



# Клиническая эффективность анти-IgE-терапии при тяжелой бронхиальной астме у детей

С.Э. Цыпленкова, Ю.Л. Мизерницкий, Л.В. Соколова, Е.В. Сорокина

Адрес для переписки: Юрий Леонидович Мизерницкий, yulmiz@mail.ru

*Результаты проведенного исследования показали высокую эффективность анти-IgE-терапии при неконтролируемой тяжелой бронхиальной астме у детей в течение 2 и более лет наблюдения. Нормализация уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе ( $Fe_{NO}$ ) в первые месяцы от начала лечения может служить прогностическим маркером высокой эффективности анти-IgE-терапии у пациентов с ярко выраженными атопическими механизмами воспаления дыхательных путей, что позволяет рекомендовать мониторинг  $Fe_{NO}$  у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получающих анти-IgE-терапию, для оценки эффективности проводимого лечения и оптимизации объема базисной противовоспалительной терапии.*

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, анти-IgE-терапия, омализумаб (Ксолар®), уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе

Актуальной проблемой пульмонологии детского возраста остается терапия тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы [1]. По данным статистики, при всем имеющемся арсенале современных противоастматических препаратов почти у 40% пациентов с тяжелым течением данного заболевания не удается достичь желаемой степени контроля над его симптомами. Новые перспективы в этом направлении открывает анти-IgE-терапия, недавно пополнившая арсенал лечебных возмож-

ностей врачей-пульмонологов [2–5]. Моноклональные антитела к иммуноглобулину E (IgE) – лекарственный препарат омализумаб – воздействуют на иммунологическую фазу аллергической реакции [2–4].

В патогенезе бронхиальной астмы IgE отводится ключевая роль, поскольку он отвечает за инициацию аллергической реакции при контакте с аллергеном, что сопровождается выбросом ряда медиаторов, обуславливающих клинические проявления болезни. При этом в ответ на антиген-

ную стимуляцию В-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки; те, в свою очередь, продуцируют и выбрасывают в кровоток IgE-антитела. Циркулирующие в крови IgE-антитела связываются с высокоаффинными рецепторами (Fc-эпсилон-RI) на поверхности тучных клеток в тканях и на поверхности базофилов. При повторном контакте с причинным аллергеном его связывание с молекулами IgE индуцирует выброс медиаторов воспаления, что приводит к обострению бронхиальной астмы. Именно поэтому воздействие на указанный механизм аллергии является привлекательной мишенью для терапевтических воздействий [2–8].

С этой целью с помощью гибридной технологии с последующей гуманизацией был получен оригинальный препарат анти-IgE-антител – омализумаб (Ксолар®), созданный на основе каркаса человеческого IgG, в который имплантирован определяющий комплементарность участок мышиных анти-IgE-антител. Омализумаб связывается с определенным участком молекулы IgE, с тем же локусом, который взаимодействует с IgE-рецептором. При связывании с IgE омализумаб формирует небольшие



по размеру, биологически инертные, не связывающие комплемент комплексы, что препятствует дальнейшему прикреплению IgE к рецептору на поверхности эффекторных клеток. Будучи направленным на IgE, омализумаб прерывает сразу несколько ключевых звеньев воспалительного каскада. Он связывает свободно циркулирующие молекулы IgE, значительно снижает экспрессию высокоаффинных рецепторов (Fc-эпсилон-RI-рецепторов) на поверхности тучных клеток и базофилов, что сопровождается уменьшением активации тучных клеток, уменьшением сенсибилизации, а также сокращением притока эозинофилов. Следствием этих событий является значительное снижение выброса медиаторов, уменьшение воспаления и выраженности симптомов обострения бронхиальной астмы [9–11].

