

Omalizumabo efektyvumas gydant sunkią astmą: klinikinis atvejis

Laura Tamašauskienė, Diana Barkauskienė, Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: astma, omalizumabas, anti-IgE.

Santrauka. Omalizumabas – monokloninis antikūnas prieš imunoglobuliną E, skiriamas sunkia persistuojančia alergine astma sergantiems pacientams, kuriems simptomai dažnai kartojasi dieną ar pažadina naktį, kuriems buvo daug dokumentuotų sunkių astmos paūmėjimų, nepaisant kasdien vartojamų didelių inhaliuojamųjų gliukokortikoidų ir ilgai veikiančių beta 2 agonistų dozių. Omalizumabas pagerina astmos kontrolę, sumažina šios ligos paūmėjimų skaičių ir gliukokortikoidų poreikį. Moksliniai tyrimai rodo, kad šis vaistas efektyvus gydant lėtine idiopatine dilgėline sergančius asmenis, kurių reakcija į gydymą H1 antihistamininiais preparatais yra nepakankama. Straipsnio tikslas – apžvelgti omalizumabo efektyvumą gydant sunkią astmą bei pristatyti klinikinį atvejį.

ĮVADAS

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, pasireiškianti pasikartojančiais padidėjusio bronchų reaktyvumo ir kintančios bronchų obstrukcijos simptomais [1, 2]. Dabar skiriamos trys astmos eigos sunkumo kategorijos: lengva, vidutinio sunkumo ir sunki [1]. Sunki astma diagnozuojama, kai liga kontroliuojama arba jos kontroliuoti nepavyksta taikant ketvirtos ar penktos pakopos gydymą [1]. Kadangi dažnai gydymas gali būti neveiksmingas dėl blogos įkvėpimo technikos, netinkamai vartojamų vaistų, gretutinių ligų, nuolatinio astmą provokuojančių veiksnių poveikio, būtina atmesiti šias aplinkybes ir tik tada galima teigti, kad astmos eiga yra sunki [1]. Tokiais atvejais, kai didelės inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozės ir ilgai veikiančių beta 2 agonistų nėra veiksmingos, pacientui papildomai skiriama omalizumabo [1, 2]. Šis vaistas yra monokloninis antikūnas prieš imunoglobuliną (Ig) E [3]. Moksliniai tyrimai rodo, kad omalizumabas efektyvus ir gydant lėtinę idiopatinę dilgėlinę. Yra duomenų apie šio vaisto poveikį gydant atopinį dermatitą, maisto alergiją bei kitas alergines li-

gas. Tinkamai įvertinti omalizumabo potencialą gydant įvairias alergines ir nealergines ligas reikalingi išsamesni didesnės apimties tyrimai [4]. Straipsnio tikslas – apžvelgti omalizumabo efektyvumą gydant sunkią astmą bei pristatyti klinikinį atvejį.

OMALIZUMABO EFEKTYVUMAS GYDANT SUNKIĄ ASTMĄ

Omalizumabas selektyviai prisijungia prie žmogaus IgE ir neleidžia jam prisijungti prie receptorių, esančių ant putliųjų ląstelių ir bazofilų [3, 5]. Taip slopinama šių ląstelių degranuliacija ir sumažėja uždegimo mediatorių išsiskyrimas. Omalizumabo leidžiama po oda. Šis vaistas metabolizuojamas kepenyse, jo vidutinis serumo pusinės eliminacijos laikas yra 26 dienos [3].

Moksliniai tyrimai rodo, kad omalizumabas yra efektyvus gydant sunkią, inhaliuojamiesiems gliukokortikoidams atsparią astmą. 2015 m. pristatyti tyrimo, kurio metu stebėti vyresni nei 12 m. vidutinio sunkumo ir sunkia astma sergantys pacientai, gydyti omalizumabu, rezultatai [6]. Vaisto efektyvumas buvo analizuotas po 6 ir 60 mėn. pagal astmos kontrolės testo rezultatus bei klausimyną, kuris

vertina kasdienio aktyvumo ribotumą (darbo, mokyklos, laisvalaikio) dėl astmos. Pradėjus gydymą, omalizumabo grupėje po 6 mėn. gerai kontroliuojamos astmos skaičius padidėjo nuo buvusio pradinio 25 proc. iki 51 proc. ir iki 60 proc. praėjus 60 mėn. [6]. Pacientų, gydytų šiuo vaistu, kasdieninis aktyvumas taip pat pagerėjo [6]. Portugalijoje atlikto perspektyvinio tyrimo duomenimis, omalizumabu gydytiems pacientams 41 proc. sumažėjo suminė geriamųjų gliukokortikoidų dozė [7]. Be to, tik 1/3 pacientų, gydytų omalizumabu, per 12 mėn. laikotarpį prireikė skubios pagalbos dėl astmos paūmėjimo [7]. J. Saji ir bendr. nustatė, kad gydytų omalizumabu asmenų grupėje pagerėjo astmos kontrolės testo ir astmos sveikatos klausimyno rezultatai, sumažėjo skubaus gydymo dėl astmos paūmėjimo poreikis bei suminė metilprednizolono dozė, tačiau plaučių funkcija reikšmingai nepakito [8]. Priešingai, J. O. Steiss ir bendr. bei T. Tajiri ir bendr. tyrimai rodo, kad omalizumabas reikšmingai pagerino ir pacientų plaučių funkcijos rodiklius, ir astmos kontrolės testo rezultatus [9, 10]. Apibendrinant galima teigti, kad omalizumabo vartojimas sergant sunkia astma reikšmingai pagerina astmos kontrolę.

