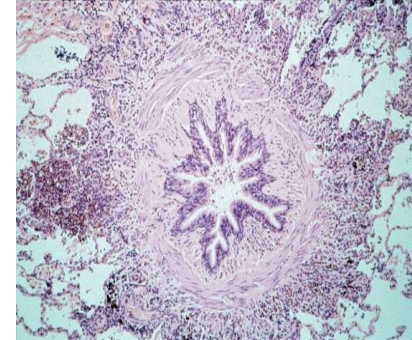
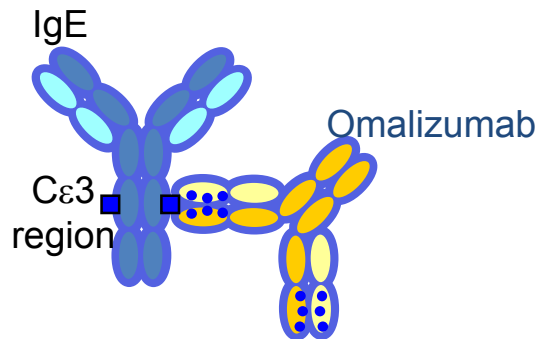
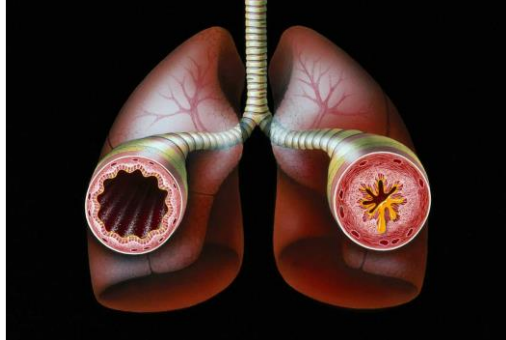
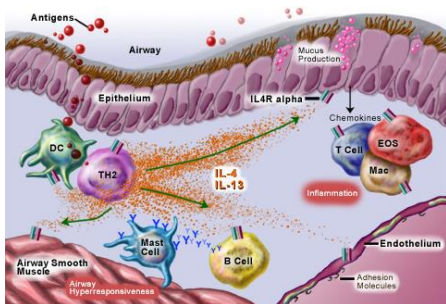




Практические аспекты лечения Омализумабом бронхиальной астмы и крапивницы

Зав. кафедрой детских болезней им. профессора
И.М. Воронцова СПбГПМУ,
д.м.н., профессор Новик Г.А.

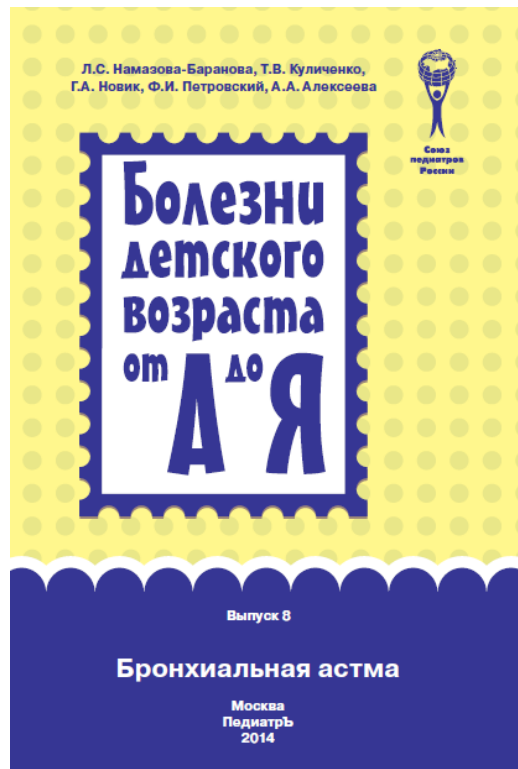


International consensus on (ICON) pediatric asthma

N. G. Papadopoulos¹, H. Arakawa², K.-H. Carlsen³, A. Custovic⁴, J. Gern⁵, R. Lemanske⁶, P. Le Souef⁷, M. Mäkelä⁸, G. Roberts⁹, G. Wong¹⁰, H. Zar¹¹, C. A. Akdis¹², L. B. Bacharier¹³, E. Baraldi¹⁴, H. P. van Bever¹⁵, J. de Blic¹⁶, A. Boner¹⁷, W. Burks¹⁸, T. B. Casale¹⁹, J. A. Castro-Rodriguez²⁰, Y. Z. Chen²¹, Y. M. El-Gamal²², M. L. Everard²³, T. Frischer²⁴, M. Geller²⁵, J. Gereda²⁶, D. Y. Goh²⁷, T. W. Guilbert²⁸, G. Hedlin²⁹, P. W. Heymann³⁰, S. J. Hong³¹, E. M. Hossny³², J. L. Huang³³, D. J. Jackson³⁴, J. C. de Jongste³⁵, O. Kalayci³⁶, N. Ait-Khaled³⁷, S. Kling³⁸, P. Kuna³⁹, S. Lau⁴⁰, D. K. Ledford⁴¹, S. I. Lee⁴², A. H. Liu⁴³, R. F. Lockey⁴⁴, K. Lødrup-Carlsen⁴⁵, J. Lötvall⁴⁶, A. Morikawa⁴⁷, A. Nieto⁴⁸, H. Paramesh⁴⁹, R. Pawankar⁵⁰, P. Pohunek⁵¹, J. Pongracic⁵², D. Price⁵³, C. Robertson⁵⁴, N. Rosario⁵⁵, L. J. Rossenwasser⁵⁶, P. D. Sly⁵⁷, R. Stein⁵⁸, S. Stick⁵⁹, S. Szefler⁶⁰, L. M. Taussig⁶¹, E. Valovirta⁶², P. Vichyanond⁶³, D. Wallace⁶⁴, E. Weinberg⁶⁵, G. Wennergren⁶⁶, J. Wildhaber⁶⁷ & R. S. Zeiger⁶⁸

К чему стремимся?

Достижение контроля над астмой



Ступенчатый подход для контроля симптомов и уменьшения риска обострений

Схема 3-5A

Взрослые и подростки в возрасте от 12 лет и старше

Персонализированное лечение бронхиальной астмы:

Обследование, коррекция, оценка ответа

Симптоматика
Обострения
Побочные эффекты
Функция лёгких
Удовлетворенность пациентом



Подтверждение диагноза, при необходимости
Контроль симптоматики и модифицируемые факторы риска (включая функцию лёгких)
Сопутствующие заболевания
Методика ингаляций и приверженности режиму лечения
Задачи пациента

Воздействие на модифицируемые факторы риска и лечение сопутствующих заболеваний
Нефармакологические методы
Образовательная работа и обучение навыкам
Лекарственная терапия астмы

Возможности лекарственной терапии бронхиальной астмы:

Коррекция лечения с повышением и снижением её интенсивности в зависимости от индивидуальных потребностей пациента

Предпочтительные препараты для контроля заболевания

С целью профилактики обострений и контроля симптоматики

Альтернативные варианты препаратов для контроля заболевания

Предпочтительные препараты для облегчения симптоматики

Альтернативные варианты препаратов для облегчения симптоматики

Ступень 1

Низкие дозы ИГКС – формотерола по потребности *

Низкие дозы ИГКС каждый раз при применении КДБА †

Ступень 2

Ежедневно низкие дозы ингаляционного кортикостероида (ИГКС) либо низкие дозы ИГКС – формотерола по потребности *

Антагонист лейкотриеновых рецепторов (aLTR) или низкие дозы ИГКС каждый раз при применении КДБА †

Низкие дозы ИГКС – формотерола по потребности *

Короткодействующий β_2 -агонист (КДБА) по потребности

Ступень 3

Низкие дозы ИГКС – ДДБА

Средние дозы ИГКС либо низкие дозы ИГКС + aLTR ‡

Низкие дозы ИГКС – формотерола по потребности ‡

Ступень 4

Средние дозы ИГКС – ДДБА

Высокие дозы ИГКС, добавить тиотропий или aLTR ‡

Ступень 5

Высокие дозы ИГКС – ДДБА
Направить на оценку фенотипа ± дополнительную терапию, например, триглицерин, анти-IgE, анти-IL5/5R, анти-IL4R

Добавить низкие дозы ИГКС, учитывая риск побочных эффектов

* Вне зарегистрированных показаний; данные только по бudesониду – формотеролу (bud-form)
† Вне зарегистрированных показаний; ИГКС и КДБА в ингаляторах, раздельно либо в комбинации

‡ Низкие дозы ИГКС для облегчения симптоматики у пациентов, которым назначен буд-форм или bdp-form в качестве базисной терапии и терапии для облегчения симптоматики
§ Решить вопрос о добавлении ИДМ SLIT у сенситизированных пациентов с альтернативным риском при ОДБ, >70% от дозы

Ступенчатый подход для контроля симптомов и уменьшения риска обострений

Схема 3-5A

Взрослые и подростки в возрасте от 12 лет и старше

Персонализированное лечение бронхиальной астмы:

Обследование, коррекция, оценка ответа
Симптоматика
Обострения
Побочные эффекты
Функция легких
Удобство использования



Подтверждение диагноза, при необходимости
Контроль симптоматики и модифицируемые факторы риска (включая функцию легких)
Сопутствующие заболевания
Методика ингаляций и приверженности режиму лечения
Задачи пациента

Анти-IgE лечение (omalizumab) предлагается для лечения больных с тяжелой аллергической астмой, не контролируемой на 4 ступени лечения (Уровень доказательности A) GINA, 2020

Предпочтительные препараты для контроля заболевания С целью профилактики обострений и контроля симптоматики	Ступень 1 Низкие дозы ИГКС – формотерола по потребности *	Ступень 2 Ежедневно низкие дозы ингаляционного кортикостероида (ИГКС) либо низкие дозы ИГКС – формотерола по потребности *	Низкие дозы ИГКС – ДДБА	Дозы ИГКС – ДДБА	например, титропием, анти-IgE, антиIL5/5R, антиIL4R
	Альтернативные варианты препаратов для контроля заболевания	Низкие дозы ИГКС каждый раз при применении КДБА †	Антагонист лейкотриеновых рецепторов (aLTR) или низкие дозы ИГКС каждый раз при применении КДБА †	Средние дозы ИГКС либо низкие дозы ИГКС + aLTR ‡	Высокие дозы ИГКС, добавить титропий или aLTR § Добавить низкие дозы ИГКС, учитывая риск побочных эффектов
Предпочтительные препараты для облегчения симптоматики Альтернативные варианты препаратов для облегчения симптоматики	Низкие дозы ИГКС – формотерола по потребности *		Низкие дозы ИГКС – формотерола по потребности ‡		
	Короткодействующий β ₂ -агонист (КДБА) по потребности				

* Вне зарегистрированных показаний; данные только по будесониду – формотеролу (bud-form)

† Вне зарегистрированных показаний; ИГКС и КДБА в ингаляторах, разделять либо в комбинации

‡ Низкие дозы ИГКС для облегчения симптоматики у пациентов, которым назначен bud-form или BDP-form в качестве базисной терапии и терапии для облегчения симптоматики

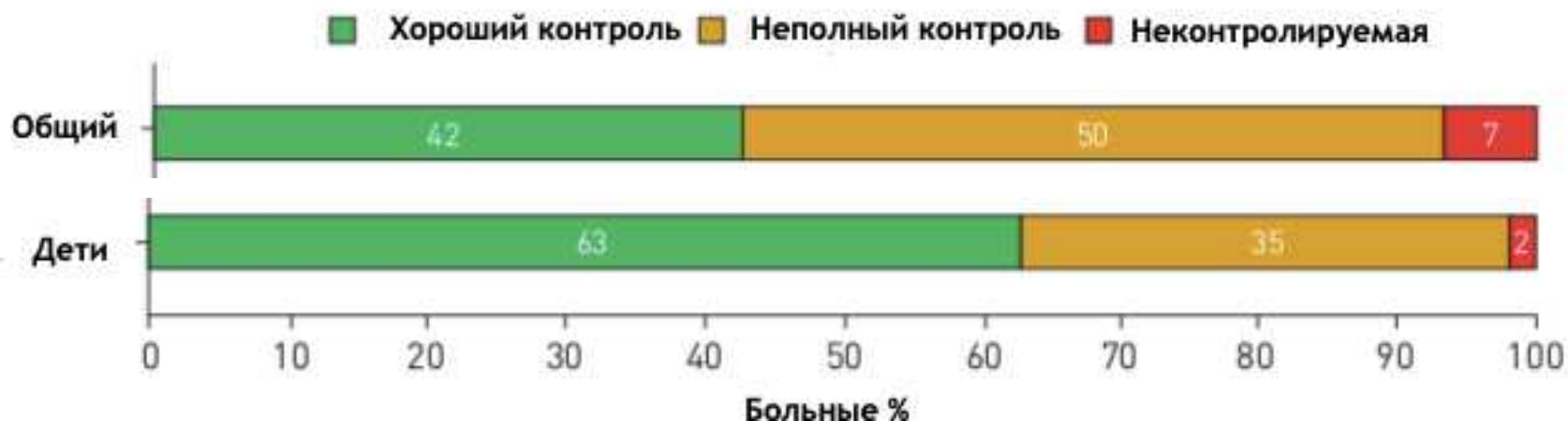
§ Решить вопрос о добавлении HDM SLIT у сенситизированных пациентов с аллергическим ринитом (AR), >70% от общего

* Вне зарегистрированных показаний; данные только по бudesониду – формотеролу (bud-form)
† Вне зарегистрированных показаний; ИГКС и КДБА в ингаляторах, раздельно либо в комбинации

