

Отдаленные результаты длительной терапии моноклональными анти-IgE-антителами у больных атопической бронхиальной астмой тяжелого течения

✍ Ю.Б. Сучкова*, А.Г. Чучалин*, Н.П. Княжеская**, Г.Л. Осипова*, В.Б. Гервазиева***, С.А. Сходова***

* НИИ пульмонологии ФМБА России

** Кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ

*** НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН

Бронхиальная астма (БА) представляет собой серьезную проблему здравоохранения во всем мире. Распространенность БА варьирует в различных популяциях от 2 до 25,5%, а всего в мире насчитывается около 300 млн. больных БА. Ежегодно БА становится причиной смерти около 250 тыс. человек, что свидетельствует о недостаточном контроле этого заболевания [1, 2].

БА является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, в котором принимают участие различные клеточные элементы. Хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, которая приводит к появлению повторяющихся эпизодов экспираторной одышки, свистящих хрипов, чувства заложенности в грудной клетке и кашля. Причиной этих клинических проявлений служит распространенная, но изменяющаяся по своей выраженности бронхиальная обструкция [2, 3].

Вне зависимости от степени тяжести БА воспаление в дыхательных путях является персистирующим. Оно координируется Т-хелперами II типа, которые посредством цитокинов (интерлейкины 4, 5, 9, 13) стимулируют пролиферацию эозинофилов и созревание тучных клеток, а также “переключают” В-лимфоциты на синтез имму-

ноглобулинов (Ig) класса E. IgE связываются с FcεRI-рецепторами тучных клеток и активируют их при последующем контакте с соответствующим аллергеном. Это приводит к высвобождению медиаторов, вызывающих острые аллергические проявления и привлекающих в очаг воспаления другие клетки (эозинофилы, макрофаги и др.), которые формируют позднюю фазу аллергического воспаления. У пациентов с атопической БА уровень IgE в крови повышен [2, 4].

Препараты для лечения БА подразделяют на две группы: средства базисной терапии и препараты для облегчения симптомов. В настоящее время общепринятым является ступенчатый подход к назначению лекарственной терапии при БА в зависимости от степени ее тяжести [2, 5].

Предупреждение индуцированного аллергенами высвобождения медиаторов воспаления из клеток-мишеней обеспечивает новую стратегию в лечении атопических болезней. Лечение аллергических заболеваний, включая атопическую БА, было усовершенствовано с появлением инновационного препарата **омализумаб (Ксолар)** — рекомбинантных гуманизированных моноклональных анти-IgE-антител. Омализумаб избирательно связывается с циркулирую-

щими в крови IgE, предупреждая их взаимодействие с высокоаффинными рецепторами FcεRI на поверхности тучных клеток. Тем самым уменьшается дегрануляция тучных клеток и высвобождение их медиаторов. Важным в клиническом отношении является свойство омализумаба уменьшать плотность рецепторов к IgE на поверхности многих клеток (тучных, базофилов, эозинофилов и др.), что также ослабляет воспалительный каскад [6]. При этом препарат не связывается непосредственно с рецепторами FcεRI, локализованными на тучных и других клетках. Дополнительным механизмом, обеспечивающим противовоспалительный эффект омализумаба, может служить усиление апоптоза эозинофилов и уменьшение их численности [7]. Во время лечения омализумабом мониторинг уровня IgE в крови затруднен в связи с тем, что используемые методы измеряют уровень не только свободного IgE, но и находящегося в комплексе с омализумабом. В связи с этим складывается мнение о прогрессирующем увеличении уровня сывороточного IgE, что не отражает реальной картины происходящего [6].

В 1998 г. группа сотрудников НИИ пульмонологии под руководством проф. А.Г. Чучалина принимала участие в международном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании, в котором изучалась эффективность и безопасность омализумаба у больных тяжелой атопической БА. В данной статье приводится часть работы, выполненная в рамках этой программы.

