

Иммунобиологическая терапия при аллергических заболеваниях у детей: кому, когда, что?

Тимофеева Е.В.
1.10.2020



GINA
**DIFFICULT-TO-TREAT &
SEVERE ASTHMA**
in adolescent and
adult patients
Diagnosis and Management

A GINA Pocket Guide
For Health Professionals

V2.0 April 2019

© Global Initiative for Asthma, 2019. www.ginasthma.org

Понятие

- Биологическая терапия – лечение с помощью биологических препаратов, полученных из живых организмов
- Моноклональные антитела вырабатываются иммунными клетками одного клеточного клона
- Биологическая терапия с помощью моноклональных антител – новое направление в лечении , требующее **строгого отбора пациентов**
- Препараты моноклональных антител к IgE, ИЛ-5, ИЛ-4 одобрены для лечения тяжелой БА , ХИК, АД

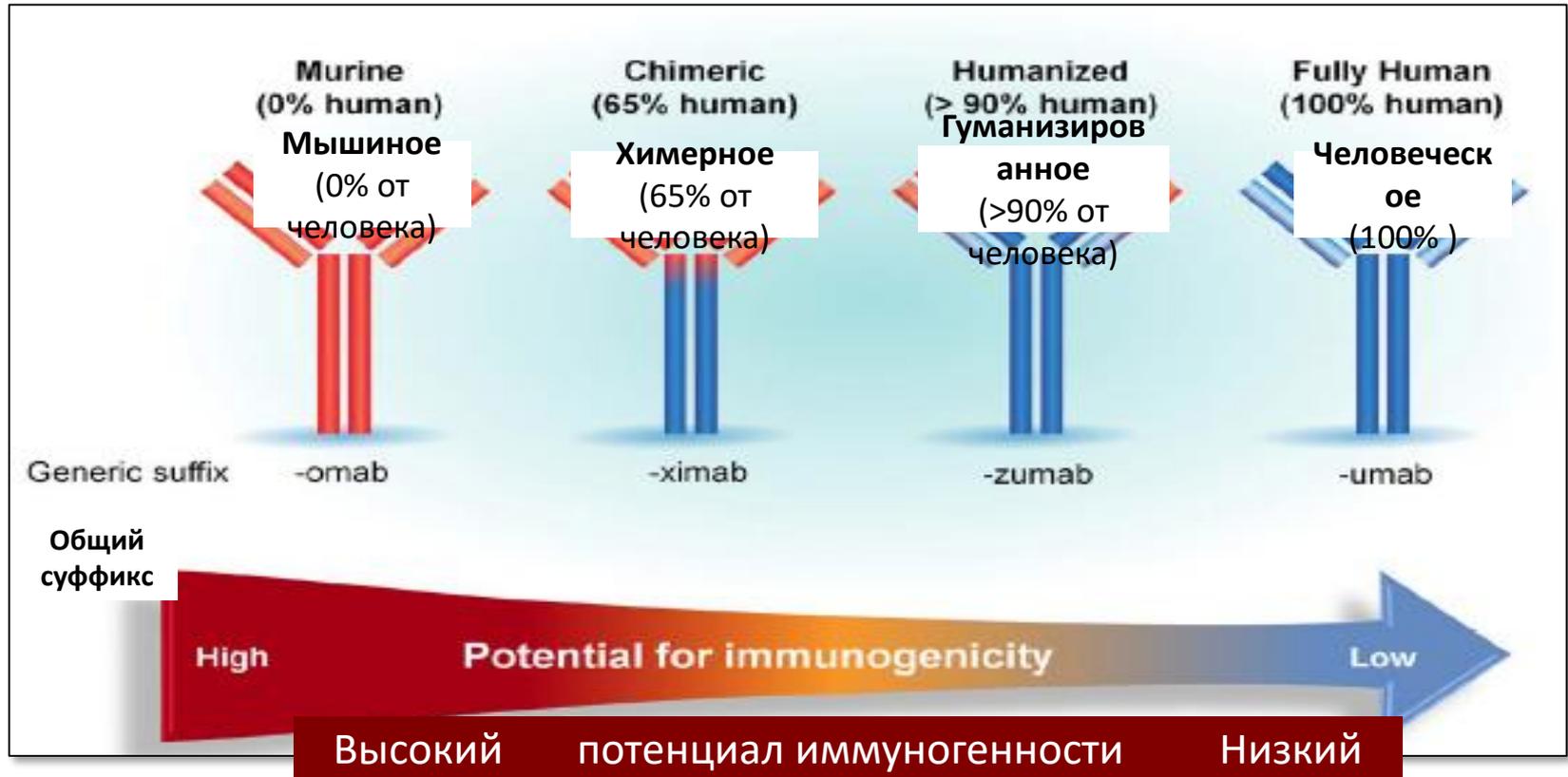
Препараты

- **Омализумаб :**
 - БА средней степени тяжести и тяжелая – с 6 лет;
 - Хроническая спонтанная крапивница – с 12 лет
- **Меполизумаб (с 6 лет), реслизумаб, бенрализумаб**
– тяжелая эозинофильная БА
- **Дупилумаб:**
 - средней степени и тяжелая БА – с 12 лет;
 - АД средней степени тяжести и тяжелый – с 6 лет
 - Хронический полипоз носа - взрослые

История

- 1975 год – Г.Келер и С.Мильштейн изобрели процесс получения моноклональных антител
- 1984 год- Нобелевская премия по физиологии
- 1988 год – Г.Винтер разработал методику гуманизации моноклональных антител

Иммуногенность



Это способность биологического препарата вызывать иммунный ответ на себя и родственные белки или индуцировать иммунологически связанные нежелательные явления (НЯ)²

1. Castro M, et al. *N Engl J Med* 2018; 378:2486-2496; 2. Food and Drug Administration. *Guidance for industry immunogenicity assessment for therapeutic protein products* 2014. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM338856.pdf>. Last accessed February 15, 2017; 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® РУ № ЛП-005440 от 04.04.19

Использование в клинической практике

- Онкологические
- Аутоиммунные (ревматоидный артрит, СКВ и др.)
- Сердечно-сосудистые
- Инфекционные
- Системный склероз
- Идиопатический фиброз легких
- Гепатит В
- СПИД
- Аллергические заболевания
- Мышечная дистрофия
- Болезнь Альцгеймера
- Сахарный диабет
- И др...

Основные документы 2020

- **Global Initiative for Asthma (GINA)
Пересмотр 2020 года**

Allergy EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY
AND CLINICAL IMMUNOLOGY

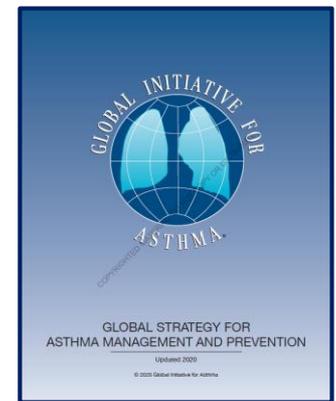


GUIDELINES |  [Free Access](#)

**EAACI Biologicals Guidelines – Recommendations for severe
asthma**

Ioana Agache , Cezmi Akdis, Mubeccel Akdis, Giorgio Walter Canonica, Thomas Casale, Tomas Chivato, Jonathan Corren, Derek K. Chu, Stefano Del Giacco, Thomas Eiwegger ... [See all authors](#) 

GINA 2020: что изменилось?



- Определение астмы и основные подходы к ее терапии не изменились
- Добавлен раздел о COVID-19
- Оценка контроля симптомов астмы (частота применения препаратов по требованию оценивается только для КДБА)
- Добавлены схемы стартовой базисной терапии астмы у взрослых и детей с 6 лет
- Дополнена информация о терапии комбинацией ИГКС/формотерол по требованию
- Уточнена максимальная доза формотерола при терапии комбинацией ИГКС (будесонид или беклометазон) + формотерол в режиме по требованию
- Низкие, средние и высокие дозы для различных ИГКС не являются эквивалентными
- Лечение меполизумабом одобрено у детей старше 6 лет с тяжелой эозинофильной астмой, но данные по эффективности ограничены небольшим открытым неконтролируемым исследованием
- Риск нежелательных явлений в виде расстройств психики при применении монтелукаста
- В главу о лечении астмы включен раздел о трудно поддающейся лечению и тяжелой астме
- Обновлена глава о лечении сочетания астмы и ХОБЛ

Рекомендации GINA 2020 во время пандемии, вызванной вирусной инфекцией COVID-19



- ***Необходимо рекомендовать пациентам с астмой продолжать принимать базисную терапию***
 - Базисная терапия астмы должна приниматься в обычном режиме, как в виде монотерапии ИГКС, так и в сочетании с ДДБА. Прекращение приема ингаляционных кортикостероидов часто приводит к ухудшению течения астмы.
 - При тяжелой астме **необходимо продолжать биологическую терапию.** Для небольшого числа больных с тяжелой астмой, которым была назначена терапия системными кортикостероидами, также не следует прерывать их прием.

