



Омализумаб: инновационный подход к терапии трудно контролируемой бронхиальной астмы

Пациенты с трудно контролируемой бронхиальной астмой (БА) составляют обширную и сложную в лечении категорию больных. Им чаще, чем другим больным БА, требуются повышение доз базисной терапии и неотложная медицинская помощь. Кроме того, зачастую у таких пациентов отмечается малообратимая или необратимая обструкция бронхов в силу выраженного ремоделирования бронхиальной стенки, что затрудняет диагностику и дифференциальную диагностику с хронической обструктивной болезнью легких. Под термином «тяжелая бронхиальная астма» понимают БА, которую не удастся контролировать, несмотря на проводимую терапию высокими дозами различных классов лекарственных средств, в том числе комбинированными препаратами. Но чтобы за этим формальным определением врачи узнали своих пациентов, необходимо напомнить, чем отличается фенотип больного тяжелой атопической БА. Аллергены являются основными триггерами, не позволяющими достичь контроля при этой форме заболевания. Согласно опубликованным данным клинических исследований ENFUMOSA и TENOR, аллергия к различным аэроаллергенам была выявлена более чем у 50 и 90% пациентов с БА соответственно. В последние годы в практику здравоохранения внедрен препарат омализумаб (Ксолар), способный останавливать воспалительную реакцию на начальном этапе ее развития. В то же время большинство препаратов, применяемых сегодня для лечения БА (как для неотложного лечения, так и для базисной терапии), фактически только устраняют последствия уже развившихся эффектов воспалительных медиаторов. Препарат представляет собой сложный продукт генной инженерии, полученный путем синтеза гуманизированных моноклональных антител в культуре клеток млекопитающих. В отличие от других противоастматических препаратов омализумаб прежде всего не допускает высвобождения медиаторов воспаления.



Профессор
Н.М. Ненашева

Трудно контролируемая бронхиальная астма

Бронхиальная астма (БА) – широко распространенное заболевание, способное существенно снижать качество жизни, а иногда и приводить к инвалидизации. По словам Натальи Михайловны НЕНАШЕВОЙ, д.м.н., профессора кафедры клинической аллергологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», большинство случаев БА успешно контролируют-

ся с помощью ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), иногда в сочетании с бета-2-агонистами длительного действия (ДДБА) и антилейкотриеновыми препаратами. Однако 5–10% больных страдают тяжелыми формами БА, рефрактерными к традиционной терапии. Такие больные нуждаются в постоянном интенсивном лечении, нередко стационарном. Экономический ущерб, наносимый трудно контролируе-



Сателлитный симпозиум компании «Новартис»

мой БА, огромен: на лечение этой категории пациентов расходуется около 50% средств, предназначенных для лечения БА в целом¹.

Критерии степени тяжести БА представлены в клинических рекомендациях GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по борьбе с астмой) 2002 г. Согласно этим критериям тяжелой персистирующей БА считается астма с ежедневно проявляющимися симптомами, частыми обострениями, частыми ночными симптомами, показателями ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха) или ПСВ (пиковая скорость выдоха) < 60% и вариабельностью этих показателей > 30%. Тяжелое течение БА существенно снижает физическую и общую активность пациентов.

Если российских пациентов с БА распределить в соответствии с критериями GINA-2002, то, согласно результатам исследования, в 42% случаев заболевание окажется тяжелым. Это свидетельствует не о частоте данной формы астмы в нашей стране, а о недостатках указанной классификации и недостаточном контроле болезни у пациентов. В структуре общей смертности на долю БА приходится 0,25% всех летальных исходов в России, что соответствует общемировому уровню смертности по причине БА.

Вместе с тем не у всех пациентов с трудно контролируемой БА действительно имеется тяжелая форма заболевания. Нередко, несмотря на применение максимального объема базисной терапии, у больных отмечается неконтролируемое течение заболевания: ежедневные симптомы, частые обострения, а иногда выраженная и фиксированная обструкция бронхов. Главное

в такой ситуации – поставить правильный диагноз. Прежде всего необходимо выяснить:

- действительно ли пациент имеет признаки БА;
- устранены ли (минимизированы ли) все возможные триггеры;
- учтены ли все коморбидные состояния;
- привержен ли пациент назначенному лечению и владеет ли он техникой ингаляции базисных препаратов?

Если на все перечисленные вопросы дан положительный ответ, предположение о наличии у пациента тяжелой БА можно считать обоснованным.