Биодоступность омализумаба составляет 62%. Препарат медленно абсорбируется из места введения (пик концентрации отмечается на 7–8-й день) и медленно выводится ретикулогистиоцитарной системой печени. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) в среднем занимает 26 дней, кажущийся клиренс составляет около  $2,4 \pm 1,1$  мл/кг/сут, при увеличении массы тела вдвое происходит приблизительно двукратное увеличение кажущегося клиренса, что необходимо учитывать при расчете вводимой дозы препарата. В реальной клинической практике расчет индивидуальной дозы препарата проводится разово в начале лечения с учетом уровня общего IgE и массы пациента согласно разработанным таблицам дозирования. Перерасчет индивидуальной дозы проводится только после перерыва в лечении свыше года с учетом вновь определенного уровня общего IgE и массы пациента. Оценку эффективности препарата производят не ранее чем через 16 недель лечения. В ходе исследований лекарственных взаимодействий не установлено [12–14].

В опубликованных данных четырех метаанализов большое внимание уделено эффективности и безопасности применения омализумаба у пациентов с бронхиальной астмой [15, 16]. Сообщается, что среди пациентов с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой (согласно критериям GINA\*, 2006), получавших лечение омализумабом, отмечено достоверно значимое снижение частоты обострений заболевания, сокращение частоты госпитализаций и обращений за неотложной медицинской помощью; у трети пациентов с тяжелой бронхиальной астмой терапия омализумабом позволила вдвое уменьшить объем базисной противовоспалительной терапии и в большинстве случаев достичь полного контроля заболевания или значительного клинического улучшения. На основании этих результатов данный препарат был рекомендован в качестве средства дополнительной терапии для пациентов с плохим контролем бронхиальной астмы, несмотря на применение высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в комбинации с длительнодействующими бета-2-агонистами [1].

В клинических исследованиях частота развития нежелательных реакций среди пациентов, получавших Ксолар®, была сравнима с частотой в группе плацебо [5, 10, 17]. Частыми ( $> 1/100 - > 1/10$ ) нежелательными явлениями были боль, отек, эритема и зуд в месте введения препарата, а также головные боли. Они развивались чаще всего в течение первого часа от момента введения препарата и сохранялись до нескольких дней, однако их выраженность значительно снижалась с каждым последующим введением. Среди серьезных нежелательных эффектов отмечены анафилактические реакции ( $< 0,1\%$ ) в течение 2 часов после введения препарата, которые требовали прекращения лечения (описаны также несколько случаев отсроченной анафилак-

тической реакции – через 24 часа и более), причем до настоящего момента не удалось выявить закономерности их развития [17]. Детальный анализ 67 клинических исследований I–IV фаз с использованием препарата Ксолар® позволил подтвердить отсутствие влияния омализумаба на частоту развития злокачественных новообразований [18].

Имеются отдельные сообщения о возможности развития тяжелой идиопатической тромбоцитопении, алопеции, аллергического гранулематозного ангиита (синдром Черджа – Стросса (Churg-Strauss)). Прием Ксолара может также способствовать повышению частоты гельминтозов, поскольку при этом в норме формируется IgE-опосредованный ответ (частота гельминтозов составила менее 1:1000) [11].

Выяснилось, что среди всех критериев эффективности наиболее общим предиктором ответа на прием омализумаба является уровень общего IgE, так как в исследованиях его низкий исходный уровень (менее 75 МЕ/мл) ассоциировался с незначительным терапевтическим эффектом. Предсказать клиническую эффективность этого препарата, исходя из других индивидуальных критериев оценки бронхиальной астмы, оказалось затруднительным [7, 19], поэтому по истечении 16 недель лечения омализумабом предлагается в каждом конкретном случае принять решение о дальнейшем его использовании с учетом степени тяжести заболевания до лечения, потребности в дополнительной терапии и динамики частоты обострений. Согласно отечественным рекомендациям, омализумаб (Ксолар®) показан для лечения среднетяжелой и тяжелой атопической бронхиальной астмы персистирующего течения при недостаточном эффекте ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов старше 6 лет [1]. Несмотря на то что в российской педиатрической практике омализумаб (Ксолар®) использует-

\* Global Initiative for Asthma – Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы (GINA).



