

УДК 616.248

# АНТИ-IgE ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Княжеская Н.П., Белевский А.С., Сафошкина Е.В.

Кафедра пульмонологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова;  
105077, Россия, г. Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, атопия, IgE, анти-IgE терапия, Fc $\epsilon$ RI рецепторы, омализумаб, Ксолар<sup>®</sup>, ремоделирование бронхов, модификация ответа на лечение

Первым таргетным (целевым) препаратом, который применяется у пациентов с неконтролируемой среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой (БА), стал анти-IgE препарат омализумаб (Ксолар<sup>®</sup>). Этот препарат назначается пациентам со среднетяжелой и тяжелой атопической БА, которая не контролируется базисной терапией, соответствующей ступени 4 (уровень доказательности A). Клинические исследования убедительно продемонстрировали, что у пациентов с тяжелой астмой, требующих терапии высокими дозами ингаляционных кортикостероидов или пероральными глюкокортикостероидами, лечение препаратом Ксолар<sup>®</sup> снижает частоту обострений БА, уменьшает степень тяжести астмы и позволяет при стероидозависимой БА отменять или значительно снижать дозы системных кортикостероидов. Кроме того, доказан противовоспалительный эффект препарата. Исследования последних лет приводят все больше данных о положительном влиянии омализумаба на ремоделирование дыхательных путей.

**Актуальность.** Астма является одним из старейших известных в мире заболеваний, однако лишь в середине 1970-х годов она приобрела статус одной из основных проблем здравоохранения. Распространенность астмы резко возросла, в настоящее время астма входит в число основных причин инвалидности, расходов на медицинские услуги и предотвратимой смерти. Был проведен полный спектр биомедицинских исследований данного заболевания, начиная с изучения распространенности симптомов астмы в различных группах населения и заканчивая исследованиями влияния замещения одиночных пар оснований в генах животных, на которых моделировали аллергическую сенсibilизацию дыхательных путей. Благодаря этим исследованиям все более и более совершенствуется научное понимание астмы, при этом предлагаются новые подходы к диагностике и лечению.

Согласно современным представлениям, БА является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей и респираторными симптомами [1]. В клинике гетерогенность БА проявляется различными фенотипами заболевания. Необходимость фенотипиро-

вания связана прежде всего с тем, что традиционный подход к фармакотерапии БА сводился лишь к подбору оптимальных доз противовоспалительных препаратов [ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) или их комбинации с агонистами  $\beta_2$ -адренорецепторов длительного действия (ДДБА)].

Внедрение современных клинических рекомендаций и назначение высокоэффективной базисной терапии привело к существенному облегчению течения бронхиальной астмы (БА). Однако у значительной части пациентов БА не контролируется. В европейском исследовании «Анализ и оценка реальной ситуации с бронхиальной астмой в Европе» (Asthma Insights and Reality in Europe), проведенном в 1999 г., были опрошены по телефону 2803 пациента с БА или родителей детей с БА. Было продемонстрировано, что у 94,7% опрошенных взрослых и детей заболевание не соответствует критериям контроля астмы, установленным GINA [2]. В значительно более позднем исследовании были опрошены 7243 пациента. Контроль БА также был не достигнут более чем у половины больных даже при доступности необходимых лекарственных средств [3].

Поиск новых путей решения эффективной помощи пациентам с этим заболеванием связан с изучением гетерогенной природы БА, что в свою очередь позволяет индивидуализировать лечение данного заболевания. В последние годы документально подтверждена клиническая и молекулярная

*Адрес для корреспонденции*

Княжеская Надежда Павловна  
E-mail: kniajeskaia@mail.ru

гетерогенность БА, требующая особого подхода в каждом конкретном случае [2]. Наиболее частый фенотип БА — аллергический, связанный с реакциями, опосредованными иммуноглобулином E (IgE). Установлена прямая корреляционная связь между уровнем IgE и риском развития БА. В опубликованных данных клинических исследований ENFUMOSA [4] и TENOR [5] аллергия к различным аэроаллергенам была выявлена более чем у 50 и 90% пациентов с БА соответственно. Аллергены являются основными триггерами, не позволяющими достигать контроля заболевания. Показано, что у пациентов, умерших от тяжелого астматического приступа, плотность рецепторов к IgE в подслизистом слое бронхов достоверно выше по сравнению с пациентами, умершими от других причин [6, 7].

Возможность достижения контроля тяжелой атопической БА очень часто осложняется не только течением самой БА, но и наличием ассоциированных с атопией сопутствующих заболеваний: аллергическим ринитом, синуситами, дерматитом, которые сами по себе приносят большие страдания пациентам [8–13].

