Эффективность омализумаба у больных хронической спонтанной крапивницей в сочетании с несколькими формами индуцированной крапивницы

Д. М. Скандер, врач-дерматовенеролог, аспирант^{1,2}

A.C. Алленова, К.М.Н., С.Н.С.²

М. Л. Самсонян, врач-терапевт³

П.В. Колхир, д.м.н., зав. отдело M^2

¹Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

²Научно-исследовательский отдел иммунозависимых дерматозов Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

³ГБУЗ МО «Одинцовская центральная районная больница», г. Одинцово

Effectiveness of omalizumab in patients with chronic spontaneous and inducible urticaria

D.M. Skander, A.S. Allenova, M.L. Samsonyan, P.V. Kolkhir

First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow; Odintsovo Central Hospital, Odintsovo; Russia

Резюме

Введение. Омализумаб, гуманизированное анти-lgE антитело, одобрен для лечения пациентов с хронической спонтанной крапивницей (ХСК), резистентной к терапии Н1-антигистаминными препаратами. У 14–36% больных ХСК возникает сопутствующая хроническая индуцированная крапивница (ХИнК), что может приводить к большей длительности заболевания и более выраженному снижению качества жизни больных. Эффективность терапии омализумабом у пациентов с сочетанием ХСК и ХИнК изучена мало. Цель: изучить эффективность и безопасность применения препарата омализумаб в лечении нескольких видов ХИнК у двух пациентов, которым он назначался по поводу сопутствующей ХСК. Материалы и методы. Диагноз ХСК и ХИнК подтверждали согласно международным рекомендациям. Омализумаб назначали в виде подкожных инъекций в дозе 300 мг раз в месяц. Ответ на лечение оценивали по данным истории болезни, ШКАЛЕ АКТИВНОСТИ КРАПИВНИЦЫ. ТЕСТУ ПО КОНТРОЛЮ НАД КРАПИВНИЦЕЙ И ОТВЕТУ на провокационные тесты. Результаты. Симптомы как ХСК, так и ХИнК были купированы в течение первой недели лечения. Побочных эффектов отмечено не было. Заключение. У пациентов, применяющих омализумаб по поводу ХСК, препарат может оказывать дополнительный эффект, приводя к уменьшению симптомов одного или нескольких видов сопутствующей ХИнК. Полученные результаты следует подтвердить в проспективных исследованиях на большей когорте больных.

Ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница, хроническая индуцированная крапивница, омализумаб, лечение, эффективность.

Summary

Background. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, is an effective treatment option for patients with antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria (CSU). 14-36% of CSU patients have concomitant chronic inducible urticaria (CIndU). However, it is unclear whether CSU patients with comorbid CIndU can benefit from this treatment. Aim of the study. To assess the efficacy and safety of omalizumab in two patients with CSU and several of types of concomitant CIndU. Materials and methods. CSU and CIndU were diagnosed as recommended by the international urticaria guideline. Both female patients were treated with omalizumab 300 mg by subcutaneous injection every 4 weeks. Response to treatment was assessed by a carefully determined history, the urticaria activity score, urticaria control test, and results of provocation testing. Results. Symptoms of both CSU and CIndU decreased dramatically during the first week of treatment. No adverse events were documented. Conclusions. Omalizumab may be an effective treatment option for patients with combination of antihistamine-resistant CSU and concomitant CIndU. Our findings should be confirmed in larger prospective studies

Key words: chronic spontaneous urticaria, chronic inducible urticaria. omalizumab. treatment. effectiveness.

Введение

Хроническая индуцированная крапивница (ХИнК) — заболевание кожи, характеризующееся рецидивирующими зудящими волдырями и (или) ангиоотеками в течение шести и более недель вследствие воздействия различных внешних факторов [1]. В первую очередь к этим факторам относятся физические триггеры: механическое раздражение кожи (дермографическая крапивница), холод (холодовая крапивница), тепло (тепловая крапивница), ультрафиолет (солнечная крапивница), давление

(замедленная крапивница вследствие давления), вода (аквагенная крапивница) и вибрация (вибрационная крапивница). Другие триггеры включают физическую нагрузку (холинергическая крапивница) и контакт с различными веществами (контактная крапивница).