Рекомендации GINA 2020 во время пандемии, вызванной вирусной инфекцией COVID-19

- **Все пациенты должны иметь письменный план лечения астмы, который включает следующие инструкции:**
 - Увеличение базисной терапии и препаратов «скорой помощи» при ухудшении течения астмы
 - Применение коротких курсов пероральных кортикостероидов при тяжелых обострениях астмы
 - В каких случаях и когда обращаться за медицинской помощью

В настоящее время нет доказательств, позволяющих разграничить обострения астмы, вызванные обычной респираторной вирусной инфекцией, например риновирусами, и вызванные COVID-19

- **Следует избегать применения небулайзерной терапии, насколько это возможно**
 - Применение небулайзеров увеличивает риск распространения вирусной инфекции от пациентов к другим пациентам и к медицинскому персоналу.
 - Дозирующий аэрозоль со спейсером – предпочтительный выбор доставки ингаляционного препарата во время тяжелого обострения. Он применяется с мундштуком или плотно прилегающей маской, если это требуется. Важна дезинфекция спейсеров, либо использование спейсера только одним пациентом

Рекомендации GINA 2020 во время пандемии, вызванной вирусной инфекцией COVID-19

- ***Избегайте выполнения спирометрии у пациентов с подтвержденным COVID-19 или если COVID-19 подозревается у пациента.***
 - Во время выполнения спирометрии вирусные частицы могут распространяться и приводить к заражению медицинского персонала и других пациентов.
 - Не выполняйте спирометрию и измерение пиковой скорости форсированного выдоха в медицинских учреждениях без острой необходимости. Перенесите выполнение этого исследования на более поздние сроки, при улучшении эпидемической ситуации.
 - Соблюдайте меры предосторожности при контакте с поверхностями, на которых могут находиться капельные выделения от зараженных индивидуумов.
- ***Строго соблюдайте меры дезинфекции при проведении процедур, требующих генерации аэрозолей***
 - Например: небулайзерная терапия, кислородная терапия (включая назальный вариант), получение индуцированной мокроты, ручная вентиляция, неинвазивная вентиляция и интубация
 - Рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по контролю за коронавирусной инфекцией можно найти здесь: [www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](http://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125)

Оценка контроля симптомов астмы



Уровень контроля симптомов астмы

Оценка контроля симптомов астмы за последние 4 недели		Хорошо контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы астмы более, чем 2 раза в неделю	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	Ничего из этого	1-2 признака	3-4 признака
Любые ночные пробуждения из-за астмы	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
Потребность в КДБА более, чем 2 раза в неделю	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
Любое нарушение активности из-за астмы	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			

При оценке контроля симптомов принимается во внимание только потребность в КДБА. ИГКС/ДДБА, применяемые в режиме по требованию не могут быть критерием контроля симптомов астмы, особенно у пациентов, которые не получают постоянную терапию ИГКС

GINA 2020



Взрослые и подростки 12+ лет

Персонализированное ведение астмы:

Оценка, Коррекция лечения, Анализ ответа

Симптомы
Обострения
Побочные эффекты
Удовлетворенность пациента
Показатели функции внешнего дыхания



Подтверждение диагноза при необходимости
Контроль симптомов и модифицируемых факторов риска (включая показатели функции легких)
Сопутствующие заболевания
Техника ингаляции и приверженность терапии
Предпочтения пациента

Варианты лечения астмы:

Корректировать лечение ступень вверх или вниз в зависимости индивидуальных потребностей пациента

ИГКС/формотерол по требованию назначается только если больной получает постоянную терапию комбинацией ИГКС/формотерол
Для других ИГКС/ДДБА препаратом неотложной помощи является КДБА

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ

для профилактики обострений и контроля симптомов

Другие препараты для контроля заболевания

СТУПЕНЬ 1

ИГКС-формотерол по потребности в низкой дозе *

Низкие дозы ИГКС всегда, когда применяется КДБА †

СТУПЕНЬ 2

Ежедневно ИГКС в низкой дозе или низкие дозы ИГКС-формотерол* по потребности

АЛТР ежедневно, или низкие дозы ИГКС всегда, когда применяется КДБА †

ИГКС-формотерол по потребности в низкой дозе *

КДБА по потребности

дозе

ИГКС в средней дозе, или низкие дозы ИГКС+АЛТР #

ИГКС в высокой дозе, добавить тиотропий, или добавить АЛТР#

например тиотропий, анти-IgE, анти-IL5/ 5R, анти-IL4R

Добавить ОГКС в низкой дозе, но учитывать побочные эффекты

Низкие дозы ИГКС-формотерол по потребности для пациентов, кому эта комбинация назначена для базисной терапии и терапии по требованию ‡

* Off-label; данные только для комбинации будесонид-формотерол (буд-форм)

† Off-label; раздельно, либо комбинации ИГКС и КДБА

‡ низкие дозы ИГКС-формотерол как препарат неотложной помощи назначают пациентам, которым БУД-форм или БДП-форм назначены как поддерживающая терапия и терапия по потребности

Рассмотрите возможность добавления таблетированной сублингвальной иммунотерапии для сенсibilизированных пациентов с аллергическим ринитом и ОФВ1 >70%

ОГКС – оральные глюкокортикостероиды
КДБА – короткодействующие β2-агонисты
ИГКС – ингаляционные кортикостероиды
ДДБА – длительно действующие β2-агонисты
АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Базисная терапия астмы у взрослых пациентов и детей с 12 лет

Оценка

Начинать терапию, если:

Подтверждение диагноза
Контроль симптомов и модифицируемых факторов риска (включая функцию легких)

Сопутствующая патология
Техника ингаляции и приверженность
Предпочтения пациентов и цели терапии

Симптомы реже, чем 2 раза в месяц

Симптомы 2 раза в месяц и чаще, но не ежедневно

Симптомы большую часть дней, либо пробуждение ночью ≥ 1 раз в неделю

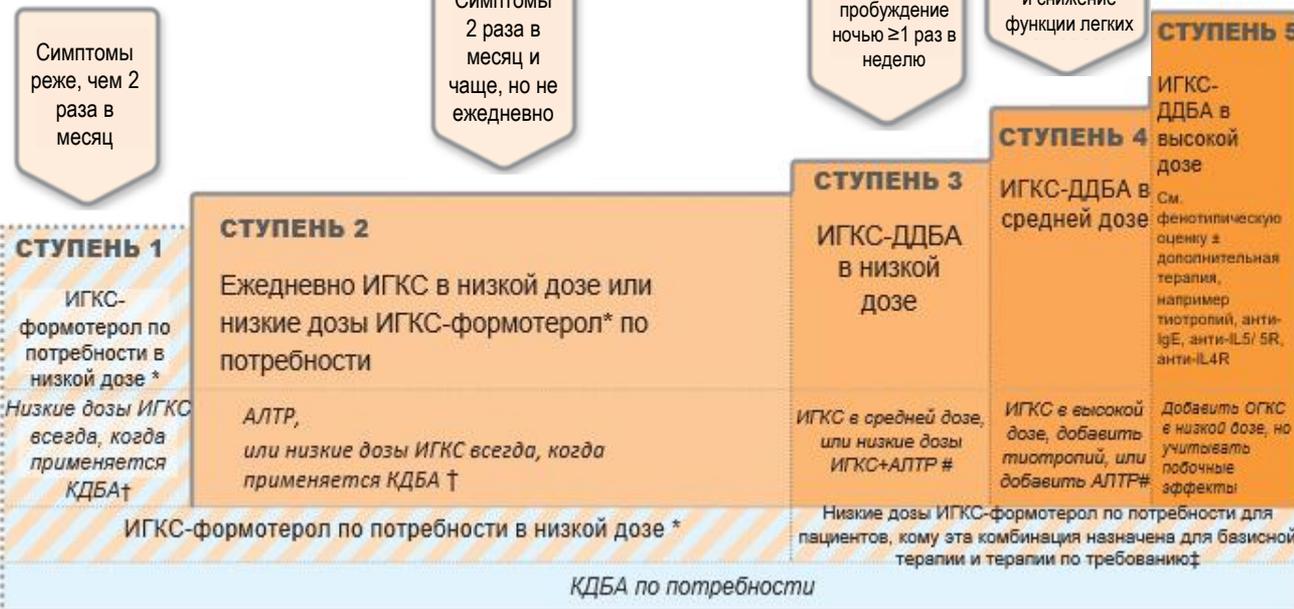
Симптомы большую часть дней, либо пробуждение ночью ≥ 1 раз в неделю и снижение функции легких