Введение омализумаба (связывающее IgE моноклональное антитело) представляет собой новую эру терапии, ориентированной на конкретные фенотипы астмы. В июне 2003 г. омализумаб был одобрен FDA для лечения пациентов с аллергической астмой (IgE-опосредованной) среднетяжелого и тяжелого течения при невозможности достижения контроля использованием ИГКС и ДДБА. Его применение разрешено у взрослых и детей старше 6 лет во многих странах мира, в том числе и в России.

Омализумаб (Ксолар®) — сложный продукт генной инженерии, представляющий собой гуманизированные моноклональные антитела. Антитела состоят на 95% из белка, идентичного человеческому IgG, и на 5% из части, имеющей сродство (аффинность) к уникальному C<sub>3</sub> фрагменту IgE человека. Действие омализумаба направлено на рецептор-связывающую часть IgE, предотвращая его взаимодействие с иммунными клетками [14, 15]. При этом препарат не связывает IgE, фиксированный на эффекторных клетках. Таким образом, омализумаб элиминирует IgE из кровотока, не вызывая дегрануляцию тучных клеток. Уменьшение уровня циркулирующего IgE сопровождается сокращением числа рецепторов Fc<sub>ε</sub>RI на поверхности эффекторных клеток (базофилов, тучных клеток, эозинофилов, дендритных клеток), что потенцирует эффект омализумаба. Прерывая каскад реакций патогенеза атопической БА на этапе взаимодействия IgE с дендритными клетками, омализумаб опосредованно препятствует более поздним реакциям каскада, которые модулируются интерлейкинами.

В то время как IgE вовлечен в ранние этапы воспалительного каскада при атопической БА и является определяющим фактором воспаления, эозинофилия рассматривается как следствие действия IgE при аллергической астме [16]. Кроме того, показан дополнительный эффект, обусловленный повышением экспрессии интерферонов плазматоидными дендритными клетками посредством уменьшения связывания IgE с Fc<sub>ε</sub>RI на дендритных клетках, который имеет большое клиническое значение при вирус-индуцированных обострениях БА, часто встречающихся у детей [17].

Таким образом, применение препарата способствует снижению экспрессии высокоаффинных рецепторов иммуноглобулина E (Fc<sub>ε</sub>RI) на поверхности тучных клеток, базофилов и дендритных клеток, а также снижению уровней многих маркеров воспаления в слизистом и подслизистом слоях бронхов при атопической БА. Способность омализумаба прерывать аллергический каскад была подтверждена в ряде клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Так, еще в 1997 г. показано, что омализумаб достоверно ( $p=0,002$  по сравнению с плацебо) уменьшает число рецепторов к IgE у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом к 90-му дню лечения [15]. В 2004 г. продемонстрировано значительное уменьшение количества тучных клеток в подслизистом слое бронхов у пациентов с атопической БА через 16 нед терапии омализумабом по сравнению с исходным уровнем ( $p=0,001$ ) [18].

Показано, что омализумаб эффективно подавляет реакции ранней и поздней фаз аллергического ответа и значительно уменьшает эозинофильную инфильтрацию подслизистого слоя бронхов у больных атопической БА: через 16 нед терапии было достигнуто достоверное снижение числа эозинофилов по сравнению с исходным значением ( $p=0,001$ ) и с плацебо ( $p=0,01$ ) [19, 20].

В специальном исследовании продемонстрировано значительное увеличение апоптоза эозинофилов по сравнению с исходным к 12-й неделе в группе, принимавшей омализумаб, по сравнению с группой плацебо [21]. Таким образом, при применении препарата уменьшается количество активированных эозинофилов, при этом интенсивность апоптоза эозинофилов, напротив, возрастает. Омализумаб воздействует также на тучные клетки: под влиянием препарата их функциональная активность снижается, равно как и инфильтрация тучными клетками гладкой мускулатуры бронхов. Важно подчеркнуть, что омализумаб снижает продукцию IgE, связываясь с поверхностными рецепторами на В-лимфоцитах, надежно блокируя IgE-опосредованное воспаление. Размеры образующихся побочных продуктов — комплексов омализумаб-IgE — не превышают 1000 кДа,

они неактивны, не активируют комплемент и не представляют иммуногенной опасности.

Таким образом, омализумаб следует рассматривать как препарат, обладающий антиаллергическим и противовоспалительным действием с высоким профилем безопасности.

Ремоделирование дыхательных путей является чертой БА, в особенности тяжелой; оно может привести к фиксированной обструкции дыхательных путей и рефрактерному течению заболевания [22–24].

IgE вовлечен в патофизиологические процессы ремоделирования дыхательных путей при БА. Клетки гладких мышц бронхов экспрессируют высоко- и низкоаффинные рецепторы IgE, поэтому возникло предположение прямого воздействия IgE на структурные элементы тканей [25–27]. Было показано, что IgE вовлечен в регулирование процесса пролиферации клеток гладких мышц бронхов и этот эффект может быть уменьшен анти-IgE антителами, такими как омализумаб [25, 26]. Омализумаб снижает IgE-индуцированную депозицию коллагена I и III типа и фибронектина [26].

