



¹ Российская медицинская академия последипломного образования

² Московская городская клиническая больница № 52

Омализумаб: новые горизонты в терапии хронической спонтанной крапивницы

О.С. Дробик¹, М.Ю. Воронова²

Адрес для переписки: Ольга Сергеевна Дробик, olga-drobik@mail.ru

Недавно одобренное применение при хронической крапивнице моноклональных анти-IgE-антител – препарата омализумаб (Ксолар) оказалось эффективной стратегией в терапии сложных форм хронической крапивницы. В статье приведены результаты клинических исследований, подтверждающих эффективность омализумаба, перечислены показания и противопоказания к назначению, а также определено место этого вида лечения в алгоритме терапии хронической крапивницы. Применение омализумаба не является первостепенной терапией, но для пациентов с тяжелыми проявлениями хронической крапивницы, не контролируемые антигистаминными препаратами, терапия омализумабом позволяет достичь ремиссии заболевания и приводит к повышению качества жизни больных.

Ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница, омализумаб, антигистаминные препараты

Хроническая крапивница (ХК) относится к самым дорогостоящим заболеваниям и представляет большую проблему как для системы здравоохранения, так и для пациентов и их семей [1]. Медико-социальное значение ХК обусловлено широкой распространенностью, достигающей в популяции 0,1–1%, развитием преимущественно у лиц трудоспособного возраста, неопределенным прогнозом и выраженным снижением качества жизни пациентов. В среднем продолжительность ХК составляет от года до пяти лет, однако около 14% пациентов страдают в течение более длительного пери-

ода. Выраженный зуд, нарушение сна и косметические проблемы, длительное упорное течение приводят к утрате трудоспособности и снижению качества жизни больных [2].

В течение последних десятилетий неоднократно пересматривались вопросы патогенеза, классификации, подходы к лечению и профилактики ХК. Эти изменения связаны прежде всего с интенсивным накоплением новых научных данных, созданием современных препаратов, влияющих на иммунологическую природу заболевания. Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) – заболевание, харак-

теризующееся появлением на коже волдырей, сопровождающихся зудом, иногда ангиоотеками, и развивающееся без воздействия внешних стимулов и иных причин. Заболевание считается хроническим при продолжительности более шести недель. Высыпания появляются на коже чаще чем три раза в неделю, исчезают бесследно в течение 24 часов.

В зависимости от течения различают хроническую непрерывную крапивницу, для которой характерно постоянное «обновление» уртикарной сыпи, и хроническую рецидивирующую, протекающую в виде обострений, чередующихся со светлыми промежутками, длящимися несколько дней [3]. Диагноз не вызывает затруднений при наличии первичного морфологического элемента – волдыря.

Волдырь представляет собой локальный отек сосочкового слоя дермы и характеризуется:

- ✓ ограниченным отеком кожи, разнообразными формами и размерами (окруженный зоной гиперемии), возникновением на любом участке кожи;
- ✓ в большинстве случаев кожным зудом;
- ✓ быстрым возникновением и полным разрешением в течение 24 часов (от нескольких минут до нескольких часов) без формирования вторичных элементов.

Этиология

Этиология ХСК до конца не ясна. По данным литературы, в 30–50% случаев ХСК приобретает аутоиммунный характер течения [4, 5]. Основную сложность представляет диагностика пациентов с аутоиммунной хронической крапивницей (АХК) в клинической практике ввиду отсутствия:

- четкой характеристики клинического фенотипа, позволяющей клиницистам уверенно отличать пациентов с АХК от пациентов с другими ХК (обусловленными инфекцией, псевдоаллергическими реакциями или протекающими спонтанно) на основании клинических данных, без проведения специфических функциональных биологических проб;
- доступного теста, позволяющего однозначно продемонстрировать специфические функциональные аутоантитела против FcεRIα при оценке АХК.

Многие авторы считают аутоиммунную крапивницу синдромным заболеванием, в структуру которого кроме крапивницы входят другие аутоиммунные заболевания. На сегодняшний день не было проведено какого-либо системного анализа изучения связи между ХСК и аутоиммунными заболеваниями. Тем не менее описано сочетание ХСК с витилиго, злокачественной анемией, ревматоидным артритом, ювенильным ревматоидным артритом, сахарным диабетом 1-го типа, болезнью Грейвса, глютеновой болезнью и феноменом Рейно. Известно, например, сочетание крапивницы с такими аутоиммунными заболеваниями, как системная красная волчанка, дерматомиозит, склеродермия. Но в последних исследованиях с ХК, как правило, ассоциируют аутоиммунный тиреоидит [6].

