

Ю.Б.Сучкова¹, Г.Л.Осипова¹, Т.Л.Пашкова¹, А.Г.Чучалин¹, Н.П.Княжеская²

Длительность сохраняющейся эффективности терапии моноклональными анти-IgE-антителами на фоне их временной отмены и возможность курсового их применения

1 – ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4;

2 – Кафедра пульмонологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Yu.B.Suchkova, G.L.Osipova, T.L.Pashkova, A.G.Chuchalin, N.P.Knyazheskaya

Duration of treatment effect of monoclonal anti-IgE-antibodies after discontinuation of the therapy and opportunities of course therapy with monoclonal anti-IgE-antibodies

Summary

The study investigated duration of treatment effect of monoclonal anti-IgE-antibodies (omalizumab) after discontinuation of the therapy in asthma patients. The study involved 23 patients treated with monoclonal anti-IgE-antibodies. Daytime and nighttime asthma symptoms, need in rescue medications, daily dose of inhaled steroids (ICS) in beclomethasone equivalents, FEV₁, allergy skin tests, quality of life according to AQLQ questionnaire, and asthma control level according to GINA, 2006, were analyzed. Patient-reported control of asthma was evaluated using the Asthma Control test (АСТФ). In 2 months after discontinuation of therapy with monoclonal anti-IgE-antibodies, increase in daytime and nighttime asthma symptoms, need in rescue medications and daily doses of ICS, worsening in asthma control, increase in skin hyperreactivity to domestic and epidermal allergens, and decrease in quality of life were found (all statistically significant). Therefore, the results have shown that monoclonal anti-IgE-antibodies could be administered in discrete regimen; this would allow reduction in frequency of the patient's visits to clinic and in cost of treatment.

Key words: severe uncontrolled asthma, omalizumab, AQLQ.

Резюме

Было проведено исследование длительности сохраняющейся эффективности терапии моноклональными анти-IgE-антителами (омализумабом) на фоне их временной отмены. В исследование были включены 23 пациента, получавшие моноклональные анти-IgE-антитела. В ходе исследования анализировались такие показатели, как частота дневных и ночных симптомов, потребность в препаратах неотложной помощи, суточная доза ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в пересчете на беклометазона дипропионат, показатель объема форсированного выдоха за 1-ю с, показатели кожной аллерген-специфической гиперчувствительности, качество жизни (по опроснику AQLQ). Уровень контроля над бронхиальной астмой (БА) определялся согласно критериям GINA 2006 г., в качестве субъективной оценки больными контроля над заболеванием были использованы показатели теста по контролю над астмой (АСТтм). В ходе исследования через 2 мес. после отмены терапии моноклональными анти-IgE-антителами было получено статистически значимое изменение следующих показателей: увеличение частоты дневных и ночных симптомов БА, потребности в препаратах неотложной помощи, суточных доз иГКС, снижение уровня контроля над БА, усиление кожной гиперчувствительности к бытовым и эпидермальным аллергенам, ухудшение изучаемых критериев качества жизни. Таким образом, полученные данные позволяют проводить лечение моноклональными анти-IgE-антителами в дискретном режиме, что позволяет уменьшить количество визитов больного в клинику, а также снизить экономические затраты на лечение.

Ключевые слова: тяжелая неконтролируемая бронхиальная астма, омализумаб, AQLQ.

Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о широкой распространенности и неуклонном росте бронхиальной астмы (БА). В настоящее время в мире насчитывается около 300 млн больных этим заболеванием, в России число пациентов с БА составляет 55 млн человек [1–3].

Основной целью лечения БА является достижение и поддержание оптимального контроля над заболеванием [4, 5], под которым подразумевается отсутствие или минимальная частота возникновения симптомов, отсутствие ограничений активности и обострений БА, нормальные значения объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФV₁) и пиковой скорости выдоха. Однако, несмотря на наличие эффективных методов терапии БА, полный контроль над заболеванием поддерживается только у 5,3–42 % больных [6, 7], а неконтролируемое течение БА

встречается у 51 % больных [8, 9]. В России недостаточный контроль над заболеванием также является актуальной проблемой, и наибольший процент (78,4 %) больных с неконтролируемым течением БА наблюдается в группе пациентов с тяжелым течением заболевания [10].

Среди больных БА от 40 до 67 % имеют atopическую форму заболевания [11, 12], центральную роль в развитии которой играет иммуноглобулин E (IgE) [13]. В связи с этим при лечении atopической БА большое значение приобретают лекарственные препараты, мишенью действия которых является IgE.

