

УДК: 616.248 : 615.03

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

Идиятуллина Э.Ф., Борисова А.И., Бакиров А.Б.

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

В статье представлены результаты применения препарата омализумаб в лечении атопической бронхиальной астмы тяжелого течения. Изучены клинико-функциональные показатели у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой атопической формы через 12 недель терапии препаратом омализумаб.

Ключевые слова: атопическая бронхиальная астма тяжелого течения, функциональные показатели внешнего дыхания, омализумаб, эффективность терапии

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

USE OF OMALIZUMAB IN THE TREATMENT OF SEVERE ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA

Idiyatullina E.F., Borisova A.I., Bakirov A.B.

Ufa Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

This paper highlights the outcomes of "omalizumab" use in the treatment of severe atopic bronchial asthma. Clinical and functional indicators in patients with severe bronchial asthma of atopic type have been studied after 12 weeks of therapy using omalizumab.

Key words: severe atopic bronchial asthma, functional indicators of external respiration, efficiency of therapy

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Бронхиальная астма (БА) — гетерогенное заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей [1]. Тяжелое течение бронхиальной астмы существенно снижает качество жизни и зачастую приводит к инвалидизации.

Аллергическая бронхиальная астма (АБА) встречается у взрослых в 50-86% случаях от всех форм заболевания. Повышение уровня специфических IgE – антител является характерным биомаркером.

Как известно, IgE играет важную роль в развитии бронхиальной обструкции и тяжести течения заболевания (GINA, 2017), в связи с этим для фенотип – специфической терапии аллергической БА в РФ зарегистрирован омализумаб. Данное средство представляет собой гуманизированные IgG1-антитела, которые связываются с иммуноглобулином Ig E человека. Ксолар, согласно GINA, рекомендован к назначению на 5-й ступени терапии БА. Основным показанием его применения является атопическая и/или смешанная БА среднетяжелого и тяжелого течения, которая не поддается лечению ступени 4 (высокие дозы ИГКС/ДДБА). Одна из особенностей анти-IgE-терапии — влияние на звенья патогенеза в развитии и течении БА. Высокая эффективность и безопасность применения омализумаба была продемонстрирована в международных контролируемых клинических исследованиях, по результатам которых применение омализумаба приводило к достоверному снижению потребности в ингаляционных глюкокортикостероидах (далее — ИГКС) и снижению частоты обострений астмы в сравнении с контролем, где пациенты получали

плацебо [4]. Основным преимуществом данной терапии моноклональными антителами является модификация течения болезни, позволяющая качественно улучшить состояние пациента и обеспечивает эффективную реабилитацию [3].

Цель работы — динамическая оценка клинико-функциональных показателей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой атопической формы через 12 недель терапии препаратом ксолар.

Материалы и методы. Нами были проанализированы результаты двенадцати историй болезни у 6 пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделении профессиональной аллергологии и иммунореабилитации ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». Критериями включения пациентов явились тяжелое течение бронхиальной астмы, неконтролируемая высокими дозами ИГКС/ДДБА, наличие атопии, доказанная сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам, средний возраст, отсутствие противопоказаний к анти-IgE-терапии. Пациенты с диагнозом: «Бронхиальная астма, атопическая форма, персистирующее тяжелое течение, неконтролируемая и осложнение II–III степени дыхательной недостаточности» были отобраны в группу, получавшую в качестве дополнения к базисной терапии препарат ксолар. Из эксперимента были исключены пациенты с бронхиальной астмой инфекционно-зависимой формы, гельминтозами, аутоиммунными заболеваниями. У всех пациентов определена сенсibilизация к аллергенам домашней пыли, у 50% — к эпидермальным и пыльцевым. Больные предъявляли жалобы на приступы удушья до $4,2 \pm 0,9$ раза в сутки, в т. ч. и в ночное время, дистанционные хрипы, заложенность в грудной клетке, одышку при физической нагрузке. Кроме того, были жалобы на постоянную заложенность носа, чихание, ринорею и снижение обоняния. Аллергический ринит выявлен у 83,4% обследованных. Все пациенты, согласно рекомендациям GINA 2017 г., амбулаторно получали базисную терапию четвертой ступени, причем 66,7% из них ежедневно принимали пероральные глюкокортикоиды [5]. Учитывая тяжелое персистирующее течение бронхиальной астмы с отсутствием контроля симптомов заболевания на фоне длительного применения ИГКС/ДДБА и ГКС *per os*, к комплексной терапии БА было решено добавить препарат ксолар. Расчет дозы и кратность введения проводился на основе исходной концентрации IgE и массы тела пациентов, и составляла от 150 до 300 мг каждые 3 недели. Эффективность терапии препаратом ксолар оценивалась через 12 недель после начала терапии по динамике основных клинических симптомов заболевания, потребности в приеме короткодействующих бета агонистов (далее — КДБА), объективных параметров функции внешнего дыхания и пиковой скорости выдоха. В результате на фоне включения в базисную терапию БА препарата ксолар отмечалась положительная динамика, как основных клинических симптомов, так и объективных показателей функции внешнего дыхания. Уровень общего иммуноглобулина E за 12 недель увеличился в 3 раза, что характерно для анти-IgE-терапии. С момента начала лечения препаратом ксолар и через 12 недель в общеклинических анализах (анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи) изменения были в пределах нормы, что свидетельствовало об отсутствии нежелательных эффектов со стороны органов кроветворения, а также нарушения функции печени и почек. За двенадцатинедельный период наблюдения ни у одного из пациентов не возникло обострение БА. В два раза уменьшилась частота дневных приступов удушья и потребность в КДБА соответственно, также уменьшилась частота ночных симптомов.