Независимо от этиологического фактора лидирующую роль в развитии главного симптома крапивницы – волдырей играют тучные клетки. Формирование волдырей при ХК происходит вследствие нежелательной активации тучных клеток кожи, приводящей к высвобождению

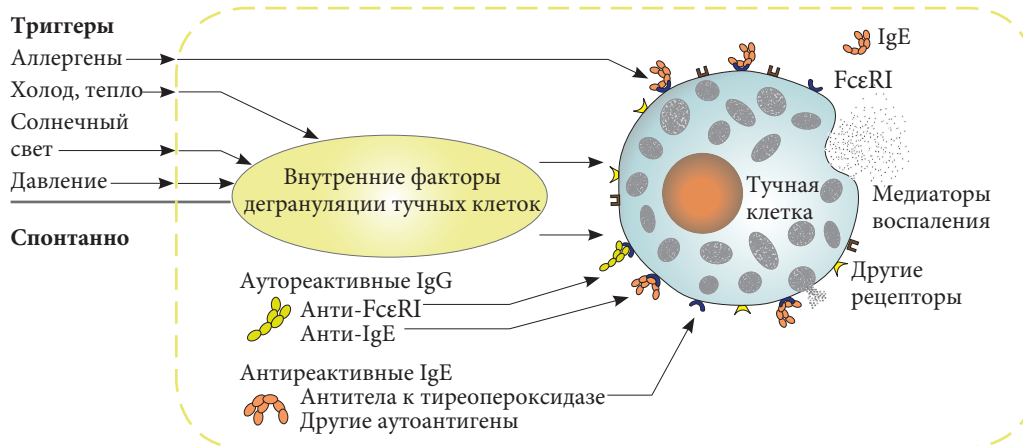


Рис. 1. Механизм реализации тучными клетками воспаления в пораженных участках кожи при различных видах хронической крапивницы

гистамина и других медиаторов воспаления. Ведущая роль в патофизиологическом механизме ХК принадлежит гистамину, который хранится в гранулах тучных клеток и высвобождается в результате их дегрануляции. Активация тучных клеток и высвобождение медиаторов воспаления универсальны для многих воспалительных процессов, в том числе участвующих в реализации различных подтипов крапивницы (рис. 1) [7].

Клинический ответ при ХСК на H₁-антигистаминные препараты и повышенные показатели концентрации гистамина в тканях кожи (тканевой жидкости кожи) подчеркивает роль гистамина как основного медиатора реализации ХСК.

Что стимулирует дегрануляцию тучных клеток и почему именно в коже? Одна из гипотез заключается в том, что дегрануляция данных клеток может быть результатом аномалии самих клеток (генетическая аномалия или нарушение процессов передачи сигнала, как в случае с мастоцитозом). Если бы это было так, то мы наблюдали бы системную, а не местную кожную реакцию. Скорее всего тучные клетки кожи у пациентов с ХСК не являются аномальными, а становятся более чувствительными и нестабильными в результате воздействия различных факторов. Тем самым реализуется феномен преходящей активации тучных клеток. Причины их активации разнооб-

разны – как иммунологические (посредством активации аутоантител), так и неиммунологические (посредством системы комплемента и нейропептидов, связанных со стрессом и т.д.) [8].

Кроме того, появление волдырей и ангиоотектов связано с участием в патологическом процессе простагландина D₂, лейкотриенов, брадикинина, фактора активации тромбоцитов, триптазы, нейропептидов. Все это приводит к дополнительной вазодилатации и дегрануляции тучных клеток. Привлекаемые в место воспаления лимфоциты, эозинофилы и нейтрофилы вызывают дополнительное высвобождение гистамина из тучных клеток. Изменения в коже отмечаются не только в области уртикарных элементов, но на участках, внешне интактных: повышены активность адгезивных молекул, цитокинов, количество мастоцитов, отмечаются периваскулярные инфильтраты, состоящие из нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов.

В случае аутоиммунной формы крапивницы присутствуют циркулирующие гистаминвысвобождающие антитела к иммуноглобулинам класса G (IgG) или иммуноглобулинам класса M (IgM), а также к высокоаффинным Fc-эпсилон-рецепторам 1-го типа на базофилах и тучных клетках или реже антитела к циркулирующим IgE, IgG и/или IgM.