Материал и методы

В исследование включались пациенты, соответствующие следующим критериям:

- тяжелое течение БА;
- возраст 18–75 лет;
- содержание IgE в сыворотке крови 30–700 МЕ/мл;

- положительные кожные аллергопробы с бытовыми или эпидермальными аллергенами;
- обратимая бронхиальная обструкция – прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду $\geq 12\%$ от исходного уровня в пробе с сальбутамолом;
- неизменный объем базисной терапии по крайней мере в течение 4 нед до рандомизации.

Критериями исключения служили:

- беременность или кормление грудью;
- анафилактические или анафилактоидные реакции в анамнезе;
- аспириновая форма БА;
- любое другое активное заболевание легких;
- паразитарная инвазия;
- другие сопутствующие тяжелые заболевания, в том числе злокачественные опухоли.

У всех пациентов тщательно оценивали аллергологический анамнез и анамнез заболевания, в том числе сведения о количестве обострений БА, частоте госпитализаций и внеплановых визитов в поликлинику. Проводили спирометрическое исследование, измеряли уровень общего IgE и специфических IgE в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Определение субпопуляций лимфоцитов проводили с помощью проточного цитофлуориметра и моноклональных антител.

Для анализа качества жизни пациентов использовался вопросник Asthma Quality of Life Questionnaire (Juniper E.F.). Вопросы в нем разделены на 4 тематических блока: повседневная активность, выраженность основных симптомов БА, толерантность к факторам окружающей среды и влияние БА на эмоциональную сферу. Проводили оценку как общего качества жизни (сумма всех баллов), так и каждого критерия в отдельности.

Во время лечебного периода омализумаб или плацебо вводили подкожно каждые

Таблица 1. Определение дозы Ксолара (мг) для подкожного введения каждые 4 нед

Исходный уровень IgE в плазме крови, МЕ/мл	Масса тела, кг									
	>20–25	>25–30	>30–40	>40–50	>50–60	>60–70	>70–80	>80–90	>90–125	>125–150
≥30–100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100–200	150	150	150	300	300	300	300	300		
>200–300	150	150	225	300	300					
>300–400	225	225	300	Назначается каждые 2 нед (см. табл. 2)						
>400–500	225	300								
>500–600	300	300								
>600–700	300									

Таблица 2. Определение дозы Ксолара (мг) для подкожного введения каждые 2 нед

Исходный уровень IgE в плазме крови, МЕ/мл	Масса тела, кг									
	>20–25	>25–30	>30–40	>40–50	>50–60	>60–70	>70–80	>80–90	>90–125	>125–150
≥30–100	Назначается каждые 4 нед (см. табл. 1)									
>100–200									225	300
>200–300						225	225	225	300	375
>300–400				225	225	225	300	300		
>400–500			225	225	300	300	375	375		
>500–600			225	300	300	375	Не назначается			
>600–700		225	225	300	375					

2 или 4 нед. Дозу омализумаба (от 150 до 375 мг) и кратность введения выбирали в зависимости от уровня сывороточного IgE и массы тела больного (табл. 1 и 2).

В настоящее время назначение омализумаба разрешено при уровне сывороточного IgE в пределах от 30 до 700 МЕ/мл. Омализумаб не следует назначать пациентам, у которых исходный уровень IgE или масса тела находятся вне диапазона значений таблицы по дозированию. Повторное определение уровня IgE на фоне терапии омализумабом не может служить ориентиром для выбора дозы препарата. Чтобы выбрать дозу омализумаба после перерыва в лечении на период менее 1 года, следует ориентироваться на концентрацию IgE в сыворотке крови, измеренную до начала лечения препаратом. Если же перерыв составлял 1 год и более, то необходимо повторно определить концентрацию общего IgE в сыворотке крови. При значительных изменениях массы тела пациента требуется коррекция дозы омализумаба, при этом для выбора дозы используют исходный уровень сывороточного IgE и новое значение массы тела.