KLINIKINIS ATVEJIS

2014 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės (LSMUL) Kauno klinikų Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje konsultuota 41 m. pacientė J. K., kuri nuo vaikystės serga alergine astma ir alerginiu

rinitu. Jai nustatytas įsijautrinimas žolių žiedadulkių alergenams ir penicilino grupės antibiotikams. Pacientė skundėsi suintensyvėjusiu dusuliu, ypač stipriu net ir nedidelio fizinio krūvio metu, be to, pastaruo-

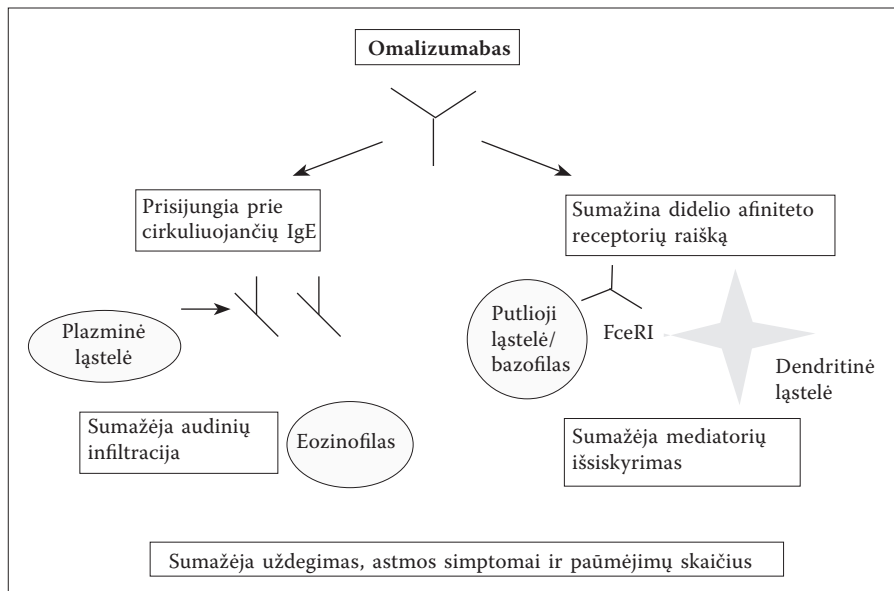
sius dvejus metus ji kasmet sirgo plaučių uždegimu, astmos paūmėjimai vargindavo kelis kartus per metus, ji kasdien papildomai vartodavo trumpai veikiančių beta 2 agonistų. Įvertinus tai, kad, nepaisant maksimalių

1 lentelė. Pacientės J. K. plaučių funkcijos pokyčiai po gydymo omalizumabu

Data	FEV ₁	FVC	FEV ₁ /VC
2014-04-08	0,67 l, 20 proc.	1,63 l, 40 proc.	32 l, 40 proc.
2014-12-19	0,69 l, 20 proc.	1,76 l, 44 proc.	37 l, 47 proc.
2015-07-27	0,88 l, 26 proc.	2,23 l, 56 proc.	39 l, 49 proc.

2 lentelė. IgE kiekio pacientės J. K. kraujyje kitimas skiriant gydymą omalizumabu

Data	IgE, kU/l
2014-10-23	187
2014-11-20	654,6
2014-12-18	593,9



Pav. Omalizumabo veikimo mechanizmas [5]

šio vaisto efektyvumą įrodantis veiksnys. Be to, skyrus omalizumabo, kai astma jau yra gydoma kitais vaistais, FEV₁ dažniausiai nepadidėja [11]. Aptariamam klinikiniu atveju pastebėta teigiama plaučių funkcijos rodiklių dinamika (1 lentelė).

Gydant omalizumabu, IgE koncentracija kraujyje gali padidėti 3–6 kartus, bet tai kliniškai nereikšmingas reiškinys – baigus gydymą įprastai IgE koncentracija sumažėja [11]. Šios pacientės IgE koncentracija kraujyje pradėjus gydymą omalizumabu padidėjo apie 3,5 karto (2 lentelė). Omalizumabo efektyvumui vertinti IgE koncentracijos tyrimai nerekomenduojami, nes vartojant vaistą IgE koncentracija gali ženkliai padidėti.