ся с 2008 г., опыт лечения детей с тяжелой бронхиальной астмой этим препаратом в нашей стране невелик, что объясняется высокой стоимостью препарата, строгими критериями отбора на лечение, а также необходимостью организации тщательного мониторинга за состоянием здоровья пациентов, получающих терапию омализумабом.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности анти-IgE-терапии у детей с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой и определение прогностической значимости мониторинга уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе ( $Fe_{NO}$ ) на фоне данного лечения.

В клинике пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии с 2008 по 2013 г. накоплены данные по длительной непрерывной терапии омализумабом у 22 детей в возрасте от 8 до 17 лет с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой (6 девочек, 16 мальчиков). Из них 15 детей (5 девочек, 10 мальчиков) продолжают получать лечение препаратом Ксолар® в настоящее время. Ранее все исследуемые пациенты неоднократно проходили стационарное обследование по поводу тяжелой бронхиальной астмы. Средний возраст пациентов составил  $12,5 \pm 0,5$  лет, продолжительность заболевания – от 5 до 16 лет (табл. 1).

У всех пациентов были выявлены сопутствующие аллергические заболевания (аллергический ринит, пищевая аллергия, поллиноз, атопический дерматит).

При иммунологическом исследовании отмечалось увеличение уровня общего IgE в крови от 72 до 1130 ( $618 \pm 54$ ) МЕ/мл, что доказывало атопический характер заболевания; выявлена высокая сенсibilизация к бытовым (у 19 из 22), эпидермальным (у 10 из 22) аллергенам и примерно в половине случаев – к грибковым (у 8 из 22) и пыльцевым (у 14 из 22) аллергенам. Пищевая сенсibilизация имела место у 1/3 больных. Все пациенты на момент назначения препарата Ксолар® в качестве базисной противовоспалительной терапии длительно получали комбинированные препараты, содержащие ингаляционные глюкокортикостероиды и длительнодействующие бета-2-агонисты (Серетид®, Симбикорт®) в высоких дозах (500–1000 мкг/сут по флутиказона пропионату или 480–640 мкг/сут по будесониду), тем не менее у них сохранялась низкая степень контроля над заболеванием.

Измерение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе ( $Fe_{NO}$ ) проводилось в режиме онлайн с помощью хемилюминесцентного газоанализатора 280i (Sievers, США) в соответствии с общепринятыми требованиями протоколов Американского торакального общества (American Thoracic Society – ATS) / Европейского респираторного общества (European Respiratory Society – ERS) [20].

С учетом исходного уровня общего IgE и массы тела, 8 пациентов получали подкожно Ксолар® 2 раза, остальные – 1 раз в месяц. Местных и общих реакций на

введение препарата ни в одном случае отмечено не было, что свидетельствует о его хорошей переносимости. Средняя продолжительность лечения составила  $1,8 \pm 0,4$  года. К настоящему моменту из пятнадцати детей, получающих Ксолар®, 5 пациентов получают препарат в течение 2,5 лет, четверо – 1,5 года, остальные – от 6 до 12 месяцев.

Пять пациентов старшего возраста (старше 18 лет) по окончании двухлетнего курса лечения препаратом Ксолар® продолжили получать традиционную базисную терапию комбинированными препаратами, содержащими ингаляционный глюкокортикостероид и длительнодействующий бета-2-агонист, и были направлены для продолжения терапии Ксоларом в лечебные учреждения для взрослых, но только одна пациентка в настоящее время смогла реально продолжить данный вид лечения. Двое пациентов прекратили введение препарата в первые месяцы лечения из-за низкой комплаентности (пропускали очередные введения без уважительных причин и не следовали рекомендациям по продолжению базисного лечения).