Данные клинических исследований подтверждают результаты исследований *in vitro*. Терапия омализумабом приводит к снижению толщины ретикулярной базальной мембраны бронхов и уменьшению эозинофильной инфильтрации бронхиальной стенки более чем в 10 раз у пациентов с БА [28].

Влияние терапии омализумабом на снижение выраженности ремоделирования было доказано в исследованиях с участием приблизительно 90 пациентов с БА и продолжительностью терапии от 16 нед до 3 лет. На фоне терапии омализумабом отмечено уменьшение толщины стенки бронхов, увеличение их просвета (визуализация с использованием компьютерной томографии), увеличение ОФВ<sub>1</sub> и улучшение показателей качества жизни, которые коррелировали с изменениями бронхиальной стенки (в группе омализумаба), снижение концентрации белков гладкомышечных клеток бронхов. Среди белков матрикса галектин-3 в наибольшей мере отражал влияние омализумаба на модуляцию ремоделирования бронхов при БА [29–32]. Омализумаб снижает выраженность ремоделирования дыхательных путей при минимальной продолжительности лечения 16 нед, однако у большего числа пациентов влияние на ремоделирование было показано через 1 год непрерывной терапии [29, 31, 32].

**Клиническая эффективность омализумаба.** Назначение препарата Ксолар® (омализумаба) дополнительно к базисной терапии БА сопровождается выраженным улучшением контроля у значительной части больных и снижает число обострений астмы на 19–75% (вне зависимости от использования ДДБА или антилейкотриеновых средств). Омали-

зумаб улучшал качество жизни пациентов с БА на 49% по сравнению с плацебо [33, 34]. Показано, что у пациентов с хронической тяжелой астмой, требующих терапии высокими дозами ИГКС или пероральными глюкокортикостероидами, лечение препаратом Ксолар® снижает частоту обострений заболевания, уменьшает степень тяжести астмы и позволяет при стероидозависимой БА снижать или даже отменять дозы системных препаратов [35]. Клинические исследования продемонстрировали, что добавление омализумаба к лечению, согласно 4-й ступени терапии GINA, у пациентов с неконтролируемой тяжелой персистирующей атопической БА приводит к сокращению числа клинически значимых обострений БА на 26%; сокращению тяжелых обострений – на 50%; значительному (на 44%) снижению числа экстренных обращений за медицинской помощью (число госпитализаций, включая госпитализацию в реанимационные отделения, незапланированных визитов к врачу) по сравнению с плацебо. Применение препарата Ксолар® у пациентов с тяжелой БА снижает риск смертности от тяжелых обострений БА [36–38]. В исследовании PROXIMA частота обострений снизилась на 87% в сравнении с исходными значениями ( $p < 0,0001$ ) через 1 год терапии. У пациентов отмечено увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду на 400 мл ( $2,1 \pm 0,9$  л) через 6 мес и на 500 мл ( $2,2 \pm 1,1$  л) через 12 мес терапии омализумабом в сравнении с исходными значениями (1,7 л) [39].

Международный регистр, созданный для оценки результатов лечения омализумабом персистирующей неконтролируемой аллергической БА в реальной клинической практике, продемонстрировал, что у 9 из 10 пациентов с БА отсутствуют обострения через 2 года терапии. Две трети пациентов ответили на терапию омализумабом через 16 нед терапии. Отмечен благоприятный профиль безопасности лечения препаратом [40].

Большой интерес представляет исследование реальной клинической практики STELLAIR (Next Steps Toward personalized care: Evaluating responders to XoLAIR® treatment in patients with severe allergic asthma). Это многоцентровое наблюдательное исследование, включившее приблизительно 10% пациентов, получавших омализумаб во Франции, – 872 пациента (723 взрослых и 149 детей). Омализумаб был эффективен у пациентов с БА вне зависимости от числа эозинофилов в крови (ниже или выше 300 клеток в мкл) и уровня общего IgE (ниже или выше 75 МЕ/мл) [41].

Еще остаются вопросы по правильной оценке эффективности или неэффективности терапии, а также не совсем понятны оптимальные сроки терапии у пациентов, которые не ответили выраженным улучшением состояния к 16-й неделе

обследования. Общепринятым сроком оценки эффективности терапии является 16-я неделя терапии омализумабом [42], однако в настоящее время опубликованы данные о «поздних ответчиках» на терапию омализумабом. Продолжительность терапии омализумабом таких пациентов до получения ответа на нее составляет от 16 до 48 нед [43, 44]. Не до конца остаются ясными и вопросы о минимальной продолжительности лечения у пациентов, которые ответили на лечение. Есть убедительные данные, что в результате продолжительного лечения омализумабом в течение 6 лет не было ухудшения состояния пациентов в течение года после отмены препарата [45]. Полученные данные могут свидетельствовать о влиянии омализумаба на ремоделирование дыхательных путей и модификацию течения БА. В то время как недостаточное лечение и ранняя отмена препарата могут привести к снижению контроля над БА [46].