Исследования последних лет убедительно демонстрируют, что пациенты с диагнозом «тяжелая БА» представляют гетерогенную группу. Нередко под диагнозом тяжелой БА скрываются другие диагнозы (легочный васкулит, грибковые или паразитарные заболевания легких и т.д.), коморбидные состояния, видоизменяющие или осложняющие течение БА, а также плохой комплаенс, неадекватная терапия или сложности с ингаляционной терапией. Так, согласно результатам исследования R.S. Irwin и соавт., из 42 пациентов с диагнозом «тяжелая БА» в 74% случаев диагноз тяжелой астмы не переподтверждался. Состояние большинства больных улучшилось после лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и/или применения достаточных доз ИГКС².

К неожиданным выводам пришли авторы недавнего исследования A. Bush и I. Pavord³: среди пациентов, направленных в специализированную клинику с диагнозом «тяжелая БА», у 50% вообще не было этого заболевания.

Действительно, корректная постановка диагноза «тяжелая БА»

Как показывают результаты исследований, наличие сенсibilизации к каким-либо аллергенам в несколько раз увеличивает риск развития бронхиальной астмы, а сенсibilизация к плесневым грибам достоверно возрастает с увеличением тяжести этого заболевания.

может быть сопряжена с определенными трудностями. Эксперты Европейского респираторного общества считают, что данный диагноз должен устанавливаться после как минимум полугодового наблюдения врачами-специалистами (аллергологами-иммунологами или пульмонологами). Кроме того, следует придерживаться определения тяжелой БА, предложенного экспертами Всемирной организации здравоохранения. То есть при постановке диагноза необходимо учитывать не только уровень клинического контроля и получаемой терапии, но также ответ на терапию и оценку будущего риска. На основании данного подхода выделяют три основных типа тяжелой БА:

- ранее не леченная тяжелая БА;
- БА, трудно поддающаяся лечению из-за низкого комплаенса или неадекватной терапии;
- резистентная тяжелая БА.

О последней можно говорить, когда контроль заболевания достигается только на максимально возможном уровне терапии либо когда даже максимально возможный уровень терапии не позволяет достичь контроля над заболеванием. В последнем случае

¹ Godard P., Chanez P., Siraudin L. et al. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study // Eur. Respir. J. 2002. Vol. 19. № 1. P. 61–67.

² Irwin R.S., Curley F.J., French C.L. et al. Difficult-to-control asthma. Contributing factors and outcome of a systematic management protocol // Chest. 1993. Vol. 103. № 6. P. 1662–1669.

³ Bush A., Pavord I.D. Omalizumab: NICE to USE you, to LOSE you NICE // Thorax. 2013. Vol. 68. № 1. P. 7–8.