На фоне добавления препарата Ксолар® к базисной противовоспалительной терапии все пациенты отметили стойкую положительную динамику в течении тяжелой бронхиальной астмы, что выразилось в сокращении потребности в дополнительном использовании бронхолитиков, снижении частоты дневных и ночных симптомов, улучшении переносимости физических нагрузок. При анализе результатов АСТ-теста (Asthma Control Test – тест по контролю над астмой) в динамике отмечалось стойкое линейное увеличение в зависимости от продолжительности лечения: от  $13,3 \pm 2,5$  (9–15) баллов до начала лечения Ксоларом до  $19,9 \pm 1,8$  баллов к концу второго года анти-IgE-терапии. За все время наблюдения тяжелых обострений, требующих использования системных глюкокортикостероидов, а также вызовов скорой медицинской помощи

Таблица 1. Характеристика больных бронхиальной астмой, получавших лечение препаратом Ксолар® (n = 22)

Параметр	Значение
Длительность заболевания, лет	7,8 (5–16)
Атопический дерматит, абс. / %	6 / 27%
Круглогодичный аллергический ринит, абс. / %	22 / 100%
Поллиноз, абс. / %	10 / 46%
Пищевая аллергия, абс. / %	8 / 36%
Доза ингаляционного глюкокортикостероида в сутки, мкг/сут (в пересчете на флутиказона пропионат / будесонид)	785 ± 55 (500–1000) / 560 ± 40 (480–640)



и экстренных госпитализаций по поводу обострений бронхиальной астмы, у всех пациентов, получавших Ксолар®, не регистрировали. У большей части детей на фоне введения препарата Ксолар® отмечено значительное уменьшение выраженности симптомов аллергического ринита, поллиноза и атопического дерматита, что у некоторых пациентов сопровождалось не только отсутствием сезонных обострений, но и возможностью расширения рациона питания за счет включения в него ранее недоступных косточковых фруктов.

Поскольку все пациенты длительно получали комбинированные препараты, содержащие ингаляционный глюкокортикостероид и длительнодействующий бета-2-агонист, параметры внешнего дыхания у большинства из них значимо не выходили за пределы должных значений, отчетливой их динамики на фоне терапии Ксоларом нами не отмечено (табл. 2). Следует заметить, что добавление препарата Ксолар® в схему традиционного базисного лечения тяжелой бронхиальной астмы в большинстве случаев не позволило нам существенно уменьшить объем базисной противовоспалительной терапии, однако у всех пациентов степень контроля над заболеванием стала качественно выше.

Весьма показательны результаты мониторинга уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе ( $Fe_{NO}$ ) у 22 пациентов с неконтролируемой тяжелой бронхиальной астмой на фоне анти-IgE-терапии препаратом омализумаб (Ксолар®). Исходно у 80% исследуемых детей ( $n = 18$ ) уровень  $Fe_{NO}$  был значительно увеличен – до  $48,9 \pm 5,2$  ppb ( $28,6-78,4$  ppb). К 16-й неделе лечения препаратом Ксолар® он сократился до  $36,5 \pm 3,8$  ppb ( $19,4-49,4$  ppb;  $p = 0,188$ ). В последующие 2 года лечения Ксоларом на фоне достижения хорошего контроля над заболеванием уровень  $Fe_{NO}$  оставался близким к нормальным значениям ( $21,5 \pm 4,3$  ppb;  $10,7-26,3$  ppb;  $p = 0,002$ ). В то же время у пациентов с худ-

Таблица 2. Динамика клинико-функциональных показателей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой на фоне длительного (в течение 2 лет) лечения препаратом Ксолар® ( $n = 13$ )

Показатели	Исходно	Через 2 года лечения
Частота обострений бронхиальной астмы в год	$4,1 \pm 0,3^*$	$2,0 \pm 0,4^*$
Частота вызовов скорой медицинской помощи в год	$6,1 \pm 0,4^*$	0*
Частота госпитализаций в год	$2,0 \pm 0,2^*$	0*
Частота дневных симптомов бронхиальной астмы в неделю	$3,2 \pm 0,4^*$	$1,5 \pm 0,2^*$
Частота ночных приступов удушья в неделю	$2,7 \pm 0,3^*$	$1,1 \pm 0,3^*$
Частота ингаляций бета-2-агонистов короткого действия в неделю	$5,2 \pm 0,7^*$	$2,6 \pm 0,4^*$
Частота обострений аллергического ринита в год	$4,1 \pm 0,4^*$	$2,1 \pm 0,2^*$
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	$92,8 \pm 5,2$	$101,3 \pm 4,6$

Достоверность различий между столбцами: \*  $p \leq 0,001$ .

ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду.

шей степенью контроля сохранялось значимое повышение уровня  $Fe_{NO}$  ( $39,7 \pm 4,8$  ppb;  $27,4-53,6$  ppb;  $p = 0,26$ ).

Отметим, что у 4 детей уровень  $Fe_{NO}$  исходно был близок к нормальному ( $17,8 \pm 3,2$  ppb;  $12,5-22,8$  ppb); у них же имелся относительно невысокий уровень общего IgE ( $72-87$  МЕ/мл). Последующее наблюдение этой группы больных продемонстрировало сравнительно меньшую эффективность добавления препарата Ксолар® к базисной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы, чем у пациентов с исходно высокими уровнями общего IgE и  $Fe_{NO}$ . В ходе двухлетнего наблюдения уровень  $Fe_{NO}$  у них не претерпел значимых изменений. Это, по нашему мнению, позволяет прогнозировать более выраженный ответ на анти-IgE-терапию у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой с выраженными атопическими механизмами воспаления. Подобные выводы были сделаны также в работах P. Silkoff и соавт. (2004), M. Diarmuid и соавт. (2012) [21, 22].

Поскольку данная методика определения высокоспецифичного маркера атопического воспаления дыхательных путей – уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе ( $Fe_{NO}$ ) – является неинвазивной, чувствительной и быстрой в исполнении [23–25], то, с учетом ее растущей распространенности и доступности, целесообразно ре-

комендовать мониторинг уровня  $Fe_{NO}$  у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получающих анти-IgE-терапию, для оценки эффективности проводимого лечения и оптимизации объема базисной противовоспалительной терапии.

Для иллюстрации данного положения приводим клиническое наблюдение.

Пациентка С., страдающая тяжелой бронхиальной астмой. Семейный аллергоанамнез отягощен: у старшей сестры – поллиноз, у тетки по материнской линии и двух ее детей – бронхиальная астма. Из анамнеза заболевания известно, что у ребенка с первого года жизни отмечались проявления атопического дерматита, пищевой и лекарственной аллергии; с 6 лет – круглогодичный аллергический ринит. С первого года жизни отмечались повторные обструктивные бронхиты, с 3 лет – типичные приступы удушья (круглогодично, ежемесячно). По тяжести состояния ребенок 3–6 раз в год госпитализировался в стационар, получал инфузионную терапию с эуфиллином, преднизолоном, однако диагноз бронхиальной астмы был установлен только в возрасте 6 лет. В качестве базисной терапии пациентка длительно получала препараты кромонового ряда без выраженного эффекта. С 9 лет получала ингаляционные глюкокортикостероиды – Фликсотид



(250–750 мкг/сут), затем – Серетид в постоянно возрастающих дозировках (50/250–100/500 мкг/сут). На фоне непрерывной терапии комбинированными препаратами, содержащими ингаляционный глюкокортикостероид и длительнодействующий бета-2-агонист, в течение 6 лет состояние ребенка несколько улучшилось: приступы стали реже, легче и купировались в домашних условиях ингаляциями беродуала через небулайзер, количество госпитализаций сократилось до 2–3 раз в год. Состояние ребенка вновь ухудшилось в возрасте 14 лет: приступы затрудненного дыхания участились до нескольких раз в сутки, резко возросла потребность в бета-2-агонистах (до 10 доз/сут), за 3 месяца пациентка дважды была госпитализирована для проведения инфузионной терапии, доза Серетиды была увеличена до 1000 мкг/сут по флутиказону. Однако в течение 8 месяцев лечения стабилизации достигнуть не удалось, течение бронхиальной астмы оставалось плохо контролируемым, сохранялись приступы затрудненного дыхания до 3–4 раз в неделю, эпизоды ночного кашля и одышка при физической нагрузке, в связи с чем ребенок был направлен в Московский НИИ педиатрии и детской хирургии.

