

Современные возможности комплексной терапии аллергических заболеваний

По итогам научно-практической конференции

Современным методам лечения аллергических заболеваний (АЗ) было посвящено одно из тематических направлений научно-практической конференции аллергологов Украины «Раннее выявление и лечение аллергических заболеваний», состоявшейся 12-13 мая в г. Виннице. Наиболее прогрессивным подходом к терапии АЗ на сегодня считается применение рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител против IgE, в частности препарата омализумаб (Ксолар, «Новартис Фарма Штейн АГ», Швейцария).



Главный аллерголог МЗ Украины, президент Ассоциации аллергологов Украины, заведующий кафедрой фтизиатрии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Борис Михайлович Пухлик представил вниманию участников конференции доклад под названием «Сочетание специфической и неспецифической иммунотерапии при лечении аллергических заболеваний. Роль и возможности препарата Ксолар (Xolair)».

– Перечень лекарственных средств, влияющих на определенные звенья патогенеза АЗ, включает специфическую иммунотерапию (СИТ), глюкокортикостероиды (ГКС), кромоны, антигистаминные препараты, модификаторы лейкотриенов, иммунокорректирующие средства и моноклональные антитела против IgE. Каждый из этих методов воздействия на аллергическое воспаление имеет определенные преимущества и недостатки.

На сегодняшний день не вызывает сомнения необходимость в принципиально новом методе терапии АЗ. Им может стать препарат Ксолар (омализумаб) – рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела против IgE, связывающие циркулирующие IgE независимо от их специфичности и обрывающие тем самым аллергический каскад в самом его начале.

Результаты исследования омализумаба показали, что он подавляет реакции как ранней, так и поздней фаз аллергического ответа у больных бронхиальной астмой (БА) (E.L. van Rensen et al., 2007). Исходные (до лечения) значения медианы максимального снижения ОФВ₁ в ранней фазе аллергического ответа составили 28,9% в группе омализумаба и 27,0% – в группе плацебо. Через 12 нед лечения омализумабом значение медианы максимального снижения ОФВ₁ уменьшилось до 15,3%. Аналогично на фоне приема Ксолара медиана максимального снижения ОФВ₁ в поздней фазе аллергического ответа уменьшилась с 36,1% (исходно) до 4,7%.

Омализумаб значительно уменьшает количество FcεRI(+)–клеток и эозинофилов в подслизистом слое бронхов, что было показано в двух исследованиях с применением данного препарата у больных с легкой и среднетяжелой формами персистирующей БА в течение 16 нед (p<0,001 в обоих случаях) (R. Djukanovic et al., 2004; E.L. van Rensen et al., 2007).

В 4 из 7 клинических исследований, вошедших в метаанализ, участвовали пациенты, исходно принимавшие поддерживающую терапию пероральными ГКС (ПГКС). Два из этих исследований

были плацебо контролируемы (исследования INNOVATE и Holgate), еще два – стандартными открытыми исследованиями с контролем лечения (ЕТОРА и ALTO). В целом 271 пациент из групп лечения омализумабом и 173 участника контрольных групп получали поддерживающую гормональную терапию на момент включения в исследование. Как и предполагалось, частота обострений БА у пациентов, получавших лечение ПГКС, была выше по сравнению с больными, обходившимися без них. Включение в план лечения омализумаба в значительной мере сокращало количество обострений БА за год независимо от статуса приема ПГКС. Снижение их частоты было аналогичным среди пациентов, принимающих ПГКС (34,9%; p=0,001 по сравнению с контролем) и не получающих гормональную терапию (29,4%; p<0,001 по сравнению с контролем).

В данном метаанализе также было показано, что Ксолар значительно снижает частоту использования системных ГКС независимо от приема антилейкотриеновых препаратов. Так, согласно результатам исследования INNOVATE, ЕТОРА и ALTO, у пациентов, принимавших данную группу лекарственных средств, омализумаб снизил потребность во введении системных ГКС на 53% (ОР 0,47; 95% ДИ 0,32–0,68; p<0,001), а среди больных, в лечении которых не использовались антилейкотриеновые препараты, – на 51% (ОР 0,49; 95% ДИ 0,34–0,71; p<0,001).

