



¹ Городская
клиническая
больница № 52,
Москва

² ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»,
Москва

Возможности терапии хронической рецидивирующей крапивницы омализумабом

М.Ю. ПЕРЕДЕЛЬСКАЯ¹, к.м.н. О.С. ДРОБИК²,
д.м.н., проф. Л.А. ГОРЯЧКИНА²

В статье дан обзор зарубежных литературных источников, в которых представлены данные клинических исследований эффективности схем лечения омализумабом различных форм хронической крапивницы. Были получены положительные результаты применения омализумаба у пациентов с хронической рецидивирующей крапивницей в качестве монотерапии, а также в сочетании с антигистаминными препаратами второго поколения. Дальнейших уточнений требует перечень показаний к применению омализумаба у таких пациентов, а также рекомендации по кратности введения препарата и продолжительности терапии.

Введение

Хронической крапивницей (ХК) называют состояние, при котором ежедневно или, по крайней мере, дважды в неделю в течение более 6 недель происходит высыпание волдырей, которые сохраняются на протяжении не более 24 часов. Распространенность ХК составляет от 0,1 до 0,5% в популяции. Продолжительность заболевания в среднем равна 3–5 годам. У 50% из тех, кто перенес заболевание, может вновь возникнуть обостре-

ние, даже после длительной ремиссии.

Ведение пациентов с диагнозом ХК представляет серьезную проблему для врачей любого профиля. С одной стороны, недостаточное информирование врачей общей практики и узких специалистов о причинах и особенностях течения данного заболевания нередко приводит к ошибкам в терапии и, как следствие, резкому снижению комплаентности пациентов. С другой стороны, ХК

снижает качество жизни больного из-за появления у него выраженного зуда, косметических проблем, а также по причине нарушения сна и социальной изоляции. Происходит выраженная невротизация больного, что усугубляет течение заболевания и повышает недоверие к врачам. При лечении крапивницы перед пациентом необходимо ставить реалистичные цели, которые необязательно должны включать полное устранение симптомов болезни, так как это не всегда достижимо. Основной задачей врача при ведении больных с ХК становится выявление фактора или факторов, провоцирующих заболевание, и их устранение. Врач должен предоставить пациенту доступную информацию о характере и длительности заболевания, возможных осложнениях в диагностике и лечении, малой вероятности атопической природы заболевания, об отсутствии жизнеугрожающих состояний при ХК и малой вероятности развития жизнеуг-



рожающих состояний при ангиотека (АО) (кроме АО гортани). Достаточное информирование приводит к установлению контакта между врачом и пациентом и способствует повышению эффективности лечения. Продолжительность лечения ХК может составлять от 3 до 7 лет и требует длительной, чаще непрерывной терапии. Вследствие вышесказанного весь комплекс медицинской помощи должен быть направлен на достижение степени контроля заболевания, которая позволяет пациенту относительно комфортно жить и быть социально активным, несмотря на единичные уртикарные высыпания.

Единой общепринятой классификации ХК не существует. Выделяют основные группы клинических состояний, сопровождающихся появлением уртикарной сыпи и объединенных сходными патогенетическими механизмами: обычная крапивница (спонтанная), физическая крапивница, контактная крапивница, изолированный АО, уртикарный васкулит, редкие аутовоспалительные синдромы. У одного пациента могут сосуществовать два и более видов крапивницы, например обычная (спонтанная) и дермографическая крапивница. По характеру течения различают хроническую непрерывную крапивницу, для которой характерно постоянное «обновление» уртикарной сыпи, и хроническую рецидивирующую крапивницу, протекающую в виде обострений, чередующихся со светлыми промежутками, длящимися несколько дней. Диагностика не вызывает затруднений при наличии первичного морфологического элемента – волдыря. Волдырь представляет собой локальный отек сосочкового слоя дермы и характеризуется:

- ограниченным отеком кожи, разнообразными формами и размерами (окруженный зоной гиперемии), возникновением на любом участке кожи;
- кожным зудом (в большинстве случаев);

- быстрым возникновением и полным разрешением в период до ≤ 24 часов (от нескольких минут до нескольких часов) без формирования вторичных элементов.