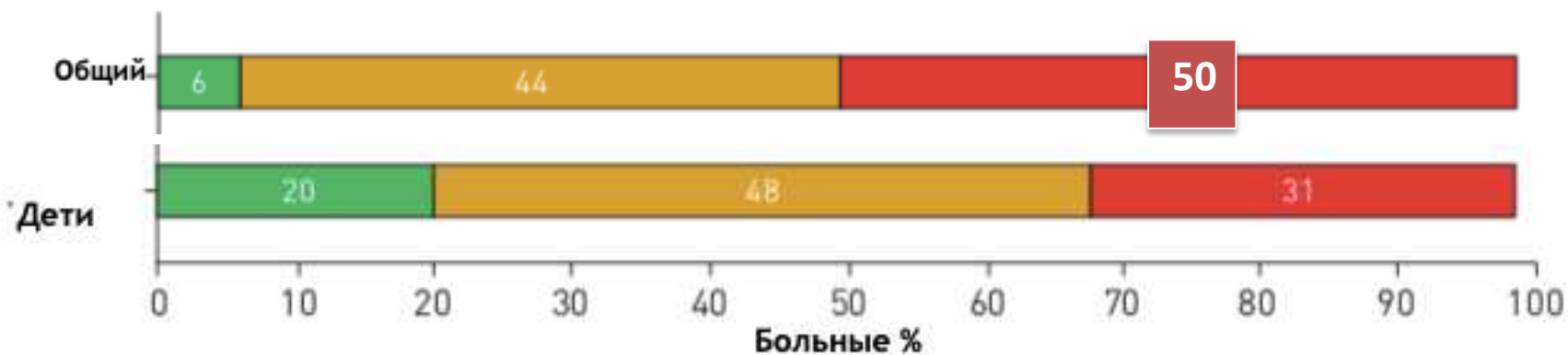
‡ Низкие дозы ИГКС для облегчения симптоматики у пациентов, которым назначен буд-форм или BDP-форм в качестве базисной терапии и терапии для облегчения симптоматики
§ Решить вопрос о добавлении ICDM SLIT у сенситизированных пациентов с альтернативным риском при ОРВИ, >70% отдаленного

Большинство больных астмой неадекватно оценивают свой уровень контроля

По мнению пациентов



По критериям GINA



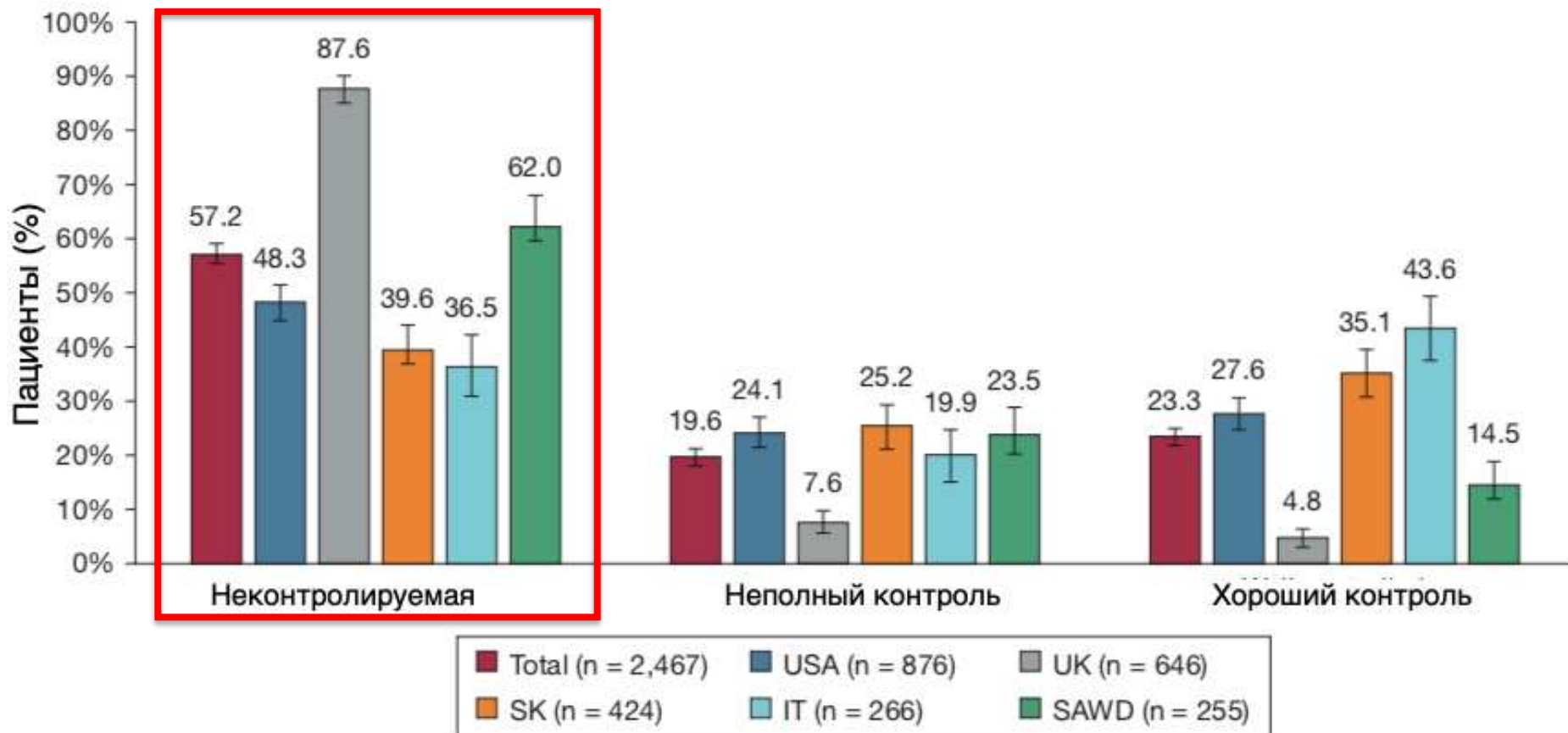
Salford Lung Study:профиль пациентов

ITT популяция

		Обычная практика (N = 2119)	ВИ/ФФ (N=2114)	Общее (N=4233)
Возраст (годы)	n	2119	2114	4233
	Среднее (CO)	49.7 (16.69)	49.9 (16.05)	49.8 (16.37)
	≥ 50	1039 (49%)	1043 (49%)	2082 (49%)
Пол	n	2119	2114	4233
	Мужчины	878 (41%)	857 (41%)	1735 (41%)
	Женщины	1241 (59%)	1257 (59%)	2498 (59%)
Статус курения	n	2105	2098	4203
	Курят сейчас	429 (20%)	420 (20%)	849 (20%)
	Курили ранее	708 (34%)	658 (31%)	1366 (33%)
	Не курили	968 (46%)	1020 (49%)	1988 (47%)
Индекс массы тела (кг/м ²)	n	2077	2075	4152
	≤ 30	1174 (57%)	1205 (58%)	2379 (57%)
	> 30	903 (43%)	870 (42%)	1773 (43%)
АСТ общий исходный балл	n	2119	2113	4232
	≥ 20	605 (29%)	601 (28%)	1206 (28%)
	с 16 до 19	653 (31%)	655 (31%)	1308 (31%)
	≤15	861 (41%)	857 (41%)	1718 (41%)

АСТ: Тест по контролю над астмой; CO: стандартное отклонение.

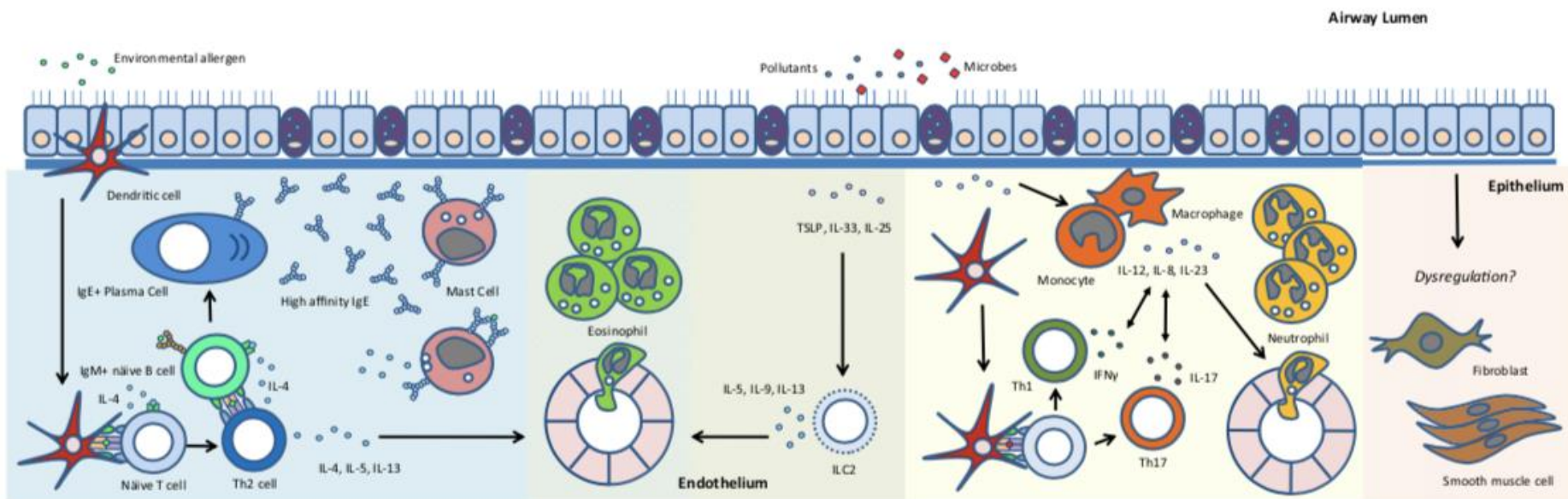
Контроль астмы по данным Международного регистра тяжелой астмы в разных странах



GINA- Глобальная инициатива по астме; IT-Италия; SAWD- База данных по тяжелой астме; SK- Южная Корея; UK- Великобритания; USA-США

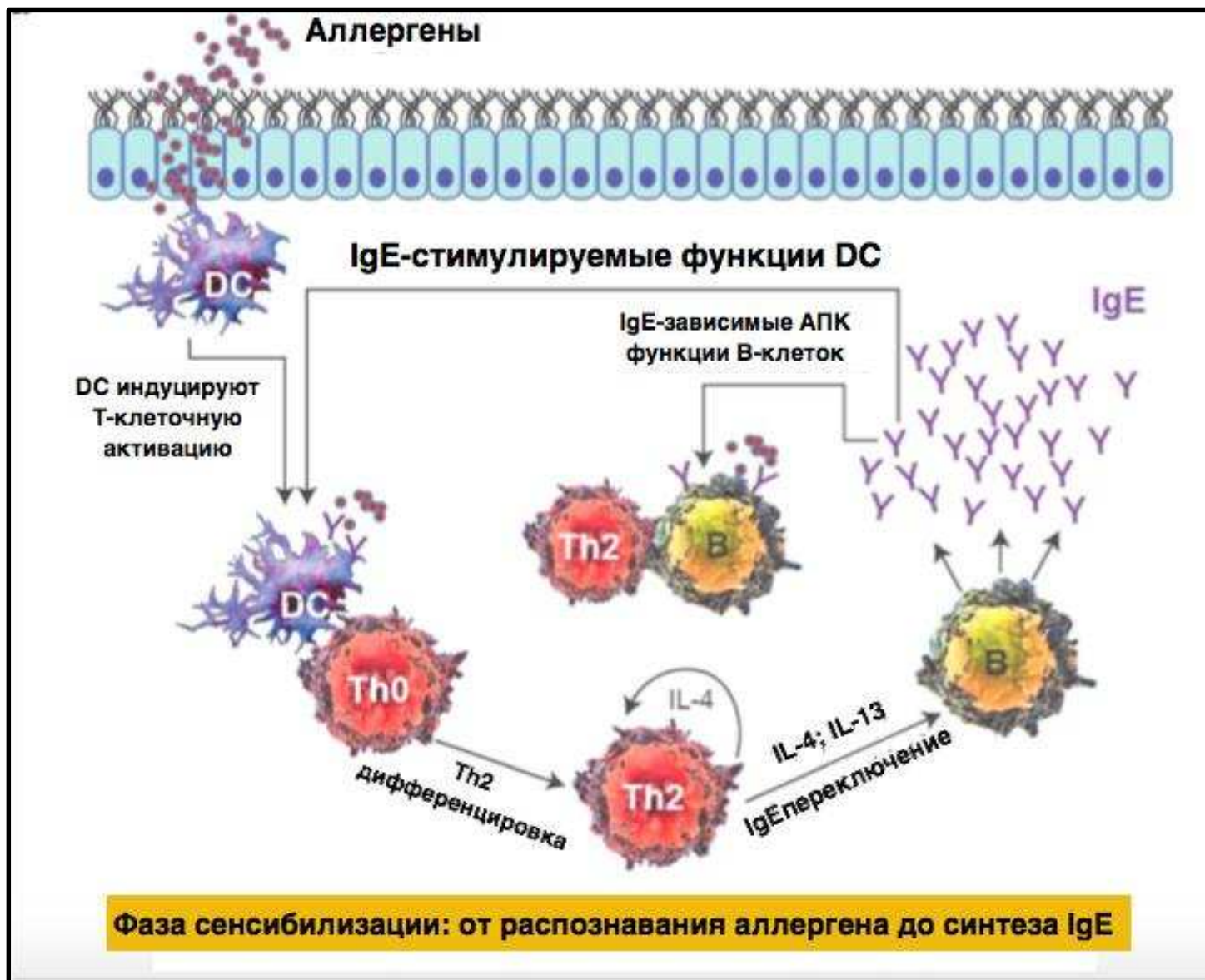
Wang E. et al. Characterization of Severe Asthma Worldwide Data From the International Severe Asthma Registry . CHEST, 2020; V.157, 4, 790–804