Антитела к IgE были впервые обнаружены в 1988 г. после проведе-



ния Грюбером и его коллегами иммунотеста среди пациентов с ХК, уртикарным васкулитом и холодовой крапивницей. У одного из пациентов с холодовой крапивницей в сыворотке, содержащей анти-IgE/IgM-антитела, наблюдался выброс гистамина из базофилов здорового донора. Однако возможная актуальность данного исследования не была подтверждена. Гистаминлиберирующие IgG-аутоантитела, имеющие свойства анти-IgE, были описаны три года спустя Грэттэном и его коллегами в сыворотке пациентов с ХК. На основе этого открытия было предложено провести тест *in vivo* посредством введения аутологичной сыворотки внутривожно (тест с аутологичной сывороткой). Впервые было выдвинуто предположение, что пациенты, которые ранее считались больными идиопатической ХК (ИХК), страдают аутоиммунным заболеванием. Данные первоначального открытия были использованы той же группой в 1993 г., и, что важно, были определены новые функциональные антитела со специфичностью против высокоаффинного IgE-рецептора (FcεRI) посредством нейтрализации активности выброса гистамина аутоантителами IgG, приготовленными из сыворотки ХК с растворимой альфа-цепью рецептора иммуноглобулина FcεRI. Данные открытия были подтверждены спустя два года Фибергом и его коллегами. Согласно данным этих ранее проведенных исследований, почти у 40% пациентов, которых прежде характеризовали как страдающих ИХК, имелись циркулирующие антитела, обладавшие свойствами антигенов. Вероятно, существуют другие системы аутоантител, которые могут быть прямым или непрямым образом связаны с формированием волдырей или персистенцией симптомов у пациентов с ХК. Была предложена модель обусловленного аутоиммунитета в связи с тем, что естественные анти-FcεRIаутоантитела могут быть обнаружены у здоровых субъектов и, вероятно, принадлежат к нормальному пулу антител и могут реагировать

с ограниченным набором аутоантител. В физиологическом состоянии рецептор FcεRIа находится в связанном виде с IgE. Удаление IgE из базофилов приводит к их активации и выбросу медиатора из тучных клеток посредством естественных анти-FcεRIа-аутоантител, в то время как повторная сенсибилизация с IgE предотвращает гистаминолиберацию. У пациентов с ХК происходит некий патологический сдвиг и рецептор FcεRIа связывается с анти-FcεRIа-аутоантителами [9]. Это открытие может стать основой модели для клеточных событий в коже, позволяющей определить, происходят активация рецепторов тучных клеток, дегрануляция и формирование волдырей в результате воздействия анти-FcεRIа-аутоантител или нет. Например, воздействие таких триггерных факторов, как тепло, холод, давление, нередко приводит к появлению волдырей. При спонтанной крапивнице симптомы заболевания возникают без видимых стимулов, что скорее всего происходит при неких локальных изменениях в коже, необходимых для связывания IgE-рецептора, в результате чего имеет место дегрануляция тучных клеток [10].

Лечение

Выбор терапии при ХСК на сегодняшний день является чрезвычайно сложной проблемой. На выбор метода лечения влияет много факторов, в том числе лицензионный статус лекарственных средств, их безопасность, клиническая картина и тяжесть заболевания. Рекомендуются алгоритм терапии ХК по-прежнему начинается с применения антигистаминных препаратов (АГП) второго поколения в течение двух недель, затем при отсутствии эффективности дозу АГП увеличивают в четыре раза. Эффективность терапии оценивают в течение одной – четырех недель. В случае выраженного обострения процесса возможно назначение короткого курса (3–7 дней) системных глюкокортикостероидов (ГКС). При отсутствии эффекта от перечисленных меро-

приятий рекомендовано применение альтернативных схем лечения: H₂-гистаминоблокаторов, циклоспорина А, анти-IgE [11]. Одним из новых препаратов, безусловно имеющих терапевтический потенциал, является омализумаб.

Омализумаб (Ксолар, Novartis) – рекомбинантные гуманизированные моноклональные анти-IgE-антитела, используемые в терапии пациентов с тяжелой персистирующей атопической бронхиальной астмой, не контролируемой ингаляционными ГКС. В настоящий момент в официальную инструкцию по применению данного препарата включено положение о том, что его можно использовать при ХК, в том числе на территории РФ. Применение омализумаба у больных с ХСК рекомендовано в качестве терапии третьей линии в сочетании с АГП второго поколения при неэффективности других схем терапии.