Формирование волдырей при ХК происходит вследствие нежелательной активации тучных клеток кожи, приводящей к высвобождению гистамина и других медиаторов, причем последние вызывают повышение проницаемости сосудов кожи, а также гиперемии и зуд. Ведущая роль в патофизиологическом механизме ХК принадлежит гистамину, который содержится в гранулах тучных клеток и высвобождается в результате их дегрануляции. Изменения в коже отмечаются не только в области уртикарных элементов, но и на участках, внешне интактных: повышена активность адгезивных молекул, цитокинов, увеличено количество мастоцитов, обнаруживаются периваскулярные инфильтраты, состоящие из нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов [1].

Этиология и патогенез хронической крапивницы

Этиология крапивницы не до конца ясна. По различным данным, до 80% пациентов ставится диагноз «идиопатическая крапивница». На сегодняшний день данное определение редко встречается в литературе, уступив место понятию «обычная», или «спонтанная», крапивница. Обычной (спонтанной) считается крапивница, характеризующаяся классическими клиническими признаками крапивницы и развивающаяся без внешних стимулов и иных причин. По данным литературы, в 30–50% случаев хроническая спонтанная крапивница (ХСК) приобретает аутоиммунный характер течения. Существует гипотеза, что причиной активации тучных клеток при хронической аутоиммунной крапивнице (ХАК) являются функциональные аутоантитела к высокоаффинным IgE-рецепторам или к IgE-антигенам, связанным с рецептором.

В 30–50% случаев хроническая спонтанная крапивница приобретает аутоиммунный характер течения. Существует гипотеза, что причиной активации тучных клеток при хронической аутоиммунной крапивнице являются функциональные аутоантитела к высокоаффинным IgE-рецепторам или к IgE-антигенам, связанным с рецептором.

Основным свойством аутоантител при ХАК является их способность вызывать дегрануляцию базофилов периферической крови и тучных клеток кожи. Причина же формирования аутоантител до сих пор остается спорным вопросом. Многие авторы считают аутоиммунную крапивницу синдромным заболеванием, в структуру которого кроме крапивницы входят другие аутоиммунные заболевания. Известно, например, сочетание крапивницы с такими аутоиммунными заболеваниями, как системная красная волчанка, дерматомиозит, склеродермия. Но по данным последних исследований, с ХК чаще всего ассоциируют аутоиммунный тиреодит. Роль патологии щитовидной железы в патогенезе ХАК подтверждается данными о более высокой частоте встречаемости аутоиммунного тиреодита у больных с данной нозологией. Подтверждением данной связи также служит обнаружение высоких уровней антител к тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО) и антител к тиреоглобулину (анти-ТГ) у большинства больных с ХК. Однако есть единичные исследования, которые ставят под сомнение связь ХАК с аутоиммунным тиреодитом. Пациенты с ХАК предрасположены к более тяжелому и продолжительному течению заболевания, а также плохо восприимчивы к стандартным методам терапии. Тем не менее клинические симп-



Таблица. Результаты исследований терапии омализумабом больных с разными формами крапивницы*

