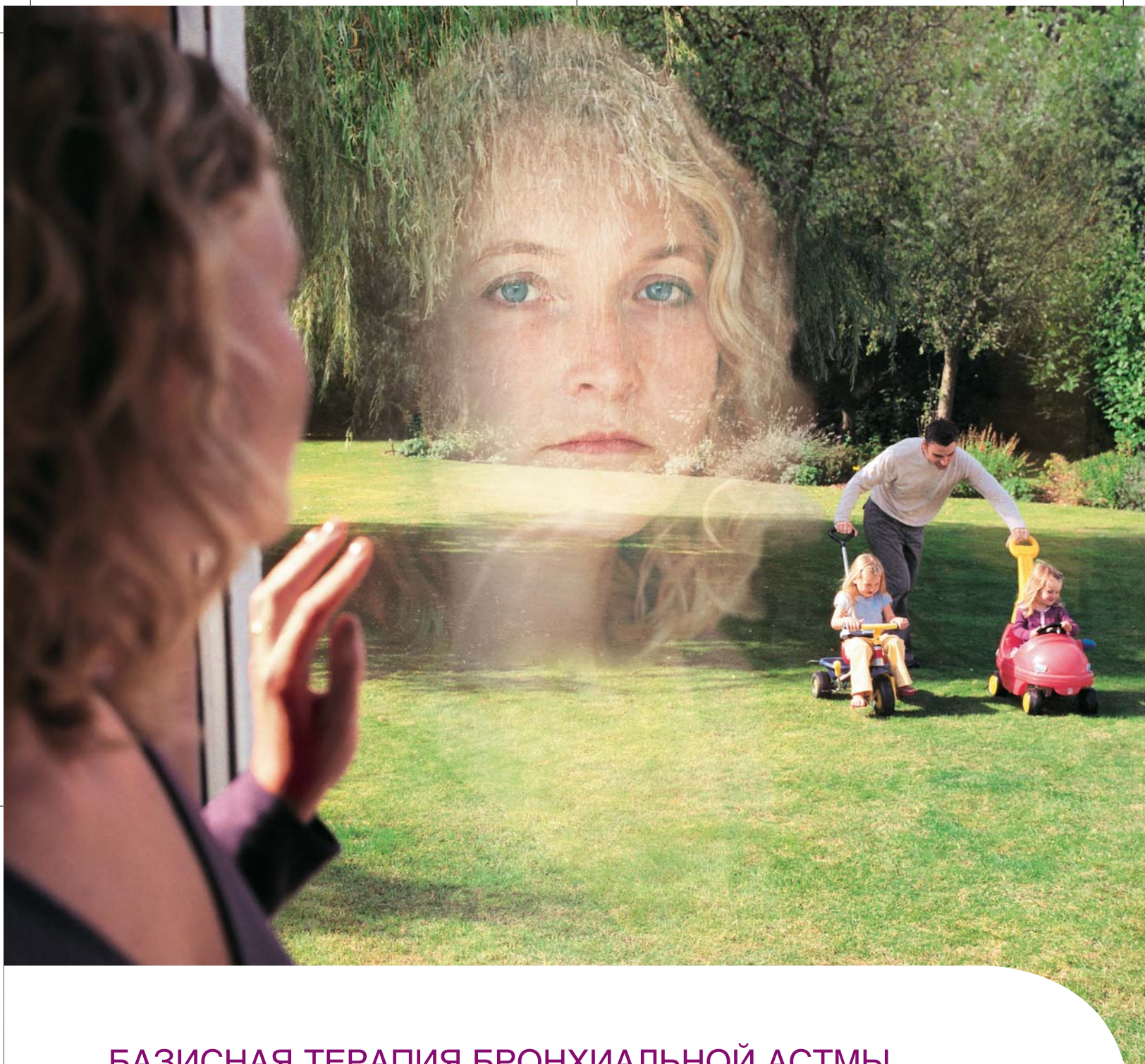
Бронхиальная астма — медленно прогрессирующее заболевание. С течением времени у больных происходит ремоделирование дыхательных путей, наиболее существенно выраженное при тяжелой БА у взрослых. Логично предположить, что у детей структурные изменения в дыхательных путях могут быть менее выраженными.