**Практические рекомендации по терапии омализумабом.** Согласно инструкции по применению омализумаба, препарат показан для лечения персистирующей атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ИГКС у пациентов 6 лет и старше.

При этом определение общего IgE следует проводить только перед началом лечения. В процессе лечения исследование концентрации общего IgE проводить не следует. В исследованиях уровень общего IgE (связанного и несвязанного) в сыворотке крови повышался после первой дозы препарата вследствие образования комплекса омализумаб-IgE, характеризующегося более медленной скоростью выведения по сравнению со свободным IgE. На 16-й неделе после введения первой дозы омализумаба средний уровень общего IgE в сыворотке был в 5 раз выше по сравнению с таковым до лечения. Затем наблюдалось стойкое снижение IgE. После отмены омализумаба и полного выведения препарата из организма не наблюдалось увеличения концентрации общего IgE в сыворотке крови. При применении в рекомендуемых дозах среднее уменьшение свободного IgE в сыворотке составляло более 96%.

Следует вводить омализумаб подкожно 1 или 2 раза в месяц, при этом доза зависит от уровня IgE и массы тела.

По данным проведенных клинических исследований, Ксолар® (омализумаб) имеет высокий профиль безопасности. Было показано, что частота развития нежелательных реакций среди пациентов, получавших омализумаб, была сравнима с группой плацебо [24]. Из нежелательных явлений наиболее частыми (>1/100 – >1/10) 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 и сохранялись до нескольких дней, однако их выраженность значительно снижалась с каждым последующим введением. Среди серьезных нежелательных эффектов отмечены анафилактические реакции (0,2% в пострегистрационных исследованиях) в течение 2 ч после введения препарата, что требовало прекращения лечения, причем до настоящего момента не удалось определить закономерности их развития. Имеются отдельные сообщения о возможности развития тяжелой идиопатической тромбоцитопении, алопеции, аллергического гранулематозного ангиита (синдром Чарджа–Стросса) [47]. Однако возможность омализумаба вызывать анафилактические реакции и влиять на развитие синдрома Чарджа–Стросса требует дальнейшего изучения.

Предсказать клиническую эффективность препарата Ксолар® довольно трудно. Поэтому решение о дальнейшем использовании данного препарата надо принимать в каждом конкретном случае по истечении 16 нед лечения омализумабом с учетом степени тяжести заболевания до лечения, потребности в дополнительной терапии и частоты обострений. У пациентов с высоким уровнем общего IgE и эозинофилией следует исключать паразитарное заболевание.

Препарат хорошо переносится и демонстрирует высокий профиль безопасности, поэтому используется в педиатрии у детей с 6 лет [48, 49].

Несмотря на хорошую переносимость омализумаба, из-за редких случаев анафилаксии пациентам рекомендуется оставаться под наблюдением врача в течение 2 ч после каждой из первых трех инъекций для обеспечения безопасности.

**Заключение.** Омализумаб можно считать препаратом первой линии в выборе таргетных биологических препаратов у пациентов с атопической БА. Добавление омализумаба к комбинированной терапии ИГКС и ДДБА у пациентов с аллергической астмой в случае неудовлетворительного контроля астмы приводит к хорошим результатам терапии БА и снижению частоты обострений.

Внедрение препарата Ксолар® (омализумаба) в практику российского здравоохранения позволило и позволит в дальнейшем значительно повысить качество оказания помощи больным с неконтролируемой атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения. Применение препарата Ксолар® (омализумаба) может способствовать уменьшению использования ресурсов здравоохранения и экономического «бремени» этой тяжелой патологии в свете того, что затраты на лечение тяжелой формы БА достигают 80% от общей стоимости заболевания, включая в основном стоимость оказания экстренной медицинской помощи, дорогостоящие госпитализации и длительные периоды нетрудоспособности.