Механизм действия омализумаба

Точный патогенез и механизм эффективности анти-IgE-терапии неизвестен. Надо учитывать, что кожная чувствительность к гистамину на фоне терапии омализумабом сохраняется в пределах нормы. Каковы же механизмы эффективности данного препарата при крапивнице?

Аутореактивность у пациентов с ХК в настоящее время разделяют на два подтипа. Не исключено, что два механизма могут сочетаться. Первый, описанный еще в 1986 г., – появление IgG-аутоантител к FcεRI-рецепторам. Данная реакция имеет место при проведении теста с аутологичной сывороткой: плотность рецепторов к IgE на поверхности тучных клеток и базофилов пропорциональна уровню сывороточного IgE. Следовательно, снижение свободного IgE, практически неопределяемого, должно снижать количество рецепторов к нему. Поэтому IgG-антитела не должны перекрестно реагировать с высокоаффинным рецептором (FcεRI). Клеточная активация должна подавляться, как и последующий воспалительный



процесс (активация комплемента, клеточная инфильтрация). Частота и тяжесть симптомов ХСК также должны уменьшаться. Второй механизм предполагает появление IgE к аутоантителам. У ряда больных ХК был выявлен повышенный уровень IgE к двухцепочечной ДНК, при этом различий, по данным теста с аутосывороткой, у таких больных не выявлено. Не исключено, что именно этот механизм играет немаловажную роль в дегрануляции тучных клеток, что позволяет говорить о положительной роли препаратов, снижающих уровень аутоантител [6, 12–14].

Механизм действия омализумаба и возможные пути активации воспаления ХК позволяют высказать предположение о точках патогенетического воздействия препарата. Омализумаб изолирует моноклональные IgE и тем самым уменьшает вероятность их взаимодействия с тучными клетками. Кроме того, у пациентов с IgG-аутоантителами к IgE или FcεRI за счет связывания омализумабом IgE уменьшается плотность рецепторов на поверхности тучных клеток и базофилов, что приводит к снижению их возбудимости. В случае ХСК, когда обнаруживаются аутореактивные IgG-антитела против FcεRI, IgE или и тех и других либо аутореактивные IgE-антитела против аутоаллергенов, эти аутоантитела скорее всего и являются причинными факторами развития ХСК. Таким образом, аутореактивные IgE-антитела играют огромную роль в развитии ХСК. Кроме того, выявление у таких пациентов антител к двухцепочечной ДНК, одноцепочечной ДНК и антител к тиреопероксидазе (ТПО) говорит в пользу аутоиммунной и аутореактивной теории развития крапивницы. В подобной ситуации накопление омализумаб-IgE иммунных комплексов будет изолировать эндогенные аутоантигены, такие как антитела к ТПО и антитела к ДНК, с которыми реагирует IgE. При наличии аутореактивных IgE-антител и их роли в развитии ХСК терапия омализумабом является патогенетически оправданной. В дополнение к этим эффектам свя-

зывание омализумаба с IgE на поверхности В-лимфоцитов и клеток памяти уменьшает непрерывное образование IgE-продуцирующих клеток плазмы, а следовательно, синтез IgE [6, 7, 15–17].

Исследование эффективности омализумаба

Начиная с 2006 г. проведено большое количество клинических исследований эффективности омализумаба при различных видах крапивницы, в том числе при тяжелых физических вариантах течения данного заболевания, в том числе холинергической, солнечной [18–22]. Проведены многоцентровые плацебоконтролируемые исследования по использованию данного препарата у пациентов с ХСК. В частности, еще в 2011 г. опубликованы результаты фазы II плацебоконтролируемых исследований, в которых показана эффективность применения омализумаба в дозах 300 и 600 мг. На фоне его применения отмечался быстрый эффект купирования симптомов крапивницы. Кроме того, показана эффективность данного препарата у пациентов с ХСК, имевших антитела к ТПО и рефрактерных к традиционным методам терапии крапивницы. В тех же исследованиях доказана безопасность омализумаба.

Особый интерес вызывают исследования, проведенные в группах пациентов с тяжелыми формами крапивницы, имевших как положительный тест с аутосывороткой, так и сопутствующую аутоиммунную патологию [6, 23].