Исследование		Количество пациентов с разными формами крапивницы								Проведенная терапия		
Автор	Год	СК	ТК	ХК	ЗКС	ДК	ХлК	ХИК	ХАК	Эффективность	Побочные явления	Доза/срок
J.A. Boyce [5]	2006			1						+++	н/д	375 мг / 2 нед.
S.L. Spector и соавт. [6]	2007							2	1	+++	н/д	Различная
O. Güzelbey и соавт. [7]	2008	1								+++	н/д	150 мг / 4 нед.
K.V. Godse [8]	2008							1		+++	н/д	300 мг / 4 нед.
M. Metz и соавт. [9]	2008						1			+++	н/д	150 мг / 4 нед.
H.F. Otto и соавт. [10]	2009						1			+	н/д	300 мг / 4 нед.
M. Magerl и соавт. [11]	2010				1			7		++	Несколько	Различная
C. Vestergaard и соавт. [12]	2010							2		+++	Немного	Различная
K. Krause и соавт. [13]	2010					1				+++	н/д	300 мг / 2 нед.
K.N. Waibel и соавт. [14]	2010	1								+	н/д	400 мг / 2 нед.
C. Romano и соавт. [15]	2010							2		+++	н/д	400 мг / 2 нед.
U. Bullerkotte и соавт. [16]	2010		1							+++	н/д	450 мг / 2 нед.
R.A. Sabroe [17]	2010						1			-	н/д	300 мг / 2 нед.
C. Bindslev-Jensen и соавт. [18]	2010				1					+++	н/д	150 мг / 2 нед.
M. Al-Ahmad [19]	2010								3	+++	н/д	300 мг / 4 нед.
E. Iemoli и соавт. [20]	2010							1		+++	н/д	300 мг / 2 нед.
M.C. Saavedra и соавт. [21]	2011							1		++	н/д	300 мг / 2 нед.
A. Groffik и соавт. [22]	2011							9		++	Немного	Различная
M. Metz и соавт. [23]	2011	2	1	1	1	2				++	н/д	Различная
K.V. Godse [24]	2011							5		++	Немного	300 мг / 2–4 нед.
I. Sánchez-Machín и соавт. [25]	2011							1		+++	н/д	300 мг / 2 нед.
G. Duchini и соавт. [26]	2011	1								-	н/д	150 мг / 4 нед.
A.P. Kaplan [27]	2011								12	++	н/д	Различная
M. Ferrer и соавт. [28]	2011							9		++	н/д	300 мг
M. Maurer и соавт. [29]	2011							27		++	У 81,5%	Различная
								22		+	У 86,5%	Плацебо
S. Saini и соавт. [30]	2011							21		++	У 47,6%	600 мг
								25		++	У 48%	300 мг
								23		+	У 34,8%	75 мг
								21		+	У 47,6%	Плацебо

СК – солнечная крапивница, ТК – тепловая крапивница, ХК – холодовая крапивница, ЗКС – замедленная крапивница от сдавления, ДК – дермографическая крапивница, ХлК – холинергическая крапивница, ХИК – хроническая идиопатическая крапивница, ХАК – хроническая аутоиммунная крапивница, н/д – нет данных.

* Адаптировано по [4–30].



томы у больных ХК, вне зависимости от участия аутоиммунных механизмов, одинаковы. Выявление аутоиммунной крапивницы является крайне важным фактором для определения тактики ведения пациентов с ХК. Скрининговым методом выявления аутоиммунной крапивницы является постановка кожного теста с аутологичной сывороткой. Положительная проба объясняется активацией тучных клеток кожи под воздействием антител высокоаффинного IgE-рецептора (анти-Fc-эпсилон-R1-альфа) или анти-IgE-антител, находящихся в сыворотке крови больных аутоиммунной крапивницей [1, 2].

Схемы терапии омализумабом

Подбор терапии при ХСК является чрезвычайно сложной задачей. На выбор метода лечения влияет много факторов, включая лицензионный статус лекарств, их безопасность, клиническую картину и тяжесть заболевания [3]. Лечение крапивницы легкой и средней степени тяжести, как правило, ограничивается постоянным приемом неседативных антигистаминных препаратов. Основными методами лечения, индуцирующими ремиссию у больных с аутоиммунной крапивницей, являются внутривенное введение иммуноглобулина, применение циклоспорина А и глюкокортикостероидов. Однако эффективность большинства нелецензированных видов лечения не доказана ввиду отсутствия достаточного количества клинических исследований [3].

Одним из новых подходов в лечении ХСК, в том числе ее аутоиммунной формы, безусловно имеющим терапевтический потенциал, является применение моноклональных антител. В частности, был проведен ряд исследований по применению анти-IgE-терапии омализумабом для лечения ХСК. К концу 2011 г. в литературе описано 59 случаев терапии омализумабом у больных с разными формами крапивницы: 5 – солнечная крапивница (СК); 2 – тепловая

крапивница (ТК); 2 – холодовая крапивница (ХК); 2 – замедленная крапивница от сдавления (ЗКС); 3 – дермографическая крапивница (ДК); 3 – холинергическая крапивница (ХлК); 40 – хроническая идиопатическая крапивница (ХИК); 16 – хроническая аутоиммунная крапивница (ХАК). Кроме того, 139 пациентов участвовали в двух рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (табл.) [4–30]. В 2012 г. исследование данной проблемы было продолжено.

Омализумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные анти-IgE-антитела, используемые в терапии пациентов с тяжелой персистирующей атопической бронхиальной астмой, не контролируемой при помощи ингаляционных глюкокортикостероидов. Несмотря на то что активно проводятся исследования эффективности данного препарата у пациентов с ХК, точный патогенез и механизм эффективности анти-IgE-терапии неизвестны. Существуют две гипотезы механизма действия омализумаба у больных с ХСК. Согласно первой гипотезе, плотность рецепторов к IgE на поверхности тучных клеток и базофилов пропорциональна уровню сывороточного IgE. Следовательно, снижение свободного, практически неопределяемого IgE должно способствовать уменьшению количества рецепторов к нему и, как следствие, отсутствию перекрестной реакции IgG-антител к высокоаффинным рецепторам (Fc-эпсилон-R1). Клеточная активация и последующий воспалительный процесс (активация комплемента, клеточная инфильтрация) должны подавляться, а значит, уменьшаться частота и тяжесть симптомов ХСК. Вторая гипотеза строится на том, что под воздействием анти-IgE снижается количество Fc-эпсилон-R1, в результате чего дегрануляции тучных клеток не происходит. Это может быть независимым механизмом действия, не связанным с предотвращением перекрестно-

го реагирования рецепторов на поверхности клеток. Не исключено, что оба механизма могут сочетаться [29, 30].

Были проведены исследования, указывающие на эффективность терапии омализумабом у пациентов с ХК, имеющих клинические симптомы данного заболевания, несмотря на применение антигистаминных препаратов. Имеются сведения о положительных результатах применения анти-IgE-терапии у пациентов с хронической рецидивирующей крапивницей, холинергической, холодовой, солнечной крапивницей. Наиболее часто рекомендуется терапия омализумабом у больных с сопутствующими аутоиммунными заболеваниями. Однако в настоящий момент отсутствуют четкие рекомендации по кратности введения препарата и продолжительности терапии. По результатам исследований выявлено, что повышение уровня общего IgE не влияет на ХСК, в связи с чем дозы омализумаба у пациентов с данным заболеванием могут отличаться от используемых в терапии бронхиальной астмы. Все проведенные исследования указывают на низкую эффективность омализумаба в дозе 75 мг, положительный клинический результат продемонстрировали более высокие дозы.

Проведены исследования в группах пациентов с тяжелыми формами крапивницы, имеющих положительный тест с аутологичной сывороткой (аутосывороткой) и сопутствующую аутоиммунную патологию.

C. Vestergaard и соавт. (2010) приводят данные успешной терапии омализумабом у двух пациентов с тяжелой крапивницей в режиме дозирования 300 мг и 150 мг каждые 4 недели [12].

При использовании омализумаба в лечении больных с ХК получен хороший эффект у небольшой терапевтической группы. В исследование включено 20 пациентов с положительным тестом с аутосывороткой и тестом дегрануляции базофилов, имеющих длительное



упорное течение крапивницы не менее 6 недель. Терапия омализумабом проводилась в течение 16 недель с режимом дозирования каждые 2 или 4 недели. В результате у 7 пациентов получен хороший результат (полное отсутствие симптомов); у 4 – удовлетворительный (симптомы уменьшились, но не исчезли полностью); 1 пациент не ответил на терапию [2].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом 24-недельном мультицентровом исследовании X-CUISITE, посвященном изучению эффективности и безопасности терапии омализумабом у больных с тяжелой ХК с наличием аутоиммунного тиреоидита, дозу омализумаба и режим введения препарата подбирали, исходя из веса пациента и уровня общего IgE в соответствии с европейскими рекомендациями по лечению атопической бронхиальной астмы [29]. Пациенты, не соответствующие по весу или уровню IgE данным критериям, из исследования исключались. В исследовании приняли участие 49 пациентов, из них 27 получали терапию омализумабом, 22 – плацебо. Терапия (подкожное введение препарата) проводилась каждые 2 или 4 недели в течение 24 недель. В группе омализумаба был получен достоверно лучший эффект относительно группы плацебо. Установлена связь крапивницы с аутоиммунной патологией. Так, было показано, что около 1/3 пациентов с ХК имеют положительную реакцию с аутосывороткой. При этом уровень общего IgE остается нормальным или низким. У пациентов определяется высокий уровень аутоантител, в том числе IgE-антител, что было продемонстрировано на примере больных с ХК, имеющих положительную реакцию с аутосывороткой, у которых определялся уровень антител к тиреопероксидазе (ТПО). Отмечено повышение уровня анти-IgG- и -IgE-антител к ТПО по отношению к общей популяции [31]. У большей части пациентов, получавших терапию данным пре-