ХИнК составляет 20–30% всех случаев хронической крапивницы и может сочетаться с хронической спонтанной крапивницей (ХСК) в 14–36% случаев [2]. При ХСК симптомы возникают без действия каких-либо факторов извне, при этом причина заболевания может быть известна или неизвестна.

Наличие ХИнК у больных ХСК может указывать на более длительное и тяжелое течение последней и более выраженное снижение качества жизни пациента [3, 4].

Исключение провоцирующего фактора при ХИнК не всегда возможно, что обусловливает потребность в медикаментозном лечении [5]. Согласно клиническим рекомендациям Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, Глобальной сети по аллергии и астме, Европейского дерматологического форума и Всемирной организации по аллергии (EAACI/

GA2LEN/EDF/WAO) антигистаминные препараты второго поколения — терапия первой линии лечения пациентов с хронической крапивницей [1]. Однако они эффективны лишь у 25-50% больных ХСК даже при увеличении дозы [6]. У таких пациентов препаратом выбора является омализумаб, моноклональные анти-IgE-антитела, который оказался эффективным и безопасным средством для лечения больных ХСК [7, 8]. Было показано, что он селективно связывается с IgE, за счет чего уровень последнего в крови, а также количество IgE, связанного с высокоаффинными рецепторами на тучных клетках, снижаются, что в дальнейшем приводит к уменьшению плотности этих рецепторов [9].

В отличие от ХСК, при изолированной ХИнК омализумаб пока применяется off-label. Также мало изучена эффективность омализумаба при ХСК и ХИнК у одного и того же пациента, а также при сочетании ХСК с несколькими видами ХИнК. Несмотря на это, эффективность и безопасность препарата у больных некоторыми видами ХИнК показана в отдельных небольших исследованиях и описании случаев [10]. По данным исследования

Damiani и коллег, омализумаб является эффективным средством лечения ХИнК в сочетании с ХСК или без нее [11].

В данной работе мы оценили эффективность и безопасность омализумаба в лечении двух больных ХСК и несколькими видами сопутствующих индуцированных крапивниц.

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность применения препарата омализумаб в лечении нескольких видов ХИнК у двух пациентов, которым он назначался по поводу сопутствующей ХСК.

Материалы и методы

Под наблюдением в клинике кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России в 2018—2019 годах находились два пациента с диагнозом «хроническая идиопатическая (спонтанная) крапивница».

Пациент № 1, женщина 27 лет, страдала ХСК и дермографической крапивницей в течение 3 лет. Высыпания появлялись практически ежедневно, распространялись по всему телу,

