

УДК:612.017:615.834:615.83+615.34:547:616.24

Л.И. Романюк

Киевская городская клиническая больница № 8

Выбор пациентов, которым показана терапия омализумабом

Ключевые слова: тяжелая астма, атопическая астма, омализумаб (Ксолар), уровень сывороточного IgE, профиль безопасности.

В последнее время наряду с ростом распространенности бронхиальной астмы (БА) в мире отмечается устойчивая тенденция к увеличению числа пациентов с тяжелым течением этого заболевания. Они часто нуждаются в оказании неотложной помощи и регулярно госпитализируются в связи с неконтролируемым течением заболевания [1].

Согласно результатам исследований GOAL (E.D. Vateman и соавт., 2004) и INSPIRE (M.R. Partridge и соавт., 2006) как минимум треть пациентов с тяжелым течением БА не достигают контроля заболевания при использовании лучшего стандартного лечения ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) в высоких дозах в сочетании с β_2 -агонистами длительного действия. Несмотря на проводимое лечение 74% пациентов вынуждены ежедневно использовать препараты скорой помощи (β_2 -агонисты короткого действия). Кроме того, неконтролируемое течение БА сопряжено с высоким риском летального исхода.

Под «тяжелой БА» понимают БА, которую не удается контролировать, несмотря на проводимую терапию высокими дозами различных классов лекарственных средств, в том числе системными ГКС. Пациенты с тяжелой БА характеризуются персистирующей симптоматикой постоянной бронхиальной обструкции, часто переносят обострения, нередко резистентны к стероидотерапии. По данным D.C. Grootendorst и соавторов (2000), полисенсibilизацию к различным аллергенам имеют 73% больных тяжелой БА, у которых заболевание дебютировало в молодом возрасте или в детстве, и около 30% пациентов, у которых первые симптомы астмы появились в зрелом возрасте.

Контроль тяжелой атопической БА очень часто осложняется целым рядом ассоциированных с атопией сопутствующих заболеваний: аллергическим ринитом,

синуситами, а также гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, персистирующими инфекциями дыхательных путей, синдромом ночного апноэ, ожирением, нарушениями психики у пациентов с большим астматическим стажем. Следует учитывать, что перечисленные состояния могут значительно видоизменять симптоматику БА, затрудняя диагностику.

Объективная оценка состояния пациентов должна проводиться по критериям контроля БА, изложенным в международном консенсусе (GINA, 2006). В соответствии с этим документом о неконтролируемой БА можно говорить в случае выявления у пациента трех и более признаков частично контролируемой БА в течение недели. Эти признаки включают:

- появление дневных симптомов более 2 раз в неделю;
- любое ограничение активности пациента;
- необходимость приема препаратов скорой помощи (β_2 -агонистов короткого действия) более 2 раз в неделю;
- снижение показателей функции внешнего дыхания (пиковой скорости выдоха – ПСВ или объема форсированного выдоха за 1 секунду – ОФВ₁) до уровня менее 80% от должных величин или лучших персональных значений;
- одно и более обострений в год (по определению неделя с обострением БА приравнивается к неделе неконтролируемой БА).

Согласно рекомендациям GINA-2006 омализумаб (Ксолар) является препаратом выбора для адъювантной терапии средне-тяжелой и тяжелой БА на 5-й ступени лечения, имеющим уровень доказательности В по результатам многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований [6].

Ксолар может назначаться в дополнение к терапии средними или высокими дозами ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия, а также другими препаратами



НОВАЯ СТУПЕНЬ В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

А ТЕПЕРЬ КЛЮЧ К НОВОЙ ЖИЗНИ И ДЛЯ ДЕТЕЙ С 6 ЛЕТ

Ксолар зарегистрирован в Украине (номера регистрационных свидетельств UA/9055/01/01 №604 для 75 мг и №1016 [новые показания]; UA/9055/01/02 №604 для 150 мг и №1016 [новые показания]).

Перед назначением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата.

Новартис Фарма Сервисез АГ, Представительство в Украине
02098, г. Киев, ул. Березняковская, 29. Тел.: +38-044-490-53-38; факс: +38-044-490-53-39.

 NOVARTIS

**Ксолар**
омализумаб

Антитела к IgE для дополнительной защиты

для контроля БА. Лечение Ксоларом показано только больным с подтвержденной атопической природой БА. Для верификации диагноза достаточно положительных результатов кожных проб на чувствительность к распространенным аллергенам и радиоаллергосорбентного теста (RAST) со значением концентрации сывороточного IgE в диапазоне 30–700 МЕ/мл.

Согласно GINA Ксолар следует применять наряду с антилейкотриеновыми препаратами у пациентов с тяжело поддающейся лечению стероидорезистентной астмой [6].