Тип 2 и не-Тип 2 астма

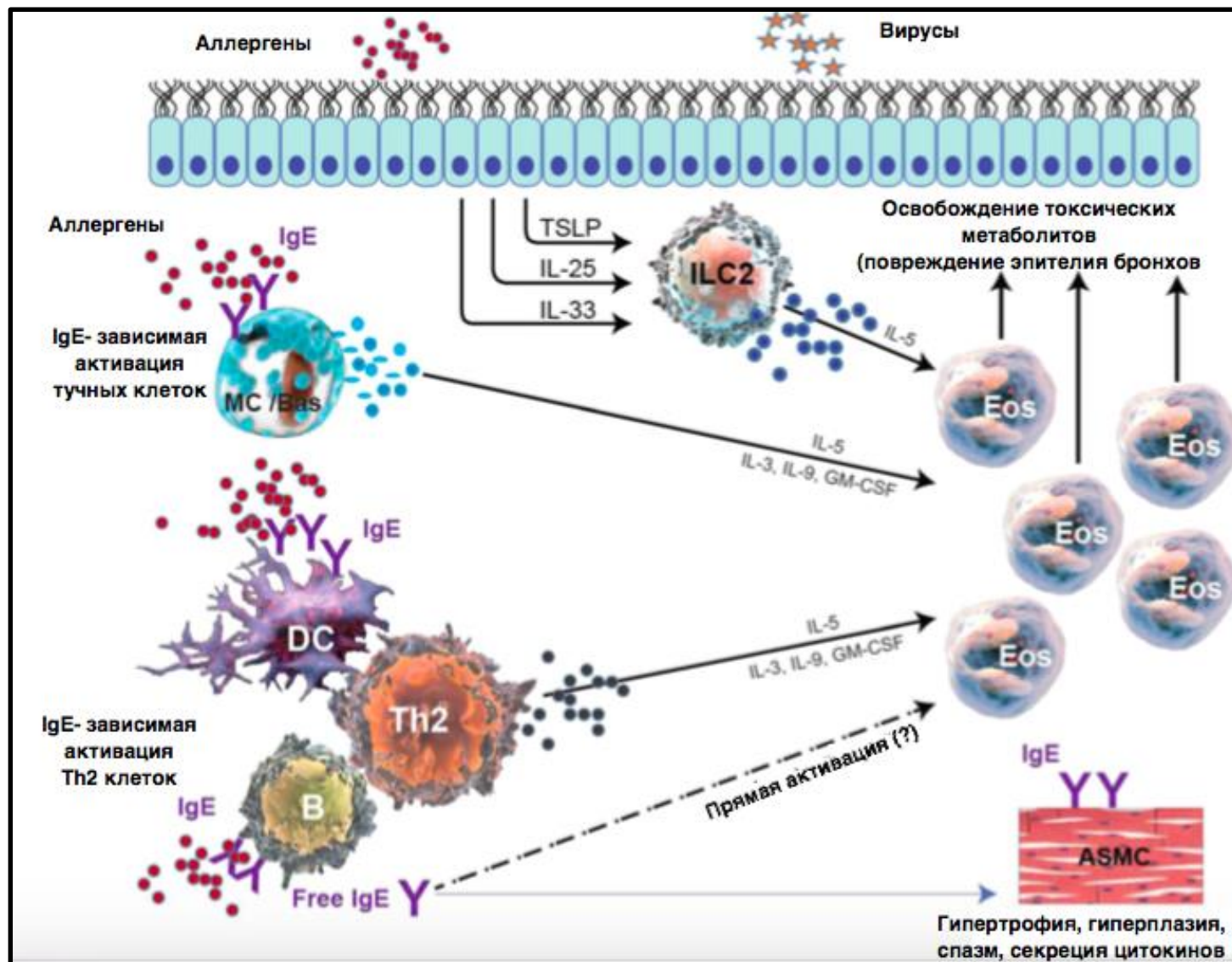


Allergic	Eosinophilic non-allergic	Neutrophilic	Paucigranulocytic
Type 2 asthma		Non-type 2 asthma	

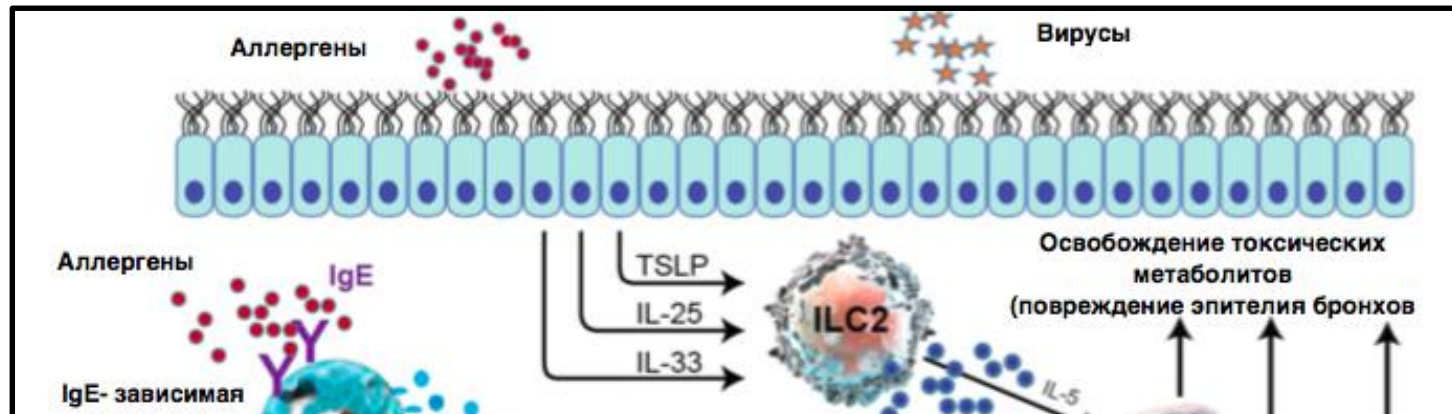
Острая фаза (сенсibilизация) патогенеза астмы



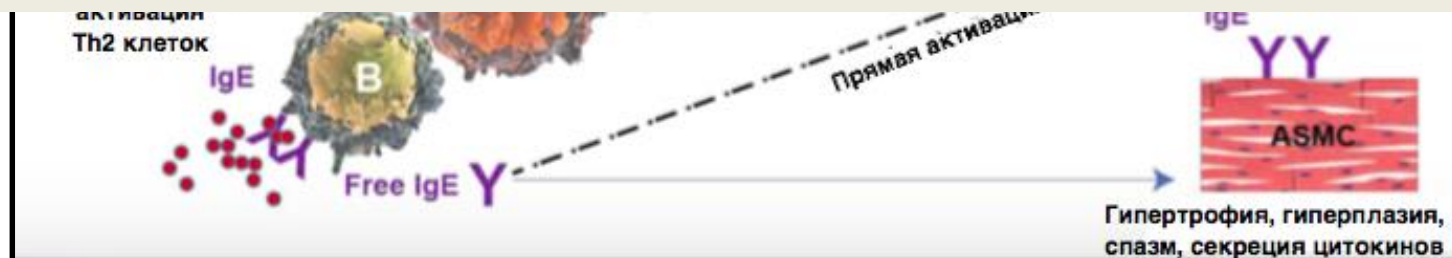
Хроническая фаза (клеточное повреждение) патогенеза астмы



Хроническая фаза (клеточное повреждение) патогенеза астмы



- IgE вовлекается в ранние этапы воспалительного каскада при *аллергической* бронхиальной астме, при этом эозинофилия является следствием процессов, опосредованных IgE
- При лечении Омализумабом происходит снижения уровня эозинофилов не только в крови и мокроте, но и в тканях



Что мы знаем!



Курицу спросил петух:
Выбери одно из двух,
Раньше кто успел родиться
На Земле, яйцо иль птица?
Сделав умное лицо,
Курица снесла яйцо.



IgE



Эозинофилия

Вне зависимости от фенотипа астмы атопия выявляется у более чем **80%** больных астмой

Table 2 Demographic characteristics according to inflammatory phenotypes as defined by sputum cytology

	Eosinophilic (>3% Eo)	Neutrophilic (>65% Ne)	Mixed (≥3% Eo and ≥65% Ne)	Paucicellular (<3% Eo and <65% Ne)	P
n (%)	31 (25.6)	52 (43.0)	19 (15.7)	19 (15.7)	
Age (years), mean (SD)	41.8 (12.5)	48.5 (12.4)	46.3 (14.6)	49.5 (11.5)	0.09 [†]
Gender (% female)	64.5	73.1	73.7	78.9	0.713 [‡]
BMI, mean (SD)	26.8 (5.1)	26.3 (4.0)	25.3 (3.2)	29.2 (6.4)	0.054 [†]
Rhinitis (%)	34.5	23.5	31.8	5.3	0.117 [‡]
Atopy (%)	80.6	92.3	88.9	78.9	0.326 [‡]
ACQ, mean (SD)	0.52 (0.31)	0.57 (0.27)	0.56 (0.28)	0.55 (0.30)	0.916 [†]
FEV ₁ (%), mean (SD)	75.7 (20.0)	71.6 (16.8)	69.2 (16.9)	75.8 (16.4)	0.402 [†]
FVC (%), mean (SD)	93.9 (16.5)	86.4 (15.6)	86.2 (15.3)	89.5 (12.3)	0.160 [†]
FEV ₁ /FVC, mean (SD)	0.68 (0.11)	0.68 (0.08)	0.66 (0.10)	0.69 (0.10)	0.827 [†]
BD response, mean (SD)	11.2 (9.8)	11.1 (10.4)	13.1 (11.1)	10.9 (12.0)	0.911 [†]
Nasal eosinophilia, n (%) [§]	27 (87.1)	2 (3.8)	9 (47.4)	1 (5.3)	<0.001 [†]
Nasal neutrophilia, n (%) [§]	8 (25.8)	30 (57.7)	8 (42.1)	8 (42.1)	0.043 [‡]
Blood eosinophilia, n (%) [§]	25 (80.6)	21 (40.4)	8 (42.1)	5 (26.3)	<0.001 [†]
Blood neutrophilia, n (%) [§]	7 (22.6)	29 (55.8)	8 (42.1)	8 (42.1)	0.033 [‡]
Sputum Eo count (%) [¶]	8.0 (4.0–24.0)	43.0 (27.3–53.0)	5.0 (4.0–7.0)	0.5 (0.0–1.5)	n.a.
Sputum Ne count (%) [¶]	43.0 (27.3–53.0)	83.0 (73.1–92.8)	75.0 (73.0–80.0)	48.5 (34.0–62.0)	n.a.
Nasal Eo count (%) [¶]	15.0 (7.0–27.0)	0.0 (0.0–1.0)	4.0 (0.5–6.5)	1.0 (0.0–2.0)	<0.001 [§]
Nasal Ne count (%) [¶]	28.0 (9.0–50.5)	63.5 (22.5–86.4)	36.0 (18.0–79.0)	41.0 (7.0–67.0)	0.004 [§]
Blood Eo count (/mm ³) [¶]	324.0 (244–537)	171.5 (115.3–315.5)	121.0 (16–313)	111 (15–240)	0.001 [§]
Blood Ne count (/mm ³) [¶]	4285 (3220–4895)	5282 (3584–8243)	4784 (3744–6691)	4452 (334–8293)	0.032 [§]

Бремя тяжелой астмы в детском и юношеском возрасте: результаты анализа детской когорты U-BIOPRED

TABLE 1 Baseline demographic characteristics and medical history

	School-aged			Preschool		
	Severe asthma cohort	Mild/moderate asthma cohort	p-value	Severe wheeze cohort	Mild/moderate wheeze cohort	p-value
Patients n	97	43		77	54	
Demographic details						
Female	46/97 (47.4%)	16/43 (37.2%)	0.263	27/77 (35.1%)	20/54 (37.0%)	0.817
Age years	12.21±0.31 [n=97]	11.26±0.48 [n=43]	0.583 ^f	3.56±0.14 [n=77]	3.46±0.16 [n=54]	0.410 ^f
White	74/97 (76.3%)	32/43 (74.4%)	0.812	62/77 (80.5%)	48/54 (88.9%)	0.204
Mother smoked during pregnancy	14/94 (14.9%)	6/43 (14.0%)	0.885	10/77 (13.0%)	1/54 (1.9%)	0.052
Smoker	0/97 (0.0%)	0/43 (0.0%)	NA	0/77 (0.0%)	0/54 (0.0%)	NA
Second-hand smoke exposure	21/92 (22.8%)	9/43 (20.9%)	0.805	12/76 (15.8%)	9/54 (16.7%)	0.893
Urinary cotinine present	8/93 (8.6%)	5/38 (13.2%)	0.432	12/62 (19.4%)	2/46 (4.3%)	0.035
Anthropometry^g						
Height cm	152.82±1.65 [n=97]	148.12±2.58 [n=43]	0.604 ^f	102.88±1.13 [n=76]	103.62±1.52 [n=53]	0.068 ^f
Height z-score	0.68±0.34 [n=97]	0.58±0.2 [n=43]	0.851	1.14±0.16 [n=76]	1.53±0.18 [n=53]	0.108
Weight kg	51.74±1.85 [n=97]	43.64±2.3 [n=43]	0.067 ^f	17.63±0.48 [n=77]	17.27±0.46 [n=53]	0.687 ^f
Weight z-score	1.14±0.21 [n=97]	0.66±0.19 [n=43]	0.167	0.94±0.14 [n=77]	0.92±0.13 [n=53]	0.930
BMI kg·m ⁻²	21.52±0.5 [n=97]	19.21±0.5 [n=43]	0.035 ^f	16.56±0.25 [n=76]	15.99±0.15 [n=53]	0.071 ^f
BMI z-score	0.99±0.13 [n=97]	0.56±0.17 [n=43]	0.058	0.26±0.15 [n=76]	-0.04±0.1 [n=53]	0.133
Past medical history						
Mode of delivery						
Normal vaginal	68/97 (70.1%)	28/43 (65.1%)	0.558	59/77 (76.6%)	38/54 (70.4%)	0.422
Instrumental	5/97 (5.2%)	3/43 (7.0%)	0.669	4/77 (5.2%)	3/54 (5.6%)	0.928
Caesarian	24/97 (24.7%)	12/43 (27.9%)	0.693	14/77 (18.2%)	13/54 (24.1%)	0.413
Breast feeding months	5.09±0.8 [n=97]	5.72±1.13 [n=43]	0.659	4.61±0.62 [n=77]	7.43±0.81 [n=54]	0.006
Admitted to neonatal unit	14/97 (14.4%)	3/43 (7.0%)	0.223	7/77 (9.1%)	3/54 (5.6%)	0.457
Other medical problems						
Diagnosed hay fever	75/91 (82.4%)	33/40 (82.5%)	0.991	30/51 (58.8%)	13/36 (36.1%)	0.039
Diagnosed eczema	77/95 (81.1%)	28/40 (70.0%)	0.162	42/57 (73.7%)	32/40 (80.0%)	0.473
Diagnosed allergic rhinitis	61/93 (65.6%)	29/38 (76.3%)	0.232	22/52 (42.3%)	11/36 (30.6%)	0.265
Diagnosed gastro-oesophageal reflux ^h	19/94 (20.2%)	3/40 (7.5%)	0.081	8/58 (13.8%)	11/40 (27.5%)	0.097
Diagnosed vocal cord dysfunction	2/94 (2.1%)	1/40 (2.5%)	0.894	0/59 (0.0%)	0/40 (0.0%)	NA
Reported food allergy ⁱ	39/97 (40.2%)	14/43 (32.6%)	0.390	16/76 (21.1%)	15/54 (27.8%)	0.376
Allergic sensitisation						
Positive skin prick test	69/83 (83.1%)	33/37 (89.2%)	0.395	22/65 (33.8%)	18/48 (37.5%)	0.688
Positive specific IgE	40/47 (85.1%)	21/24 (87.5%)	0.784	14/30 (46.7%)	13/26 (50.0%)	0.803
Atopy ^g	70/82 (85.4%)	34/38 (89.5%)	0.540	23/63 (36.5%)	18/48 (37.5%)	0.915