При поступлении в нашу клинику пульмонологии в возрасте 15 лет состояние пациентки было расценено как тяжелое: отмечалась одышка при умеренной физической нагрузке, ночной кашель. При осмотре грудная клетка была вздута, перкуторно над легкими определялся тимпанит, при аускультации дыхание ослаблено, хрипы не выслушивались. При обследовании в общем анализе крови – без патологических изменений, при иммунологическом обследовании выявлено

повышение уровня общего IgE до 134 МЕ/мл, значимая сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам. На рентгенограмме органов грудной клетки отмечались признаки обструктивного синдрома. Поскольку исходные показатели функции внешнего дыхания на фоне приема комбинированных препаратов, содержащих ингаляционные глюкокортикостероиды и бета-2-агонисты длительного действия, в высоких дозах находились в пределах должных величин, была проведена проба с дозированной физической нагрузкой, выявившая наличие генерализованного постнагрузочного бронхоспазма, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе был увеличен в 2,5 раза (до 50,3 ppb при норме до 20 ppb). Таким образом, на основании данных анамнеза, результатов обследования был установлен диагноз частично контролируемой тяжелой атопической бронхиальной астмы. Базисная терапия Серетидом (100/1000 мкг/сут) была дополнена омализумабом (Ксолар®) подкожно 300 мг × 1 раз в 4 недели.

Последующее динамическое наблюдение в течение 2 лет показало: если до начала терапии Ксоларом на фоне комбинированных ингаляционных препаратов в высоких дозах пациентке не удавалось достичь контроля над тяжелой бронхиальной астмой (результат АСТ-теста до лечения Ксоларом составил 12 баллов), то спустя 16 недель после назначения терапии результат АСТ-теста составил уже 20 баллов, что свидетельствовало о хорошей степени контроля заболевания и делало оправданным продолжение анти-IgE-терапии. Высокая суточная вариабельность показателей пиковой скорости выдоха до лечения Ксоларом свидетельствовала о нестабильном состоянии паци-

ентки; на фоне терапии Ксоларом график, отражающий изменение пиковой скорости выдоха, постепенно приобрел вид плавной кривой, а суточный разброс показателей пиковой скорости выдоха составил менее 20%. На фоне добавления в комплекс базисной противовоспалительной терапии инъекций Ксолара, наряду с отчетливым клиническим улучшением, было выявлено улучшение функциональных параметров – исчез бронхоспазм после пробы с дозированной физической нагрузкой, и нормализовался уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (18,5 ppb).

По достижении возраста 18 лет пациентка была направлена для продолжения анти-IgE-терапии в НИИ пульмонологии, где она наблюдается по настоящее время. Достигнутая в начале терапии препаратом Ксолар® степень контроля заболевания сохраняется на прежнем уровне; значительно легче протекают сезонные обострения, сохраняется высокая толерантность к физической нагрузке. Госпитализаций и вызовов скорой медицинской помощи по поводу обострений бронхиальной астмы в течение последних 5 лет не отмечалось. Пациентка успешно учится в вузе, что подтверждает возможность качественной социальной адаптации больного с тяжелой бронхиальной астмой при правильно подобранной базисной противовоспалительной терапии.

В целом, учитывая широкие терапевтические возможности и доказанную эффективность у наиболее тяжелого контингента больных с бронхиальной астмой, угрожаемых по смертельному исходу заболевания, следует полагать, что терапия препаратом Ксолар® займет достойное место в арсенале современных противостматических средств у детей. ✪

## Литература

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд., испр. и перераб. М.: Оригинал-макет, 2012. 184 с.
2. Княжеская Н.П. Перспективы использования анти-IgE-препаратов в терапии аллергических заболеваний // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М., 2004. Вып. 4. С. 191–192.
3. Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э. Ксолар – новые возможности в терапии тяжелой бронхиальной астмы



Когда высокие дозы ИГКС не дают достаточного контроля, и симптомы аллергической астмы среднетяжелого/тяжелого течения ухудшаются...