# Астма<sup>™</sup>. Атопия. Ксолар<sup>®</sup>

## ПЕРВАЯ ЛИНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ<sup>1</sup>

Ксолар<sup>®</sup>, блокируя IGE – КЛЮЧЕВОЕ ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ<sup>2</sup>, помогает улучшать качество жизни пациентов<sup>3</sup>, снижая число обострений и госпитализаций<sup>3</sup>

УЖЕ БОЛЬШЕ 10 ЛЕТ В РОССИЙСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ<sup>4</sup>

Краткая инструкция препарата КСОЛАР<sup>®</sup>. РУ. ЛСР-000082

Омализумаб, лигандный для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. Применение: перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE). Жизненно важные функции регуляторной атопической бронхиальной астмы (БА) связаны с тяжелым течением, симптомами которой надолго контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше, лечение хронической идиопатической крапивницы (ХИК), респираторной катаральной ринофарингитом (НЗ) и сезонными ринитами, у пациентов 12 лет и старше. Способ применения и дозы. Атопическая БА в зависимости от исходной концентрации IgE (ME/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуется доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели в виде подкожной инъекции. ХИК, рекомендуемая доза препарата Ксолар<sup>®</sup> составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. Противопоказания: повышенная чувствительность к омализумабу или к другому компоненту препарата, детский возраст до 6 лет у пациентов с атопической БА и до 12 лет у пациентов с ХИК в связи с отсутствием соответствующих данных по эффективности и безопасности. Особые указания: препарат не следует применять для лечения острой бронхоэктазии или астматического статуса. Не следует резко отменять препарат системными или ингаляционными глюкокортикостероидами после начала лечения препаратом Ксолар<sup>®</sup>. Ксолар<sup>®</sup> противопоказано применять у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с утолщенной рабочей мембраной или забрюшинной, связанной с хроническим иммунодефицитом, с риском развития токсемической энцефалопатии. При применении препарата Ксолар<sup>®</sup>, как и при применении любых других противоопухолевых препаратов, могут возникать местные или системные аллергические реакции, включая анафилактические реакции. Применение препарата во время беременности возможно только в случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В случае необходимости применения препарата во время лактации грудное вскармливание следует прекратить. Взаимодействие: с другими лекарственными средствами и другими видами взаимодействия: специфичных исследований по взаимодействию препарата Ксолар<sup>®</sup> с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар<sup>®</sup> с лекарственными препаратами, предназначенными для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, малоизучено. Побочные реакции. Атопическая БА: наиболее частыми нежелательными явлениями (НЗ) при применении препарата Ксолар<sup>®</sup> являются головная боль, реакция в месте инъекции, в том числе боль, зуд, зуд в месте введения препарата. Большинство НЗ были легкой или умеренной степени тяжести. Часто: головная боль, реакция в месте инъекции, такие как боль, зуд, отечность. Нечасто: фарингит, головкружение, сонливость, парестезия, синуситальное состояние, постназальная ринитоприя, артрит/алгия, кашель, аллергический бронхит/астма, тошнота, диарея, диспепсические явления, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность ринит, триггерами в состоянии. Реакто: парадоксальная инвазия, анафилактические реакции и другие аллергические состояния, включая анафилактический шок, обострение астмы, обострение ангины, конъюнктивит, острый отит, ангионевротический отек. Частота побочных реакций препарата Ксолар<sup>®</sup> в пострегистрационной период отмечалась следующие: ИВ, частота которых неизвестна: анафилактики и анафилактические реакции (отмечались как при первом, так и при повторном применении препарата в большинстве случаев к лечению 2 часов после 1/4 инъекции, у некоторых пациентов спустя более 2 часов после введения препарата Ксолар<sup>®</sup>), сыпь/отечность, повышение температуры тела, лимфаденопатия, аллергия, тяжелая идиопатическая крапивница/отеки, асептический ганглионит/аскулит (синдром Часта-Стивос), адралгия, миалгия, припухлость суставов. В клинических исследованиях у детей 6–12 лет были отмечены следующие ИВ: очень часто – головная боль, повышение температуры тела, часто – насморк/ринит, синусит, инфекция верхних дыхательных путей, включая вирусную этиологию, инфекции мочевыводящих путей, головная боль в области преддверия наружного слухового прохода, боль в конечностях, кожная сыпь/зуд, повышение температуры тела, реакция в месте инъекции, зуд, как отечность, зрительная боль, покраснение, зуд, сыпь/отечность, крапивница.

\*Ксолар<sup>®</sup> показан для лечения персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомами которой надолго контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Литература: 1. Busse W, W. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2018; 18:509–518; 2. Adair R, et al. Int J. Med Sci 2017; 19: 1828–3; 3. Wenzel S, et al. Respir Med 2013; 107 (8): 1141–1151; 4. Дата государственной регистрации препарата Ксолар<sup>®</sup> в РФ – 29.05.2007 г. Информация о препарате доступна на сайте [www.novartis.ru](http://www.novartis.ru). Также на сайте [www.novartis.ru](http://www.novartis.ru) можно найти дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России: ООО «Новартис Фарма», Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3, тел.: (495) 967 12 70, факс: (495) 967 12 68, [www.novartis.ru](http://www.novartis.ru). Изображения не являются изображениями реальных пациентов.