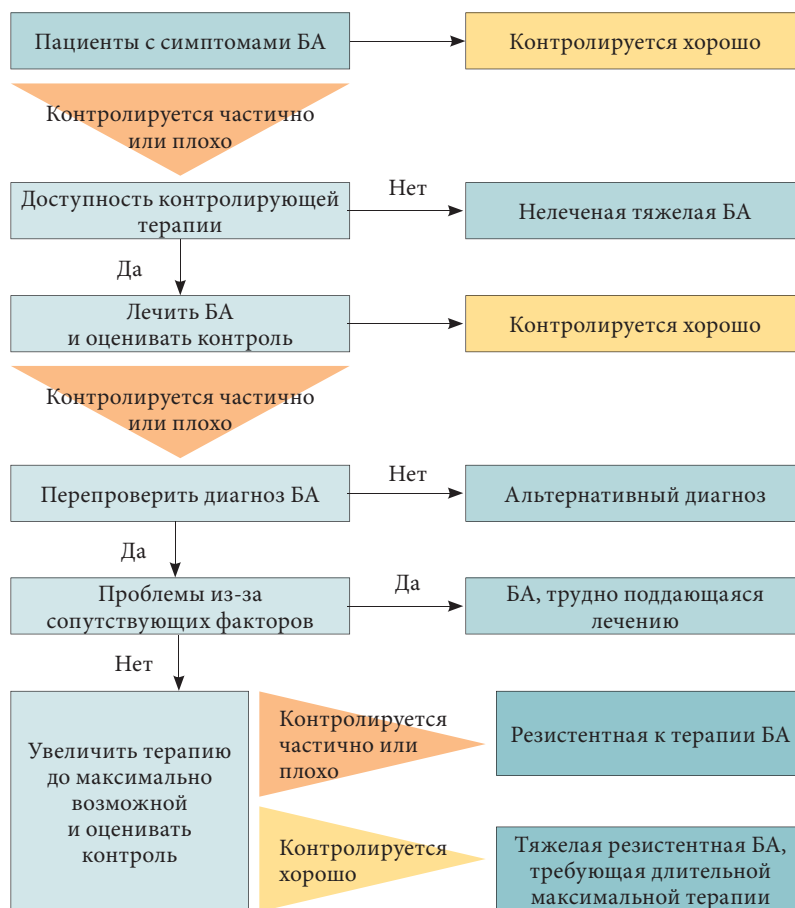


Рис. 1. Алгоритм определения подтипа тяжелой БА

БА определяется как рефрактерная или ГКС-резистентная. Для определения подтипа тяжелой БА у конкретного пациента можно воспользоваться специальным алгоритмом (рис. 1⁴). Под максимально возможным уровнем терапии подразумевается терапия 4-й ступени (средние и высокие дозы ИГКС в сочетании с ДДБА или антилейкотриеновыми препаратами либо теофиллинами замедленного высвобождения) и 5-й ступени (к терапии, соответствующей 4-й ступени, до-

бавляются минимальные эффективные дозы системных ГКС или препарат Ксолар (омализумаб) по GINA-2012. Назначение омализумаба – доступного для пациентов с БА инновационного препарата нового класса, представляющего рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела с блокирующим действием на иммуноглобулин, – в настоящее время показано только больным с фенотипом тяжелой аллергической БА, обусловленной иммуногло-

булинами (Ig) класса E. Как правило, данная форма заболевания проявляется рано (в детские или юношеские годы), нередко приводит к выраженному снижению ОФВ₁ с высокой бронхиальной обратимостью в начале болезни. Она характеризуется выраженной симптоматикой, вариабельностью течения с развитием тяжелых обострений, зачастую требующих применения системных ГКС.

Главную роль в формировании аллергического фенотипа астмы играют IgE. Они формируют и поддерживают воспалительный процесс, связанный с формированием аллергического ответа. Установлено, что наличие сенсibilизации к каким-либо аллергенам в несколько раз увеличивает риск развития БА, а сенсibilизация к плесневым грибам достоверно возрастает с увеличением тяжести БА⁵. Последнее указывает на необходимость тщательного наблюдения за пациентами с атопической БА на предмет возможной сенсibilизации. Считается, что пациенты с атопической БА благополучные в плане прогноза болезни. В действительности же в 40% случаев атопическая БА в отсутствие адекватного контроля характеризуется тяжелым течением.

Несколько сложнее объяснить развитие неаллергической БА, этиологические триггеры которой до сих пор остаются неизвестными. Существуют гипотезы, согласно которым развитие неаллергической БА связано с суперантигеном *Staphylococcus aureus*, вирусами и атипичными бактериями. Например, сенсibilизация к энтеротоксину *S. aureus* у пациентов с БА встречается в 3 раза чаще⁶.

⁴ Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A. et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126. № 5. P. 926–938.

⁵ Zureik M., Neukirch C., Leynaert B. et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey // BMJ. 2002. Vol. 325. № 7361. P. 411–414.

⁶ Song W.J., Jo E.J., Lee J.W. et al. Staphylococcal enterotoxin specific IgE and asthma: a systematic review and meta-analysis // Asia Pac. Allergy. 2013. Vol. 3. № 2. P. 120–126.



Сателлитный симпозиум компании «Новартис»

Имеются данные, подтверждающие связь между сенсibilизацией к клещу домашней пыли и эндогенной БА, а также наличие локальной продукции специфических IgE у пациентов с бронхиальной астмой.

Установлено, что IgE-антитела участвуют в ремоделировании бронхиальной стенки при БА, увеличивая депозицию коллагена и экстрацеллюлярного матрикса. Однако этот эффект IgE может

быть нейтрализован при помощи анти-IgE-антител (омализумаба)⁷. То есть эти антитела обладают не только противовоспалительным, но и протективным в отношении процесса ремоделирования эффектом.

Оптимальная стратегия лечения больных аллергическими заболеваниями помимо симптоматической терапии предполагает лечение, модифицирующее болезнь. В частности, это элиминация ал-

лергена, аллергенспецифическая иммунотерапия и анти-IgE-терапия. Но только анти-IgE-терапия – единственный специфический вид терапии, одобренный для лечения тяжелых аллергических форм БА.