# КСОЛАР®

## ДАСТ ВАМ ВОЗМОЖНОСТЬ

### КОНТРОЛИРОВАТЬ РИСК **ОБОСТРЕНИЙ** 1-6

### И ВЕРНУТЬ ПАЦИЕНТОВ К НОРМАЛЬНОЙ ЖИЗНИ

#### КСОЛАР® ХОЛАЙР®

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

1 флакон содержит 150 мг омализумаба (гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантного ДНК). Показания. Лечение персистирующей астмы средней тяжести и тяжелой течения. Симптомы, которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикоидов у пациентов 6 лет и старше. Дозы и способ применения. В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендованная доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 4 недели. Противопоказания. Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. Предосторожности. Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения препаратом Ксолар не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикоиды. Обладать осторожностью при применении у больных с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с наличием иммунных комплексов, с сахарным диабетом, с риском развития герпетических инфекций, при развитии системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции), при беременности и в период грудного вскармливания. Побочное действие. В ходе клинических исследований редко отмечались следующие серьезные нежелательные явления: ангионевротические отек, анафилактические реакции и другие аллергические реакции, бронхоспазм. На фоне терапии препаратом Ксолар в клинической практике наблюдались следующие нежелательные явления (отдельные сообщения): аллергический гранулоцитарный антит, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сыпороточная болезнь. Очень часто, гриппозными заболеваниями, головная боль. Часто – у взрослых и подростков). Часто, боль в месте введения препарата, отек, эритема, зуд, боль в верхней половине живота (у детей). Иногда, головокружение, сонливость, парестезия, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы» крови к лицу, фарингит, кашель, тонзилит, диспепсия, крапивница, сыпь, повышенная фоточувствительность, увеличение массы тела, повышенная толерантность, отек рвк, гипонатриемия, синдром Редко, паразитарные инфекции, отек горла, появление антител к препарату. При применении препарата Ксолар в клинической практике отмечались: аллергия, артриты, миалгия и отек слизистой.

Форма выпуска. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем – вода для инъекций. Длин флакон с лиофилизатом в комплекте с одной ампулой с раствором и с инструкцией по применению в картонной пачке.

Примечание для врача. Перед тем, как начать прием, покажите специалисту инструкцию по применению. НОВАТИС ФАРМА АГ, ШВЕЦАРИЯ, ПРОВОБЕЛЕНА ФАРМАТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЦАРИЯ. Регистрационное удостоверение: ЛОС-000062 от 29.03.2007

#### Литература:

1. Nijmvert M, Vaezel R, Ayles J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment). *IMMUNITE*. *Allergy* 2005;60:309–16. 2. Ayles JC, Nijmvert M, Vaezel R, et al. Efficacy and tolerability of anti-implinodophyllin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004;59:701–8. 3. Virralde AM, Nijmvert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of anti-implinodophyllin E therapy with omalizumab in patients with symptomatic allergic asthma and persistent allergic rhinitis (SOLAIR). *Allergy* 2004;59:709–17. 4. Bisseg W, Sorren J, Laner BO, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001;108:184–90. 5. Sol J, M, Matz J, Tomliew R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthma. *Eur Respir J* 2001;18:254–61. 6. Erstrom In. European Respiratory Journal 2001;18:739–40. 6. Nordaag ST, Chuchalin AG, N bert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-implinodophyllin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clinical & Experimental Allergy* 2004;34:832–8.