Анализ результатов функции внешнего дыхания показал максимальный прирост объема форсированного выдоха за первую секунду на 68,7 %, жизненную емкость

легких на 43,5 % и пиковую скорость выдоха на 172,3 %. Пациенты с диагнозом «аллергический ринит» отмечали улучшение носового дыхания и обоняния. Достигнутые результаты позволили снизить объем базисной терапии, полностью отказаться от приема пероральных глюкокортикостероидов у 50% пациентов, другой половине - снизить дозу системных ГКС без отрицательной динамики со стороны бронхолегочной системы.

Разбор клинического случая.

Пациентка З., возраст - 55 лет, находилась на стационарном лечении в отделении профессиональной аллергологии и иммунореабилитации Уфимского НИИ медицины труда и экологии человека с диагнозом: Бронхиальная астма атопическая форма, персистирующее тяжелое течение, неконтролируемая. Осложнения: дыхательная недостаточность II ст. Пневмосклероз. Сопутствующий д-з.: Аллергический ринит персистирующее течение средней степени тяжести. Сенсibilизация к аллергенам домашней и библиотечной пыли. Полипоз носа.

Поступила с жалобами на приступы удушья до 4-5-ти раз в сутки, ночные пробуждения от удушья до 2-х раз за ночь, одышку с затрудненным выдохом при незначительной физической нагрузке, «свист» в груди при физической нагрузке. В связи с чем, помимо базисной терапии, принимала ингаляции с беродуалом – до 6 раз/сут и таблетки эуфиллина.

Анамнез заболевания. Бронхиальной астмой страдает с детства. В возрасте с 20 до 30 лет отмечалась стойкая ремиссия. Бронхиальной астмой болели мать и две родные сестры. С 31 года вновь обострение БА, принимала эуфиллин в таблетках. Неоднократно находилась на стационарном лечении по поводу обострения БА, с 1995 года принимала ингалятор дитек, сальбутамол, на фоне их применения отмечала незначительное улучшение.

С 2008 г. принимает флутиказон пропионат/сальметерол (серетид мультидиск) в возрастающих дозировках, с 2014 г. – в суточной дозе 2000 мкг по ФП, однако на фоне применения высоких доз ГКС пациентку беспокоили приступы удушья, которые купировала беродуалом до 6-ти раз /сут и эуфиллином в таблетках. Тем не менее, за 2016 год у пациентки было 4 обострения бронхиальной астмы, требующих стационарного лечения и применения системных глюкокортикостероидов. На фоне высоких доз базисной терапии контроль симптомов бронхиальной астмы не достигался.

Пациентка комплаентна, базисную терапию БА и АР проводит постоянно, техника выполнения ингаляции правильная. Живет в благоустроенной квартире, домашних животных, плесени, сырости нет. Не курит.