В 24-недельном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом мультицентровом исследовании X-CUISITE изучали эффективность и безопасность терапии омализумабом у больных с тяжелой ХК с наличием аутоиммунного тиреодита. Дозу омализумаба и режим введения подбирали исходя из веса пациента, уровня общего IgE в соответствии с европейскими рекомендациями по лечению атопической бронхиальной астмы. Пациенты, не соответствовавшие данным критериям, из ис-

следования исключались. В исследовании участвовало 49 пациентов, из них 27 получали терапию омализумабом, 22 – плацебо. Терапия предполагала подкожное введение препарата каждые две или четыре недели в течение 24 недель. В группе омализумаба получен достоверно лучший эффект по сравнению с плацебо [24].

Особый интерес представляют результаты, подтверждающие связь крапивницы с аутоиммунной патологией. Показано, что около 1/3 пациентов с ХК имеют положительную реакцию с аутосывороткой. При этом уровень общего IgE остается нормальным или даже низким. У пациентов определяется высокий уровень аутоантител, в том числе IgE-антител. Это было продемонстрировано на примере больных ХК с положительной реакцией с аутосывороткой, у которых определялся уровень антител к ТПО. Отмечено повышение уровня анти-IgG/IgE-антител к ТПО по отношению к общей популяции [6]. Большая часть пациентов, у которых применяли данный препарат, имела сочетание крапивницы с аутоиммунным тиреодитом. Однако данный препарат применяли и у пациента с другим типом аутоиммунного заболевания (сахарный диабет 1-го типа) с положительным эффектом и без побочных явлений [25]. Всего в данном исследовании участвовало шесть пациентов, пятеро из которых дали положительный результат терапии ХК. Дозы также рассчитывались исходя из опыта применения в терапии бронхиальной астмы.

Огромный интерес представляют два многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых исследования фазы III, посвященных оценке эффективности и безопасности омализумаба.

Целью фазы III многоцентрового двойного слепого исследования ASTERIA была оценка эффективности и безопасности омализумаба у пациентов с тяжелой неконтролируемой крапивницей, ранее получавших терапию блокаторами H₁-гистаминовых рецепторов. 323 пациента были рандомизи-



Таблица. Результаты наблюдения: первичные и вторичные конечные точки

Характеристика	Плацебо (n = 79)	Омализумаб		
		75 мг (n = 82)	150 мг (n = 82)	300 мг (n = 79)
Балльная оценка зуда				
Изменение за период от исходного состояния до 12 недель				
Среднее значение	-5,1 ± 5,6	-5,9 ± 6,5	-8,1 ± 6,4	-9,8 ± 6,0
Еженедельное количество элементов сыпи				
Изменение за период от исходного состояния до 12 недель				
Среднее значение	-5,2 ± 6,6	-7,2 ± 7,0	-9,8 ± 7,3	-12,0 ± 7,6
Пациенты с UAS7 ≤ 6 недель, абс. (%)	15 (19)	22 (27)	35 (43)*	52 (66)**
Общая оценка по дерматологическому индексу качества жизни				
Изменение за период от исходного состояния до 12 недель				
Среднее значение	-6,1 ± 7,5	-7,5 ± 7,2	-8,3 ± 6,3	-10,2 ± 6,8
Дни с отсутствием ангионевротического отека с 4-й по 12-ю неделю***, %				
Среднее значение	89,2 ± 19,0	93,5 ± 14,9	91,6 ± 17,4	95,5 ± 14,5

* p < 0,01 по сравнению с плацебо.

** p < 0,001 по сравнению с плацебо.

*** Этот показатель определяли как количество дней, когда пациент в дневнике на вопрос об ангионевротическом отеке ответил «нет», разделенное на общее количество дней, в отношении которых имеются записи, начиная с посещения клиники на 4-й неделе и заканчивая днем, предшествовавшим дню посещения на 12-й неделе.