Таблица 1 Результаты лабораторных анализов до и после лечения омализумабом

| Лабораторный показатель (и референсные значения) | Время анализа в зависимости от введения омализумаба | Пациент № 1 | Пациент № 2 |
|--|---|-------------|-------------|
| Эозинофилы (1–5%) | До введения | 1,6 | 1,0 |
| | После 1-й инъекции | 0,9 | 2,0 |
| | После 2-й инъекции | 1,0 | - |
| Базофилы (0–1 %) | До введения | 0,3 | 1,0 |
| | После 1-й инъекции | 0,3 | 1,0 |
| | После 2-й инъекции | 0,3 | - |
| С-реактивный белок (< 5 мг/л) | До введения | 1,0 | 0,2 |
| | После 1-й инъекции | 1,4 | 0,4 |
| | После 2-й инъекции | 0,4 | - |
| СОЭ (у женщин: 0–20 мм/ч) | До введения | 12 | 17 |
| | После 1-й инъекции | 17 | 16 |
| | После 2-й инъекции | 7 | - |
| Эозинофильный катионный белок (< 24 нг/мл) | До введения | 15,2 | 14,6 |
| | После 1-й инъекции | 16,0 | 13,0 |
| | После 2-й инъекции | 22,9 | - |
| Общий IgE (0,0–87,0 ME/мл) | До введения | 50 | 51 |
| | После 1-й инъекции | 195 | 190 |
| | После 2-й инъекции | 177 | - |
| Д-димер (< 243 нг/мл) | До введения | 86 | 297 |
| | После 1-й инъекции | 96 | 287 |
| | После 2-й инъекции | 76 | - |
| Фибриноген (1,8–4,0 г/л) | До введения | 2,8 | 3,8 |
| | После 1-й инъекции | 3,4 | 4,2 |
| | После 2-й инъекции | 2,1 | _ |
| | | | |

ангиоотеков не было, применялись антигистаминные препараты, в том числе в высоких дозах, без эффекта. При обследовании в нашей клинике была выявлена ХИнК — местная тепловая и замедленная вследствие давления.

Пациент № 2, женщина 26 лет, страдала ХСК, холинергической и холодовой крапивницей (высыпания преимущественно на лице) в течение 6 лет. Раз в 6 месяцев развивались ангиоотеки губ, век, языка, кистей рук. Во время приступов беспокоили усталость, затрудненное дыхание, повышение температуры тела. Ранее получала терапию антигистаминными препаратами без значимого эффекта.

Аллергологический и семейный анамнез в обоих случаях отягощен не был, сопутствующие аутоиммунные заболевания отсутствовали.

Больные имели несколько видов сопутствующей ХинК, диагноз которой подтверждали на основании следующих провокационных тестов согласно международным рекомендациям [12]:

- холодовая крапивница тест с кубиком льда (кубик льда в пластиковом пакете располагали на коже в области передней поверхности предплечья в течение 5 минут);
- местная тепловая крапивница тест с теплой водой (стеклянный цилиндр с водой температурой 40 °С прикладывали на кожу в области передней поверхности предплечья в течение 5 минут);
- дермографическая крапивница тест с прибором FricTest® (Moxie GmbH, Германия) (штриховое раздражение кожи в области верхней части спины в виде четырех параллельных линий);
- холинергическая крапивница тест с физической нагрузкой (быстрая ходьба в течение 5 минут);
- замедленная крапивница вследствие давления тест с давлением (сумку весом 5 кг подвешивали на плечо на 15 минут).

В связи с отсутствием эффекта от антигистаминных препаратов второго поколения обоим пациентам был назначен омализумаб в дозе 300 мг 1 раз

в 4 недели подкожно. Пациентам были выполнены рутинные и расширенные диагностические исследования за день до инъекции омализумаба и через 30 дней после инъекции. Эти исследования включали общий анализ крови, СОЭ, определение уровня общего иммуноглобулина Е, эозинофильного катионного белка, С-реактивного белка, Л-димера и фибриногена.

Пациенты посещали врача раз в неделю в течение 1-2 месяцев для контроля эффективности лечения с помощью анамнеза, провокационных тестов и валидизированных русских версий опросников, а именно DLQI (Dermatology life Quality Index, дерматологический индекс качества жизни), Cu-Q2oL (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire, опросник качества жизни у пациентов с хронической крапивницей), UAS (Urticaria Activity Score, шкала для оценки активности заболевания у пациентов с хронической крапивницей), UCT (Urticaria Control Test, тест по контролю над крапивницей) и HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale, госпитальная шкала тревоги и депрессии). Проведение исследования было согласовано с локальным этическим комитетом.

Результаты

Уровень общего IgE увеличился у обоих пациентов после введения омализумаба по сравнению с базовыми значениями (табл. 1). Второй пациент имел незначительно повышенный уровень Д-димера. Остальные результаты анализов до и после введения омализумаба были в пределах референсных значений.