На сегодняшний день известно, что лечение ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), в том числе и раннее его начало, не изменяют течения болезни, не предотвращают прогрессирование структурных изменений в бронхах [11, 12]. Можно ли рассматривать в этой связи омализумаб как препарат, предотвращающий прогрессирование БА, покажет время.

На фоне лечения омализумабом все пациенты отмечали уменьшение выраженности дневных и ночных симптомов БА, потребности в короткодействующих бета-агонистах. Показатели АСТ-теста, применяемого в рутинной практике для оценки контроля БА, достоверно улучшались с первых месяцев приема омализумаба (рис. 4, 5). К 6 месяцам лечения общий балл в АСТ-тесте у всех больных был не ниже 20, что соответствует частично или полностью контролируемой БА.

Доза ИГКС была снижена у 9 из 11 детей, получавших омализумаб не менее 6 мес: у одного пациента удалось снизить дозу ИГКС в 4 раза от исходной, еще у одного подростка — на 20% от исходной, у остальных 7 детей — на 50%. Снижение дозы ингаляционных глюкокортикостероидов осуществлялось в периоде клинической ремиссии БА и сопутствующих аллергических болезней. Не проводилась коррекция терапии в сезон значимого для пациента цветения или вероятного сезонного обострения болезни.

У пациента, получающего системные глюкокортикостероиды, доза метипреда была медленно снижена с 16 до 11 мг в сутки. Снижение системных ГКС у этого больного проводится с осторожностью, именно у него из всех наблюдаемых подростков состояние остается наименее стабильным. В течение года применения омализумаба у подростков мы не отметили развития серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом препарата. Не было зафиксировано также никаких системных реакций на препарат. Изредка отмечались местные умеренно выраженные реакции в виде эритемы и бляшки в месте подкожной инъекции. Подобные местные постинъекционные изменения возникли у 3-х пациентов (все с избыточно развитой подкожно-жировой клетчаткой), регрессировали в течение короткого времени



БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
ПОМОГАЕТ ВЫЖИТЬ

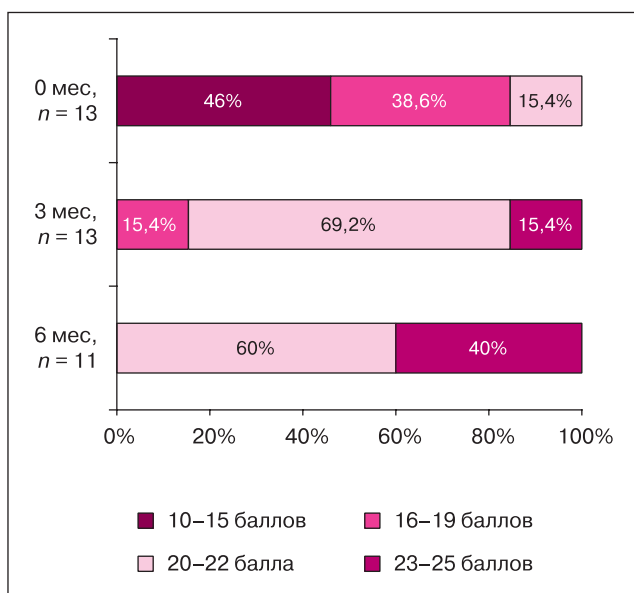
КСОЛАР ВОЗВРАЩАЕТ ЖИЗНЬ



115035, г. Москва, ул. Садовническая 82, стр. 2;
тел.: (7 495) 967 1270; факс (7 495) 967 1268;
www.novartis.ru

Ксолар
омализумаб

Рис. 4. Результаты АСТ-теста на фоне лечения омализумабом (доля больных с удовлетворительной степенью контроля БА)



у всех этих больных, при последующих введениях препарата имела тенденция к их угасанию. В целом переносимость препарата была хорошей у всех пациентов.

Тем не менее, не стоит забывать, что препарат относится к группе иммунобиологических средств, поэтому рекомендуется наблюдение за пациентом в течение 1–2 часов после инъекции препарата.