Первым препаратом этой группы, разрешенным к применению в клинической практике, является омализумаб – моноклональные анти-IgE-антитела [14], которые, связываясь с циркулирующим IgE и препятствуя его последующему взаимодействию

с высокоаффинными рецепторами на тучных клетках и базофилах, предотвращают развитие ответа ранней фазы аллергического воспаления. Показано также уменьшение выраженности ответа поздней фазы аллергического воспаления под влиянием терапии моноклональными анти-IgE-антителами [15]. Проведенные в мире контролируемые исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности анти-IgE-терапии в лечении аллергических заболеваний, сопровождающихся повышением уровня IgE, включая тяжелую неконтролируемую атопическую БА [16, 17].

В России в настоящее время отсутствуют данные о применении моноклональных анти-IgE-антител в силу сравнительно недавнего внедрения этого метода лечения в отечественное здравоохранение, а также ощущается необходимость в систематизации данных по их применению. Из-за достаточно высокой стоимости такого лечения длительное непрерывное назначение анти-IgE-терапии может быть сопряжено с определенными экономическими трудностями. Терапия моноклональными анти-IgE-антителами также связана с необходимостью как в регулярных визитах пациента в клинику (каждые 2 или 4 нед.) для инъекций препарата, так и в последующем врачебном наблюдении в течение 2 ч после инъекции.

Исходя из вышесказанного, необходимым представляется изучение эффективности и безопасности длительного применения моноклональных анти-IgE-антител у больных тяжелой неконтролируемой атопической БА, а также разработка оптимальной схемы их назначения, с учетом ее прерывистости, которая, тем не менее, обеспечивала бы достижение и поддержание оптимального контроля над БА в течение всего периода лечения.

Материалы и методы

В исследование были включены 23 пациента с верифицированным диагнозом атопическая БА тяжелого неконтролируемого течения, обследованных в ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России и получавших лечение моноклональными анти-IgE-антителами (омализумабом) по программе Департамента здравоохранения г. Москвы. В группе больных, получавших моноклональные анти-IgE-антитела, было 17 женщин и 6 мужчин. Средний возраст пациентов составил $42,91 \pm 10,9$ лет, средняя длительность заболевания — $15,05 \pm 7,28$ лет. Для определения длительности сохраняющегося эффекта анти-IgE-терапии исследуемые показатели были оценены в динамике на фоне ее прерывания.

У всех пациентов собирали анамнез заболевания, аллергологический анамнез, проводили физикальное исследование, оценивали количество дневных и ночных симптомов в неделю, потребность в препаратах неотложной помощи в сутки, частоту внеплановых визитов к врачу, госпитализаций и обострений БА в год. У пациентов проводилось спирографическое исследование. Все больные вели дневники, в которых ежедневно оценивали частоту дневных и ночных

симптомов, отмечали частоту использования препаратов неотложной помощи. Определение аллерген-специфической гиперчувствительности проводилось путем постановки и оценки аллергологических кожных проб с бытовыми и эпидермальными аллергенами.

Анализ качества жизни пациентов осуществлялся при помощи опросника *E.F.Juniper AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire)* [18]. В качестве субъективной оценки пациентом контроля над заболеванием были использованы показатели теста по контролю над астмой (АСТ™).

Уровень контроля над заболеванием оценивался согласно критериям GINA 2006 г.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica 6.0 for Windows*. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения осуществлялся с использованием критерия Шапиро—Уилка. Признаки, имеющие нормальное распределение, анализировались при помощи параметрических методов статистики; для анализа признаков, распределение которых было отличным от нормального, использовались непараметрические критерии. Для оценки статистической значимости различий при сравнении 2 несвязанных между собой групп использовались критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна—Уитни. При анализе повторных измерений — парный критерий Стьюдента и непараметрический критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $X \pm s$, где X — выборочное среднее, s — выборочное стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

До начала лечения у всех больных отмечалась высокая частота дневных и ночных симптомов заболевания, пациенты указывали на частые обострения БА (> 4 раз в год), неоднократные госпитализации и внеплановые визиты в поликлинику в течение предшествующего года. Потребность в препаратах неотложной помощи также была высокой; в качестве базисной терапии использовались высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) (> 1 500 мкг в сутки в перерасчете на беклометазона дипропионат). Показатель ОФВ₁ был ниже нормы и составлял у больных 1-й группы $59,1 \pm 17,06$ % от должного, у больных 2-й группы — $63,47 \pm 12,19$ % от должного. Показатели теста по контролю над астмой были низкими в обеих группах и соответствовали неконтролируемому течению БА (табл. 1).