При тяжелой неконтролируемой астме может быть необходим короткий курс пероральных КС

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ
для профилактики обострений и контроля симптомов

Другие препараты для контроля заболевания

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ
Другие препараты неотложной помощи

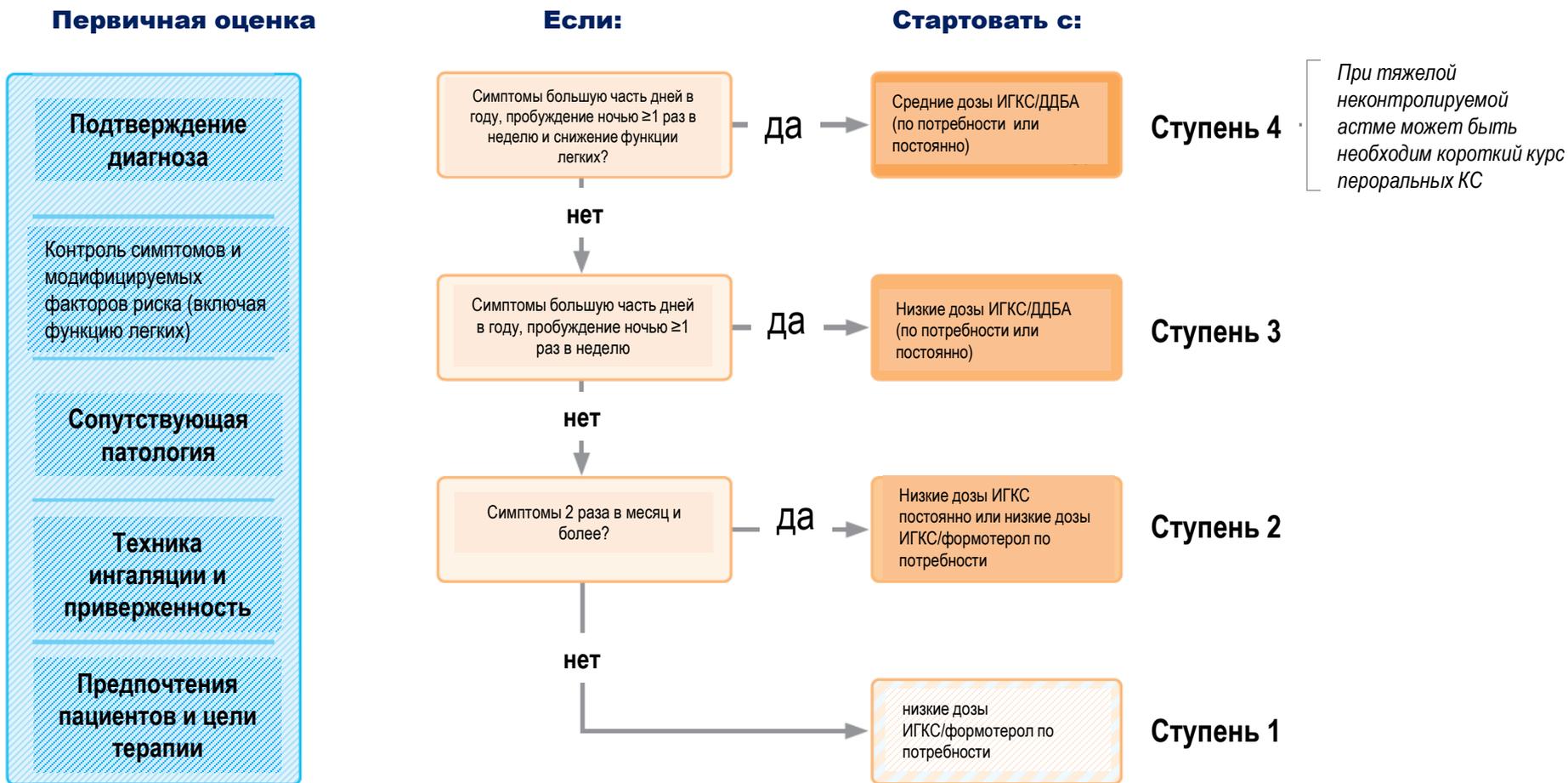


* данные только для будесонид-формотерол (буд-фор)
† раздельно, либо в комбинации ИГКС и КДБА

‡ Пациентам назначают ИГКС-формотерол в низкой дозе как препарат неотложной помощи, БУД-форм или БДП-форм поддерживающая и неотложная терапия
Рассмотрите возможность добавления таблетированной сублингвальной иммунотерапии для сенсibilизированных пациентов с аллергическим ринитом и ОФВ1 >70%

ОГКС – оральные глюкокортикостероиды
КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты
ИГКС – ингаляционные кортикостероиды
ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты
АЛТР – антагонисты антителоцитриновых рецепторов

Стартовая базисная терапия астмы у взрослых пациентов и детей с 12 лет



КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты
ИГКС – ингаляционные кортикостероиды
ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты
КС - кортикостероиды

Базисная терапия астмы у детей с 6 до 11 лет

Оценка

Подтверждение диагноза
Контроль симптомов и
модифицируемых факторов риска
(включая функцию легких)

Сопутствующая патология
Техника ингаляции и приверженность
Предпочтения детей и родителей и цели
терапии

При тяжелой неконтролируемой астме может быть необходим короткий курс пероральных КС

Начинать терапию, если:

Симптомы реже, чем 2 раза в месяц

Симптомы 2 раза в месяц и чаще, но не ежедневно

Симптомы большую часть дней, либо пробуждение ночью ≥ 1 раз в неделю

Симптомы большую часть дней, либо пробуждение ночью ≥ 1 раз в неделю и снижение функции легких

Ступень 5

ВЫБОР ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА
для профилактики обострений и контроля симптомов

Другие препараты для контроля заболевания

Ступень 1
низкие дозы ИГКС с КДБА по потребности* или низкие дозы ИГКС постоянно

Ступень 2
Низкие дозы ИГКС ежедневно (см. таблицу по режиму дозирования ИГКС у детей)

АЛТР ежедневно или низкие дозы ИГКС в сочетании с КДБА по потребности*

Ступень 3
Низкие дозы ИГКС/ДДБА или средние дозы ИГКС ежедневно

Низкие дозы ИГКС + АЛТР

Ступень 4
Средние дозы ИГКС/ДДБА или консультация специалиста

Высокие дозы ИГКС/ДДБА, можно добавить тиотропий или АЛТР

Ступень 5
Оценка фенотипа и добавить дополнительную терапию, например антиIgE-терапию

Добавить анти-IL5 или низкие дозы ОГКС (следить за побочными эффектами)

КДБА по требованию

*ИГКС и КДБА в отдельных ингаляторах

КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты
ИГКС – ингаляционные кортикостероиды
ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты
АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов
ОГКС – оральные глюкокортикостероиды

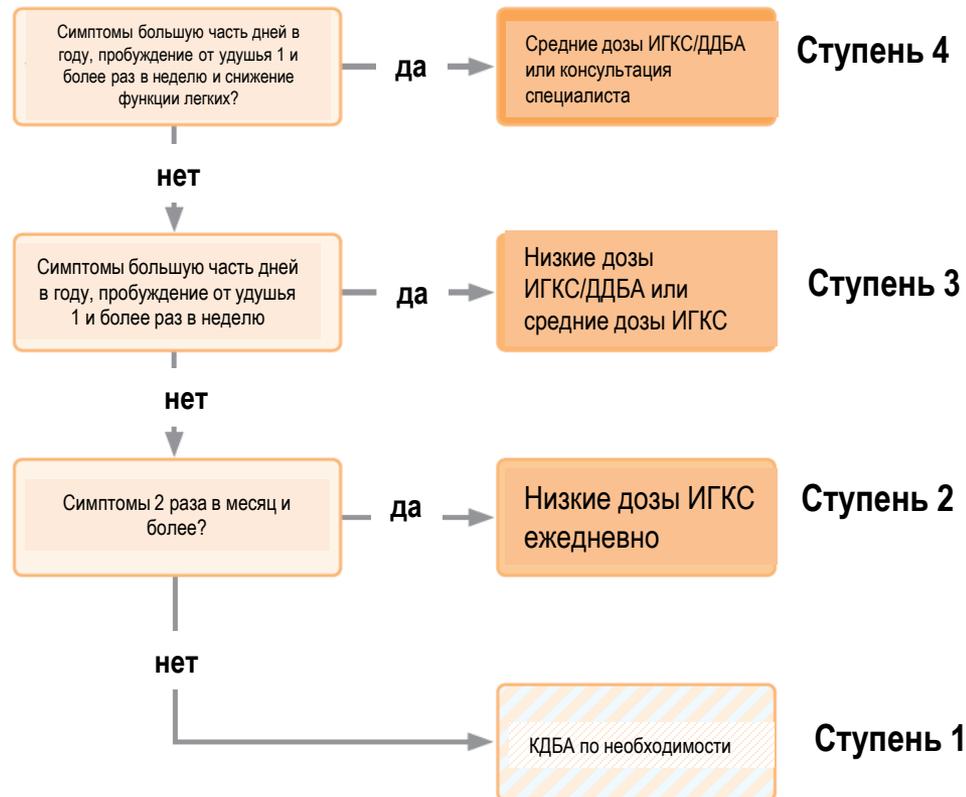
Стартовая базисная терапия астмы у детей с 6 до 11 лет