В случае успеха специфической терапии можно сократить объемы симптоматического лечения до минимума, позволяющего контролировать клинические проявления болезни.

Омализумаб: клинические данные и практика

По словам к.м.н. Надежды Павловны КНЯЖЕСКОЙ (Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра пульмонологии ФУВ), применяющийся в ряде стран препарат Ксолар (омализумаб) способен напрямую влиять на IgE-зависимые реакции. Омализумаб был получен путем гуманизации мышиного моноклонального антитела. Конечный продукт гуманизации представляет собой антитела, которые состоят на 95% из белка, идентичного человеческому IgG, и на 5% из части, имеющей сродство (аффинность) к уникальному Сε3-фрагменту IgE человека.

Омализумаб оказывает разнообразное влияние на аллергический воспалительный каскад (рис. 2). IgE играют ключевую роль в аллергическом воспалительном каскаде и являются важной мишенью в лечении БА. Омализумаб элиминирует IgE из кровотока, не вызывая дегрануляцию туч-

ных клеток. Уменьшение уровня циркулирующего IgE сопровождается сокращением числа рецепторов FcεRI на поверхности базофилов, что потенцирует эффект омализумаба, поскольку снижает подверженность тучных клеток дегрануляции. Кроме того, омализумаб уменьшает продукцию IgE, связываясь с поверхностными IgE-рецепторами на В-лимфоцитах, надежно блокируя IgE-опосредованное воспаление. Таким образом, применение препарата способствует снижению экспрессии высокоаффинных IgE-рецепторов на поверхности тучных клеток, базофилов и дендритных клеток, а также снижению уровней многих маркеров воспаления в слизистом и подслизистом слоях бронхов при атопической БА⁸. При применении препарата уменьшается количество активированных эозинофилов⁹, интенсивность же апоптоза эозинофилов, напротив, возрастает¹⁰. Омализумаб воздействует также на тучные клетки: под влиянием



К.м.н.
Н.П. Княжеская

препарата их функциональная активность снижается¹¹, равно как и инфильтрация тучными клетками гладкой мускулатуры бронхов.

Таким образом, под влиянием омализумаба прерывается естественный воспалительный каскад. Омализумаб уменьшает выраженность ранней и поздней фазы аллергического ответа.

Препарат Ксолар продемонстрировал противоаллергический и противовоспалительный эффект в ходе масштабных исследований.

⁷ Roth M., Zhong J., Zumkeller C. et al. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodeling // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 2. e56015.

⁸ Djukanovic R., Wilson S.J., 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. Vol. 170. № 6. P. 583–593.

⁹ Rensen E.L., Evertse C.E., Schadewijk W.A. et al. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment // Allergy. 2009. Vol. 64. № 1. P. 72–80.

¹⁰ 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. Vol. 117. № 6. P. 1493–1499.

¹¹ MacGlashan D.W., Bochner B.S., Adelman D.C. et al. Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody // J. Immunol. 1997. № 158. P. 1438–1445.