Бремя тяжелой астмы в детском и юношеском возрасте: результаты анализа детской когорты U-BIOPRED

TABLE 1 Baseline demographic characteristics and medical history

	School-aged			Preschool		
	Severe asthma cohort	Mild/moderate asthma cohort	p-value	Severe wheeze cohort	Mild/moderate wheeze cohort	p-value
Patients n	97	43		77	54	
Demographic details						
Female	46/97 (47.4%)	16/43 (37.2%)	0.263	27/77 (35.1%)	20/54 (37.0%)	0.817
Age years	12.21±0.31 (n=97)	11.26±0.48 (n=43)	0.583 ^f	3.56±0.14 (n=77)	3.46±0.16 (n=54)	0.410 ^f
White	74/97 (76.3%)	32/43 (74.4%)	0.812	62/77 (80.5%)	48/54 (88.9%)	0.204
Mother smoked during pregnancy	14/94 (14.9%)	6/43 (14.0%)	0.885	10/77 (13.0%)	1/54 (1.9%)	0.052
Allergic sensitisation						
Positive skin prick test					69/83 (83.1%)	
Positive specific IgE					40/47 (85.1%)	
Atopy [§]					70/82 (85.4%)	
Normal vaginal	68/97 (70.1%)	28/43 (65.1%)	0.558	59/77 (76.6%)	38/54 (70.4%)	0.422
Instrumental	5/97 (5.2%)	3/43 (7.0%)	0.669	4/77 (5.2%)	3/54 (5.6%)	0.928
Caesarian	24/97 (24.7%)	12/43 (27.9%)	0.693	14/77 (18.2%)	13/54 (24.1%)	0.413
Breast feeding months	5.09±0.8 (n=97)	5.72±1.13 (n=43)	0.659	4.61±0.62 (n=77)	7.43±0.81 (n=54)	0.006
Admitted to neonatal unit	14/97 (14.4%)	3/43 (7.0%)	0.223	7/77 (9.1%)	3/54 (5.6%)	0.457
Other medical problems						
Diagnosed hay fever	75/91 (82.4%)	33/40 (82.5%)	0.991	30/51 (58.8%)	13/36 (36.1%)	0.039
Diagnosed eczema	77/95 (81.1%)	28/40 (70.0%)	0.162	42/57 (73.7%)	32/40 (80.0%)	0.473

85% детей с тяжелой астмой имеют **аллергическую** форму

Positive skin prick test	67/83 (80.7%)	33/43 (76.7%)	0.373	22/63 (34.9%)	10/48 (20.8%)	0.008
Positive specific IgE	40/47 (85.1%)	21/24 (87.5%)	0.784	14/30 (46.7%)	13/26 (50.0%)	0.803
Atopy [§]	70/82 (85.4%)	34/38 (89.5%)	0.540	23/63 (36.5%)	18/48 (37.5%)	0.915

Ключевая роль IgE в патогенезе астмы у детей

ORIGINAL ARTICLE

Asthma severity and atopy: how clear is the relationship?

W D Carroll, W Lenney, F Child, R C Strange, P W Jones, M K Whyte, R A Primhak, A A Fryer



Arch Dis Child 2006;91:405-409. doi: 10.1136/adc.2005.088278

See end of article for authors' affiliations.

Correspondence to: Prof. W Lenney, Academic Department of Child Health, University Hospital of North Staffordshire, Newcastle Road, Stoke-on-Trent ST4 6QG, UK; wlenney@lycos.com

Accepted 18 January 2006
Published Online First
27 January 2006

Background: The relationship between asthma severity and atopy is complex. Many studies have failed to show significant relationships between clinical severity or lung function and markers of atopic sensitisation.

Aim: To determine whether increasing asthma severity is related to atopic sensitisation in a population of children with asthma.

Methods: A total of 400 children (7-18 years) with asthma were recruited as part of a multicentre study of the genetics of asthma. Detailed phenotypic data were collected on all participants. Associations between measures of asthma severity and atopic sensitisation were sought using multilevel models allowing variation at the individual and family level.

Results: Children recruited to the study had a range of asthma severities, with just over a third having mild persistent asthma. The logarithm of total serum IgE was associated with increased asthma severity score, decreased FEV₁, increased airways obstruction, risk of hospital admission, and inhaled steroid use. Increasing skin prick test reactivity to a panel of seven aeroallergens was associated with increased risk of hospital admission, use of an inhaled steroid, and airways obstruction. The results remained highly significant after corrections for age, gender, and birth order.

Conclusions: In children with asthma, increasing atopy is associated with increasing asthma severity. However, the relationships between asthma severity and skin prick tests, and asthma severity and total serum IgE values, appear subtly different.

The relationship between atopy and asthma is not straightforward. Historically "atopy" has been used as a poorly defined term to refer to allergic conditions such as hay fever, asthma, and eczema, which cluster in families. As knowledge about the immunological features of atopic diseases increased, a clearer definition evolved. Since the original description of IgE in 1966, knowledge about its role in the pathogenesis of allergic diseases has proliferated.¹ Atopy can be broadly defined as the tendency to generate an IgE response to specific allergens² or the tendency to generate a wheal of greater than 3 mm in response to skin prick testing.³

Evidence now implicates serum IgE in development and expression of the asthma phenotype. Observational and epidemiological studies⁴⁻⁷ prompted the development of specific monoclonal antibodies to IgE.⁸ The therapeutic success of anti-human IgE antibody in adults⁹⁻¹¹ and children¹² with asthma supports the importance of IgE in disease expression.

The degree of atopy can also be defined as the number and/or size of positive skin prick tests (SPTs) to a standard panel of allergens.¹³⁻¹⁵ In children, increasing wheal size to house dust mite *Der p 1* has been associated with increasing asthma symptoms and increased risk of hospital admission.¹⁴⁻¹⁶

larger number of children than had been available in previous studies.

METHODS

Study subjects

A total of 232 families with at least one asthmatic child (aged 7-18 years) were recruited via an asthmatic proband from the two centres (North Staffordshire and Sheffield) between January 1999 and December 2001. Inclusion criteria for probands included documented episodes of wheezing in the previous 12 calendar months, physician diagnosis of asthma, and agreement to participate by the natural mother and father. All first-degree relatives of probands were invited to participate in this study, but only those with a previous physician diagnosis of asthma and who were less than 19 years of age were included in the present analysis. Identical twins were not eligible to participate, siblings without a physician diagnosis of asthma were not eligible, and subjects with cardiac, other respiratory, or inflammatory diseases were excluded. The study was approved by the local research ethics committee at each centre and written informed consent was obtained from all participants.

Participants completed a standardised observer administered ISAAC questionnaire¹⁷ and underwent baseline spirometry.

Ключевая роль IgE в патогенезе астмы у детей

ORIGINAL ARTICLE

Asthma severity and atopy: how clear is the relationship?

W D Carroll, W Lenney, F Child, R C Strange, P W Jones, M K Whyte, R A Primhak, A A Fryer



Arch Dis Child

See end of article for authors' affiliations

Correspondence to: Prof. W Lenney, Academic Department of Child Health, University Hospital of North Staffordshire, Newcastle Road, Stoke-on-Trent ST4 6QG, UK; wlenney@lycos.com

Accepted 18 January 2006
Published Online First 27 January 2006

Background: The relationship between asthma severity and atopy is not clear. **Aim:** To determine whether increasing asthma severity is associated with increasing atopy in children with asthma.

Methods: A total of 400 children (7–18 years) with asthma were recruited to the study. Detailed phenotypic data were collected on asthma severity and atopic sensitisation at the individual and family level.

Results: The relationship between asthma severity and atopy was not clear.

The relationship between asthma severity and atopy is not clear. Historically, the term 'asthma' has been poorly defined, and the relationship between asthma and atopy is not clear.

The relationship between asthma severity and atopy is not clear. Historically, the term 'asthma' has been poorly defined, and the relationship between asthma and atopy is not clear. Since the original description of IgE in 1966, knowledge about its role in the pathogenesis of allergic diseases has proliferated. Atopy can be broadly defined as the tendency to generate an IgE response to specific allergens¹ or the tendency to generate a wheal of greater than 3 mm in response to skin prick testing.²

Evidence now implicates serum IgE in development and expression of the asthma phenotype. Observational and epidemiological studies^{3–5} prompted the development of specific monoclonal antibodies to IgE.⁶ The therapeutic success of anti-human IgE antibody in adults^{7–9} and children¹⁰ with asthma supports the importance of IgE in disease expression.

The degree of atopy can also be defined as the number and/or size of positive skin prick tests (SPTs) to a standard panel of allergens.^{11–13} In children, increasing wheal size to house dust mite *Der p 1* has been associated with increasing asthma symptoms and increased risk of hospital admission.^{14–16}

What this study adds

У детей с астмой:

Увеличение общего уровня сывороточного IgE связано со значительным увеличением показателя тяжести астмы, риска госпитализации и снижения функции легких

Study subject

A total of 232 (7–18 years) were recruited from two centres.

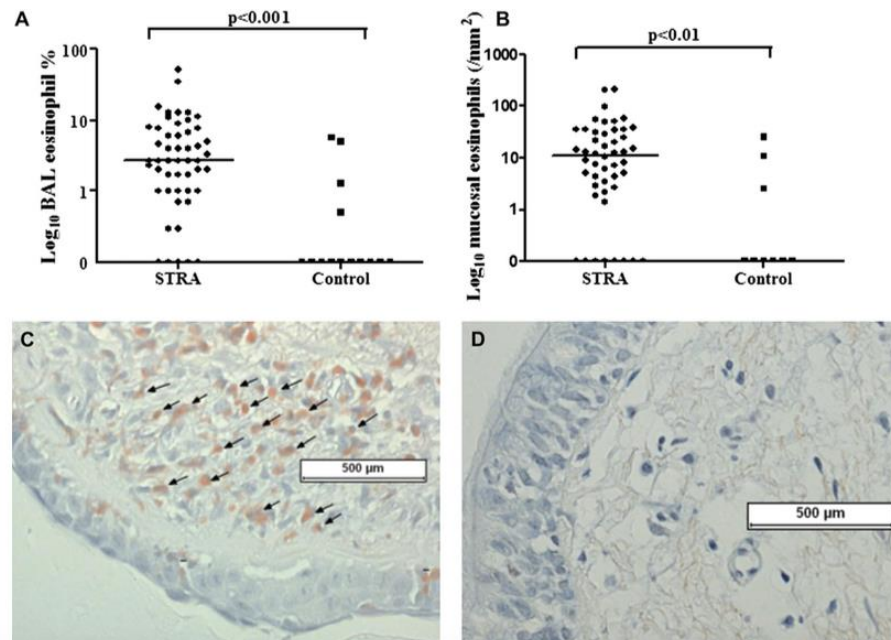
January 1999 and December 2001. Inclusion criteria for probands included documented episodes of wheezing in the previous 12 calendar months, physician diagnosis of asthma, and agreement to participate by the natural mother and father. All first-degree relatives of probands were invited to participate in this study, but only those with a previous physician diagnosis of asthma and who were less than 19 years of age were included in the present analysis. Identical twins were not eligible to participate, siblings without a physician diagnosis of asthma were not eligible, and subjects with cardiac, other respiratory, or inflammatory diseases were excluded. The study was approved by the local research ethics committee at each centre and written informed consent was obtained from all participants.

Participants completed a standardised observer administered ISAAC questionnaire¹⁷ and underwent baseline spirometry.