Первичная оценка



Если:

Стартовать с:



При тяжелой неконтролируемой астме может быть необходим короткий курс пероральных КС

КДБА – короткодействующие β2-агонисты
 ДДБА – длительно действующие β2-агонисты
 ИГКС – ингаляционные кортикостероиды
 КС – кортикостероиды

Низкие, средние и высокие дозы ИГКС (взрослые и подростки)

Ингаляционные кортикостероиды	Доза ИГКС (мкг)		
	низкая	средняя	высокая
Беклометазона дипропионат (ДАИ)	200-500	>500-1000	>1000
Беклометазона дипропионат (ДАИ экстремелкодисперсный)	100-200	>200-400	>400
Будесонид (ДПИ)	200-400	>400-800	>800
Циклесонид (ДАИ, экстремелкодисперсный)	80-160	>160-320	>320
Флутиказона фуруат (ДПИ)		100	200
Флутиказона пропионат (ДПИ)	100-250	>250-500	>500
Флутиказона пропионат (ДАИ)	100-250	>250-500	>500
Мометазона фуруат (ДПИ)		200	400
Мометазона фуруат (ДАИ)		200-400	>400

Различные ИГКС не эквивалентны друг другу

ДАИ – дозированный аэрозоль

ДПИ – дозированный порошковый ингалятор

Низкие, средние и высокие дозы ИГКС (дети 6-11 лет)

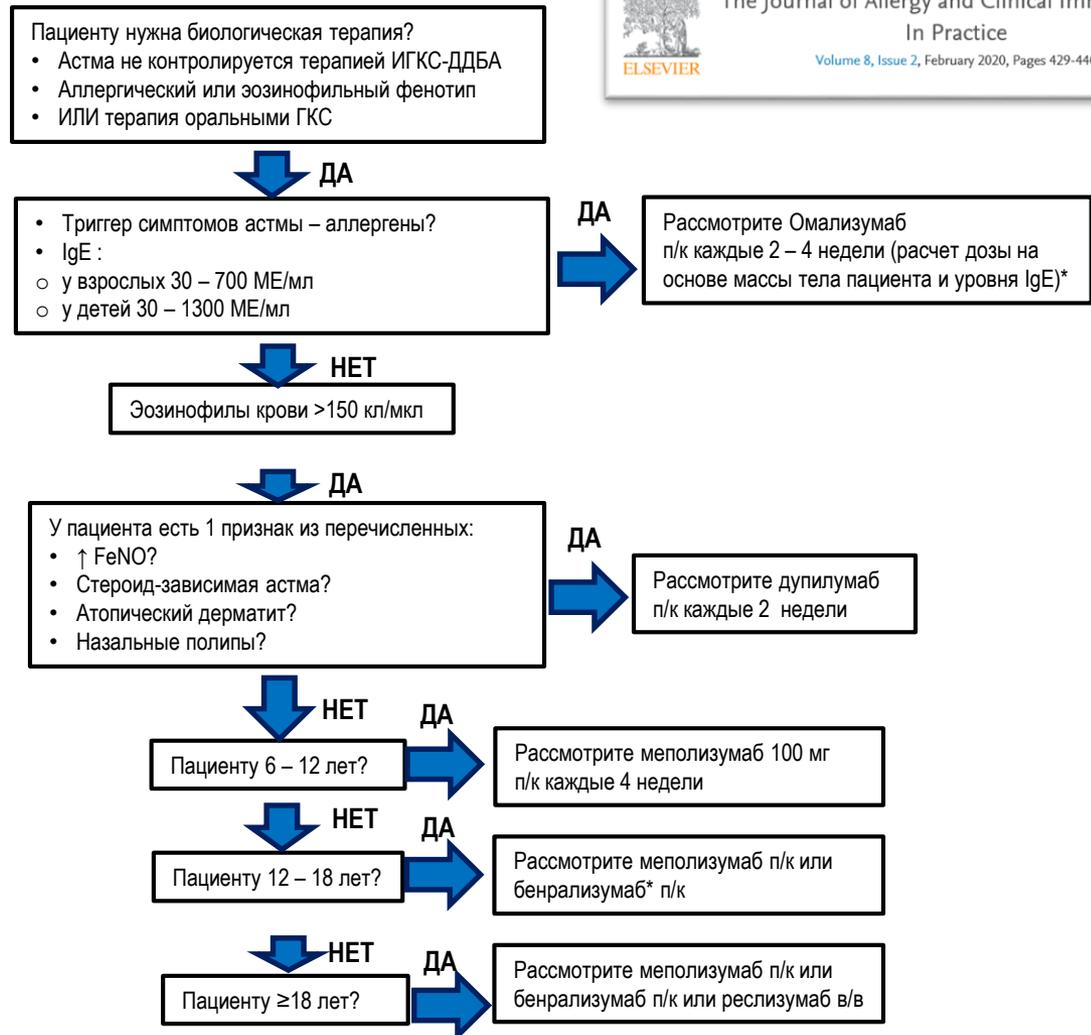
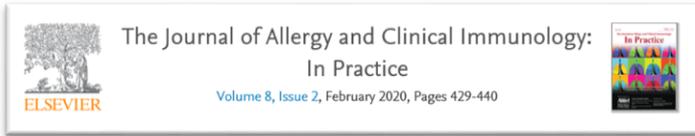
Ингаляционные кортикостероиды	Доза ИГКС (мкг)		
	низкая	средняя	высокая
Беклометазона дипропионат (ДАИ)	100-200	>200-400	>400
Беклометазона дипропионат (ДАИ экстремелкодисперсный)	50-100	>100-200	>200
Будесонид (ДПИ)	100-200	>200-400	>400
Будесонид (небулы)	250-500	>500-1000	>1000
Циклесонид (ДАИ, экстремелкодисперсный)	80	>800-160	>160
Флутиказона фураат (ДПИ)		50	-
Флутиказона пропионат (ДПИ)	50-100	>100-200	>200
Флутиказона пропионат (ДАИ)	50-100	>100-200	>200
Мометазона фураат (ДАИ)		100	200

Различные ИГКС не эквивалентны друг другу

ДАИ – дозированный аэрозоль

ДПИ – дозированный порошок ингалятор

Алгоритм выбора биологической терапии пациентам с тяжелой бронхиальной астмой (февраль 2020)¹



IgE – иммуноглобулин E; ГКС – глюкокортикостероид; ДДБА – длительнодействующий бета-2 агонист; ИГКС – ингаляционный кортикостероид; п/к – подкожно; в/в – внутривенно
 * В РФ омализумаб (Ксолар) может быть назначен пациентам с бронхиальной астмой с уровнем общего IgE ≥30 – 1500 МЕ/мл²
 * В РФ бенрализумаб зарегистрирован для терапии бронхиальной астмы с 18 лет³

GINA 2020: какой биологический препарат выбрать для терапии Т2-астмы?

Рассмотрите возможность назначения Т2-таргетного биологического препарата*

- Для пациентов с обострениями и плохим контролем симптомов, получающих высокие дозы ИГКС-ДДБА, у которых:
 - Имеются маркеры аллергии или эозинофилии, или
 - Есть потребность в базисном лечении ПГКС

Какой биологический препарат выбрать первым?

Анти – IgE (омализумаб)

Подходит ли пациент для анти – IgE терапии тяжелой аллергической астмы?