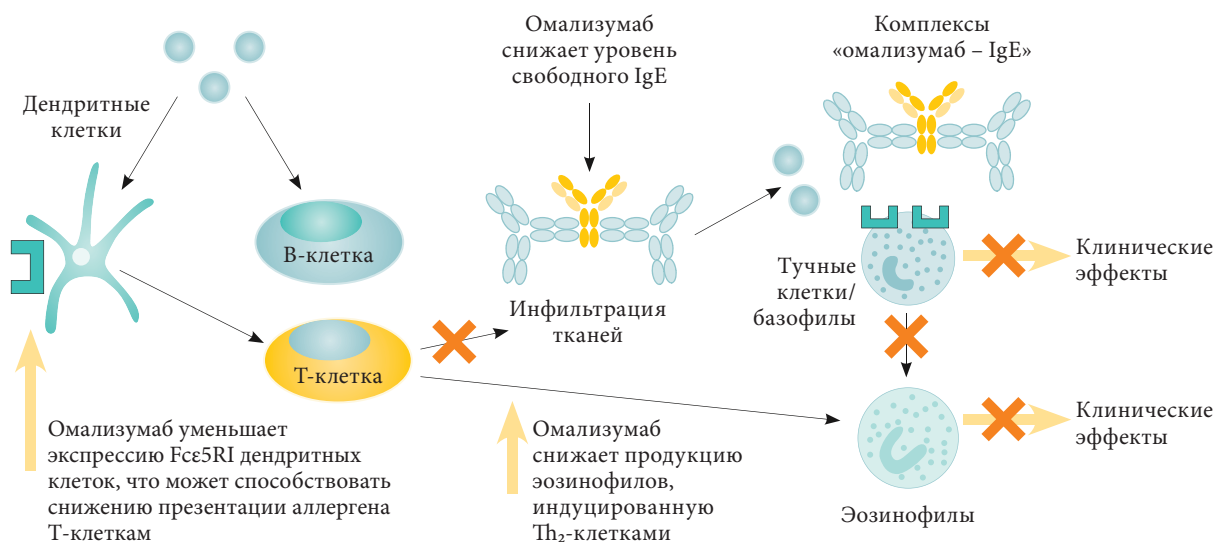


Рис. 2. Влияние омализумаба на аллергический воспалительный каскад

Выводы основаны на оценке биоптатов, полученных у пациентов в ходе рандомизированных клинических исследований. Этот эффект чрезвычайно важен для больных, страдающих БА аллергического генеза с формированием фиксированной обструкции дыхательных путей, вызванной ремоделированием бронхиального дерева. Нередко пациентам с обструктивной формой БА врачи необоснованно ставят диагноз «хроническая обструктивная болезнь легких» и не назначают базисные противовоспалительные противоастматические препараты. В целях клинической оценки влияния омализумаба на процессы ремоделирования дыхательных путей было проведено исследование, дизайн которого предполагал использование Ксолара на протяжении 6 лет¹²⁻¹⁴. Все участники имели сенсibilизацию к кошачьей шерсти, клещам домашней пыли и тяжелое течение БА.

Течение болезни (симптомы, ночные симптомы и потребность в препаратах «скорой помощи») оценивали через год после окончания 6-летнего курса лечения омализумабом. После отмены Ксолара прежнее тяжелое течение не возвращалось, большинство больных оставались на уровне, достигнутом благодаря применению омализумаба (рис. 3). Аналогичные результаты были получены и при исследовании эффективности Ксолара в России. Полученные данные подтвердили способность Ксолара сдерживать процессы воспаления и ремоделирования дыхательных путей¹⁵. Влияние Ксолара на клиническое течение БА также хорошо изучено. В ходе исследования EXPLORE омализумаб добавляли к терапии ДДБА и ИГКС (беклометазона дипропионат в дозе ≥ 800 мг), доза базисной терапии на время лечения омализумабом (78 недель) не корректировалась. Для оцен-

ки результатов терапии изучали образцы мокроты и биоптаты слизистой бронхов, полученные у пациентов.

Накопленные к настоящему времени данные позволяют сделать следующие выводы:

- Ксолар подавляет воспалительный каскад в самом его начале, оказывая выраженное противовоспалительное действие;
- Ксолар обладает эффектом предотвращения структурных изменений бронхиального дерева у больных БА^{12,16}.

В ходе клинического исследования INNOVATE было продемонстрировано уменьшение частоты обострений и обращений за медицинской помощью по поводу БА. Снижение частоты клинически значимых обострений по сравнению с группой плацебо составило 26,2%, снижение частоты тяжелых обострений – 50%, частота обращений за неотложной медицинской помощью в группе

¹² 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. Vol. 62. № 10. P. 1175–1181.

¹³ Nopp A., Johansson S.G., Adétoyin J. et al. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up // Allergy. 2010. Vol. 65. № 1. P. 56–60.

¹⁴ Lowe P.J., Renard D. Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomarker, total IgE // Br. J. Clin. Pharmacol. 2011. Vol. 72. № 2. P. 306–320.

¹⁵ Чучалин А.Г., Пащикова Т.Л., Осипова Г.Л., Сучкова Ю.Б. Оценка эффективности и безопасности омализумаба в комплексной терапии больных с тяжелой неконтролируемой атопической бронхиальной астмой в течение 12 месяцев наблюдения // Пульмонология. 2009. № 3. С. 75–80.