паратом, крапивница сочеталась с аутоиммунным тиреоидитом, однако М. Diaz и соавт. [32] применяли данный препарат у пациентов с другим типом аутоиммунного заболевания (сахарный диабет 1 типа) с положительным эффектом и без побочных явлений. Из 6 пациентов, принявших участие в данном испытании, 5 продемонстрировали положительный результат терапии ХК. Дозы препарата рассчитывались исходя из опыта его применения в терапии бронхиальной астмы. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании MYSTIQUE изучалась эффективность и безопасность омализумаба у пациентов с ХК старше 12 лет, у которых сохранялись симптомы, несмотря на терапию стандартными дозами антигистаминных препаратов [29]. Пациенты получали омализумаб в дозах 75, 300 и 600 мг. Данное исследование показало эффективность терапии омализумабом в дозах 300 мг и 600 мг. Режим дозирования составил 1 инъекцию каждые 4 недели. Одновременно у пациентов сохранялась терапия антигистаминными препаратами второго поколения. В общей сложности у 28,6, 36,0 и 4,4% пациентов было зарегистрировано полное исчезновение симптомов крапивницы после приема однократной дозы 600, 300 и 75 мг омализумаба соответственно, однако ни один из пациентов не достиг полной ремиссии заболевания. Большинство исследователей отмечают высокую эффективность омализумаба после применения первых доз. Р. Alba и соавт. [33] приводят пример положительного клинического эффекта после первой инъекции омализумаба у 3 пациентов и отказ от других методов терапии через 16 недель. В данном исследовании задействованы пациенты с различным уровнем общего иммуноглобулина Е (IgE): у двух пациентов был зарегистрирован высокий уровень общего IgE и сопутствующие атопические заболевания (аллергический ринит и бронхи-

альная астма), у одного пациента – нормальный уровень общего IgE (в анамнезе не было указаний на наличие атопических заболеваний). Однако все наблюдаемые пациенты продемонстрировали положительный ответ на терапию. Режим дозирования был произведен из расчета массы тела больного и уровня общего IgE. Практически во всех исследованиях доказана необходимость постоянной поддерживающей терапии омализумабом, так как отмена препарата приводит к возобновлению симптомов заболевания. Однако последующее назначение данной терапии вновь оказывается эффективным, что было продемонстрировано С. Ана и соавт. [34]. Было пролечено 7 пациентов с тяжелыми формами крапивницы, которые требовали сопутствующей терапии глюкокортикостероидами, циклоспорином, антигистаминными препаратами в максимальных дозах, монтелукастом. Все пациенты в группе получали терапию омализумабом с учетом веса и уровня общего IgE и положительно ответили на лечение данным препаратом, негативных последствий зарегистрировано не было. Однако у 2 пациентов терапия была приостановлена, через 3 месяца произошел рецидив заболевания, после чего введение омализумаба продолжено с положительным эффектом и без побочных действий. Предположительно, после выведения препарата из организма происходит образование новой генерации антител и возобновление симптомов крапивницы. Несмотря на проведенные исследования, остается открытым вопрос о четких показаниях к применению омализумаба. В большинстве случаев при применении препарата пациенты имеют сопутствующие аутоиммунные заболевания (положительный тест на антитела к ТПО или положительный результат теста с аутоиммунной сывороткой). Однако не все пациенты данной категории достигают клинического улучшения на тера-



Омализумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные анти-IgE-антитела, использующиеся в терапии пациентов с тяжелой персистирующей атопической бронхиальной астмой, не контролируемой при помощи ингаляционных глюкокортикостероидов. Несмотря на то что активно проводятся исследования эффективности данного препарата у пациентов с ХК, точный патогенез и механизм эффективности анти-IgE-терапии неизвестны.