- Наличие сенсibilизации по данным кожных прик-тестов или специфических IgE
- Уровень общего IgE и вес пациента находятся в рамках возможного режима дозирования
- Обострения за предшествующий год

нет ↑ ↓ нет

Анти – IL 5 / Анти IL 5R (реслизумаб, меполизумаб, бенрализумаб)

Подходит ли пациент для анти – IL 5 | анти IL 5R терапии тяжелой эозинофильной астмы?

- Обострения за предшествующий год
- Эозинофилы крови > 300 кл/мкл

нет ↑ ↓ нет

Анти – IL 4R (дупилумаб)

Подходит ли пациент для анти – IL 4R терапии тяжелой эозинофильной | Т2 -астмы?

- Обострения за предшествующий год
 - Эозинофилы крови > 150 кл/мкл или FeNO > 25ppb
- Или требуются ПГКС для базисной терапии?

Какие факторы помогают предвидеть хороший ответ на терапию анти – IgE?

- Эозинофилы крови ≥ 260 кл/мкл ++
- FeNO ≥ 20 ppb +
- Связь симптомов астмы с аллергеном +
- Начало астмы в детском возрасте +

Какие факторы помогают предвидеть хороший ответ на терапию анти – IL 5 / анти – IL 5R?

- Высокие уровни эозинофилов в крови +++
- Высокая частота обострений +++
- Начало астмы во взрослом возрасте ++
- Назальный полипоз ++

Какие факторы помогают предвидеть хороший ответ на терапию анти – IL 4R?

- Высокие уровни эозинофилов в крови +++
- Высокая уровень FeNO +++

FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; ПГКС – пероральные глюкокортикостероиды; IgE – иммуноглобулин E; IL – интерлейкин;
* После оценки признаков Т2-воспаления (см. предыдущий алгоритм ба GINA) не являются критериями для назначения биологических препаратов

Когда проводить оценку терапии ИБП?

Инструкция по применению препарата: через 12 недель терапии¹

По мнению экспертов: через 16 недель терапии²

Сколько пациентов отвечает на терапию через 16 недель терапии?

70% пациентов отвечают на терапию через 16 недель³

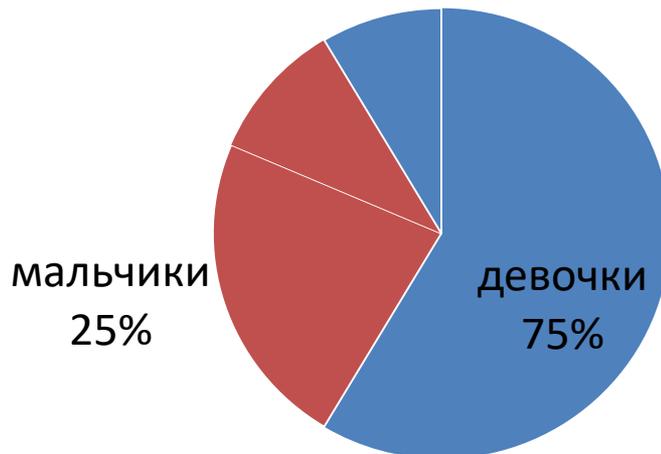
«Поздние» ответчики: ответ на терапию в течение 16 - 48 недель^{4,5}

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксолар® (ЛСР-000082 от 29.05.2007);
2. Bousquet J. et al. Eur Respir J 2017; 50: 1701782
3. Braunstahl GJ et al. Respir Med. 2013;107(8):1141–1151.
4. Kallieri M et al. Postgrad Med. 2017 Aug;129(6):598-604.
5. Menzella F et al. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2009 Oct;41(5):155-9.

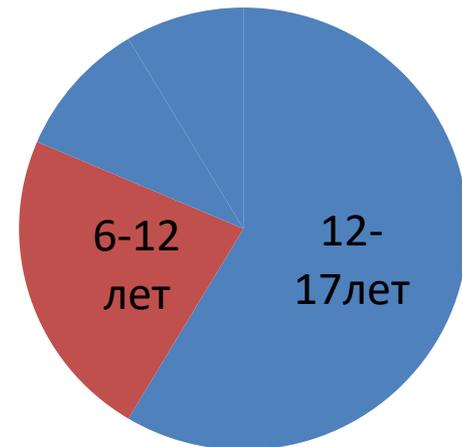
Наши результаты

- ИБТ – с 2008 года
- Омализумаб с 2008, Дупилумаб с 2020
- Омализумаб – 20 детей
- Дупилумаб - 3

Пол

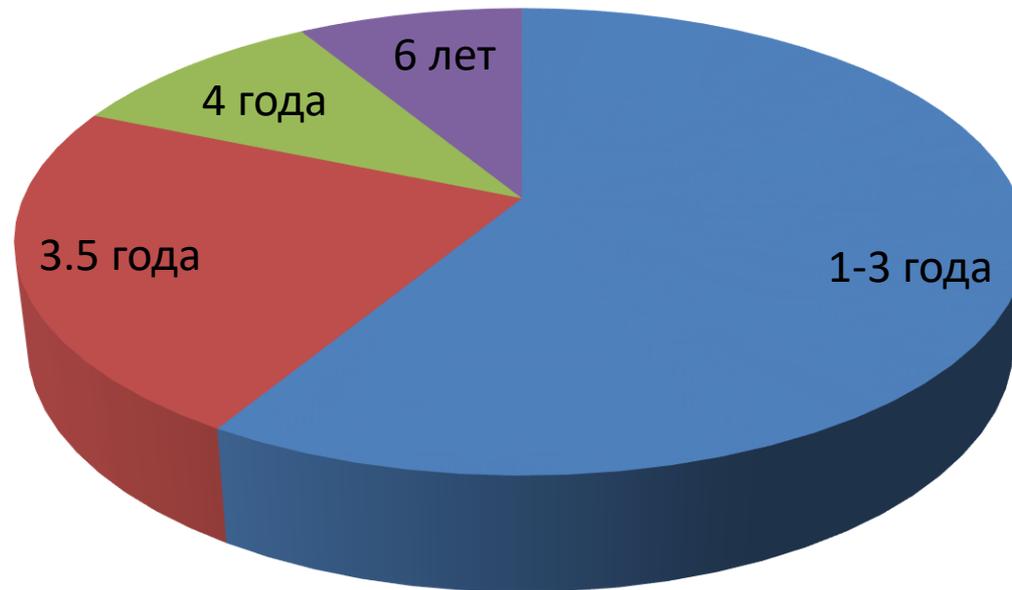


Возраст

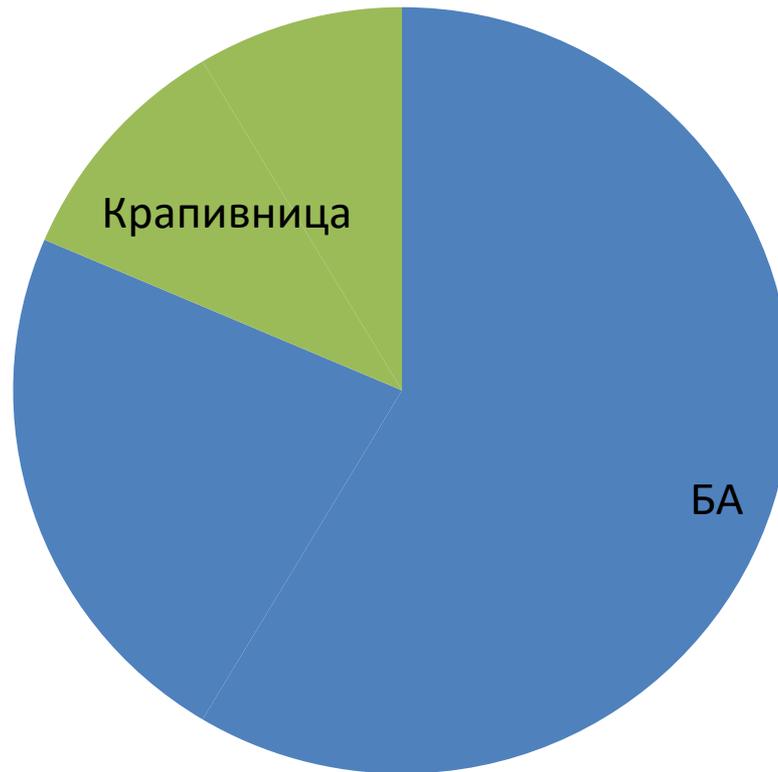


Наши дети

Длительность лечения



Наши дети - нозологии



Наши дети

- Уровень ИгЕ – 30-990
- Источники финансирования:
 - Средства учреждения
 - Благотворительные средства
 - ОМС
 - ВПМ – областной бюджет
- Доза – от 75 мг 1 раз в месяц до 300 мг 2 раза в месяц

Какие исходы терапии тяжелой бронхиальной астмы являются важными?