Объективный статус: Состояние при поступлении относительно удовлетворительное. Рост 156 см, вес 60кг. Кожные покровы физиологической окраски. Дыхательная система: грудная клетка правильной формы. Над легкими: при перкуссии легочный звук, дыхание ослабленное, выслушиваются единичные свистящие хрипы при форсированном выдохе. ЧД 20 в мин. SatO₂ – 94-95%. Сердечно-сосудистая система: сердечные тоны приглушены, ритм правильный, АД 120/75 мм рт ст, ЧСС 74 в мин, Ps 74 в мин. Пищеварительная система без особенностей.

Данные клинико-лабораторного обследования без отклонений.

Общий анализ мокроты: цвет – бело-серый; эозинофилы 2-1-1, кристаллы Шарко Лейдена - нет, спирали Куршмана – единичные в поле зрения; лейкоциты-3-0-1; плоский эпителий – 2-4 в поле зрения; альвеолярные макрофаги не обнаружены, эритроциты не обнаружены, слизь+++ , бактерии+.

Аллергологическое обследование: сенсibilизация к аллергенам домашней, библиотечной пыли и к клещам домашней пыли. IgE общий: 38,195 МЕ/мл.

ИФА крови на лямблиоз, аскаридоз, эхинококкоз, трихинеллез, описторхоз, токсокароз – отрицательно.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 74 в мин, нормальное положение ЭОС. Перегрузка левых предсердий. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Незначительные диффузные нарушения процессов реполяризации желудочков.

Спирография: легочная недостаточность II ст по рестриктивно-обструктивному типу. ОФВ1 61%, ФЖЕЛ 58 %, ПСВ 110 л/мин.

Рентгенография органов грудной клетки – легочный рисунок усилен, деформирован с обеих сторон. Корни уплотнены. Пневмосклеротические изменения.

Тест по контролю над астмой (АСТ – тест) – 9 баллов (неконтролируемая).

В связи с недостаточным контролем симптомом заболевания было принято решение к базисной терапии заболевания добавить препарат Омализумаб (Ксолар) в дозе 150 мг каждые 4 недели из расчета массы тела и уровня общего IgE.

Эффективность терапии оценивалась по динамике основных клинических симптомов, а также по показателям функции внешнего дыхания.

Через 4 недели пациентка отметила уменьшение количества приступов удушья с 4-5-ти до 2-х раз в сутки, перестали беспокоить ночные приступы удушья.

На 12 -й неделе применения анти IgE-терапии окончательно перестали беспокоить приступы удушья, как в дневное, так и в ночное время, пациентка отмечала только незначительную одышку при физической нагрузке. Улучшились показатели функции внешнего дыхания: ОФВ1 вырос с 61% до 80%, ФЖЕЛ – с 58 % до 70%, пиковая скорость выдоха выросла до 300 л/мин. На фоне терапии препаратом Ксолар через 12 недель пациентка перестала применять беродуал и таблетки эуфиллина, базисная терапия: флутиказон пропионат/ сальметерол – 1000 мкг/сут по ФП.

Применение препарата ксолар в качестве дополнительной базисной терапии привело к положительной динамике основных клинических симптомов заболевания, функции внешнего дыхания, что позволило снизить объем базисной терапии.

Таким образом, данное клиническое наблюдение еще раз показывает высокую эффективность омализумаба в лечении тяжелой атопической бронхиальной астмы.

Список литературы:

1. Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA) / пер. с англ.; под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2016. – 36 с.: ил.
2. Ильинский В. И. Клинический случай применения омализумаба в базисной терапии персистирующей бронхиальной астмы тяжелого течения / В. И. Ильинский, О. В. Скороходкина, А. Р. Валеева // Практическая медицина. - 2013. – Вып. 7 (83). – С. 124 - 126.
3. Куличенко Т. В. Омализумаб в лечении аллергических болезней / Т. В. Куличенко // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Вып.4, № 4. – 63 - 71.
4. Руководство по лечению и профилактике бронхиальной астмы (у взрослых и детей старше 5 лет): руководство для специалистов здравоохранения (пересмотр 2016год.)
5. The role of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma / K. R. Chapman, A. Cartier, R. A. McIvor et al. // Can. Respir. J. – 2006. – Vol. 13, Suppl. B. – P. 1 - 9.

Поступила/Received: 19.03.2018

Принята в печать/Accepted: 21.03.2018