Проведенное кожное аллергологическое тестирование показало наличие у больных аллергии к бытовым и эпидермальным аллергенам, причем в группе пациентов, получавших анти-IgE-терапию, средние значения результатов *prick-test* были положительными для аллергенов *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* (табл. 2).

Таблица 1
Динамика клинических и функциональных показателей у больных, получавших моноклональные анти-IgE-антитела

Показатели	Периоды наблюдения			
	До начала лечения	Через 16 нед.	32–44-я нед.	После 2 мес. перерыва в лечении
Частота дневных симптомов в неделю	6,56 ± 1,07	3,26 ± 2,41; $p < 0,001^*$	2,0 ± 2,6	3,34 ± 2,94; $p < 0,05^{***}$
Частота ночных симптомов в неделю	2,04 ± 1,55	0,21 ± 0,42; $p < 0,001^*$	0,16 ± 0,40	0,95 ± 0,95; $p < 0,05^{***}$
Частота ингаляций сальбутамола в сутки	5,90 ± 2,71	2,56 ± 2,08; $p < 0,001^*$	1,33 ± 1,96; $p = 0,01^{**}$	2,73 ± 2,78; $p < 0,05^{***}$
ОФВ ₁ , %долж.	59,10 ± 17,06	84,2 ± 18,1; $p < 0,001^*$	99,6 ± 24,3	85,70 ± 7,72
Частота внеплановых визитов к врачу в год	3,95 ± 1,77	–	0,47 ± 0,73; $p < 0,001^*$	–
Частота обострений в год	4,39 ± 2,36	–	0,56 ± 0,72; $p < 0,001^*$	–
Частота госпитализаций в год	1,47 ± 0,84	–	0,13 ± 0,34; $p < 0,001^*$	–
Суточная доза ИГКС, мкг	1 552,1 ± 534,1	1 128,2 ± 411,43; $p < 0,001^*$	750,0 ± 577,3; $p = 0,043^{**}$	1 055 ± 596,5
Тест АСТм, баллы	11,40 ± 2,67	17,6 ± 3,9; $p < 0,001^*$	21,10 ± 2,92; $p < 0,001^{**}$	20,25 ± 4,80

Примечание: различия статистически значимы: * – по сравнению с исходными данными; ** – по сравнению с результатами, полученными через 16 нед. терапии; *** – по сравнению с результатами, полученными через 32 нед. терапии.

Оценка показателей КЖ больных по данным опросника AQLQ, по шкале Ликерта, показала, что исходно во всех 5 изучаемых критериях КЖ ограничения были частыми (табл. 3).

На фоне проводимой анти-IgE-терапии нами было выявлено статистически значимое уменьшение частоты обострений БА, госпитализаций и внеплановых визитов к врачу к концу исследуемого периода лечения ($p < 0,0001$). Наблюдалось также статистически значимое уменьшение количества дневных и ночных симптомов к 16-й нед. терапии ($p < 0,001$), снижение потребности в препаратах неотложной помощи к 16-й ($p < 0,001$) и 32-й нед. ($p = 0,01$) лечения. Положительная динамика отмечена и в отношении показателей функции внешнего дыхания: улучшение показателя ОФВ₁ достигало статистической значимости к 16-й нед. терапии ($p < 0,0001$), в дальнейшем также наблюдалась тенденция к его увеличению. Снижение суточных доз ИГКС проводилось согласно описанной ранее схеме и к 32-й нед. лечения дозы ИГКС в группе больных, получавших моноклональные анти-IgE-антитела, были снижены в 2 раза ($p = 0,043$). Отмечено также статистически значимое улучшение результатов теста по контролю над астмой по сравнению с исходными данными ($p < 0,001$) (табл. 1).

На фоне терапии моноклональными анти-IgE-антителами выявлено статистически значимое сни-

жение кожной гиперчувствительности к аллергенам *D. pteronyssinus*, *D. farinae* и эпидермальному аллергену кошки (табл. 2).

При оценке динамики КЖ больных по данным опросника AQLQ на фоне лечения моноклональными анти-IgE-антителами нами было получено статистически значимое улучшение по всем 5 изучаемым критериям на 16-й и 32-й нед. терапии (табл. 3).

В изучаемой группе больных на 16-й нед. лечения полный контроль симптомов БА был достигнут у 7 пациентов (30,4 %), частично контролируемое течение заболевания было у 9 (39,1 %). К 32-й нед. контролируемое течение БА отмечено у 11 больных (47,8 %), частичный контроль был достигнут у 6 (26 %). Неконтролируемое течение БА на 16-й нед. наблюдения сохранялось у 7 (30,4 %) пациентов, на 32-й нед. наблюдения – у 6 (26 %) (рисунок).