Исход	Важность
Тяжелые обострения астмы Контроль над бронхиальной астмой Качество жизни Безопасность (нежелательные явления)	Критически важные
Функция легких (ОФВ ₁) Снижение дозы ИКС и ПКС Использование препаратов «скорой» помощи	Важные
FeNO, эозинофилы крови, мокроты	Низко значимые

FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; ПКС – пероральные кортикостероиды; ИКС – ингаляционные кортикостероиды; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

Agache I et al., EAACI Biologicals Guidelines – Recommendations for severe asthma. Электронный ресурс doi: 10.1111/ALL.14425. Дата доступа 30.07.2020

Конечная цель

- Тяжелые обострения – нет совсем
- Контроль – улучшение 100%, полный контроль – 70%
- Качество жизни – 1 ребенок не посещает школу в силу социальных причин, 1 девочка окончила пед. Университет, 1 учится в консерватории, другие дети в общеобразовательной школе. Занимаются физкультурой, плавают, танцуют.
- Нежелательных явлений нет.

Конечная цель

- Крапивница – очень быстрый эффект
- Желание быстрого завершения терапии

Ошибки проведения

- Взятие некомплаентных пациентов
- Взятие «наивных» пациентов
- Взятие пациентов без диагноза БА или крапивница, или с БА легкой степени, прекрасно контролируемых ИГКС
- Непонятен расчет дозы(уровень ИгЕ, вес ребенка)

Клинический случай

- Девочка А., 15 лет
- Наследственность: у мамы – атопический дерматит, у отца – аллергический ринит.
- Пищевая аллергия: рыба, орехи, морковь, персики, молоко – ангиоотек губ, век, удушье
- Лекарственная аллергия: отрицает
- Жилищно-бытовые условия – без аллергенной провокации

Анамнез заболевания

- Кожные проявления с первых дней жизни, далее проявления носили постоянный характер. В лечении топические стероиды с кратковременным эффектом.
- С декабря 2004 года рецидивируют тяжелые приступы экспираторного удушья на фоне вирусной инфекции, при контакте с животными, на запах, при физической нагрузке ежемесячно, снимаются в стационаре в/в введением эуфиллина, ингаляциями КДБА, будесонида через небулайзер
- Впервые в поле зрения аллергологов НОДКБ в феврале 2006 года. Поставлен диагноз: Тяжелый атопический синдром. Бронхиальная астма, атопическая, средней степени тяжести. Атопический дерматит, детская форма, тяжелое течение, осложненный вторичной инфекцией.

Анамнез

- В лечении базисная терапия: С/ФП по 25/125 мкг 2 раза в день через спейсер, лечение кожных проявлений. Состояние стабильное на фоне лечения, при попытке снижения возобновление симптомов
- Очень трудная работа по взаимодействию и достижению комплайенса.
- Последняя госпитализация в 2012 году. Наблюдение у аллерголога по месту жительства.

Клинические проявления

- В марте 2017 года девочке 15 лет. Девочка курит до 10-12 сигарет в день. Подростковая субкультура.
- Получает С/ФП в дозе 100/500 мкг СД + по потребности 2-3 раза в день + КДБА 2-3 раза в день до 5.
- Обострение в течение последнего года постоянно. Ночные симптомы ежедневно. Непереносимость физической нагрузки. Полная обструкция носового дыхания.

Госпитализация в марте 2017 года

- Грудная клетка вздута
- Аускультативно: дыхание резко ослаблено, с обеих сторон выслушиваются единичные сухие свистящие хрипы на выдохе
- Перкуторно: коробочный звук
- В гемограмме: Лейкоциты 6.4, эозинофилы – 6%
- Цитология носового секрета – эозинофилы 26%
- Цитология мокроты – эозинофилы – 7%
- ФВД: ОФВ1 – 61%. Генерализованное снижение бронхиальной проходимости. После ингаляции КДБА прирост 17%

Обследование

- IgE общий -147 МЕ/мл
- Кожное тестирование: очень резко положительная сенсibilизация к а.п.березы, ольхи, дуба, шерсти кошки, перхоти лошади, трески, молока
- ПСВ – 63-70 % от нормы

Диагноз

- Бронхиальная астма, атопическая, тяжелое неконтролируемое течение, период обострения.
- Аллергический персистирующий ринит, тяжелое течение, период обострения
- Атопический дерматит, ремиссия.
- Поллиноз: ринит, конъюнктивит, бронхиальная астма, период ремиссии.

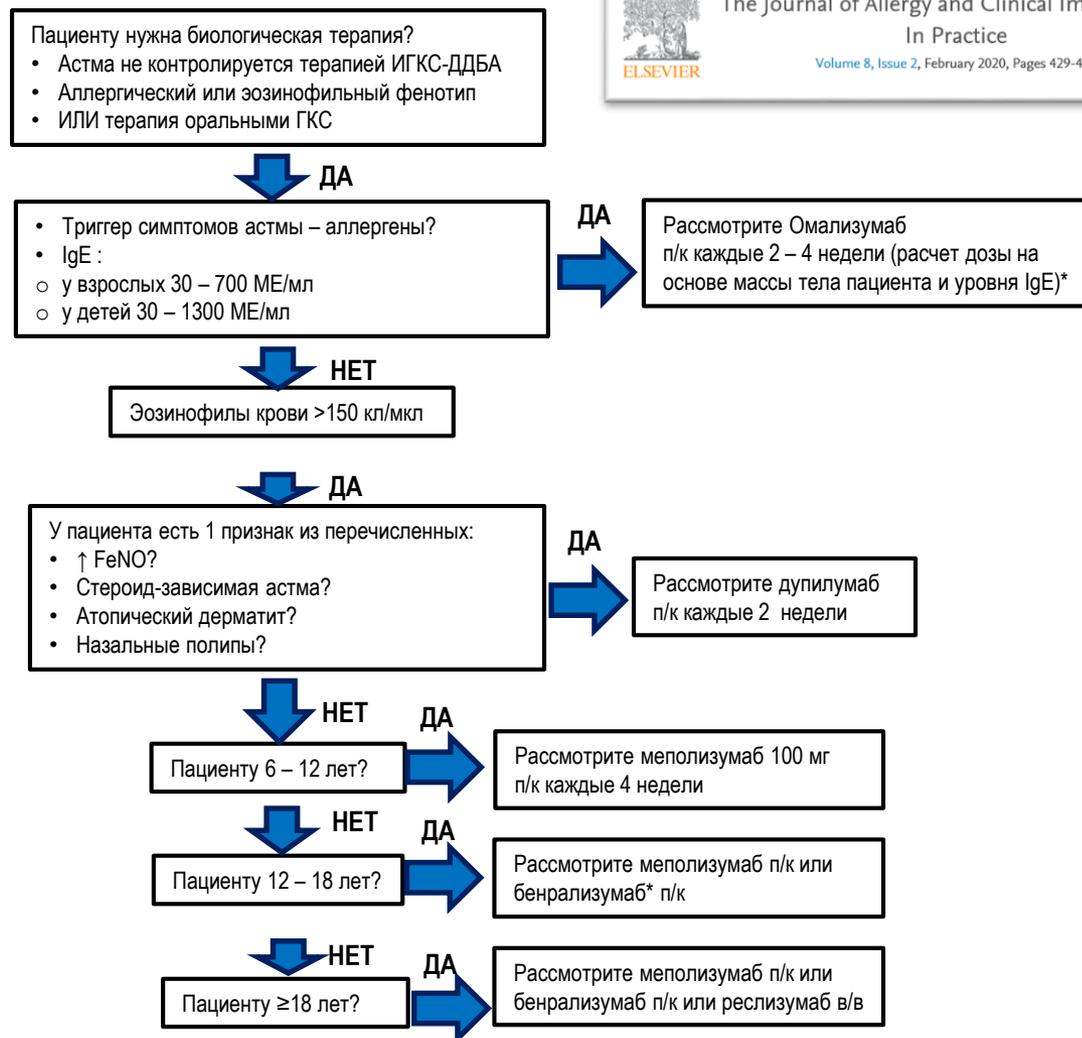
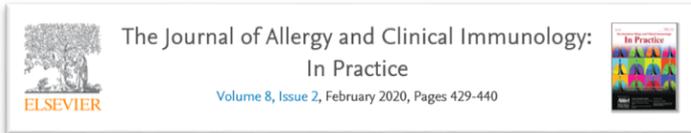
Лечение

- Учитывая тяжесть течения, полное отсутствие контроля, девочке начата иммунобиологическая терапия препаратом Омализумаб в дозе 300 мг 1 раз в 4 недели
- Базисная терапия : Б/Ф 640/18 мкг СД в режиме Смарт-терапии+ монтелукаст 10 мг.
- Топические стероиды интраназально.