 NOVARTIS

ООО «Новартис Фарма»,  
125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3;  
тел. (495) 967 12 70; факс: (495) 967 12 68;  
[www.novartis.ru](http://www.novartis.ru).

1086722/Xcl/Al/12.18/0

• Основным показанием для его применения является: атопическая БА среднетяжелого и тяжелого течения, не контролируемая высокими дозами ИГКС и ДДБА.

• Омализумаб является дополнительной терапией атопической БА у взрослых и детей 6 лет и старше.

• Эффективность омализумаба у пациентов с атопической БА не зависит от значений эозинофилии периферической крови и уровня общего IgE.

Кроме того, большой интерес представляет изучение эффективности препарата у пациентов с другими аллергическими заболеваниями. Недавние исследования подтвердили, что омализумаб является ценным средством при других потенциально IgE-опосредованных заболеваниях: крапивнице, ангионевротическом отеке, аллергическом рините, атопическом дерматите, пищевой аллергии и назальных полипах [50–53]. Терапия моноклональными анти-IgE антителами снижает также анафилактическую чувствительность, в том числе и к пищевым аллергенам. В августе 2018 г. FDA присвоило омализумабу статус «терапии прорыва» при пищевой аллергии [54].

В настоящее время препарат также зарегистрирован для лечения хронической идиопатической крапивницы [55, 56].

#### Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что они не имеют конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma. UPDATED 2014. www.ginasthma.org.
2. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J*. 2000;16:802-807.
3. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014;24:14009. Price D et al. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:282-287.
4. Romagnoli M, Caramori G, Braccioni F, Ravenna F, Barreiro E, Siafakas NM, Vignola AM, Chanez P, Fabbri LM, Papi A; ENFUMOSA Study Group. Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA Cohort. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(4):552-557.
5. Osborne M, Deffebach M. The epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(1):3-4.
6. Pearce N, Beasley R, Crane J, Burgess C, Jackson R. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet*. 1995;345:41-44.
7. Kinoshita H, Kubota A, Kasuda S, Nishiguchi M, Ouchi H, Minami T, Matsui K, Yamamura T, Motomura H, Ohtsu N, Yoshida S, Adachi N, Aoki S, Komeda M, Hishida S. An autopsy case of asthmatic death – usefulness of biochemical examination. *Vojnosanit Pregl*. 2008;65(5):404-406.
8. Емельянов АВ, Горячкина ЛА, Астафьева НГ, Фассахов РС, Черняк БА, Абелевич ММ, Игнатова ГЛ, Куделя ЛМ, Жестков АВ, Лешченко ИВ, Собко ЕА, Алексеенко ВА, Бурлачук ВТ, Лобанов КИ, Фролова СА, Галимова ЕС, Хассанова РБ, Королева МГ. Аллергический ринит и бронхиальная астма в реальной клинической практике: результаты российского многоцентрового исследования. *Российский Аллергологический Журнал*. 2012;1:29-33 [Emelyanov AV, Goryachkina LA, Astafyeva NG, Fassahov RS, Chernyak BA, Abelevich MM, Ignatova GL, Kudelya LM, Zhestkov AV, Leshchenko IV, Sobko EA, Alekseenko VA, Burlachuk VT, Lobanov KI, Frolov SA, Galimova ES, Hasanova RB, Koroleva MG. Allergic rhinitis and asthma in real clinical practice: results of the Russian multicenter study. *Russian Allergological Journal*. 2012;1:29-33 (In Russ.)].
9. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, Wjst M, Cerveri I, Pin I, Bousquet J, Jarvis D, Burney PG, Neukirch F, Leynaert B. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet*. 2008;372(9643):1049-1057.
10. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol*. 2007;20:1-139.
11. Hellings PW, Fokkens WJ. Allergic rhinitis and its impact on otorhinolaryngology. *Allergy*. 2006;61(6):656-664.
12. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, Brignardello-Petersen R, Canonica GW, Casale T, Chavannes NH, Correia de Sousa J, Cruz AA, Cuello-Garcia CA, Demoly P, Dykewicz M, Etzeandia-Ikobaltzeta I, Florez ID, Fokkens W, Fonseca J, Hellings PW, Klimek L, Kowalski S, Kuna P, Laisaar KT, Larenas-Linnemann DE, Lødrup Carlsen KC, Manning PJ, Meltzer E, Mullol J, Muraro A, O'Hehir R, Ohta K, Panzner P, Papadopoulos N, Park HS, Passalacqua G, Pawankar R, Price D, Riva JJ, Roldán Y, Ryan D, Sadeghirad B, Samolinski B, Schmid-Grendelmeier P, Sheikh A, Togias A, Valero A, Valiulis A, Valovirta E, Ventresca M, Wallace D, Wasserman S, Wickman M, Wiercioch W, Yepes-Nuñez JJ, Zhang L, Zhang Y, Zidarn M, Zuberbier T, Schünemann HJ. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950-958.
13. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergy in Childhood. *Lancet*. 1998;351:1225-1232.
14. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy*. 2004;59(7):701-708.
15. MacGlashan DW, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, McKenzie-White J, Sterbinsky SA, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Down-regulation of Fc $\epsilon$ RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol*. 1997;(158):1438-1445.
16. Matucci A, Vultaggio A, Maggi E, Kasujee I. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res*. 2018;19(1):113.
17. Palomares O, Sanchez-Ramon S, Davila I, Prieto L, Pérez de Llano L, Leonart M, Domingo C, Nieto A. dIvergEnt: How IgE Axis Contributes to the Continuum of Allergic Asthma and Anti-IgE Therapies. *Int J Mol Sci*. 2017;18:e13-28.

18. Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, Bao W, Fowler-Taylor A, Matthews J, Busse WW, Holgate ST, Fahy JV. Effects of Treatment with Anti-immunoglobulin E Antibody Omalizumab on Airway Inflammation in Allergic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(6):583-593.
19. Van Rensen EL, Evertse CE, van Schadewijk WAA, van Wijngaarden S, Ayre G, Mauad T, Hiemstra PS, Sterk PJ, Rabe KF. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment in severe asthma compared to moderate asthma. *Chest.* 2008;133:420-426.
20. Van Rensen ELJ, Evertse CE, van Schadewijk WAA, van Wijngaarden S, Ayre G, Mauad T. Anti-IgE omalizumab treatment reduces allergen-induced eosinophilia in biopsies and sputum in patients. Abstract presented at: American Thoracic Society International Conference; May 20–25, 2005; San Diego, CA.
21. Noga O, Hanf G, Brachmann I, Klucken AC, Kleine-Tebbe J, Rosseau S, Kunkel G, Suttorp N, Seybold J. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1493-1499.
22. James A. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11:1-6.
23. Pascual RM, Peters SP. Airway remodeling contributes to the progressive loss of lung function in asthma: an overview. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:477-486.
24. James AL, Wenzel S. Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases. *Eur Respir J.* 2007;30:134-155.
25. Redhu NS, Shan L, Al-Subait D, Ashdown HL, Movassagh H, Lamkhioued B, Abdelilah S Gounni. IgE induces proliferation in human airway smooth muscle cells: role of MAPK and STAT3 pathways. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9:41.
26. Roth M, Zhong J, Zumkeller C, S'ng CT, Goulet S, Tamm M. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodelling. *PLoS One.* 2013;8:e56015.
27. Redhu NS, Gounni AS. The high affinity IgE receptor (Fc $\epsilon$ RI) expression and function in airway smooth muscle. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013;26:86-94.
28. Riccio AM, Mauri P, De Ferrari L, Rossi R, Di Silvestre D, Benazzi L, Chiappori A, Dal Negro RW, Micheletto C, Canonica GW. Galectin 3: an early predictive biomarker of modulation of airway remodeling in patients with severe asthma treated with omalizumab for 36 months. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:6.
29. Riccio AM, Dal Negro RW, Micheletto C, De Ferrari L, Folli C, Chiappori A, Canonica GW. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012;25:475-484.
30. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration.* 2012;83(6):520-528.
31. Tajiri T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Oguma T, Otsuka K, Takeda T, Nakaji H, Inoue H, Iwata T, Nagasaki T, Kanemitsu Y, Izuhara Y, Mishima M. Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a time-series observational study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:470-475.
32. Mauri P, Riccio AM, Rossi R, Dario Di Silvestre, Louise Benazzi, Laura De Ferrari, Roberto Walter Dal Negro, Stephen T. Holgate, Giorgio Walter Canonica. Proteomics of bronchial biopsies: galectin-3 as a predictive biomarker of airway remodelling modulation in omalizumab-treated severe asthma patients. *Immunol Lett.* 2014;162(1 Pt A):2-10.
33. Chipps B, Buhl R, Beeh KM, Fox H, Thomas K, Reischer C. Improvement in quality of life with omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:2201-2208.
34. Ledford DK. Omalizumab: overview of pharmacology and efficacy in asthma. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9(7):933-943.
35. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, Bousquet J, Kerstjens HA, Fox H, Thirlwell J, Cioppa GD. Omalizumab 011 International Study Group. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(4):632-638.
36. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, Beeh KM, Ramos S, Canonica GW, Hedegcock S, Fox H, Blogg M, Surrey K. 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): INNOVATE. *Allergy.* 2005;60:309-316.
37. Holgate S, Bousquet J, Wenzel S, Fox H, Liu J, Castellsague J. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Curr Med Res Opin.* 2001;17(4):233-240.
38. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, Berger W, Fox H, Ayre G, Chen H, Thomas K, Blogg M, Holgate S. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med.* 2007;101(7):1483-1492. Epub 2007 Mar 6.
39. Canonica GW, Rottoli P, Bucca C, Zappa MC, Michetti G, Macciocchi B, Caruso C, Santus P, Bartzaghi M, Rigoni L and on behalf of PROXIMA study centers. Improvement of patient-reported outcomes in severe allergic asthma by omalizumab treatment: the real life observational PROXIMA study. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1):33.
40. Braunstahl GJ, Chlumský J, Peachey G, Chen CW. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9(1):30.
41. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M; STELLAIR investigators. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J.* 2018;51(5).
42. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka M, Humbert E, Rabe KF, Smith N, Leo J, Peckitt C, Maykut R, Peachey G. Persistence of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy.* 2011;66(5):671-678.
43. Menzella F, Facciolo N, Castagnetti C, Simonazzi A, Zucchi L. Omalizumab: when the non-responder is a late-responder. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2009;41(5):155-159.
44. Kallieri M, Papaioannou AI, Papathanasiou E, Ntontsi P, Papiris S, Loukides S. Predictors of response to therapy with omalizumab in patients with severe allergic asthma – a real life study. *Postgrad Med.* 2017;129(6):598-604.
45. Nopp A, Johansson SGO, Adedoyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy.* 2010;65:56-60.
46. Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respiratory Medicine.* 2014;108:571-576.
47. Bargagli E, Madioni C, Olivieri C, Penza F, Rottoli P. Churg-Strauss vasculitis in a patient treated with omalizumab. *J Asthma.* 2008;45(2):115-116.