186797/XOLA/11.2013/17500



- у детей // Пульмонология и аллергология. 2008. № 3. С. 33–36.
4. Куличенко Т.В. Омализумаб в лечении аллергических болезней // Педиатрическая фармакология. 2007. № 4. С. 63–71.
  5. Фассахов Р.С. Ксолар (омализумаб): новые возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы // Пульмонология. 2007. № 4. С. 100–105.
  6. Barnes P.J. Anti-IgE therapy in asthma: rationale and therapeutic potential // Int. Arch. Allergy Immunol. 2000. Vol. 123. № 3. P. 196–204.
  7. Bousquet J., Rabe K., Humbert M. et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma // Respir. Med. 2007. Vol. 101. № 7. P. 1483–1492.
  8. Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. Vol. 108. № 2. P. 184–190.
  9. Holgate S.T., Holloway J., Wilson S. et al. Understanding the pathophysiology of severe asthma to generate new therapeutic opportunities // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 117. № 3. P. 496–506.
  10. Michils A., Baldassarre S., Van Muylem A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 31. № 3. P. 539–546.
  11. Soresi S., Togiias A. Mechanisms of action of anti-immunoglobulin E therapy // Allergy Asthma Proc. 2006. Vol. 27. № 2. Suppl. 1. P. S15–S23.
  12. Chapman K.R., Cartier A., Hébert J. et al. The role of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma // Can. Respir. J. 2006. Vol. 13. Suppl. B. P. 1B–9B.
  13. DuBuske L.M. IgE, allergic diseases, and omalizumab // Curr. Pharm. Des. 2006. Vol. 12. № 30. P. 3929–3944.
  14. Milgrom H., Berger W., Nayak A. et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) // Pediatrics. 2001. Vol. 108. № 2. P. E36.
  15. Nowak D. Management of asthma with anti-immunoglobulin E: a review of clinical trials of omalizumab // Respir. Med. 2006. Vol. 100. № 11. P. 1907–1917.
  16. Walker S., Monteil M., Phelan K. et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. № 3. CD003559.
  17. Holgate S.T., Chuchalin A.G., Hébert J. et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma // Clin. Exp. Allergy. 2004. Vol. 34. № 4. P. 632–638.
  18. Busse W., Buhl R., Fernandez Vidaurre C. et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis // J. Allergy Clin. Immunol. 2012. Vol. 129. № 4. P. 983–989.
  19. Johansson S.G., Oman H., Nopp A., Pettersson S. The importance of IgE antibody levels in anti-IgE treatment // Allergy. 2006. Vol. 61. № 10. P. 1216–1219.
  20. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005 // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. Vol. 171. № 8. P. 912–930.
  21. Silkoff P.E., Romero F.A., Gupta N. et al. Exhaled nitric oxide in children with asthma receiving Xolair (omalizumab), a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody // Pediatrics. 2004. Vol. 113. № 4. P. e308–e312.
  22. McNicholl D.M., Stevenson M., McGarvey L.P., Heaney L.G. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012. Vol. 186. № 11. P. 1102–1108.
  23. Lim K.G., Mottram C. The use of fraction of exhaled nitric oxide in pulmonary practice // Chest. 2008. Vol. 133. № 5. P. 1232–1242.
  24. Turner S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2008. Vol. 8. № 1. P. 70–76.
  25. Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э., Мельникова И.М. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей. М.: Медпрактика-М, 2012. 176 с.

### Clinical efficacy of anti-IgE therapy in severe childhood asthma

S.E. Tsyplenkova, Yu.L. Mizernitsky, L.V. Sokolova, Ye.V. Sorokina

Federal State Budgetary Institution 'Federal Research Institute for Pediatrics and Children's Surgery' of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Contact person: Yury Leonidovich Mizernitsky, yulmiz@mail.ru

*High efficacy of anti-IgE therapy was demonstrated in children with uncontrolled severe asthma. Duration of follow-up was  $\geq 2$  years. Attaining normal levels of fractional exhaled nitric oxide ( $Fe_{NO}$ ) during the first months of treatment was regarded as a prognostic marker for good efficacy of anti-IgE therapy in patients with predominately atopic airways inflammation. Thus, monitoring of  $Fe_{NO}$  may be recommended for the control of treatment efficacy and timely correction of basic anti-inflammatory therapy in patients with severe asthma treated with anti-IgE antibodies.*

**Key words:** children, asthma, anti-IgE therapy, omalizumab (Xolair®), fractional exhaled nitric oxide