Сегодня

- Состояние стабильное.
Тяжелых обострений не было.
- Потребность в КДБА 1-2 раза в неделю
- Отсутствие ночных симптомов
- Борьба с курением 1-2 шт. в день
- Учеба в обычной школе
- Приверженность лечению

Алгоритм выбора биологической терапии пациентам с тяжелой бронхиальной астмой (февраль 2020)¹



IgE – иммуноглобулин E; ГКС – глюкокортикостероид; ДДБА – длительнодействующий бета-2 агонист; ИГКС – ингаляционный кортикостероид; п/к – подкожно; в/в – внутривенно
 * В РФ омализумаб (Ксолар) может быть назначен пациентам с бронхиальной астмой с уровнем общего IgE ≥30 – 1500 МЕ/мл²
 * В РФ бенрализумаб зарегистрирован для терапии бронхиальной астмы с 18 лет³

Дупилумаб: способ применения и дозы

Препарат вводится подкожно

Бронхиальная астма

Рекомендуемая доза препарата у **взрослых пациентов и детей (12 лет и старше):**

- начальная доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее – по 200 мг каждые 2 недели;
- или
- начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг каждые 2 недели.

Для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент® лечение начинают с дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг каждые 2 недели.

Атопический дерматит

Рекомендуемая доза препарата у **взрослых пациентов:**

- начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно.

Рекомендуемая доза препарата у **пациентов в возрасте 6-17 лет:**

- для пациентов с массой тела от 15 до < 30 кг: начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 4 недели;
- для пациентов с массой тела от 30 до < 60 кг: начальная доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели;
- с массой тела 60 кг и более: начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели.

Хронический полипозный риносинусит

- начальная рекомендуемая доза для взрослых пациентов - 300 мг, далее 300 мг каждые 2 недели.

Упоминание международных непатентованных наименований (торговых наименований) препаратов приведено в данной презентации исключительно в научных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® РУ № ЛП-005440 от 04.04.2019 с изменениями от 12.08.2020.

Клинический случай 1

Пациент А

Женского
пола,
16 лет

Жалобы:

- Приступы удушья (по 3-4 приступа в неделю, иногда до 7 дней в неделю, возникающие чаще в вечернее время)

- ~~Непереносимость физической нагрузки~~

- Кожные проявления (сухость, трещины) на коже рук, ног, туловища, лица
- Зуд кожи (очень сильной интенсивности, в дневное и ночное время)

- Ринорея
- Затруднение носового дыхания
- Зуд носа

Клинический случай 1

Анамнез жизни:

- Ребенок от 4 беременности, 2 роды
- Грудное вскармливание до 3 мес., далее переведена на искусственное вскармливание адаптированными молочными смесями. Прикормы введены по возрасту
- Росла и развивалась по возрасту
- Наследственность отягощена: по линии отца у двоюродной сестры девочки - атопический дерматит, бронхиальная астма; у родной старшей сестры - в детстве атопический дерматит, пищевая аллергия
- Пищевая аллергия – на белок коровьего молока, шоколад, цитрусовые, экзотические фрукты
- Лекарственная аллергия – отрицательная
- Жилищно-бытовые условия: дом каменный, тепло, сухо, цветы, подушка – синтепон, одеяло – ватное, домашних животных нет.
- **Перенесенные заболевания:**

С рождения ОРВИ до 6 раз в год, протекающие с осложнением синдромом бронхиальной обструкции;

В 3-х месячном возрасте — коклюш

Атопический дерматит с рождения

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

Клинический случай 1

Анамнез жизни:

- Ребенок от 4 беременности, 2 роды
- Грудное вскармливание до 3 мес., далее переведена на искусственное вскармливание адаптированными молочными смесями. Прикормы введены по возрасту
- Росла и развивалась по возрасту
- Наследственность отягощена: по линии отца у двоюродной сестры девочки - атопический дерматит, бронхиальная астма; у родной старшей сестры - в детстве атопический дерматит, пищевая аллергия
- Пищевая аллергия – на белок коровьего молока, шоколад, цитрусовые, экзотические фрукты
- Лекарственная аллергия – отрицательная
- Жилищно-бытовые условия: дом каменный, тепло, сухо, цветы, подушка – синтепон, одеяло – ватное, домашних животных нет.
- **Перенесенные заболевания:**

С рождения ОРВИ до 6 раз в год, протекающие с осложнением синдромом бронхиальной обструкции;

В 3-х месячном возрасте — коклюш

Атопический дерматит с рождения

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

Клинический случай 1

Январь 2020 г.

Данные объективного обследования

- Состояние девочки по заболеванию средней степени тяжести. Самочувствие нарушено за счет кожных проявлений, зуда, затруднения носового дыхания, приступов удушья, болей в коленных суставах.
- Кожные покровы физиологической окраски, отмечаются тотальная сухость, экскориации, трещины, застойная гиперемия, пигментация на коже лица (вокруг рта), шеи, туловища, кистях рук, стопах, в локтевых, лучезапястных, подколенных и подъягодичных сгибах. Зуд NRS 9-10; SCORAD – 64,7
- Перкуторный звук коробочный. Аускультативно дыхание ослаблено, хрипы не выслушиваются, ЧД - 20 в минуту, ПСВ - 350 л/мин.
- Рост – 170 см. Вес – 54 кг.

SCORAD — Индекс выраженности атопического дерматита (SCOring Atopic Dermatitis); NRS – numerical rating score – числовая рейтинговая шкала зуда; ЧД – частота дыхания; ПСВ – пиковая скорость выдоха

Из личного архива Тимофеевой Е.В., главный внештатный детский аллерголог МЗ Нижегородской области, зав. аллергологическим отделением Нижегородской областной детской клинической больницы; 2020 г.

Клинический случай 1

Январь 2020 г.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования :

- Общий анализ крови: 12.01.2020: лейкоциты – 6,2 тыс., эозинофилы – 4% - 200 кл/мкл
- Спирометрия: от 13.01.2020: ОФВ 1 – 1,9 л/мин (N – 2,45) 77, 5 % от должного. Индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ) – 0,77 (<0,9)
- Бронходилатационный тест: прирост ОФВ1 на 19%, обструкция обратима.
- Определение аллерген-специфических IgE для поиска причинно-значимых аллергенов от 21.06.19: клещ птерониссинус – 4, клещ фаринэ - 4, береза – 4, полынь – 4, кошка – 4, ольха - 3, лещина -3, смесь трав – 3, рожь – 3, дуб - 2, лошадь - 2, собака - 2, кладоспориум - 2, кролик – 1, альтернария - 1, подорожник - 1.
- Рентгенография органов грудной клетки от 28.07.2019 — без патологии
- Эозинофилы в мокроте от 13.01.2020 – 11%.

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; N – норма; IgE – иммуноглобулин E

Из личного архива Тимофеевой Е.В., главный внештатный детский аллерголог МЗ Нижегородской области, зав. аллергологическим отделением Нижегородской областной детской клинической больницы; 2020 г.

Критерии контроля бронхиальной астмы у пациента А. (клинический случай 1)

Анамнез и результаты исследований

Контроль симптомов астмы (за последние 4 недели) по GINA	<ol style="list-style-type: none"> Симптомы БА в дневное время возникают чаще, чем 2 раза в неделю? ДА (3-4 раза в неделю) Любое ночное пробуждение вызванное БА? ДА (1-2 раза в неделю) Потребность в препаратах неотложной помощи для купирования симптомов чаще чем 2 раза в неделю? ДА (3-4 раза в неделю) Любое ограничение активности, обусловленное БА? ДА
Обострения, потребовавшие назначения системных ГКС за прошедший год	3
Серьезные обострения, потребовавшие госпитализации за прошедший год	3
ОФВ ₁ (% от должного)	77.5%
АСТ, балл	12

Из личного архива Тимофеевой Е.В., главный внештатный детский аллерголог МЗ Нижегородской области, зав. аллергологическим отделением Нижегородской областной детской клинической больницы; 2020 г.