Дети с тяжелой трудно контролируемой астмой имеют высокий уровень IgE в сыворотке крови и эозинофильное воспаление дыхательных путей

TABLE I. Clinical characteristics of children with STRA and nonasthmatic control subjects

	Children with STRA (n = 53)	Control subjects (n = 16)
Age (y)	11.97 (9.97-14.4)	10.65 (7.54-12.96)
Male sex	33/53 (62%)	8/16 (50%)
Atopy	45/53 (85%)	7/15 (47%)*
Age at first symptoms (y)	1 (0.25-2.25)	—
Duration of symptoms (y)	10.1 (8.3-12.7)	—
Previous intubation for asthma	11/53 (21%)	—
Parental smoking	13/53 (25%)	2/9 (22%)
Percent predicted FEV ₁	68.5 (54.8-86.5)	94 (85-106)†
BDR (%)	15.6 (5.5-23.4)	2.5 (0-8.5)
Persistent airflow limitation	13/53 (25%)	—
Total IgE (IU/mL)	386 (115-1286)	40 (14-130)
Medications		
ICS (mg/d)‡	1.6 (0.8-1.6)	—
Maintenance oral prednisolone	24/53 (45%)	—
Long-acting β-agonist	53/53 (100%)	—
Leukotriene receptor antagonist	31/53 (58%)	—
Theophylline	12/53 (23%)	—
ACT score (/25)	13 (9-17)	—
FENO ₅₀ (ppb; normal, <24 ppb)	50.3 (29.3-69.7)	—
Sputum eosinophils (%; normal, <2.5%)	7.5 (3.2-30.4)	—

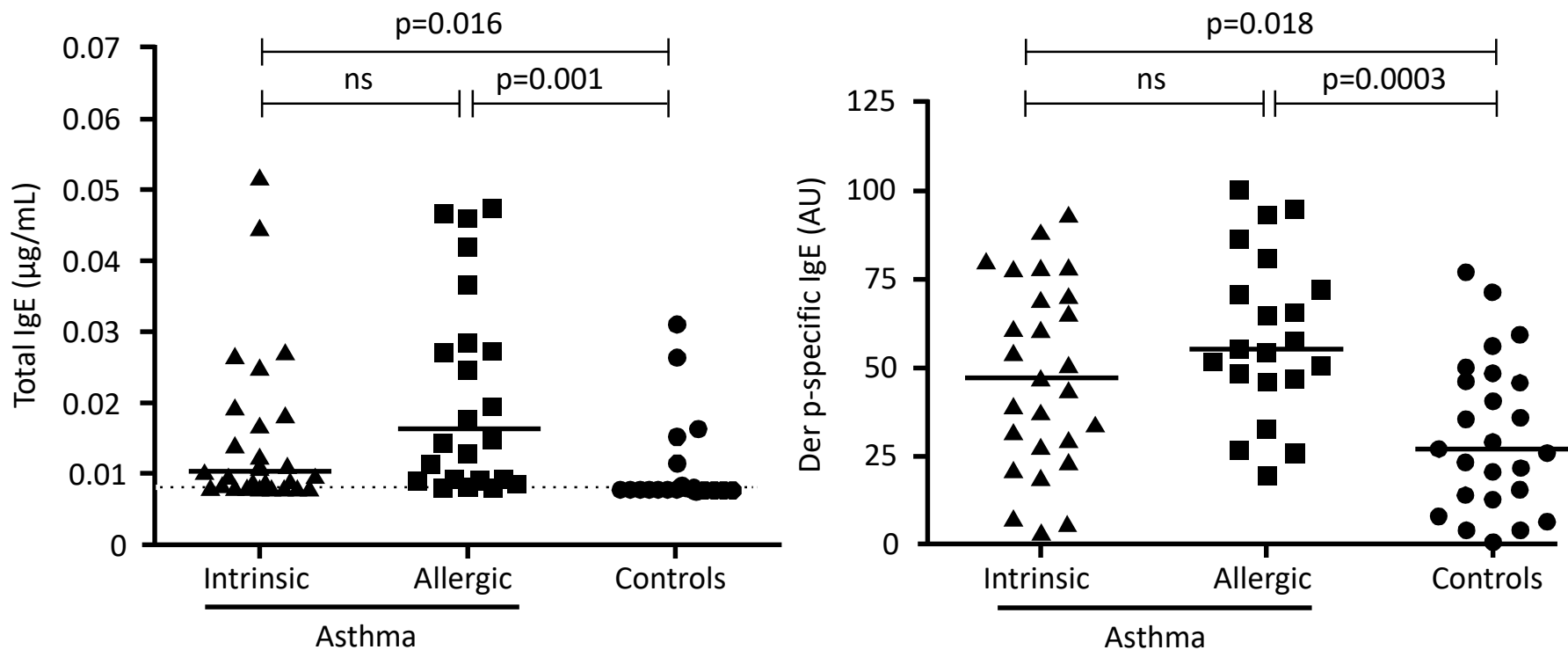


A. BAL- бронхоальвеолярный лаваж
B. Биопсия слизистой бронхов
C. И D- биопсия подслизистой бронхов у больных тяжелой астмой и здоровых контрольной группы

STRA-тяжелая трудно контролируемая астма

Локальный синтез IgE у больных с неатопической астмой

Увеличение общего и специфических IgE в мокроте пациентов с неатопической астмой



IgE = immunoglobulin E.

ns = not significant; Der p-specific IgE = *Dermatophagoides pteronyssinus* group allergen-specific IgE.

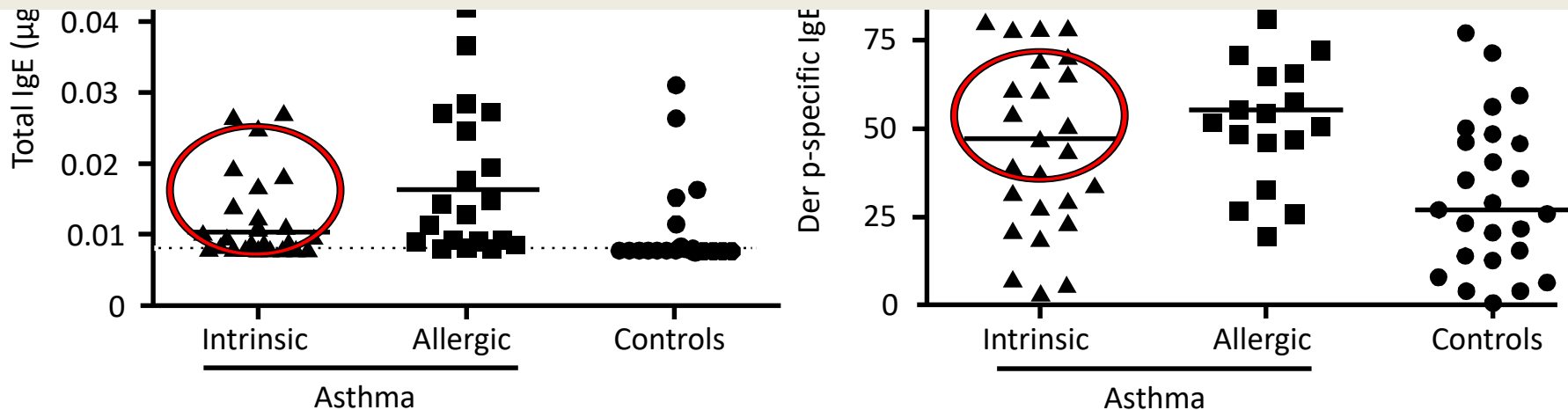
Mouthuy J, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:206–14.

Локальный синтез IgE у больных с неатопической астмой

Увеличение общего и специфических IgE в мокроте пациентов с неатопической астмой

Энтопия (*en topos* – греч. «в пределах места»): предрасположенность к развитию местного аллергического воспаления, ограниченного слизистой оболочкой

Атопия (*a topos* – «без места»): склонность к системной продукции IgE-антител с клиническими проявлениями со стороны разных органов

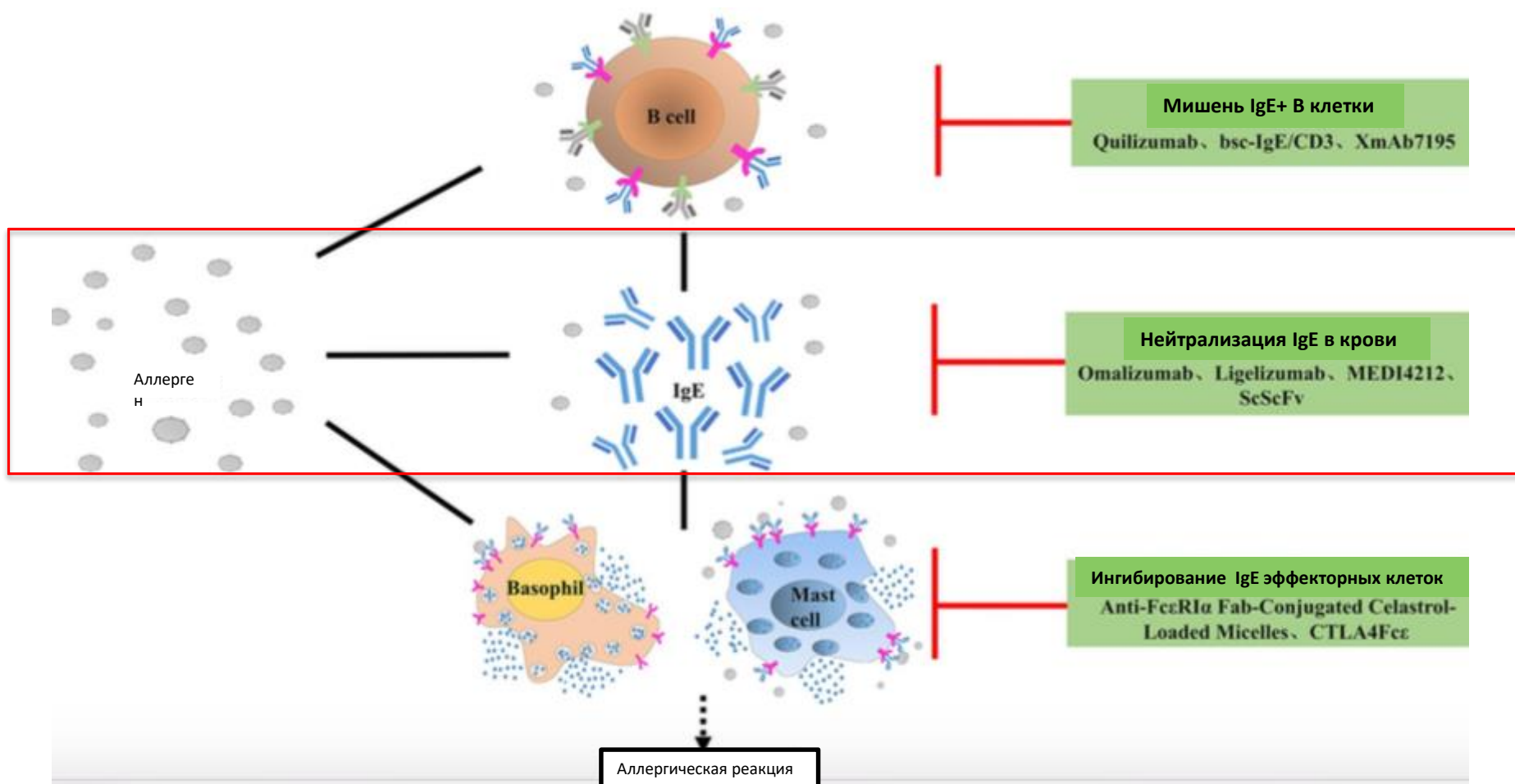


IgE = immunoglobulin E.

ns = not significant; Der p-specific IgE = *Dermatophagoides pteronyssinus* group allergen-specific IgE.

Mouthuy J, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:206–14.