В 4 из 7 клинических исследований, вошедших в метаанализ, участвовали пациенты, исходно принимавшие поддерживающую терапию пероральными ГКС (ПГКС). Два из этих исследований

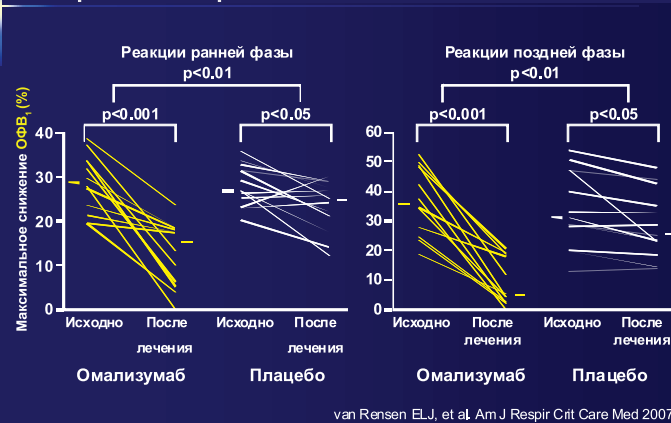
были плацебо контролируемы (исследования INNOVATE и Holgate), еще два – стандартными открытыми исследованиями с контролем лечения (ЕТОРА и ALTO). В целом 271 пациент из групп лечения омализумабом и 173 участника контрольных групп получали поддерживающую гормональную терапию на момент включения в исследование. Как и предполагалось, частота обострений БА у пациентов, получавших лечение ПГКС, была выше по сравнению с больными, обходившимися без них. Включение в план лечения омализумаба в значительной мере сокращало количество обострений БА за год независимо от статуса приема ПГКС. Снижение их частоты было аналогичным среди пациентов, принимающих ПГКС (34,9%; p=0,001 по сравнению с контролем) и не получающих гормональную терапию (29,4%; p<0,001 по сравнению с контролем).

В данном метаанализе также было показано, что Ксолар значительно снижает частоту использования системных ГКС независимо от приема антилейкотриеновых препаратов. Так, согласно результатам исследования INNOVATE, ЕТОРА и ALTO, у пациентов, принимавших данную группу лекарственных средств, омализумаб снизил потребность во введении системных ГКС на 53% (ОР 0,47; 95% ДИ 0,32–0,68; p<0,001), а среди больных, в лечении которых не использовались антилейкотриеновые препараты, – на 51% (ОР 0,49; 95% ДИ 0,34–0,71; p<0,001).

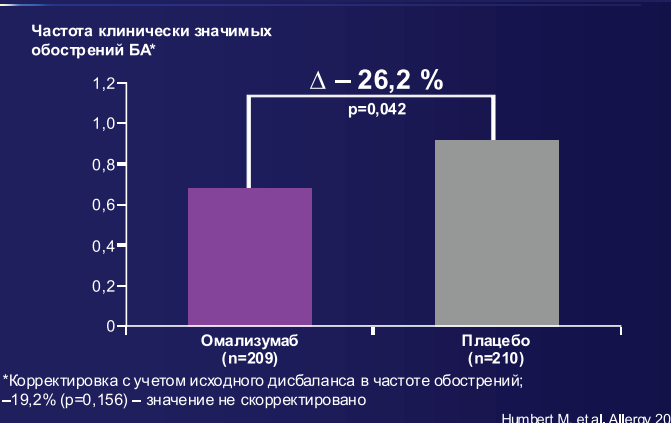
По результатам этого метаанализа, омализумаб значительно снижал частоту госпитализаций, вызовов скорой помощи, незапланированных визитов к врачу и, следовательно, общее число всех экстренных обращений за медицинской помощью. Так, их количество среди пациентов, получавших омализумаб, было ниже на 47% по сравнению с контролем. Число госпитализаций при назначении Ксолара сократилось на 51%, вызовов скорой помощи – на 60%, а незапланированных визитов к врачу – на 43%.