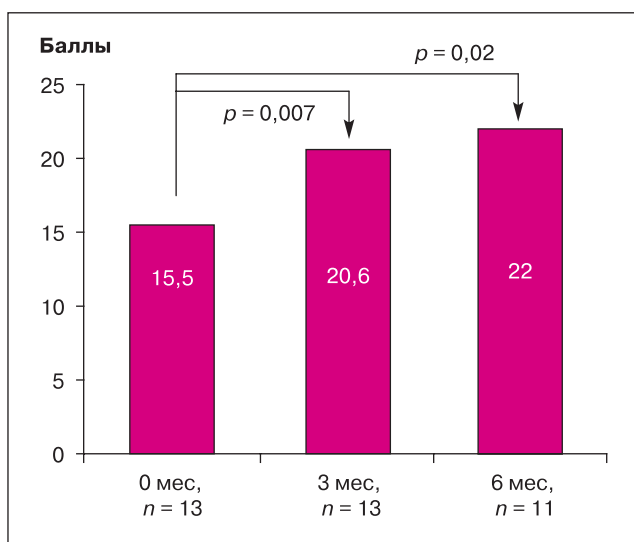
Таким образом, проведенный анализ клинических и функциональных данных показал, что на фоне лечения омализумабом:

- достоверно уменьшается частота клинически значимых обострений и госпитализаций по поводу БА у подростков;
- улучшается контроль болезни за счет снижения частоты и тяжести дневных и ночных симптомов;
- уменьшается потребность в лекарственных средствах;
- возможно существенное снижение дозы ингаляционных глюкокортикостероидов;
- отмечается значительное уменьшение проявлений сопутствующей аллергической патологии: аллергического ринита, поллиноза, атопического дерматита, крапивницы, пищевой аллергии;
- улучшаются показатели бронхиальной проходимости, в том числе происходит нормализация показателей функции легких у подростков с исходно резко сниженными скоростными показателями — у них, как и у взрослых пациентов с $ОФВ_1 < 60\%$ должного, эффект особенно значителен.

Влияние омализумаба на клинические проявления БА, функциональные показатели дыхания, эффективность в отношении сочетанной атопической патологии требуют дальнейшего изучения. Описанное в связи с этим влияние на структурные изменения бронхов при БА позволяет предположить потенциальное сдерживающее влияние омализумаба на прогрессирование болезни.

В статье обобщен имеющийся на сегодняшний день опыт применения омализумаба в лечении подростков с тяжелой атопической бронхиальной астмой. Работа с этими пациентами проводится при тесном сотрудничестве различных клинических и диагностических подразделений НЦЗД РАМН. Авторы выражают искреннюю признательность всем сотрудникам, принимающим непосредственное участие в лечении и обследовании: д.м.н., проф., член-корр. РАМН Балаболкину И.И., д.м.н., проф. Лукиной О.Ф., к.м.н. Кудрявцевой А.В., к.м.н. Кувшиновой Е.Д., к.м.н. Реутовой В.С., к.м.н. Кожевниковой О.В., врачам Вишневой Е.А., Бараннику В.А., Патрушевой Ю.С. Ценную консультативную поддержку в принятии решений при отборе пациентов оказывали пульмонолог к.м.н. Княжеская Н.П., а также д.м.н., проф. Таточенко В.К.

Рис. 5. Контроль БА — по данным АСТ-теста на фоне лечения омализумабом (средние значения показателей АСТ-теста в динамике)



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Xolair prescribing information. Genentech. Inc., April 2006.
2. D'Amato G. Expert // Opin. Biol. Ther. — 2003. — № 3. — P. 371–376.
3. Davis L.A. Omalizumab: a novel therapy for allergic asthma // Ann. Pharmacother. — 2004. — № 38. — P. 1236.
4. Soler M., Matz J., Townley R. et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics // European Respiratory Journal. — 2001. — № 18. — P. 254–261.
5. 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.
6. Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody for the treatment of severe allergic asthma // Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2001. — V. 108, № 2. — P. 184–190.
7. European Medicines Agency Web site. Доступен по адресу: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/xolair/xolair.htm>. Assesed July, 2008.
8. Bacharier et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2004.
9. Paull et al. // Pediatr. Pulmonol. — 2005.
10. 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.
11. Guilbert et al. // N. Eng. J. Med. — 2006.
12. Bisgaard et al. // N. Engl. J. Med. — 2006.