¹⁶ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00670930?term=EXPLORE&rank=1>

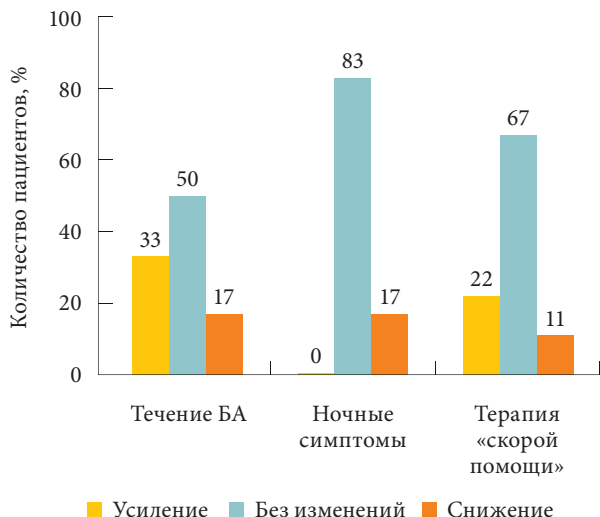


Рис. 3. Течение болезни через год после отмены омализумаба

омализумаба снизилась на 43,8%. Согласно оценкам врачей эффективности Ксолара, у пациентов, ответивших на терапию, наблюдалось значительное улучшение ряда важных клинических параметров (таблица)¹⁷.

Следует отметить, что доля пациентов, ответивших на лечение в ходе исследования INNOVATE, хотя и была достаточно высокой, составила менее 100%. Многофакторный анализ результатов исследования INNOVATE позволил установить, что единственным предиктором ответа на лечение у пациентов служил высокий исходный уровень IgE. И наоборот: более низкий уровень IgE соответствовал менее выраженной пользе от лечения. Такие параметры, как продолжительность курсов

Таблица. Изменение течения заболевания у пациентов, ответивших на терапию омализумабом

Показатели	Общая врачебная оценка	
	ответившие	неответившие
Частота клинически значимых обострений*	0,6	2,6
Частота тяжелых обострений	0,2	1,4
Частота обращений в отделения неотложной помощи	0,2	1,5
Ночные пробуждения (в неделю)	1,2	0,3
ОФВ ₁ , л (изменения от исходного показателя)	0,25	0,09
AQLQ, % (улучшение ≥ 0,5)	79	35
Оценка симптомов в баллах (улучшение в среднем)	1,2	0,5

* Экстраполяция на годовые показатели.

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха. AQLQ (Asthma Quality of Life Question) – опросник по оценке качества жизни пациентов с бронхиальной астмой.

пероральных ГКС, возраст и функция внешнего дыхания, на эффективность лечения не влияли. Но даже у больных, не ответивших на терапию, наблюдалась тенденция к снижению частоты клинически значимых обострений. Частота обострений на фоне применения Ксолара снижалась независимо от сопутствующих факторов, например показателей ОФВ₁. Ксолар эффективен в том числе у пациентов с малообратимой обструкцией бронхов и низкой функцией легких, ОФВ₁ < 50%. Показано, что у пациентов с атопической астмой средней и тяжелой степени значительно снижается необходимость в пероральных ГКС.

Оценка эффективности лечения омализумабом проводится на 16-й неделе терапии. Тогда же

принимается решение о целесообразности продолжать лечение. Как правило, Ксолар хорошо переносится и не вызывает серьезных нежелательных реакций, не повышает вероятность развития злокачественных и системных заболеваний. Это связано с тем, что размеры образующихся побочных продуктов – комплексов «омализумаб – IgE» – не превышают 1000 кДа, они неактивны, не активируют комплемент и не представляют иммуногенной опасности. Применение Ксолара высокоэффективно не только с медицинских, но и с экономических позиций: расходы на приобретение омализумаба компенсируются сокращением расходов на госпитализацию и лечение пациентов с БА, получавших неадекватную терапию.

Заключение

Моноклональные антитела против IgE (омализумаб, Ксолар) являются на сегодняшний день доступным видом биологической терапии для пациентов с тяжелой аллер-

гической БА. Использование Ксолара позволяет уменьшить тяжесть течения заболевания и повысить качество жизни пациентов. Препарат эффективен в отношении снижения симпто-

мов и обострений БА, а также доз ГКС и потребности в препаратах «скорой помощи».

Чрезвычайно важно, что достигнутое на фоне длительного применения Ксолара уменьшение тяжести течения бронхиальной астмы сохраняется после окончания курса терапии. ☺

¹⁷ Bousquet J., Rabe K., Humbert M. et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma // Respir. Med. 2007. Vol. 101. № 7. P. 1483–1492.