Ксолар также улучшает качество жизни больных с БА. Анализ сводных данных анкет AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire, опросник по качеству жизни с астмой), которые применялись в 6 из 7 клинических исследований, показал, что лечение омализумабом обеспечило значительное улучшение

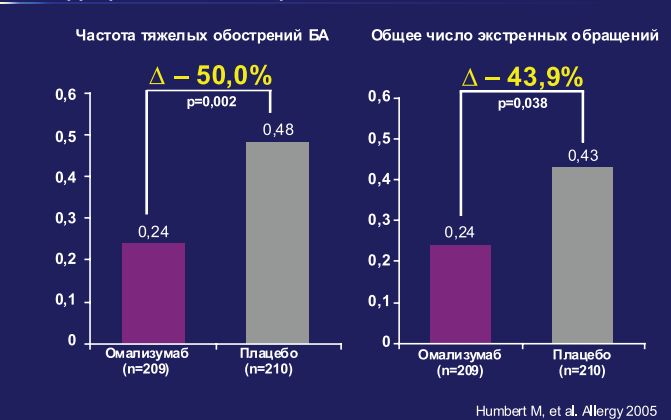
Омализумаб подавляет реакции ранней и поздней фаз аллергического ответа у больных аллергической бронхиальной астмой



Ксолар значительно снижает частоту клинически значимых обострений бронхиальной астмы



Ксолар значительно снижает частоту тяжелых обострений БА и экстренных обращений за медицинской помощью



качества жизни (по совокупному баллу) по сравнению с исходными показателями.

Таким образом, сводные данные 7 контролируемых клинических исследований продемонстрировали, что добавление омализумаба к проводимой терапии значительно снижает частоту клинически значимых обострений БА и экстренных обращений за медицинской помощью. Кроме этого, применение Ксолара обеспечило значительное улучшение качества жизни пациентов с БА, существенно увеличивая вероятность достижения больными полного контроля над симптомами заболевания. При этом использование ПГКС и антилейкотриеновых препаратов не оказывает влияния на эффективность омализумаба. Эти данные дают веское основание для рассмотрения Ксолара в качестве дополнительного лечения в группе больных БА, не достигающих адекватного контроля заболевания.



Заслуженный врач Украины, вице-президент Ассоциации аллергологов Украины, главный аллерголог г. Днепропетровска, заведующая городским аллергологическим центром, кандидат медицинских наук Евгения Михайловна Дитятковская коснулась вопросов патогенеза АЗ и возможностей их комплексного лечения.

— Последовательность событий при аллергическом воспалительном каскаде у больного с IgE-опосредованной БА представлена следующими этапами:

- В ответ на антигенную стимуляцию В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки, которые продуцируют и выбрасывают в кровотоки IgE-антитела.

- IgE циркулируют в крови, связываясь с высокоаффинными рецепторами (FcεRI) на поверхности тучных клеток в тканях и поверхности базофилов периферической крови.

- При повторном контакте с причинным аллергеном связывание последнего с IgE индуцирует выброс медиаторов воспаления, что приводит к характерному для обострения БА бронхоспазму.

Ключевым в данном процессе, как и в патогенезе любого АЗ, является связывание IgE с рецептором FcεRI.

В настоящее время существует лекарственное средство, способное блокировать данный аллергический каскад в самом начале. Им является препарат омализумаб (Ксолар), созданный на основе каркаса человеческого иммуноглобулина G (IgG), на который имплантирован определяющий компонентность участок мышиных анти-IgE антител. Процесс «гуманизации» гарантирует наличие не более 5% веществ мышиного происхождения в составе молекулы, минимизируя вероятность иммунного ответа. Омализумаб связывается с Cε3-участком молекулы IgE — с тем же локусом, который обычно взаимодействует с рецептором. При связывании с IgE омализумаб формирует небольшие, биологически инертные, не связывающие компонент комплексы с молекулярной массой около 500 кДа, что препятствует дальнейшему прикреплению IgE к рецептору FcεRI на эффекторных клетках.

Была проведена серия исследований in vitro на базофилах периферической крови, полученных от 15 пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом, прошедших 3-месячную терапию омализумабом. На фоне приема

препарата наблюдалось значительное снижение общей плотности рецепторов FcεRI — примерно на 97% (p=0,0022). По данным контрольных измерений, на протяжении 3 мес число рецепторов к IgE на каждой клетке сократилось в среднем с 240 000 до 8 600 (D.W.J. Mac-Glashan et al., 1997).