Проведенное исследование состояло из нескольких этапов. На этапе скрининга (1 нед) проводилось общеклиническое обследование с целью определить соответ-

ствие пациента критериям включения и исключения. В течение второго этапа (длительностью 6–10 нед) пациентов переводили с терапии различными **глюкокортикоستيероидами** (ГКС) на лечение преднизолоном и/или флутиказона пропионатом. Третий этап являлся двойным слепым и длился 32 нед. Пациентов рандомизировали на группы омализумаба или плацебо. Через 16 нед лечения больным постепенно снижали дозу ГКС (в течение 12 нед), а в последние 4 нед доза ГКС оставалась неизменной, если позволяло состояние больного.

Всего в исследовании принимали участие 27 пациентов, из которых 13 получали омализумаб, 14 – плацебо. После окончания двойного слепого периода все пациенты обеих групп начали получать омализумаб. Исследование проводилось в период с 1998 г. по 2005 г.

После прекращения терапии перерыв в лечении омализумабом составил 1 год. В начале 2007 г. начался следующий этап исследования, в котором приняли участие пациенты ($n = 14$), получавшие Ксолар с 1998 по 2005 г. В группу контроля вошли пациенты с тяжелой неконтролируемой БА, получавшие стандартную базисную терапию (без добавления Ксолара). На этом заключительном этапе исследования у больных изучали основные показатели иммунного статуса при возобновлении лечения и через 16 нед терапии.

Результаты исследования

Исходно у больных с тяжелым течением БА, получавших омализумаб в 1998 г., **уровень общего IgE** в сыворотке крови составил $284,1 \pm 20$ МЕ/мл. К моменту возобновления лечения омализумабом после годичного перерыва уровень IgE у них равнялся $113,2 \pm 43$ МЕ/мл, а на фоне терапии через 16 и 32 нед произошло увеличение уровня IgE в 3–3,5 раза (рис. 1). В группе, получавшей плацебо, значимых изменений уровня IgE выявлено не было.

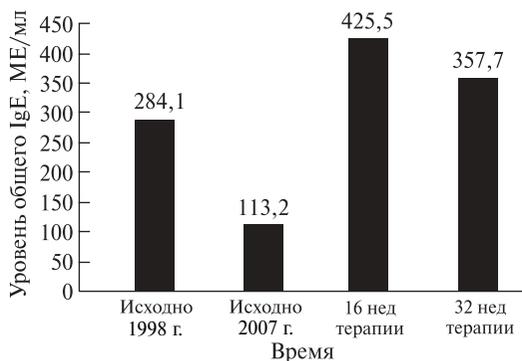


Рис. 1. Динамика уровня общего IgE в сыворотке у пациентов, получавших омализумаб (Ксолар).

Таблица 3. Динамика показателей иммунного статуса у пациентов, получавших лечение омализумабом, в сравнении с контрольной группой

Содержание в крови лейкоцитов и субпопуляций лимфоцитов	Контрольная группа		Группа омализумаба	
	исходно	через 16 нед	исходно	через 16 нед
Лейкоциты крови, клеток $\times 10^9/\text{л}$	$9,3 \pm 1,0$	$10,2 \pm 0,7$	$7,9 \pm 0,7$	$8,7 \pm 0,7$
Лимфоциты, %	$27,8 \pm 2,4$	$28,6 \pm 2,0$	$36,5 \pm 1,1^*$	$27,1 \pm 1,4^{**}$
Лимфоциты, клеток $\times 10^9/\text{л}$	$2,46 \pm 0,26$	$2,51 \pm 0,22$	$2,89 \pm 0,27$	$2,32 \pm 0,23$
CD3, %	$58,2 \pm 3$	$61,4 \pm 4$	$72,9 \pm 1,9^*$	$66,0 \pm 1,6^{**}$
CD3, клеток $\times 10^6/\text{л}$	1494 ± 245	1569 ± 288	2110 ± 210	$1520 \pm 140^{**}$
CD4, %	$34,6 \pm 3,2$	$36,2 \pm 4,8$	$46,8 \pm 2,6^*$	$41,5 \pm 2,0$
CD4, клеток $\times 10^6/\text{л}$	913 ± 179	1060 ± 246	1380 ± 170	$960 \pm 110^{**}$
CD8, %	$23,3 \pm 2,7$	$20,6 \pm 1,1$	$23,7 \pm 2,3$	$25,9 \pm 1,9$
CD8, клеток $\times 10^6/\text{л}$	560 ± 65	570 ± 76	680 ± 90	590 ± 60
CD16, %	$12,2 \pm 1,1$	$12,2 \pm 1,5$	$10,1 \pm 1,4$	$11,6 \pm 1,3$
CD16, клеток $\times 10^6/\text{л}$	277 ± 15	279 ± 30	310 ± 50	250 ± 25
CD72, %	$17,4 \pm 1,7$	$16,8 \pm 2,6$	$11,1 \pm 1,4^*$	$12,8 \pm 1,7$
CD72, клеток $\times 10^6/\text{л}$	431 ± 64	439 ± 71	$290 \pm 34^*$	330 ± 78
CD23, %	$3,3 \pm 0,8$	$3,2 \pm 0,4$	$8,0 \pm 1,2^*$	$5,5 \pm 0,8^{**}$
Иммунорегуляторный индекс	$1,7 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,5$	$1,8 \pm 0,2$