рованы на группы подкожного введения омализумаба по 75, 150, 300 мг и плацебо каждые четыре недели. За весь период лечения пациенты получили по три инъекции с последующим 16-недельным периодом наблюдения. Первичный клинический эффект оценивали по шкале интенсивности зуда (0–21 балл). Средний исходный уровень зуда до начала наблюдения составил 14 баллов во всех группах. К 12-й неделе среднее изменение интенсивности зуда, определенное по шкале UAS7, составило в группе плацебо $-5,1 \pm 5,6$, в группе омализумаба 75 мг – $-5,9 \pm 6,5$ ($p = 0,46$), в группе омализумаба 150 мг – $-8,1 \pm 6,4$ ($p = 0,001$), в группе омализумаба 300 мг – $-9,8 \pm 6,0$ ($p < 0,001$). Кроме того, к 12-й неделе терапии выявлено, что доля пациентов с регрессом уртикарной сы-

пи составила 10% в группе плацебо, 18% – в группе омализумаба 75 мг, 23% – в группе омализумаба 150 мг, 53% – в группе омализумаба 300 мг. Что касается пациентов, у которых отсутствовали и уртикарная сыпь, и кожный зуд (то есть балльная оценка UAS7 = 0), их доля составила 5, 16, 22 и 44% соответственно. Данные о влиянии омализумаба на дерматологический индекс качества жизни, развитие ангиоотека, необходимость использования дополнительной терапии (25 мг дифенгидрамина) приведены в таблице. Частота нежелательных явлений была одинаковой во всех группах. Общая частота серьезных побочных эффектов была низкой, хотя их уровень в группе омализумаба 300 мг (6%) был выше, чем в группе плацебо (3%) или в любой другой группе (1% для каждой).

На основании проведенного исследования сделан вывод, что омализумаб значительно уменьшает клинические симптомы заболевания у пациентов с ХК, симптоматика у которых сохранялась, несмотря на лечение блокаторами H₁-гистаминовых рецепторов, и обладает отличным профилем безопасности [26].

Целью исследования GLACIAL стала оценка эффективности и безопасности лечения омализумабом в течение 24 недель у пациентов

с ХСК, у которых сохранялись симптомы заболевания, несмотря на терапию H₁-гистаминоблокаторами в четырехкратной дозе в сочетании с H₂-гистаминоблокаторами или антилейкотриеновыми препаратами или в сочетании с двумя этими препаратами. Пациенты были рандомизированы на две группы – группу плацебо (n = 84) и группу омализумаба (n = 252), получавших омализумаб 300 мг каждые четыре недели подкожно, всего шесть инъекций. Затем следовал 16-недельный период наблюдения. Оценка эффективности терапии проводилась на 12-й и 24-й неделях терапии на основании клинической симптоматики (волдыри, интенсивность зуда и высыпаний). Общая частота и тяжесть побочных эффектов и серьезных нежелательных явлений были схожи между группами омализумаба и плацебо. Профиль безопасности препарата согласуется с таковым у пациентов с аллергической астмой. На 12-й неделе среднее изменение по шкале оценки зуда от исходного составило $-8,6$ (95% доверительный интервал (ДИ), $-9,3$ – $-7,8$) в группе омализумаба и $-4,0$ (95% ДИ, $-5,3$ – $-22,7$) в группе плацебо ($p < 0,001$). Значительные улучшения отмечались на 12-й неделе терапии и сохранялись к 24-й неделе лечения

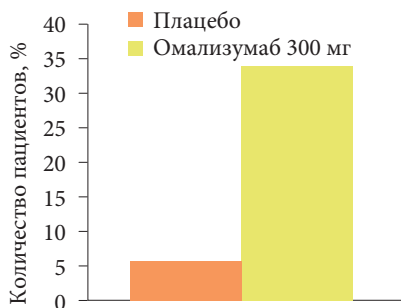


Рис. 2. Анализ пациентов с ответом UAS7 = 0 к 12-й неделе терапии



[27]. К 12-й неделе в группе омализумаба было значительно больше пациентов, у которых зуд и уртикарные элементы отсутствовали полностью (UAS7 = 0) по сравнению с группой плацебо (34% против 5%, $p < 0,001$) (рис. 2).

Таким образом, омализумаб обладает хорошей переносимостью и эффективностью в лечении пациентов с ХСК, у которых симптомы сохраняются, несмотря на применение H_1 -антигистаминных средств в дозах, превышающих терапевтическую до четырех раз, в сочетании с H_2 -гистаминоблокаторами и (или) антилейкотриеновыми препаратами.