В исследовании DUAL было показано, что омализумаб в комбинации с СИТ характеризуется лучшей эффективностью для контроля дневных симптомов БА по сравнению с только СИТ у взрослых пациентов и подростков с гиперчувствительностью к аллергенам трав и симптоматической сезонной неконтролируемой атопической астмой, в том числе в сочетании с сезонным аллергическим риноконъюнктивитом. В целом исследование охватило 132 пациента в возрасте от 12 до 46 лет. Комбинация омализумаба с депагоидом уменьшала симптомы БА на 39% (p<0,05) по сравнению с монотерапией последним, при этом потребность в экстренной медицинской помощи в группах была идентичной.

Эффективность Ксолара подтверждается и собственным опытом. Так, под нашим наблюдением находились 19 пациентов в возрасте от 25 до 52 лет с поллинозом, симптомами которого были ринит и конъюнктивит, длительностью заболевания более 10 лет и гиперчувствительностью к аллергенам полыни, амброзии, лебеды, подсолнечника, кукурузы, цикламены. У 7 пациентов в анамнезе были приступы бронхообструкции. Всем больным в первый год был назначен омализумаб, инъекция которого производилась в первые дни обострения заболевания. Эффект от введения препарата наблюдался уже через 72 ч. У 13 пациентов (68,4%) он был оценен как отличный и характеризовался полным исчезновением симптомов, не требующим применения каких-либо симптоматических препаратов. У 3 больных (15,8%) наблюдалось значительное уменьшение интенсивности симптомов, но периодически возникала потребность в симптоматических препаратах, спровоцированная погрешностью в диете. Еще у 3 пациентов симптомы заболевания сохранились, но характеризовались меньшей интенсивностью.

На второй год 10 пациентов из 13 прошли предсезонную СИТ пыльцевыми аллергенами. За 1 нед до начала предполагаемого обострения (начало сезона пыления) была сделана инъекция Ксолара в дозе 150 мг однократно. У всех пациентов эффект был оценен как отличный — обострения не наблюдалось. У 3 пациентов, получивших инъекцию омализумаба без проведения предсезонной СИТ, эффект был краткосрочным (2 нед) с возобновлением симптоматики заболевания.

Таким образом, на основании данных исследования DUAL и собственного опыта можно сделать такие выводы:

- комбинация СИТ и омализумаба уменьшает нагрузку симптомами статистически достоверно и клинически значимо лучше по сравнению с только СИТ;

- общая оценка проводимого лечения достоверно лучше у пациентов, у которых использовалась комбинация омализумаба и СИТ по сравнению с применением только СИТ;

- комбинированное использование СИТ и омализумаба характеризуется отличным профилем безопасности;

- сочетание предсезонной СИТ и омализумаба позволяет предупредить обострение поллиноза.

Подготовил **Дмитрий Демьяненко**



....ПРОБЛЕМА ОСТАЕТСЯ

38% пациентов с тяжелой бронхиальной астмой не достигают контроля симптомов заболевания¹

70% пациентов с бронхиальной астмой испытывают ограничения в повседневной жизни²

И ПОНЯТНА ПРИЧИНА

>50% пациентов с тяжелой бронхиальной астмой имеют аллергическую природу заболевания³

90% случаев атопической бронхиальной астмы реализуется с участием иммуноглобулина E (IgE)⁴⁻⁶



БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПОМОГАЕТ ВЫЖИТЬ

КСОЛАР ВОЗВРАЩАЕТ ЖИЗНЬ

NOVARTIS

Ксолар
омализумаб

Антитела к IgE для дополнительной защиты

1. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al, for the GAOI Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:836-844. 2. European Federation of Allergy and Airway Diseases Patients Association. Fighting for breath: a European patient perspective on severe asthma. Available at: www.efapad.org/activities/documents/Fighting_For_Breath.pdf. Accessed February 7, 2008. 3. The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. Eur Respir J. 2003;22:470-477. 4. Holt PG, Macaubat C, Stumbles PA, Sly PD. The role of allergy in the development of asthma. Nature. 1999;402(suppl B):B12-B17. 5. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. N Engl J Med. 1989;320:271-277. 6. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisman C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2005;115:459-465.

Ксолар зарегистрирован в Украине (номер регистрационного свидетельства № UA/9055/01/02 от 06.11.08).

Перед назначением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому препарату.

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

0682-UA-C1-2010