GINA и ERS/ATS Чек-лист критериев контроля БА: неконтролируемая БА

Частое
применение
ПКС/СКС



Серьезны
е
обострени



Нарушение
ФВД



Плохой
контроль
симптомов



АСТ - Тест по контролю над бронхиальной астмой (Asthma Control Test); ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФВД – функция внешнего дыхания; БА – бронхиальная астма; ГКС – глюкокортикостероиды; ПКС/СКС – пероральные/системные кортикостероиды; ERS/ATS - Европейское респираторное общество/ Американское торакальное общество ; GINA — Глобальная инициатива по

Оценка фенотипа БА у пациента И. Клинический случай 1

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

ИМТ	18.7 кг/м ²
Возраст дебюта астмы (лет)	2 года
Сопутствующие заболевания	АР, АД, поллиноз, ГЭРБ
SCORAD (АД)	64,7
Аллергия (клинически-значимая сенсibilизация)	Клещи домашней пыли, пыльца деревьев, злаков, сорных трав, кошка, кролик, рыба
Курение	-
Лекарственная терапия	
• ПКС (мг/сут)	30 мг/сут по 5 дней
• Курсы СКС (раз/год)	3

ЛАБ. ИССЛЕДОВАНИЯ

Эозинофилы крови (кл/μL)	180-300
Эозинофилы в мокроте (%)	7-12
FeNO (ppb)	-
Общий IgE (МЕ/мл)	404
Аллерген-специфические IgE	клещ птерониссинус – 4, клещ фаринэ - 4, береза – 4, полынь – 4, кошка – 4, ольха-3, лещина-3, смесь трав – 3, рожь – 3, дуб-2, лошадь-2, собака-2, кладоспориум -2, кролик – 1, альтернaria 1, подорожник- 1.

ИМТ – индекс массы тела; ПКС – пероральные кортикостероиды; IgE – иммуноглобулин E; FeNO - фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; SCORAD - индекс выраженности атопического дерматита; SCORAD — Индекс тяжести атопического дерматита (SCORing Atopic Dermatitis), АР – аллергический ринит; АД – атопический дерматит; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;

Из личного архива Тимофеевой Е.В., главный внештатный детский аллерголог МЗ Нижегородской области, зав. аллергологическим отделением Нижегородской областной детской клинической больницы; 2020 г.

Оценка критериев T2-астмы (эндотипа) у пациента А.

Клинический случай 1

GINA

Чек-лист критериев: T2-воспаление/T2-астма

ЭОЗ крови ≥ 150
кл/ μ л

FeNO ≥ 20 ppb

ЭОЗ в мокроте $\geq 2\%$

Клинически-значимая
сенсibilизация к
аллергенам
Необходимость
базисной терапии
ПКС

FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; ПКС – пероральные кортикостероиды; ЭОЗ - эозинофилы; GINA – глобальная инициатива по астме

Из личного архива Тимофеевой Е.В., главный внештатный детский аллерголог МЗ Нижегородской области, зав. аллергологическим отделением Нижегородской областной детской клинической больницы; 2020 г.

Клинический диагноз

Клинический случай 1

Диагноз основной:

Бронхиальная астма, атопическая, тяжелое течение, неконтролируемая. (J45.0)

Персистирующий аллергический ринит, средней степени тяжести, обострение. (J30.3)

Атопический дерматит, подростковая форма, распространенный, тяжелое течение, период стихания обострений. (L20.8)

Поливалентная сенсibilизация, клинически значимая клещевая, пыльцевая (злаковые и сорные травы).

Диагноз сопутствующий:

Недостаточность кардии. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, период обострения.

Дистальный катаральный эзофагит, поверхностный гастрит, умеренно выраженный.

Кандидоз слизистой полости рта, кандидозный эзофагит.

Артропатия.

Путь оптимизации контроля тяжелой БА у пациента А.

Диагноз и текущая терапия

Оценка контроля БА

Определение эндотипа/фенотипа БА

Возможности оптимизации контроля до назначения биологических препаратов

Возможность биологической терапии (GINA, алгоритм)

Диагноз

Диагноз тяжелой астмы подтвержен

Текущее лечение

5 степень терапии по GINA (высокие дозы ИГКС/ДДБА+ АЛТ)

GINA и ERS/ATS Чек-лист контроля БА:

Частота применения БА



Нарушение ФВД



Плохой контроль симптомов



GINA Чек-лист критериев:

Т2-воспаление > 150 кл/μl

FeNO ≥ 20 ppb

ЭОЗ в мокроте > 2%

Клинически-значимая сенсibilизация к аллергенам

Необходимость базисной терапии ПКС

Проверьте приверженность к лечению

Пациент правильно и регулярно лечится

Рассмотрите возможность увеличения дозы ИГКС на 3-6 месяцев

Оцените коморбидности: **атопический дерматит, аллергический ринит**

Имеются ли биологические препараты для лечения Т2-астмы?

Да

Нет

ACT - Тест по контролю над бронхиальной астмой (Asthma Control Test); ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФВД – функция внешнего дыхания; БА – бронхиальная астма; ГКС – глюкокортикостероиды; ПКС/СКС – пероральные/системные кортикостероиды; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ERS/ATS - Европейское респираторное общество/ Американское торакальное общество ; GINA — Глобальная инициатива по бронхиальной астме; FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; ЭОЗ - эозинофилы

Из личного архива Тимофеевой Е.В., главный внештатный детский аллерголог МЗ Нижегородской области, зав. аллергологическим отделением Нижегородской областной детской клинической больницы; 2020 г.

Клинический случай 1: Данные динамического наблюдения через 7 месяцев после начала терапии дупилумабом (1)

17.01.2020 сделано 1 введение Дупилумаба в нагрузочной дозе 600 мг п/к. После этого препарат вводится каждые 2 недели в условиях стационара в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели.

Вынужденный перерыв в терапии в апреле 2020 г. из-за пандемии COVID-19. Возобновление терапии в мае.

Динамика состояния у пациента

За период применения дупилумаба госпитализаций не было, необходимости назначения СКС не было. Объем базисной терапии прежний.

Носовое дыхание свободное.

Кожные проявления полностью купированы, но сохраняется небольшая сухость рук. В период вынужденного перерыва терапии дупилумабом – наблюдалось ухудшение со стороны кожи, усиление зуда.

Физическая активность увеличена.

Контроль симптомов астмы (за последние 4 недели) по GINA	1. Симптомы БА в дневное время возникают чаще, чем 2 раза в неделю? Не чаще чем 1 раз в неделю
	2. Любое ночное пробуждение вызванное БА? НЕТ
	3. Потребность в препаратах неотложной помощи для купирования симптомов чаще чем 2 раза в неделю? Не чаще чем 1 раз в неделю
	4. Любое ограничение активности, обусловленное БА? НЕТ

АСТ – тест по контролю над бронхиальной астмой (Asthma Control Test); ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; СКС – системные глюкокортикостероиды; п/к – подкожно; БА – бронхиальная астма

Упомянутые торговые наименования препаратов приведены в данной презентации исключительно в научных целях и не направлены на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя.

Из личного архива Тимофеевой Е.В., главный внештатный детский аллерголог МЗ Нижегородской области, зав. аллергологическим отделением Нижегородской областной детской клинической больницы; 2020 г.

Клинический случай 1: Данные динамического наблюдения через 7 месяцев после начала терапии дупилумабом (2)

Анамнез и результаты исследований

Эозинофилы крови (кл/ μ L)	Без существенной динамики от исходного уровня
Эозинофилы в мокроте (%)	0
SCORAD	5,6
Зуд NRS	1

Девочка готовится поступать в медицинский университет и стать аллергологом!

SCORAD — Индекс выраженности атопического дерматита (SCORing Atopic Dermatitis); NRS – numerical rating score – числовая рейтинговая шкала зуда

Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено в данной презентации исключительно в научных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя.

Из личного архива Тимофеевой Е.В., главный внештатный детский аллерголог МЗ Нижегородской области, зав. аллергологическим отделением Нижегородской областной детской клинической больницы; 2020 г.

Дупилумаб

- 3 детей
- Коморбидные пациенты (БА + АД, поллиноз, АР)
- Введение каждые 2 недели 200-300 мг
- В плане перевод 1 ребенка с анти-IgE-терапии на анти-Ил4

Итог

- Дети с тяжелой БА, тяжелым АД, ХСК – есть!
- Возможность лечения этих детей есть!
- Проблема направления этих детей на консультацию и лечение в условиях НОДКБ есть!
- Эффект от лечения – есть прекрасный!
- Показания и критерии отбора надо строго соблюдать!
- Работа должна быть согласованной и во благо пациента!
- Приоритетом выбора лечения должен быть сам пациент, а не деньги, полученные за лечение!