В дальнейшем у больных, у которых на фоне анти-IgE-терапии удавалось полностью контролировать течение БА, нами была предпринята попытка временной отмены моноклональных анти-IgE-антител для определения длительности сохраняющегося эффекта анти-IgE-терапии.

В течение 1,5 мес. после отмены препарата состояние больных не ухудшалось. Статистически значимое ухудшение изучаемых показателей было получено через 2 мес. перерыва в лечении моноклональными анти-IgE-антителами: увеличилась частота дневных

Таблица 2
Динамика показателей кожной чувствительности по данным prick-test к бытовым и эпидермальным аллергенам у больных, получавших лечение моноклональными анти-IgE-антителами

Показатели	Периоды наблюдения			
	До начала лечения	Через 16 нед.	Через 32 нед.	После 2 мес. перерыва в лечении
Диаметр волдыря (кожной реакции), мм				
<i>D. pteronyssinus</i>	5,6 ± 2,85	2,21 ± 2,13; $p < 0,0001^*$	1,91 ± 2,04	3,26 ± 2,0; $p < 0,0001^{**}$
<i>D. farinae</i>	5,3 ± 2,77	1,0 ± 1,8; $p < 0,0001^*$	0,9 ± 1,68	2,15 ± 2,08; $p < 0,05^{**}$
Эпидермис кошки	1,82 ± 2,96	0,3 ± 1,45; $p < 0,05^*$	0,39 ± 1,07	1,26 ± 1,81; $p < 0,05^{**}$
Эпидермис собаки	1 ± 2,08	0,13 ± 0,62	0,13 ± 0,62	0,47 ± 1,12

Примечание: различия статистически значимы: * – по сравнению с исходными данными; ** – по сравнению с результатами, полученными через 32 нед. терапии.

Динамика показателей качества жизни (опросник AQLQ) у больных, получавших лечение моноклональными анти-IgE-антителами

Показатели	Периоды наблюдения			
	До начала лечения	Через 16 нед.	Через 32 нед.	После 2 мес. перерыва в лечении
Общее КЖ, баллы	3,43 ± 0,8	4,22 ± 1,06; $p < 0,001^*$	4,73 ± 1,06; $p = 0,02^{**}$	3,79 ± 1,35; $p < 0,05^{***}$
Симптомы, баллы	3,3 ± 0,8	4,23 ± 1,1; $p < 0,001^*$	4,84 ± 1,16; $p = 0,027^{**}$	3,75 ± 1,27; $p < 0,05^{***}$
Ограничение активности, баллы	3,6 ± 0,92	4,4 ± 1,08; $p < 0,001^*$	4,73 ± 1,0; $p = 0,027^{**}$	3,89 ± 1,25
Эмоциональная сфера, баллы	3,52 ± 1,15	4,07 ± 1,4; $p = 0,029^*$	4,7 ± 1,13; $p = 0,027^{**}$	3,85 ± 1,51
Влияние окружающей среды, баллы	3,3 ± 1,03	3,85 ± 1,22; $p = 0,019^*$	4,37 ± 1,16; $p = 0,043^{**}$	3,46 ± 1,46; $p < 0,05^{***}$

Примечание: различия статистически значимы: * – по сравнению с исходными данными; ** – по сравнению с результатами, полученными через 16 нед. терапии; *** – по сравнению с результатами, полученными через 32 нед. терапии.

и ночных симптомов БА ($p < 0,05$), потребность в препаратах неотложной помощи ($p < 0,05$), увеличились в 1,4 раза суточные дозы ИГКС ($p < 0,05$). В отношении ОФВ₁ имелась статистически незначимая тенденция к его снижению через 2 мес. после отмены терапии моноклональными анти-IgE-антителами. Значимых изменений результатов теста АСТ_{тм} через 2 мес. после отмены препарата отмечено не было (табл. 1). Отмечалось также снижение уровня контроля над БА: полностью удавалось контролировать астму у 8 (34,3 %) пациентов, у 7 (30,4 %) больных астма была частично контролируемой и у 8 (34,7 %) – неконтролируемой (рисунок). Проведенное кожное аллергологическое тестирование на фоне прерывания лечения показало, что через 2 мес. после отмены анти-IgE-терапии отмечалось статистически значимое усиление кожной гиперчувствительности к аллергенам *D. pteronyssinus* ($p < 0,0001$), *D. farinae* ($p < 0,05$) и эпидермальному аллергену кошки ($p < 0,05$) (табл. 2). Статистически значимое ухудшение показателей КЖ было получено для критериев общего КЖ, симптоматики и критерия влияния окружающей среды ($p < 0,05$) (табл. 3).