пии омализумабом. Р. Rodríguez и соавт. [35] проводили терапию омализумабом у пациентов с ХК и положительным тестом с ауто-сывороткой в дозах, рекомендованных для терапии у больных бронхиальной астмой. Ремиссии заболевания достигли 5 пациентов, 1 продемонстрировал значительное уменьшение тяжести симптомов, 2 на терапию не ответили. Негативных реакций зарегистрировано не было. В качестве критерия отбора пациентов для терапии омализумабом А. Rodríguez-Trabado и соавт. [36] предлагают помимо теста с ауто-сывороткой проводить тест активации базофилов, а также использовать его в качестве мониторинга эффективности терапии.

Эффективность и безопасность омализумаба у 14 пациентов с ХИК была продемонстрирована S. Büyükköztürk и соавт. [37]. Ими было отмечено значительное улучшение качества жизни больных после проведенной терапии как следствие уменьшения симптомов заболевания.

На сегодняшний день зарегистрировано небольшое количество пролеченных пациентов с формами физической крапивницы, так что достоверно судить об эффективности при данном типе ХК не представляется возможным. Однако в настоящее время большинство исследователей сообщают о позитивном эффекте терапии омализумабом. Так, М. Metz и соавт. [23] назначена терапия 7 па-

циентам с формами физической крапивницы (солнечная, дермографическая, холодовая, тепловая, замедленная крапивница от сдавления). Из числа пролеченных больных неэффективной терапия оказалась у 1 пациента, также у 1 больного для достижения эффекта возникла необходимость в увеличении дозы препарата.

К. Krause и соавт. [13] на клиническом примере показали эффективность применения омализумаба в терапии тяжелой формы дермографической крапивницы. Данный вид крапивницы возникает при механическом раздражении кожи (царапина, трение, поглаживание) и существенно снижает качество жизни больного. В исследовании использовалась схема терапии 300 мг омализумаба подкожно каждые 2 недели в течение 3 месяцев. Клинический эффект достигнут на 4-й неделе терапии и сохранялся в течение 4 недель после отмены. Аналогичные результаты продемонстрированы Е. Iemoli и соавт. [20] с тем же режимом дозирования препарата (300 мг каждые 2 недели), однако эффект был достигнут после первой инъекции, терапия проводилась в течение 6 месяцев и при попытке отмены лечения симптомы возобновились также через 4 недели.

Что касается такой формы заболевания, как вибрационная крапивница, то, учитывая редкий характер данного заболевания, нет достаточного опыта в приме-

нении омализумаба у этой категории больных. А. Pressler и соавт. [38] предприняли попытку лечения одного больного с помощью данного препарата, однако клинического эффекта достигнуто не было. О случае неэффективной терапии омализумабом солнечной крапивницы сообщили также G. Duchini и соавт. [26].

М. Rodríguez-Rodríguez и соавт. [39] приводят пример успешного применения омализумаба у пациентки с ХК от сдавления (однократная доза препарата составила 300 мг), позволившего отменить базисную терапию системными глюкокортикостероидами. Однако в том же исследовании сообщается, что ремиссия сохранялась лишь в течение 2 месяцев после отмены терапии.

В результате проведенных исследований омализумаб продемонстрировал хороший профиль безопасности. Среди отмеченных в процессе применения данной терапии негативных явлений следует назвать анафилаксию, в том числе бронхоспазм, крапивницу, ангиоотек глотки или языка. Анафилаксия развивалась как после применения первых доз, так и после годичной терапии. Были также зарегистрированы шоковые реакции. Частота их была значительно ниже, чем частота анафилаксий, но развитие также происходило как после введения первых доз, так и после длительного применения препарата.

Применение омализумаба у больных с ХК рекомендовано ЕААСИ/GA²LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria 2009 как дополнительная схема лечения хронической рецидивирующей крапивницы в сочетании с антигистаминными препаратами второго поколения при неэффективности других схем терапии [40]. В настоящий момент ведутся дополнительные исследования с целью уточнения показаний и режима дозирования омализумаба для дальнейшей возможной регистрации препарата к применению у больных ХК, в том числе в Российской Федерации. ●