Omalizumabas yra efektyvus vaistas gydant sunkią persistuojančią alerginę astmą: pagerina ligos kontrolę, padidina kasdienį pacientų aktyvumą, sumažina paūmėjimų skaičių ir gliukokortikoidų poreikį. Kai kuriais atvejais vaistas gali pagerinti plaučių funkcijos rodiklius.

EFFICACY OF OMALIZUMAB IN ASTHMA: CASE REPORT

LAURA TAMAŠAUSKIENĖ, DIANA BARKAUSKIENĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ

Keywords: asthma, omalizumab, anti-IgE.

Summary. Omalizumab – monoclonal antibody against immunoglobulin E – is used as add-on therapy to improve asthma control in patients with severe persistent allergic asthma who have frequent daytime symptoms or night-time awakenings and who have had multiple documented severe asthma exacerbations despite daily high-dose inhaled corticosteroids, plus a long-acting inhaled beta2-agonist. Omalizumab improves asthma control and reduces incidents of exacerbations and doses of steroids. Scientific studies show that this drug is effective as add-on therapy for the treatment of chronic spontaneous urticaria with inadequate response to H1 antihistamine treatment. The aim of this article is to review efficacy of omalizumab for treatment of severe asthma and present case report.

LITERATŪRA

1. Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija, Lietuvos pulmonologų draugija, LSMU, VU. Lietuvos suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas 2015. Kaunas: Vitae Litera, 2015.
2. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
3. Drugs.com. Omalizumab. Available at URL: <http://www.drugs.com/ppa/omalizumab.html>.
4. Stokes JR, Casale TB. The use of anti-IgE therapy beyond allergic asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015;3(2):162-6.
5. Pelaia G1, Gallelli L, Renda T, Romeo P, Busceti MT, Grembiale RD, Maselli R, Marsico SA, Vatrella A. Update on optimal use of omalizumab in management of asthma. J Asthma Allergy. 2011; 4:49-59.
6. Zazzali JL, Raimundo KP, Trzaskoma B, Rosén KE, Schatz M. Changes in asthma control, work productivity, and impairment with omalizumab: 5-year EXCELS study results. Allergy Asthma Proc. 2015; 36(4):283-92.

Literatūros šaltiniai (iš viso 11) redakcijoje.

inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozių (salmeterolio/flutikazono 50/500 µg 2 k./d. ir flutikazono 500 µg 2 k./d.), pacientei dažnai kartojasi astmos simptomai, prasti astmos kontrolės testo rezultatai, rodančius, kad astma nekontroliuojama, auskultuojant visame plaučių plote girdimi sausi, švilpiantys karkalai, atliktoje spirome – III^o bronchų obstrukcija, gydytojų konsiliumo metu nuspręsta papildomai skirti gydymą omalizumabu (150 mg 1 k./d. kas 28 dienas po oda, 4 kursai).

Vertinant pacientės būklę po pusės metų pastebėta teigiama astmos dinamika: dusulio epizodai atsiranda tik intensyvaus fizinio krūvio metu, simptomai nakties metu išnyko, sumažėjo trumpai veikiančių beta 2 agonistų poreikis, sumažėjo inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozė (suminė flutikazono dozė – 1000 µg/d.), astmos kontrolės testo rezultatai – iš dalies kontroliuojama astma, astmos paūmėjimų nebuvo, spirome – padidėję forsuito iškvėpimo per pirmąją sekundę tūris (FEV₁) ir forsuita gyvybinė plaučių talpa (FVC), palyginti su plaučių funkcijos rodikliais prieš omalizumabo skyrimą (1 lentelė).

APTARIMAS

Pateiktas pacientės, sergančios sunkia astma, kuriai gydyti buvo skirta omalizumabo, klinikinis atvejis rodo šio vaisto teigiamą poveikį pacientės gyvenimo kokybei. Vertinant ligos eigą po pusės metų, nustatyti pagerėję astmos kontrolės testo rezultatai, sumažėjęs ligos paūmėjimų skaičius. Mokslo literatūros duomenimis, omalizumabo efektyvumą rekomenduojama vertinti praėjus 12–16 sav. nuo gydymo pradžios [11]. Klinikinių požymių pokytis, astmos kontrolės testas ir kiti klausimynai, vertinantys gyvenimo kokybę sergant astma, labiausiai atspindi omalizumabo veiksmingumą [6, 8–10]. Kitas svarbus kriterijus – suminė gliukokortikoidų dozė (vartojamų astmos kontrolei pasiekti bei paūmėjimui gydyti) [7–11]. Po gydymo omalizumabu šiai pacientei sumažėjo inhaliuojamųjų gliukokortikoidų poreikis.

Nors kai kurie tyrimai rodo, kad omalizumabas pagerina plaučių funkcijos rodiklius [9, 10], vis dėlto tai nėra svarbiausias