Индивидуальные дозы Ксолара зависят от исходного уровня IgE в сыворотке крови и массы тела пациента. В зависимости от этих показателей рекомендуемая доза препарата изначально составляла от 150 до 375 мг 1 раз в 2 или 4 недели. Достоверно спрогнозировать на основании исходных значений оценочных параметров, какие пациенты получают максимальную пользу от лечения Ксоларом, достаточно трудно. Поэтому через 12–16 недель после начала лечения врач проводит общую оценку его эффективности по степени улучшения контроля над астмой для принятия решения о продолжении терапии.

Высокие дозы омализумаба у пациентов с аллергической (IgE-опосредованной) астмой и соотношением IgE/масса тела, выходящим за пределы изначально принятых таблиц дозирования

Терапевтические возможности ограничены у пациентов с тяжелой персистирующей аллергической астмой, принимающих высокие дозы ИГКС плюс β₂-агонисты длительного действия (БАДД). Они ограничены применением пероральных ГКС и анти-IgE терапией с помощью омализумаба.

Пациенты с уровнем IgE >700 МЕ/мл и соотношением IgE/масса тела, выходящим за пределы таблиц дозирования, имеют еще большие ограничения, поскольку им не рекомендовалось принимать омализумаб.

Цель исследования: оценить безопасность, фармакокинетику и фармакодинамику омализумаба у пациентов с легкой и средне-тяжелой астмой с соотношением IgE/масса тела >600МЕ/мл/>60 кг, >500МЕ/мл/>70 кг и >300МЕ/мл/>90 кг, поскольку эти пациенты нуждаются в более высоких дозах омализумаба, чем 375 мг каждые 2 недели.

Пациенты получали омализумаб в трех дозах (450 мг, 525 мг, 600 мг). Каждый пациент получал 2 дозы омализумаба в виде подкожной инъекции с интервалом в 2 недели.

Пациенту был назначен омализумаб в соответствии с соотношением IgE/масса тела (таблица).

Безопасность оценивалась по жизненным показателям, лабораторным показателям, уровню антиомализумабных антител, по количеству побочных явлений (ПЯ). Двадцать шесть (81,3%) пациентов сообщили всего о 69 ПЯ, из которых 10 считаются связанными с исследуемым препаратом. Не наблюдалось незнакомых или новых ПЯ. Большинство из них были легкой или средней интенсивности. Большинство ПЯ относились к расстройствам нервной системы или пищевого канала.

Фармакокинетика

После первой дозы омализумаба концентрация препарата в сыворотке крови медленно увеличилась и достигла пиковых значений между 2-м и 10-м днем после его приема во всех дозовых режимах. После второй дозы концентрация омализумаба еще повысилась и достигла пика между 3-м и 6-м днем приема.

Омализумаб элиминировался с периодом полувыведения около 20 дней. Среднее значение клиренса – 6,90–9,18 мл/ч. Значения соответствовали предыдущим данным по омализумабу.

Фармакодинамика

Свободный IgE. Назначение омализумаба в дозах 450 мг, или 525 мг, или 600 мг уменьшило концентрацию свободного IgE на 99% после первой дозы, минимальная концентрация свободного IgE была достигнута на 2–3-й день после первой дозы. После второй дозы были получены сходные показатели. Свободная концентрация IgE оставалась ниже 25 нг/мл по крайней мере в течение 2 недель после второй дозы. Уменьшение концентрации свободного IgE соответствовало клиническому улучшению у пациентов.

Таким образом, очевидно, что более высокие дозы омализумаба (450 мг, 525 мг, 600 мг) имеют профиль безопасности, сходный с более низкими дозами. Фармакокинетика омализумаба в более высоких дозах соответствует данным предыдущих исследований.

Дозы омализумаба на основе соотношения IgE к массе тела

Таблица

Масса тела, кг	Базовый IgE, МЕ/мл		
	2 × 450 мг омализумаба Группа 1 (n=12)	2 × 525 мг омализумаба Группа 2 (n=8)	2 × 600 мг омализумаба Группа 3 (n=12)
> 125–150	n/a	> 300–400	> 400–2000
> 90–125	> 300–400	> 400–500	> 500–2000
> 80–90	> 500–600	> 600–700	> 700–2000
> 70–80	> 500–700	> 700–800	> 800–2000
> 60–70	> 600–800	> 800–900	> 900–2000
> 50–60	> 700–900	> 900–1000	> 1000–2000
> 40–50	> 900–1100	> 1100–1300	> 1300–2000

Омализумаб значительно уменьшает концентрацию свободного IgE в крови.

Результаты. Изначально одобренные таблицы дозирования были расширены с января 2010 года. В терапию были включены пациенты с уровнем IgE до 1,500 МЕ/мл, которым омализумаб может назначаться в дозе до 600 мг каждые 2 недели [3].

Омализумаб в качестве терапии обострений у детей 6–12 лет с неадекватно контролируемой аллергической (IgE-опосредованной) бронхиальной астмой

Цель исследования: определить эффективность и безопасность применения омализумаба у детей со средне-тяжелой и тяжелой астмой, которая неадекватно контролировалась, несмотря на лечение средними или высокими дозами ИГКС с добавлением или без добавления скоропомощных средств.