* Динамика по сравнению с исходным уровнем в группе омализумаба достоверна, $p < 0,05$.

** Различия по сравнению с контрольной группой достоверны, $p < 0,05$.

У пациентов, получавших омализумаб, отмечалась положительная динамика спирометрических показателей, снижение частоты обострений (рис. 2), госпитализаций и внеплановых визитов в поликлинику, а также улучшение качества жизни. У всех больных стало возможным снижение дозы ингаляционных ГКС, и в настоящий момент ни один пациент, проходящий лечение омализумабом в нашей клинике, не принимает системных ГКС в качестве базисной терапии. У пациентов, получавших плацебо, достоверных изменений названных показателей выявлено не было.

При исследовании показателей иммунного статуса (табл. 3) на фоне терапии омализумабом произошло достоверное уменьшение количества лимфоцитов в периферической крови, общей популяции Т-лимфоцитов (маркер CD3), абсолютного количества CD4-лимфоцитов и активированных В-лимфоцитов (маркер CD23).

Обсуждение

За последнее десятилетие было проведено немало клинических исследований, доказавших положительный эффект терапии омализумабом у больных с неконтролируемой атопической БА среднетяжелого и тя-

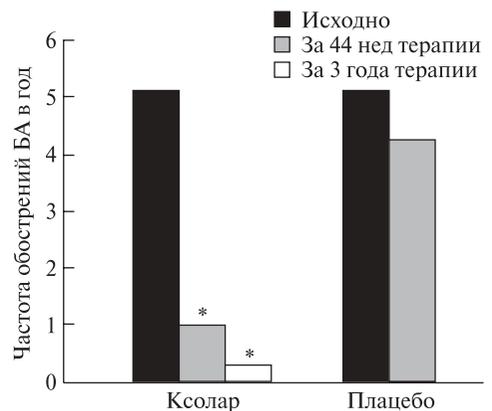


Рис. 2. Частота обострений БА у пациентов, получавших омализумаб (Ксолар) или плацебо. * – различия достоверны, $p < 0,05$.

желого течения. Лечение моноклональными анти-IgE-антителами уменьшает количество обострений БА, позволяет снизить поддерживающую дозу ГКС, а также сократить потребность в препаратах неотложной помощи [8–10].

Ранее переносимость и безопасность омализумаба (однократно и многократно вводимых доз) были изучены приблизительно у 800 пациентов [8, 12, 13]. В этих исследованиях ни у одного из пациентов не было отмечено симптомов сывороточной болезни. Примерно у 3% пациентов, получавших лечение омализумабом, после введения первой дозы развились уртикарные реакции, которые в большинстве случаев проходили спонтанно и не повторялись при продолжении лечения. На основании этих данных риск осложнений при использовании омализумаба расценивается авторами как минимальный.