Схема вариантов анти-IgE терапии



Нейтрализация сывороточного IgE

Терапия	Тип	Механизм	Фаза
Иммунная адсорбция	Плазмаферез	Удаление IgE и иммунных комплексов из крови	Разрешен
Омализумаб	Моноклональное антитело	Связывание Cε3 домена в тяжелой цепи Fc свободного IgE	Разрешен
CMAB007	Биосимилар Омализумаба	Связывание Cε3 домена в тяжелой цепи Fc свободного IgE	Фаза III Локальная лицензия
Ligelizumab	Моноклональное антитело	Cε3 домен IgE	Фаза II NCT01703312
MEDI4212	Моноклональное антитело	Связывание Cε3/Cε4 домен IgE	Фаза I NCT01544348
Рекомбинантное ScFv	Одноцепочечное антитело	Определяет IgE, IgE-связанные клетки и клетки, секретирующие IgE	Доклиническое использование

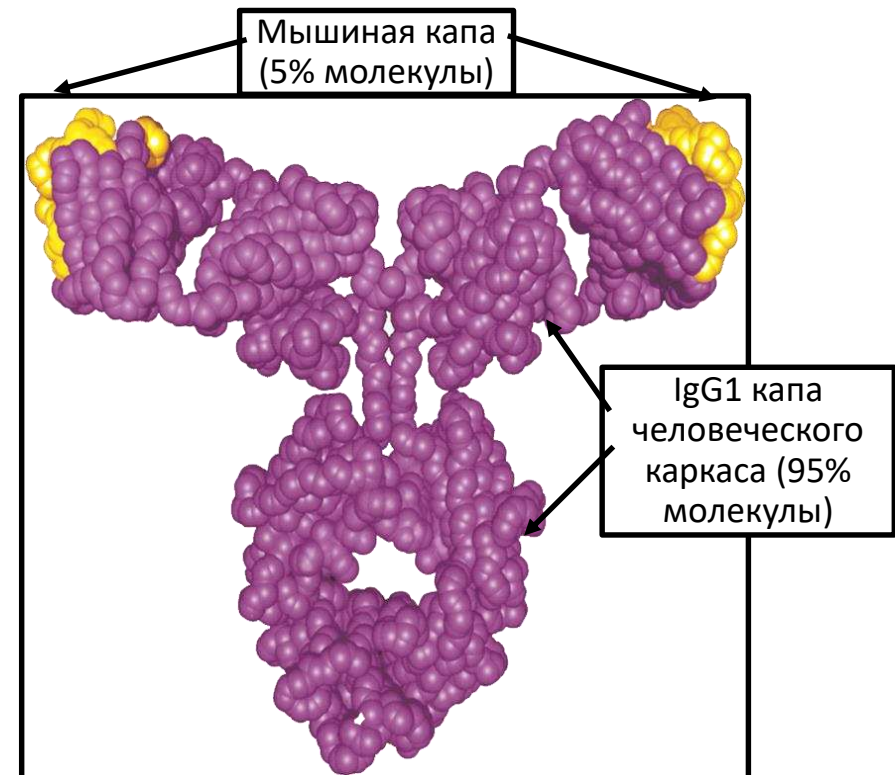
IgE-эффекторные клетки/IgE + B cells

Терапия	Тип	Механизм	Фаза
Целастрол- Анти-FcεRI Fab-конъюгат	Полимер	Предотвращают взаимодействие IgE с тучными клетками и уничтожает тучные клетки	Доклинические исследования
CTLA4Fcε	Белок	Связывает IgE-рецепторы, FcRI и FcRRII / CD23	Доклиническое исследование
Quilizumab	Моноклональное АТ	Связывание CεmX of IgE+ B cells	Фаза II NCT01582503
Bsc-IgE/CD3	Моноклональное АТ	Устраняет IgE + клетки-мишени перенаправленные Т-клетки	Доклиническое исследование
XmAb7195	Моноклональное АТ	Формирование комплекса с В-клеточными IgE-рецепторами В-клеток и FcγRII β	Фаза I NCT02148744

Омализумаб – гуманизированное моноклональное IgG-антитело против IgE, с низкой иммуногенностью¹

Строение омализумаба²

- Был снижен ответ к мышинному антителу путем гуманизации этого фрагмента анти-IgE
- Мышиная часть была трансплантирована на человеческий IgG1 капа каркас
- Омализумаб состоит из 95% IgG1 человеческого капа каркаса и 5% мышинной цепи, которая скрыта от иммунной системы когда омализумаб связывает IgE



Капа - комплементарно-детерминированная часть

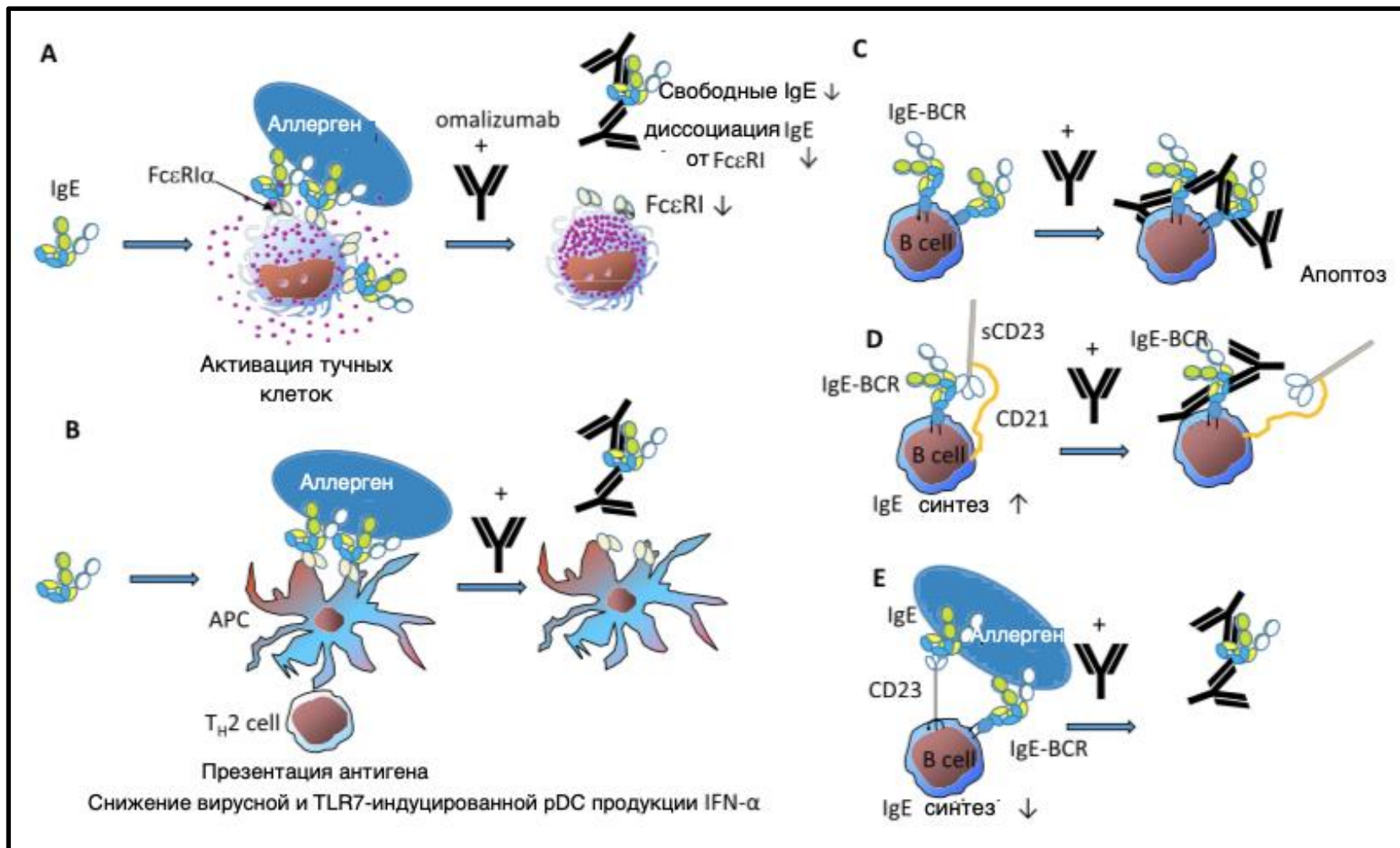
Анти-IgE терапия бронхиальной астмы: Ксолар® (омализумаб)

- **Показание:**

Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов

- Пациентам 6 лет и старше
- Исходные значения IgE 30 – 1500 МЕ/мл
- Масса тела пациента от 20 до 200 кг.
- Подкожная инъекция 1 раз в 2 или 4 недели

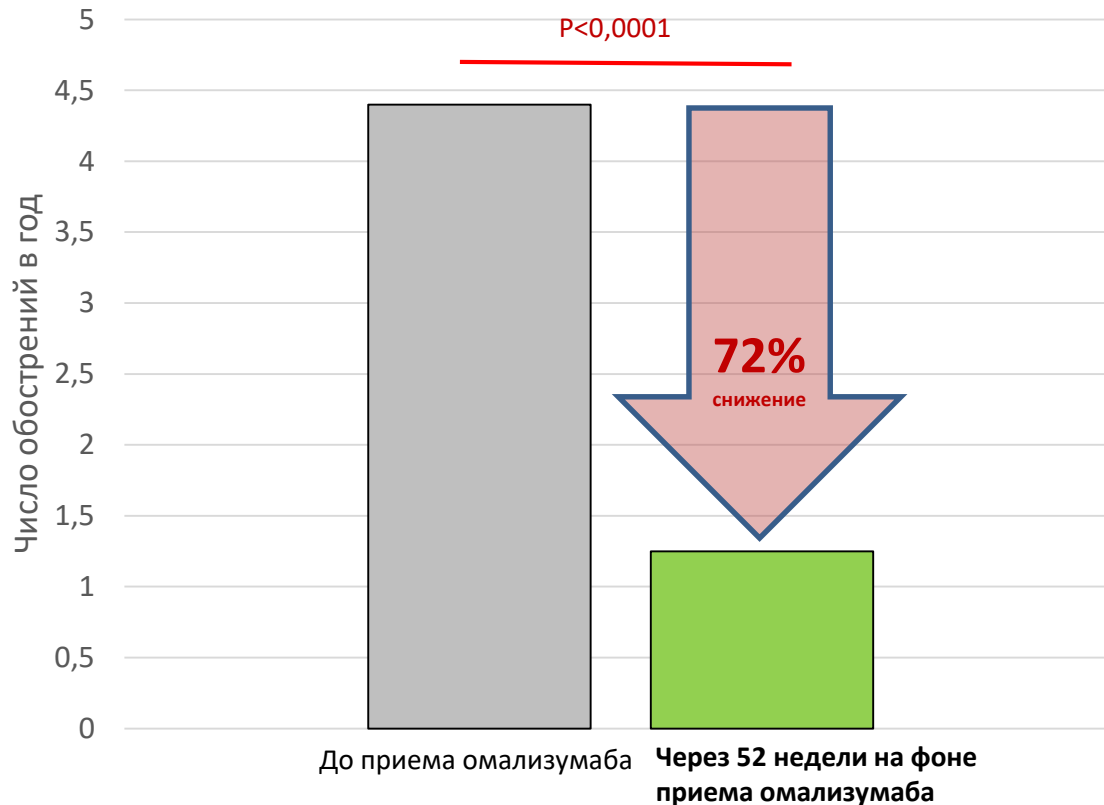
Механизмы ингибирующего действия Омализумаба на аллергическое воспаление



pDCs, плазмацитоидные дендритные клетки; TLR, toll-подобный рецептор.

Анти-IgE терапия у детей с БА в реальной клинической практике

Снижение числа обострений в год при добавлении омализумаба
к базисной терапии через 52 нед у детей с тяжелой БА



Исследование реальной клинической практики, 104 ребенка (возраст 6-18 лет) с тяжелой бронхиальной астмой.

Результаты:

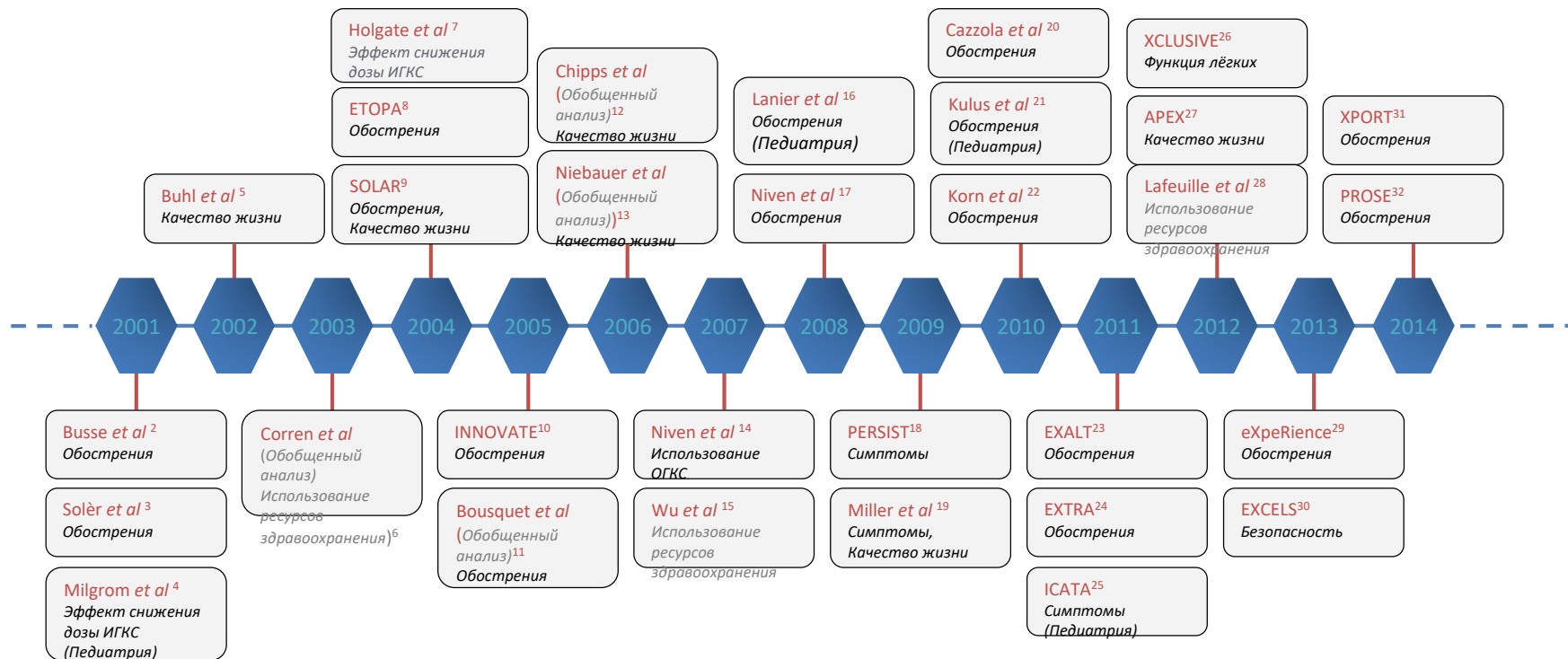
На фоне терапии омализумабом отмечено:

- ↓число обострений на 72%,
- ↓число госпитализаций на 88,5%
- ↓дозы ИГКС на 30%
- Улучшение контроля симптомов астмы
- Улучшение показателей ФВД

Омализумаб значительно снижает частоту обострений астмы у детей (6 лет и старше)

Омализумаб – доказанная эффективность!