48. Townley RG, Agrawal S, Sapkota K. Omalizumab for pediatric asthma. *Expert Opin Biol Ther.* 2010;10(11):1595-1608.
49. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, Taylor A, Rohane P. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody. *Pediatrics.* 2001; 108:E36.
50. Kim DH, Park KY, Kim BJ, Kim MN, Mun SK. Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2012 Oct 22.
51. Naclerio RM, Baroody FM, Pinto JM. Should clinicians use omalizumab for the treatment of nasal polyps? *J Allergy Clin Immunol.* 2013 May 16.
52. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, Hellings P, Brusselle G, De Bacquer D, van Cauwenberge P, Bachert C. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):110-116.
53. Lieberman JA, Chehade M. Use of omalizumab in the treatment of food allergy and anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(1):78-84.
54. Genentech FDA Grants Breakthrough Therapy Designation for Xolair (Omalizumab) for Food Allergies. Press release Aug 12, 2018.
55. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, Agarwal S, Doyle R, Canvin J, Kaplan A, Casale T. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368(10):924-935.
56. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксолар (ЛСР-000082 от 29.05.2007) [Instruction for use of the drug for medical use Xolar (LSR-000082 from 29.05.2007) (In Russ.)].

Статья поступила 01.12.2018 г., принята к печати 30.01.2019 г.  
Рекомендована к публикации О.М. Курбачевой

#### Информационная страница

Княжеская Надежда Павловна, кандидат медицинских наук, доцент, зав. учебной частью кафедры пульмонологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

Белевский Андрей Станиславович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

Сафoshкина Елена Викторовна, соискатель ученой степени кандидата наук кафедры пульмонологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, врач-терапевт поликлиники № 1 ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Москве».

#### Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы. Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

## ANTI-IgE THERAPY FOR SEVERE ATOPIC ASTHMA

Knyazheskaya N.P., Belevskiy A.S., Safoshkina E.V.

Department of pulmonology, post-graduate education of the Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU); 32, 11-ya Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

**Key words:** severe asthma, atopy, IgE, anti-IgE therapy, the receptor Fc<sub>ε</sub>RI, omalizumab, Xolar<sup>®</sup>, the remodeling of the bronchi, modification of response to treatment

The first targeted drug that is used for patients with uncontrolled moderate and severe atopic asthma (BA) was anti-IgE drug omalizumab (Xolar<sup>®</sup>). This drug is prescribed to patients with moderate to severe atopic BA, which is not controlled by baseline therapy corresponding to stage 4 (level of evidence A). Clinical studies have convincingly demonstrated that in patients with severe asthma requiring treatment with high doses of inhaled corticosteroids or oral glucocorticosteroids, treatment with Xolar<sup>®</sup> reduces the frequency of exacerbations of BA, reduces the severity of asthma and allows for steroid-dependent BA to cancel or significantly reduce the dose of systemic corticosteroids. In addition, the anti-inflammatory effect of the drug has been proven. Studies in recent years provide more and more data on the positive impact of omalizumab on the remodeling of the respiratory tract.