Безусловно, дискуссионным остается вопрос о продолжительности терапии препаратом Ксолар, постоянстве вводимых доз. В среднем рекомендуемый прием препарата в дозе 300 мг подкожно каждые четыре недели при средней продолжительности терапии 12–24 недели. Эффект сохраняется до 16 недель. В исследовании с участием 25 пациентов показано, что применение омализумаба существенно уменьшало как симптомы ХК, так и ангиоотеков, сопутствующих ХСК [23]. Корреляция между положительным тестом с аутологичной сывороткой и результатом лечения отсутствовала. Продemonстрировано отсутствие изменения уровня сывороточной триптазы и кожной реакции на гистамин на фоне терапии. Был разработан предварительный порог терапии омализумабом ХК: первоначальное введение 150 мг препарата с дальнейшей оценкой

эффективности в течение четырех недель. Затем при положительном ответе в виде значительного регресса симптомов сохранять дозу каждые четыре недели. В случае неудовлетворительного ответа или полного отсутствия такового предложено увеличить дозу до 300 мг с оценкой эффекта в течение двух недель. Предусмотрено также повторное введение 300 мг при необходимости. После стабилизации состояния дальнейшая тактика терапии пациентов направлена на постепенное снижение вводимой дозы или увеличение интервалов между инъекциями.

Целью открытого проспективного исследования, проведенного в Канаде в 2014 г., была оценка эффективности применения омализумаба в дозе 150 мг ежемесячно у пациентов с тяжелой трудно поддающейся традиционной терапии крапивницей.

В исследование были включены пациенты с симптомами тяжелой крапивницы согласно шкале оценки крапивницы, набравшие по этой шкале в течение семи дней свыше 30 баллов, а также пациенты с применением в анамнезе курсов пероральных ГКС и неэффективной предыдущей терапией.

В исследовании участвовали две подгруппы пациентов из разных центров (Торонто и Квебек). Первичная оценка эффективности проводилась по шкале активности крапивницы по сравнению с исходными результатами. Учитывали также количества другой сопутствующей терапии крапивницы.

Из 68 пациентов, включенных в исследование, 61 больной страдал ХСК, шесть – холодовой крапивницей, один пациент – уртикарным васкулитом. Пациенты находились под наблюдением 25 месяцев. По результатам центра в Торонто согласно шкале активности крапивницы показатели снизились с 32,2 до 5,7 балла после лечения омализумабом. У 79% достигнута полная ремиссия заболевания, у 18 пациентов зафиксировано улучшение состояния, однако полной ремиссии достичь не удалось. Интервалы между введениями препарата – от одного до трех месяцев. В Квебеке через 18 месяцев по шкале активности крапивницы произошло снижение с 24,4 до 2,2 балла, а количественный счет сопутствующей терапии снизился с 13,3 до 3,0. Все шесть пациентов с холодовой крапивницей освободились от симптомов заболевания. Результаты теста толерантности к холоду показали значительное повышение толерантности.

Исследователи пришли к выводу, что омализумаб высокоэффективен у пациентов с тяжелой крапивницей, требующей терапии системными ГКС. Омализумаб хорошо переносили все пациенты [28].

Заключение

Среди лекарственных средств для лечения ХСК, особенно тяжелых форм, появился новый препарат – Ксолар. Он характеризуется отличным соотношением эффективности и безопасности, что безусловно дает врачу и пациенту надежду на исцеление. 🌟

Литература

1. Grattan C. The urticarias: pathophysiology and management // Clin. Med. 2012. Vol. 12. № 2. P. 164–167.
2. Дробик О.С., Воронова М.Ю., Горячкина Л.А. Международные рекомендации по лечению хронической крапивницы – 2012. Что нового? // Фарматека. 2013. № 15.
3. Передельская М.Ю., Дробик О.С., Горячкина Л.А. Возможности терапии хронической рецидивирующей крапивницы омализумабом // Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. 2012. № 1. С. 64–69.
4. Борзова Е.Ю., Грамман К. Лечение крапивницы: сегодня и завтра (часть 1) // Российский аллергологический журнал. 2010. № 5. С. 3–16.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренней политикой общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его сотрудники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственность за ее содержание, а также за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.