В исследовании участвовали дети в возрасте от 6 до 12 лет с постоянной аллергенной сенсibilизацией и обострениями в анамнезе. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1, получали омализумаб (75–375 мг каждые 2 или 4 недели) или плацебо в течение 52 недель.

В течение 24-недельной фазы терапии фиксированными дозами стероидов омализумаб сократил количество клинически значимых обострений (ухудшение симптомов, требующее удвоения дозы ИГКС или добавления системных стероидов) на 31% по сравнению с плацебо. В течение 52 недель количество обострений сократилось на 43% по сравнению с плацебо. Омализумаб значительно сократил тяжелые обострения. В течение всего периода лечения омализумаб имел приемлемый профиль безопасности, частота побочных эффектов была сопоставима с плацебо.

Выводы. Добавление омализумаба является эффективным и хорошо переносится в качестве базовой терапии у детей (6–12 лет) со средне-тяжелой и тяжелой персистирующей аллергической (IgE-опосредованной) астмой, которая неадекватно контролируется средними или высокими дозами ИГКС [2].

Омализумаб для лечения аллергического ринита, атопического дерматита

В целом ряде исследований доказана эффективность лечения сезонного и круглогодичного ринита с помощью омализумаба. Для лечения сезонного аллергического ринита омализумаб может назначаться в сочетании со специфической иммунотерапией (СИТ). Комбинированный эффект СИТ и омализумаба обусловлен предупреждением роста назального эозинофильного катионного протеина и понижением уровня триптазы в назальных выделениях [4, 5].

Поскольку атопический дерматит (АД) наряду с БА и аллергическим ринитом является частью атопической триады, омализумаб перспективен в отношении лечения АД у пациентов с высокими титрами IgE и плохо поддающимся лечению [5].

Таким образом, открываются новые перспективы применения омализумаба у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой аллергической бронхиальной астмой в дозах, превышающих ранее рекомендованные; у детей в возрасте 6–12 лет; в лечении других аллергических заболеваний помимо астмы.

Литература

1. Чучалин, А. Г. Новые перспективы лечения тяжелой бронхиальной астмы: в фокусе внимания атопия [Текст] / А. Г. Чучалин, Л. А. Горячкина // Здоров'я України. – 2008. – № 9/1. – С. 32–33.
2. Lanier, B. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma [Text] / B. Lanier, T. Bridges [et al.] // Allergy Clin. Immunol. – 2009 Dec. – Vol. 124 (6). – P. 1210–1216.
3. Kornmann, O. High doses of omalizumab in patients with allergic (IgE-mediated) asthma and IgE/bodyweight combinations outside the initially approved dosing table [Text] / O. Kornmann, H. Watz [et al.] // Poster presented at the European Respiratory Society Annual Congress, 18–22 September 2010, Barcelona, Spain.
4. Belliveau, P. P. Omalizumab: A Monoclonal Anti-IgE Antibody [Text] // MedGenMed. – 2005. – Vol. 7 (1). – P. 27–29.
5. Scheinfeld, N. Omalizumab: A recombinant humanized monoclonal IgE-blocking antibody. *Dermatology Online Journal* 11 (1): 2 [Электронный ресурс].
6. GINA (Global initiative of asthma) 2006. – P. 47, 73.

ВИБІР ПАЦІЄНТІВ, ЯКИМ ПОКАЗАНА ТЕРАПІЯ ОМАЛІЗУМАБОМ

Л.І. Романюк

Резюме. Згідно з GINA-2009 омалізумаб (Ксолар) є препаратом вибору для терапії середньо-тяжкої і тяжкої IgE-опосередкованої бронхіальної астми на 5-му ступені лікування. В останніх рекомендаціях допускаються високі дози омалізумабу у пацієнтів з алергічною БА і співвідношенням IgE/маса тіла, що виходить за межі прийнятих таблиць дозування. Омалізумаб має добрий профіль безпеки у дітей 6-12 років. Є досвід застосування омалізумаба при алергічному риніті та атопічному дерматиті у пацієнтів з високим вмістом IgE.

Ключові слова: тяжка астма, атопічна астма, омалізумаб (Ксолар), рівень сироваткового IgE, профіль безпеки.

CHOICE OF PATIENTS WHOM OMALIZUMAB THERAPY IS INDICATED FOR

L.I. Romaniuk

Resume. According to GINA-2009 omalizumab (Xolair) is used for treatment of moderate to severe IgE-mediated BA on stage 5 of therapy. In the latest recommendations the high doses of omalizumab are approved in patients with allergic BA and correlation of the IgE/body mass outside the initially accepted dosing tables. Omalizumab has a good safety profile in children of 6-12 years. There is experience of omalizumab therapy of AR and AD in patients with high levels of IgE.

Key words: severe asthma, atopic asthma, omalizumab (Xolair), level of serum IgE, safety profile.