Существующий опыт применения омализумаба (Ксолара) показывает, что препарат является относительно безопасным. К наиболее частым нежелательным эффектам, описанным в клинических исследованиях, относятся головная боль и местные реакции на введение препарата (боль, гиперемия, отечность). Анафилактические реакции при применении омализумаба возможны, но возникают редко. При назначении препарата необходимо помнить о том, что омализумабиндуцированная анафилаксия может характеризоваться замедленным началом и длительным развитием симптомов [10].

Омализумаб – препарат для длительной терапии атопической БА [14]. После длительного лечения омализумабом у больных происходит снижение уровня IgE в сыворотке и уменьшение симптомов БА. При снижении дозы или отмене препарата эти показатели постепенно возвращаются к исходным уровням [15].

Широкое использование омализумаба ограничено его высокой стоимостью, однако его назначение позволяет снизить затра-

ты, связанные с потребностью больных тяжелой БА в высоких дозах ингаляционных ГКС и препаратов неотложной помощи, частыми госпитализациями и внеплановыми визитами к врачам [16]. Таким образом, омализумаб (Ксолар) является эффективным препаратом в комплексной терапии тяжелой атопической бронхиальной астмы.

Список литературы

1. Бронхиальная астма у взрослых: Клинические рекомендации / Под ред. Чучалина А.Г. М., 2002.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). November 2006. <http://www.ginasthma.com>
3. Принципы диагностики и лечения бронхиальной астмы в реальной клинической практике // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2007. № 3 (26). С. 3–10.
4. Фисенко В.П. Омализумаб (Ксолар): принципы действия, эффективность и безопасность // Пульмонология. 2007. № 5. С. 100–105.
5. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания / Под ред. Чучалина А.Г. М., 2004.
6. Hanf G., Brachmann I., Kleine-Tebbe J. et al. Omalizumab decreased IgE-release and induced changes in cellular immunity in patients with allergic asthma // *Allergy*. 2006. V. 61. P. 1141–1144.
7. Noga O., Hanf G., Brachmann I. et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. V. 117. № 6. P. 1493–1499.
8. 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. V. 108. № 2. P. 184–190.
9. Hendeles L., Sorkness C.A. Anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab for asthma // *Ann. Pharmacother.* 2007. V. 41. № 9. P. 1397–1410.
10. Limb S.L., Starke P.R., Lee C.E. et al. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. V. 120. № 6. P. 1378–1381.

11. Solèr M., Matz J., Townley R. et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics // Eur. Respir. J. 2001. V. 18. № 2. P. 254–261.
12. Cruz A.A., Lima F., Sarinho E. et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection // Clin. Exp. Allergy. 2007. V. 37. № 2. P. 197–207.
13. 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 // J. Allergy. 2005. V. 60. № 3. P. 309–316.
14. Lanier B.Q., Corren J., Lumry W. et al. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2003. V. 91. № 2. P. 154–159.
15. Corren J., Shapiro G., Reimann J. et al. Allergen skin tests and free IgE levels during reduction and cessation of omalizumab therapy // J. Allergy Clin. Immunol. 2008. V. 121. № 2. P. 506–511.
16. Belliveau P.P., Lahoz M.R. Evaluation of omalizumab from a health plan perspective // J. Manag. Care Pharm. 2005. V. 11. № 9. P. 735–745.

АТМОСФЕРА

Atmosphere

На сайте www.atmosphere-ph.ru вы найдете электронную версию журналов “Лечебное дело”, “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, “Атмосфера. Кардиология”, “Легкое сердце”, “Атмосфера. Нервные болезни”, “Нервы”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ARIA (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), ИКАР (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ), Стандарты (ATS/ERS) по диагностике и лечению больных ХОБЛ.

Журнал “АСТМА и АЛЛЕРГИЯ” – это журнал для тех, кто болеет, и не только для них.

Всё о дыхании и аллергии

В журнале в популярной форме для больных, их родственников и близких рассказывается об особенностях течения бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний, современных методах лечения и лекарствах.

Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода – 50 руб., на один номер – 25 руб.

Подписной индекс 45967 в каталоге “Роспечати” в разделе “Журналы России”.