Мы отметили снижение тяжести крапивницы, а также повышение уровня контроля заболевания и качества жизни при сравнении параметров до и после лечения (табл. 2). У пациента № 1 наблюдалось снижение баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии к окончанию первого месяца лечения омализумабом.

Через неделю после первой инъекции омализумаба у обоих больных уменьшились не только количество и частота появления спонтанных волдырей, но и выраженность высыпаний после проведения провокационных тестов (рис. 1 а, б). У пациента

Таблица 2 Значения тяжести заболевания, контроля заболевания, качества жизни, тревоги и депрессии до, во время и после лечения омализумабом

| Название опросника | Время оценки в зависимости от введения омализумаба | Пациент № 1 | Пациент № 2 |
|--|---|-------------|-------------|
| Тяжесть крапивницы* | До введения | Тяжелая | Тяжелая |
| | Через 14 дней | Легкая | Легкая |
| | Через 28 дней | Легкая | Легкая |
| UCT | До введения | 11 | 7 |
| | Через 14 дней | 12 | 12 |
| | Через 28 дней | 15 | - |
| DLQI | До введения | 15 | 14 |
| | Через 14 дней | 4 | 10 |
| | Через 28 дней | 2 | - |
| CU-Q2oL,% | До введения | 51 | 48 |
| | Через 14 дней | 70 | 61 |
| | Через 28 дней | 88 | - |
| Госпитальная шкала тревоги и депрессии** | До введения | 15 / 8 | 7/8 |
| | Через 14 дней | 11 / 8 | 7/8 |
| | Через 28 дней | 10 / 6 | - |

Примечание: * — на основании результатов UAS за 7 дней (28–42 балла — тяжелое течение XCK, 16–27 — средней тяжести, 7–15 баллов — легкая степень тяжести; 1–6 баллов — хорошо контролируемая XCK; 0 баллов — полное отсутствие зуда и высыпаний за 7 дней); ** — 0–7 баллов — норма, 8–10 баллов — субклинически выраженная тревога / депрессия, более 11 баллов — клинически выраженная тревога / депрессия; UCT — тест по контролю крапивницы (до 12 — плохо контролируемая крапивница, 12 и более баллов — хорошо контролируемая крапивница); DLQI — дерматологический индекс качества жизни (до 6 — незначительно сниженное качество жизни пациента, 6–10 — среднее снижение качества жизни, 11–20 — значительное снижение качества жизни, 21–30 — экстремально низкое качество жизни); CU-Q2oL — опросник качества жизни у пациентов с хронической крапивницей (чем выше результат, тем выше качество жизни).



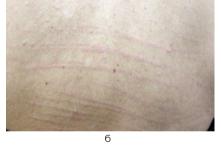


Рисунок. Пациент № 1. Провокационный тест с прибором FricTest® (Мохіе, Германия) по поводу сопутствующей дермографической крапивницы: появление значительно выраженных уртикарных элементов после штрихового раздражения кожи в области верхней части спины до лечения омализумабом (а) и значительно менее выраженный ответ через две недели после лечения (б).

№ 2 во время и после лечения ангиоотеки не наблюдались. Мы не отметили местных и системных побочных эффектов в течение курса лечения. В настоящее время терапия пациентов продолжена.

Обсуждение

Мировой опыт применения омализумаба при ХИнК или при сочетании ХСК и ХИнК пока очень ограничен, что может быть обусловлено несколькими причинами. Во-первых, ХИнК не включена в показания к применению данного препарата [13, 14]. Во-вторых, пациенты с коморбидной ХИнК были исключены из некоторых крупных исследований

эффективности омализумаба при XCK [15]. И наконец, практически отсутствуют исследования, в которых первичной целью было бы сравнение эффективности и безопасности омализумаба у больных XCK с и без XИнК.