5. Борзова Е.Ю., Грамман К. Лечение крапивницы: сегодня и завтра (часть 2) // Российский аллергологический журнал. 2010. № 6. С. 5–13.
6. Maurer M., Altrichter S., Bieber T. et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase // *Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128. № 1. P. 202–209.
7. Chang T.W., Chen C., Lin C.J. et al. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticarial // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Jun 17. pii: S0091-6749(14)00657-5.
8. Дробик О.С., Воронова М.Ю. Хроническая крапивница и стресс: разные грани проблемы // *Consilium Medicum.* 2013. № 3. С. 68–71.
9. Horn M.P., Pachlopnik J.M., Vogel M. et al. Conditional autoimmunity mediated by human natural anti-Fc(epsilon)RIalpha autoantibodies? // *FASEB J.* 2001. Vol. 15. № 12. P. 2268–2274.
10. Konstantinou G.N., Asero R., Ferrer M. et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria // *Allergy.* 2013. Vol. 68. № 1. P. 27–36.
11. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria // *Allergy.* 2009. Vol. 64. № 10. P. 1427–1443.
12. Metz M., Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria // *Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 12. № 4. P. 406–411.
13. Saavedra M.C., Sur S. Down regulation of the high-affinity IgE receptor associated with successful treatment of chronic idiopathic urticaria with omalizumab // *Clin. Mol. Allergy.* 2011. Vol. 9 (1). № 2.
14. Al-Ahmad M. Omalizumab therapy in three patients with chronic autoimmune urticaria // *Ann. Saudi Med.* 2010. Vol. 30. № 6. P. 478–481.
15. Groffik A., Mittel-Kaoukhov H., Magerl M. et al. Omalizumab – an effective and safe treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria // *Allergy.* 2011. Vol. 66. № 2. P. 303–305.
16. Rodríguez-Trabado A., Fernández Pereira L.M., Romero-Chala S. et al. Monitoring omalizumab treatment efficacy in chronic urticaria by the basophil activation test // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2011. Vol. 40. № 6. P. 390–392.
17. Sánchez-Machín I., Iglesias-Souto J., Franco A. et al. T cell activity in successful treatment of chronic urticaria with omalizumab // *Clin. Mol. Allergy.* 2011. Vol. 9. № 11.
18. Bindslev-Jensen C., Skov P.S. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report // *Allergy.* 2010. Vol. 65. № 1. P. 138–139.
19. Boyce J.A. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 117. № 6. P. 1415–1418.
20. Bullerkotte U., Wiczorek D., Kapp A., Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab // *Allergy.* 2010. Vol. 65. № 7. P. 931–932.
21. Güzelbey O., Ardelean E., Magerl M. et al. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy // *Allergy.* 2008. Vol. 63. № 11. P. 1563–1565.
22. Rodríguez-Rodríguez M., Antolin-Amerigo D., Barbarroja-Escudero J. et al. Successful treatment of severe delayed pressure angio-oedema with omalizumab // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2014. Vol. 42. № 1. P. 78–80.
23. Metz M., Altrichter S., Ardelean E. et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria // *Allergy Immunol.* 2011. Vol. 154. № 2. P. 177–180.
24. Saini S., Rosen K.E., Hsieh H.J. et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria // *Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128. № 3. P. 567–573.
25. Diaz M., Perez M., Giner A., Gimeno E. Positive effect of omalizumab in chronic urticaria. Geneva, 2012.
26. Rosén K., Maurer M., Hsieh H. et al. Response to: ‘Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria: a critical appraisal’ // *Br. J. Dermatol.* 2014. Vol. 171. № 1. P. 15–16.
27. Kaplan A., Ledford D., Ashby M. et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol. 132. № 1. P. 101–109.
28. Sussman G., Hébert J., Barron C. et al. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014. Vol. 112. № 2. P. 170–174.

Omalizumab: New Horizons in Therapy of Chronic Spontaneous Urticaria

O.S. Drobik¹, M.Yu. Voronova²

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education

²Moscow Municipal Clinical Hospital № 52

Contact person: Olga Sergeevna Drobik, olga-drobik@mail.ru

Monoclonal anti-IgE antibodies known as omalizumab (Xolair) was recently approved for therapy of chronic urticaria that turned out to be effective in case of severe forms of chronic urticaria. Here, we present results of clinical studies proving efficacy of omalizumab, provide with indications and contra-indications for its administration as well as determine a role for this drug within therapeutic algorithm of chronic urticaria. Administration of omalizumab does not represent a first-line therapy, however, in case of severe manifestations of chronic urticaria which are not relieved by antihistamines, it was found that omalizumab lets to reach clinical remission and results in improving patients' quality of life.

Key words: chronic spontaenous urticaria, omalizumab, antihistamines