Преимущества использования препарата омализумаба в терапии среднетяжелой и тяжелой астмы подтверждены широкой доказательной базой клинических исследований¹



ИГКС: ингаляционные глюкокортикостероиды; ОГКС: оральные глюкокортикостероиды; Педиатрия: исследование в педиатрической практике;

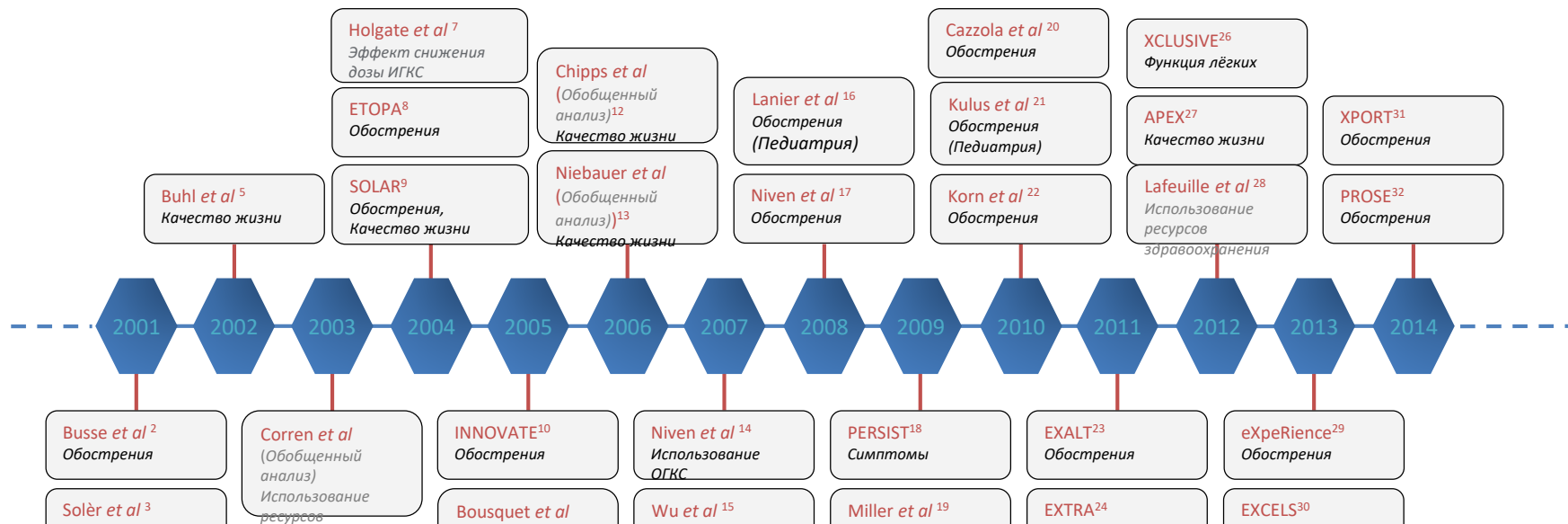
References

1. Omalizumab EU SmPC 2014./Omalizumab for asthma in adults and children (Review) Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2014, Issue 1 <http://www.thecochranelibrary.com/Omalizumab> for 2. Busse et al. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(2):184–190.
3. Soler et al. *Eur Respir J* 2001;18:254–261.
4. Milgrom et al. *Pediatrics* 2001;108(2):e36–48.
5. Buhl et al. *Eur Respir J* 2002;20:1088–1094.
6. Corren et al. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:87–90.
7. Holgate et al. *Clin Exp Allergy* 2004;34:632–638.
8. Ayres et al (ETOPA). *Allergy* 2004;59:701–708.
9. Vignola et al (SOLAR). *Allergy* 2004;59:709–717.
10. Humbert et al (INNOVATE). *Allergy* 2005;60:309–316.
11. Bousquet et al. *Allergy* 2005;60:302–308.
12. Chipps et al. *Curr Med Res Opin* 2006;22(11):2201–2208.
13. Niebauer et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:316–326.
14. Niven, Mcbryan. *Thorax* 2007;62(Suppl.3):A98. Abstract
91. 15. Wu et al. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1146–1152.
16. Lanier et al. *J Allergy Clin Immunol* 2008;124(6):1210–1216.

17. Niven et al. *Res Med* 2008;102:1371–1378.
18. Bruselle et al (PERSIST). *Respir Med* 2009;103:1633–1642.
19. Miller et al. *J Asthma* 2009;46:179–185.
20. Cazzola et al. *Res Med* 2010;104:1410–1416.
21. Kulus et al. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1285–1293.
22. Korn et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:313–319.
23. Bousquet et al (EXALT). *Allergy* 2011;66:671–678.
24. Hanania et al (EXTRA). *Ann Intern Med* 2011;154:573–582.
25. Busse et al (ICATA). *N Engl J Med* 2011;364:11.
26. Schumann et al (XCLUSIVE). *Clin Respir J* 2012;6(4):215–227.
27. Barnes et al (APEX). *ATS* 2012 (abstract A4211).
28. Lafeuille et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:59–64.
29. Braunstahl et al (eXpeRience). *Respir Med* 2013;107:1141–1151.
30. Chen et al (EXCELS). *Res Med* 2013;107:60–67.
31. Busse et al. Evaluating Xolair persistency of response after long-term therapy (XPORT). Poster presented at the American Thoracic Society 2014 International Conference, San Diego, CA, May 16–21 2014.
32. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01430403?term=PROSE&rank=6>, PROSE: Omalizumab or Step-up Therapy for Severe Fall Exacerbations.
33. Пресс-релиз <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2014/1770973.shtml>

Омализумаб – доказанная эффективность!

Преимущества использования препарата омализумаба в терапии среднетяжелой и тяжелой астмы подтверждены широкой доказательной базой клинических исследований¹



Более 16 лет клинического применения для лечения персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, более чем в 90 странах мира, более 100000 пациентов, более 10000 детей³³

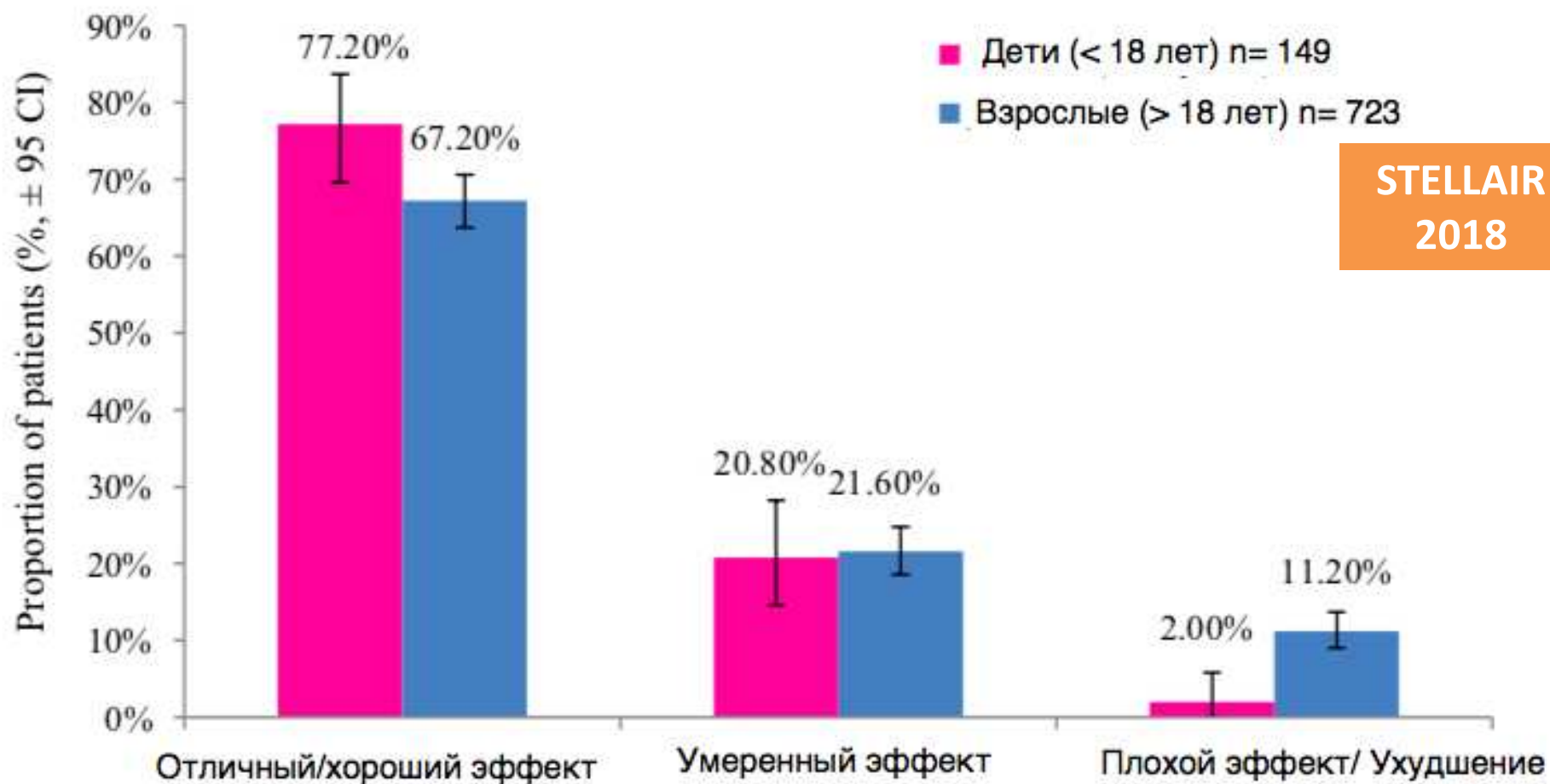
ИГКС: ингаляционные глюкокортикостероиды; ОГКС: оральные глюкокортикостероиды; Педиатрия: исследование в педиатрической практике;

References

1. Omalizumab EU SmPC 2014./Omalizumab for asthma in adults and children (Review) Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2014, Issue 1 <http://www.thecochranelibrary.com/Omalizumab> for 2. Busse et al. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(2):184–190.
3. Soler et al. *Eur Respir J* 2001;18:254–261.
4. Milgrom et al. *Pediatrics* 2001;108(2):e36–48.
5. Buhl et al. *Eur Respir J* 2002;20:1088–1094.
6. Corren et al. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:87–90.
7. Holgate et al. *Clin Exp Allergy* 2004;34:632–638.
8. Ayres et al (ETOPA). *Allergy* 2004;59:701–708.
9. Vignola et al (SOLAR). *Allergy* 2004;59:709–717.
10. Humbert et al (INNOVATE). *Allergy* 2005;60:309–316.
11. Bousquet et al. *Allergy* 2005;60:302–308.
12. Chipps et al. *Curr Med Res Opin* 2006;22(11):2201–2208.
13. Niebauer et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:316–326.
14. Niven, Mcbryan. *Thorax* 2007;62(Suppl.3):A98. Abstract
91. 15. Wu et al. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1146–1152.
16. Lanier et al. *J Allergy Clin Immunol* 2008;124(6):1210–1216.

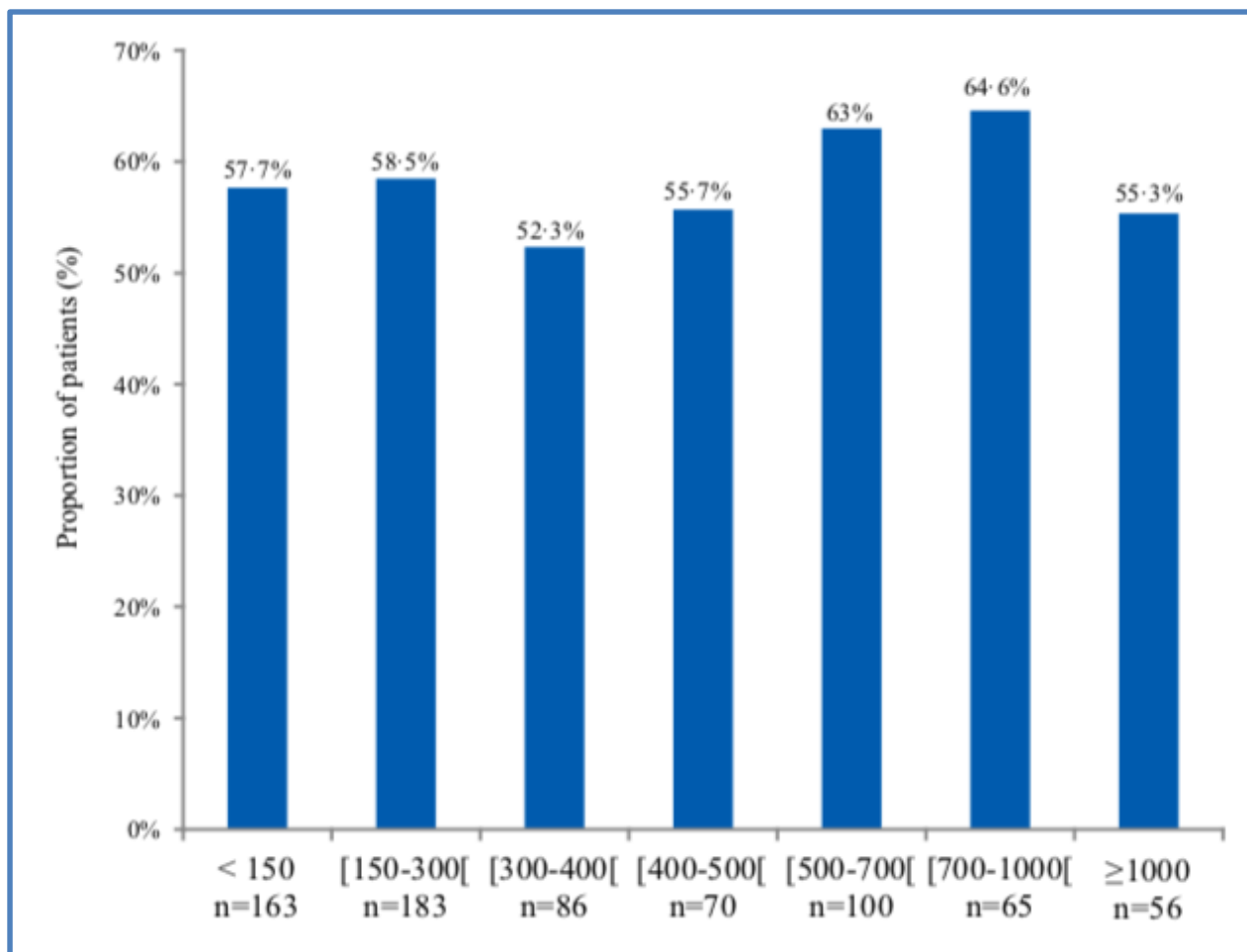
17. Niven et al. *Res Med* 2008;102:1371–1378.
18. Bruselle et al (PERSIST). *Respir Med* 2009;103:1633–1642.
19. Miller et al. *J Asthma* 2009;46:179–185.
20. Cazzola et al. *Res Med* 2010;104:1410–1416.
21. Kulus et al. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1285–1293.
22. Korn et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:313–319.
23. Bousquet et al (EXALT). *Allergy* 2011;66:671–678.
24. Hanania et al (EXTRA). *Ann Intern Med* 2011;154:573–582.
25. Busse et al (ICATA). *N Engl J Med* 2011;364:11.
26. Schumann et al (XCLUSIVE). *Clin Respir J* 2012;6(4):215–227.
27. Barnes et al (APEX). *ATS* 2012 (abstract A4211).
28. Lafeuille et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:59–64.
29. Braunstahl et al (eXpeRience). *Respir Med* 2013;107:1141–1151.
30. Chen et al (EXCELS). *Res Med* 2013;107:60–67.
31. Busse et al. Evaluating Xolair persistency of response after long-term therapy (XPORT). Poster presented at the American Thoracic Society 2014 International Conference, San Diego, CA, May 16–21 2014.
32. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01430403?term=PROSE&rank=6>, PROSE: Omalizumab or Step-up Therapy for Severe Fall Exacerbations.
33. Пресс-релиз <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2014/1770973.shtml>