В исследовании мы показали, что омализумаб эффективен как в отношении ХСК, так и ХИнК у одних и тех же пациентов. Эти данные подкрепляют результаты исследования Меtz М. и соавт. [16]. Авторы отметили клиническую ремиссию у более чем 70–80% больных ХСК, ХИнК и ХСК + ХИнК на фоне терапии омализумабом 150–300 мг раз в месяц. В последующем

исследовании Metz M. и соавт. наблюдали клиническую ремиссию или частичное улучшение ХИнК у 7 из 9 пациентов с изолированной холодовой крапивницей (78%) на фоне лечения омализумабом в дозе 300 мг [10].

У описанных нами больных симптомы как ХСК, так и ХИнК значительно уменьшились в течение первой недели лечения. Известно, что скорость ответа на терапию омализумабом различна, а именно: часть больных ХСК отвечает на терапию в течение первой недели, в то время как остальные — на 2-3-й нелеле и позже. Это может зависеть от типа аутоиммунных реакций, лежащих в основе ХСК. Считается, что при I типе аутоиммунных реакций, так называемая аутоаллергическая ХСК, опосредованная аутоантителами IgE, пациенты имеют более высокий уровень общего IgE и быстрее отвечают на лечение и наоборот, при типе IIb, связанном с аутоантителами IgG, ответ на омализумаб развивается медленнее [17]. Тем не менее недавно Ertas R. и соавт. не обнаружили связи между уровнем общего IgE перед началом лечения и временем ответа на терапию омализумабом [18]. В то же время авторы показали, что повышенный уровень общего IgE до лечения (особенно более 100 МЕ/мл) связан с более быстрым рецидивом после прекращения терапии, что может помочь определить срок терапии и снизить риск рецидива.

Как и в приведенных выше исследованиях, у наших пациентов наблюдалось повышение уровня IgE во время лечения. Данный факт обусловлен образованием комплексов омализумаб-IgE, которые, в отличие от свободного IgE, имеют более низкую скорость выведения [19].

Важной особенностью нашего исследования является демонстрация эффективности препарата в отношении нескольких форм ХИНК у одних и тех же больных. В одном описанном ранее случае введение омализумаба 37-летней женщине с ХСК, крапивницей вследствие давления

и дермографической крапивницей привело к быстрой ремиссии всех видов крапивниц [20]. Согласно клиническим рекомендациям Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, Глобальной сети по аллергии и астме, Европейского дерматологического форума и Всемирной организации по аллергии (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO) длительность терапии составляет не менее 6 месяцев, однако лечение может быть прекращено ранее при отсутствии контроля заболевания [1].

Проведенное нами исследование имеет следующие ограничения: оно содержит описание случаев, кроме того, отсутствует длительное наблюдение за пациентами, что не позволяет провести статистическую обработку результатов и оценить долгосрочный эффект и безопасность при длительном применении омализумаба.

Заключение

Омализумаб может быть эффективен в лечении сопутствующей ХИнК у больных, получающих омализумаб по поводу ХСК, устойчивой к лечению антигистаминными препаратами. Необходимо проведение проспективных исследований, включающих большую когорту больных, для подтверждения эффективности и безопасности омализумаба у пациентов с сочетанием ХСК и ХИнК, а также больных изолированной ХИнК.

Список литературы

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al., The EAACI/ GA(2) LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. // Allergy.— 2018.— N73 (7).— p. 1393–1414.
- Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, and Alikhan A, Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and workup. // J Am Acad Dermatol. — 2018. — N 79 (4). — p. 599-614.
- Curto-Barredo L, Archilla LR, Vives GR, Pujol RM, and Gimenez-Arnau AM, Clinical Features of Chronic Spontaneous Urticaria that Predict Disease Prognosis and Refractoriness to Standard Treatment. // Acta Derm Venereol.— 2018.— N98 (7).—p. 641-647.
- Sanchez J, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D, and Cardona R, Prevalence of Inducible
 Urticaria in Patients with Chronic Spontaneous
 Urticaria: Associated Risk Factors. // J Allergy Clin
 Immunol Pract.—2017.—N5 (2).—p. 464–470.

- Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al., Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. // J Allergy Clin Immunol.— 2018.— N 141 (2).— p. 638-649.
- Kaplan AP, Diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic spontaneous urticaria. // Allergy Asthma Proc. — 2018. — N39 (3). — p. 184–190.
- Ghazanfar MN, Holm JG, and Thomsen SF, Effectiveness of omalizumab in chronic spontaneous urticaria assessed with patient-reported outcomes: a prospective study. // J Eur Acad Dermatol Venereol.—2018.—N32 (10).—p. 1761–1767.
- Tonacci A, Billeci L, Pioggia G, Navarra M, and Gangemi S, Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic Urticaria: Systematic Review of the Literature. // Pharmacotherapy.—2017.— N37 (4).— p. 464–480.
- Kaplan AP, Gimenez-Arnau AM, and Saini SS, Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. //Allergy.—2017.—N72 (4).—p. 519–533.
- Metz M, Schutz A, Weller K, Gorczyza M, Zimmer S, Staubach P, et al., Omalizumab is effective in cold urticaria-results of a randomized placebo-controlled trial. // J Allergy Clin Immunol.— 2017.— N 140 (3).— p. 864–867.
- Damiani G, Diani M, Conic RRZ, Colli L, Ferrucci S, Martina E, et al., Omalizumab in Chronic Urticaria: An Italian Survey. // Int Arch Allergy Immunol.—2019.— N 178 (1).— p. 45–49.
- Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, et al., The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias.— The EAACI/GA (2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. // Allergy.— 2016.— N71 (6).— p. 780–802.
- Chicharro P, Rodriguez P, and de Argila D, Omalizumab in the Treatment of Chronic Inducible Urticaria. // Actas Dermosifiliogr.—2017.—N 108 (5).—p. 423-431.
- El-Qutob D, Off-Label Uses of Omalizumab. // Clin Rev Allergy Immunol.— 2016.— N50 (1).— p. 84–96.
- Casale TB, Bernstein JA, Maurer M, Saini SS, Trzaskoma B, Chen H, et al., Similar Efficacy with Omalizumab in Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Despite Different Background Therapy. // J Allergy Clin Immunol Pract.— 2015.— N 3 (5).— p. 743-50.
- Metz M, Ohanyan T, Church MK, and Maurer M, Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. // J Dermatol Sci.—2014.—N73 (1).—p. 57-62.
- Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, and Maurer M, Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. // J Allergy Clin Immunol.—2017.—N139 (6).—p. 1772–1781.
- Ertas R, Ozyurt K, Ozlu E, Ulas Y, Avci A, Atasoy M, et al., Increased IgE levels are linked to faster relapse in patients with omalizumab-discontinued chronic spontaneous urticaria. // J Allergy Clin Immunol.—2017.—N140 (6).—p. 1749–1751.
- Eckl-Dorna J, Omalizumab's Impact on Total and Allergen-Specific IgE Levels: A Polyclonal Story. // Int Arch Allergy Immunol. — 2016. — N 169 (2). — p. 69–70.
- Vieira Dos Santos R, Locks Bidese B, Rabello de Souza J, and Maurer M, Effects of omalizumab in a patient with three types of chronic urticaria. // Br J Dermatol.— 2014.— N 170 (2).— p. 469–71.

Для цитирования. Скандер Д. М., Алленова А. С., Самсонян М. Л., Колхир П. В. Эффективность омализумаба у больных хронической спонтанной крапивницей в сочетании с несколькими формами индуцированной крапивницы // Медицинский алфавит. Серия «Обозрение».— 2019.— Т. 2.— 21 (396).— С. 5–8.