Полученные данные о длительности сохраняющейся эффективности анти-IgE-терапии позволяют проводить лечение моноклональными анти-IgE-антителами в дискретном режиме курсами длительностью не менее 8 мес. с последующими перерывами

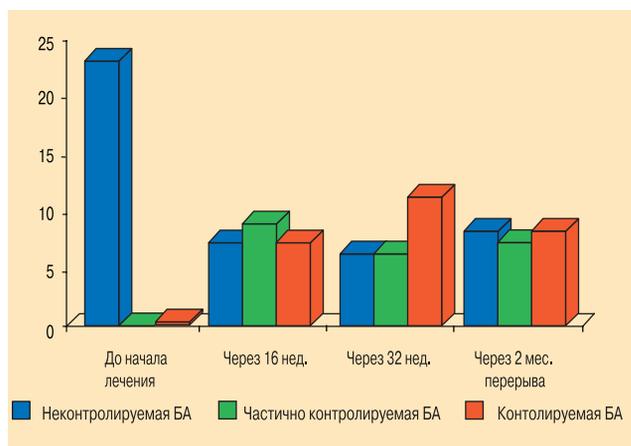


Рисунок. Изменение уровня контроля БА у больных, получавших лечение моноклональными анти-IgE-антителами, согласно критериям GINA 2006 г.

в лечении в течение 1,5 мес. (но не более 2 мес.), что позволяет уменьшить количество визитов больного в клинику, а также сократить экономические затраты на лечение.

В настоящее время больные продолжают получать лечение моноклональными анти-IgE-антителами по программе Департамента здравоохранения г. Москвы.

Литература

1. Global initiative for asthma (GINA). <http://www.ginasthma.com>. November 2006.
2. Woolcock A.J., Peat J.K. Evidence for the increase in asthma worldwide. Ciba Found Symp. 1997; 206: 122–134.
3. Ненашева Н.М. Контроль над бронхиальной астмой и возможности его достижения. Пульмонология 2008; 3: 91–96.
4. Weel C., Bateman E., Bousquet J. et al. Asthma management pocket reference 2008. Allergy 2008; 63: 997–1004.
5. Черняк Б.А., Воржева И.И. Контролируемое течение бронхиальной астмы как основная цель терапии в повседневной клинической практике. Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2008; 2: 34–38.
6. Bateman E., Bousley H., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 836–844.
7. Rabe K., Vermeire P., Soriano J., Maier W. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. Eur. Respir. J. 2000; 16: 802–807.
8. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. BMC Pulm. Med. 2006; 13: 6–13.
9. Белевский А.С., Вознесенский Н.А. Проблемы контроля бронхиальной астмы у больных, получающих регулярную базисную терапию. Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2005; 4: 42–44.
10. Чучалин А.Г. (ред.). Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. М.: Литера; 2004. 99–101.
11. Novak N., Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. J. Allergy Clin. Immunol. 2003; 112: 252–262.
12. Pearce N., Pekkanen J., Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy. Thorax 1999; 54: 268–272.
13. Oettgen H.C., Geha R.S. IgE regulation and roles in asthma pathogenesis. J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 107 (3): 429–440.
14. Kuhn R. Immunoglobulin E blockade in treatment of asthma. Pharmacotherapy 2007; 27 (10): 1412–1424.

15. Djukanovic R., Wilson S., 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; 170: 583–593.
16. Maykut R.J., Kianifard F., Geba G.P. Response of older patients with IgE-mediated asthma to omalizumab: a pooled analysis. *J. Asthma* 2008; 45 (3): 173–181.
17. Mossop E.P., Rafi A., Do L., Katz R. Effects of long-term use of omalizumab (Xolair) on pulmonary function testing, quality of life and dependency on concurrent asthma medications. *Ann. Allergy* 2009; 102: A48.
18. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H. et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (4): 902–907.

Информация об авторах

Сучкова Юлия Борисовна – аспирант ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: 8-926-073-92-17; e-mail: Yuls11349@yandex.ru
Осипова Галина Леонидовна – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. (499) 780-08-14; e-mail: Osipovagl@bk.ru
Пашкова Татьяна Леонидовна – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84
Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., акад. РАМН, проф., директор ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64
Княжеская Надежда Павловна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава; тел.: (495) 465-83-82

Поступила 06.10.10
© Сучкова Ю.Б., 2011
УДК 615.37.03