Эффективность Омализумаба у больных детей и взрослых с астмой



Humbert M, Taillé C, Mala L, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. Eur Respir J 2018

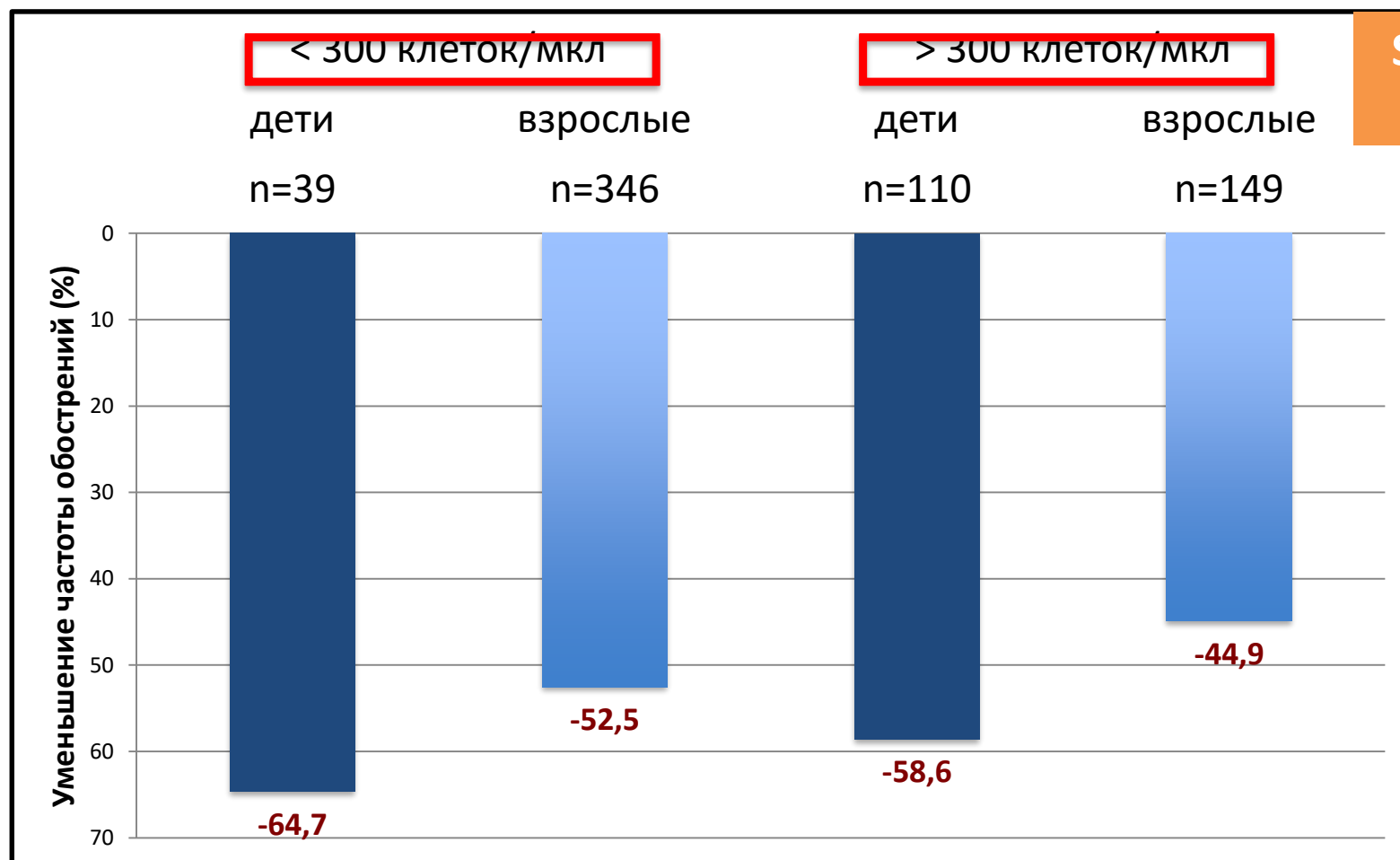
Эффективность Омализумаба не зависит от уровня эозинофилии периферической крови



STELLAIR
2018

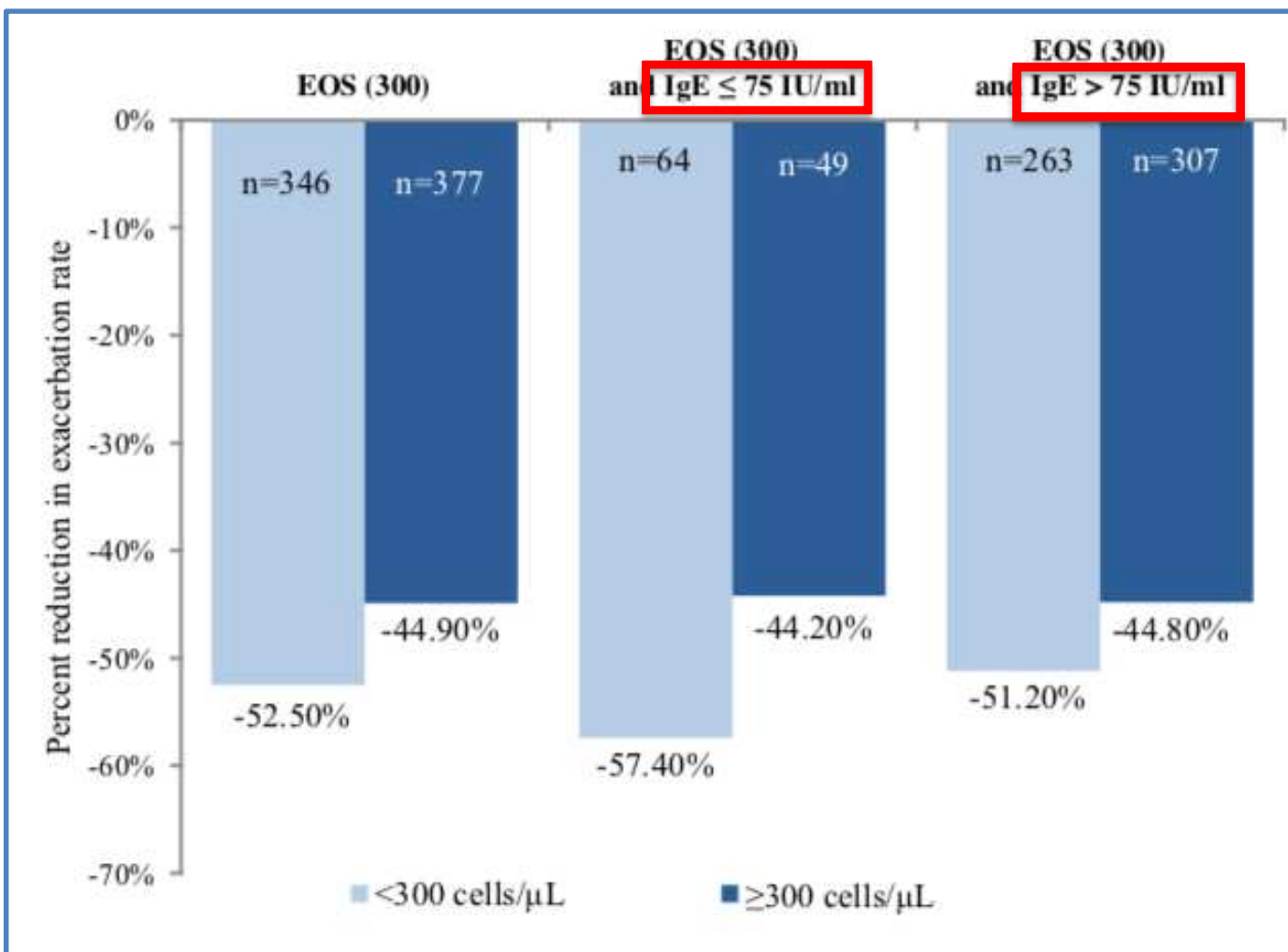
Humbert M, Taillé C, Mala L, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. Eur Respir J 2018

Эффективность терапии омализумабом не отличается в подгруппах с **В**ысокой и **Н**изкой **Э**озинофилией



STELLAIR
2018

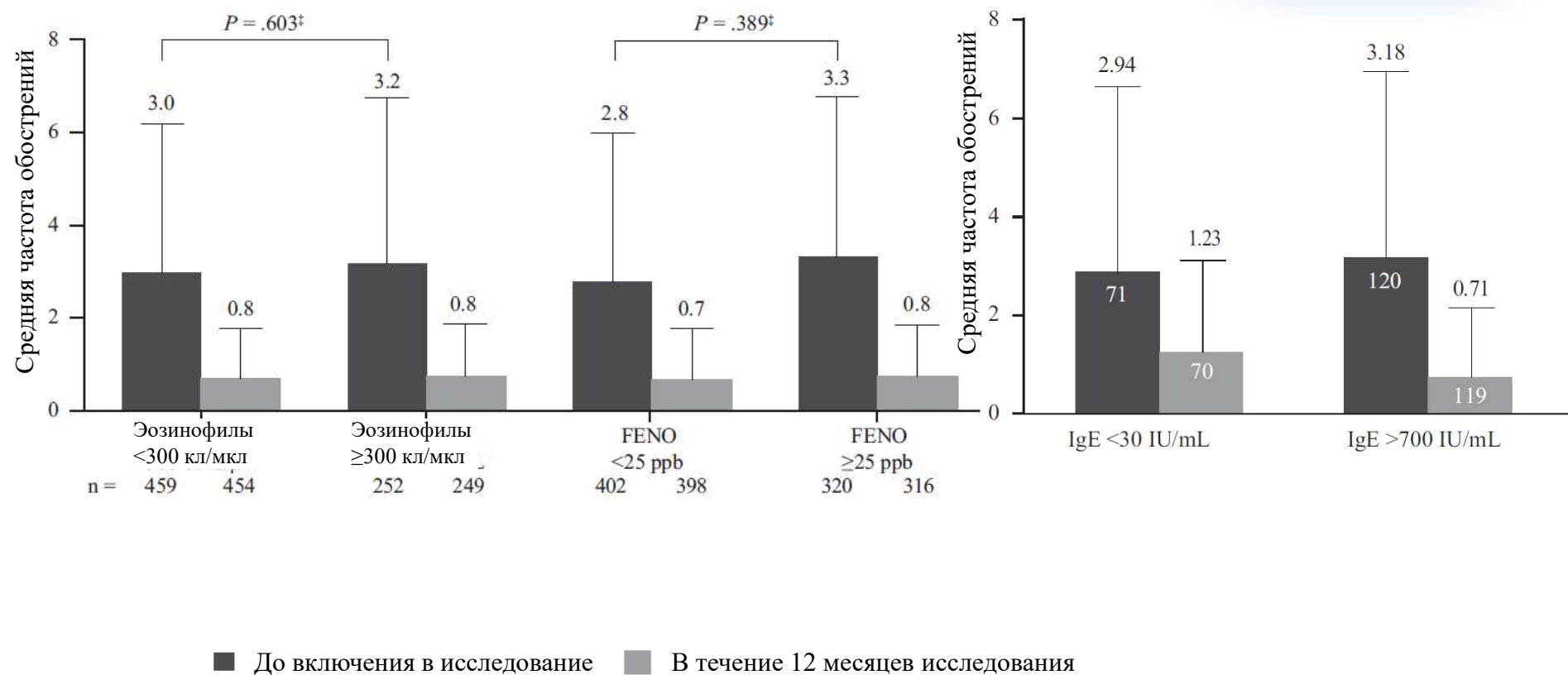
Эффективность Омализумаба не зависит от уровня IgE в сыворотке крови



STELLAIR
2018

Клинические исходы терапии омализумабом не зависят от уровня биомаркеров

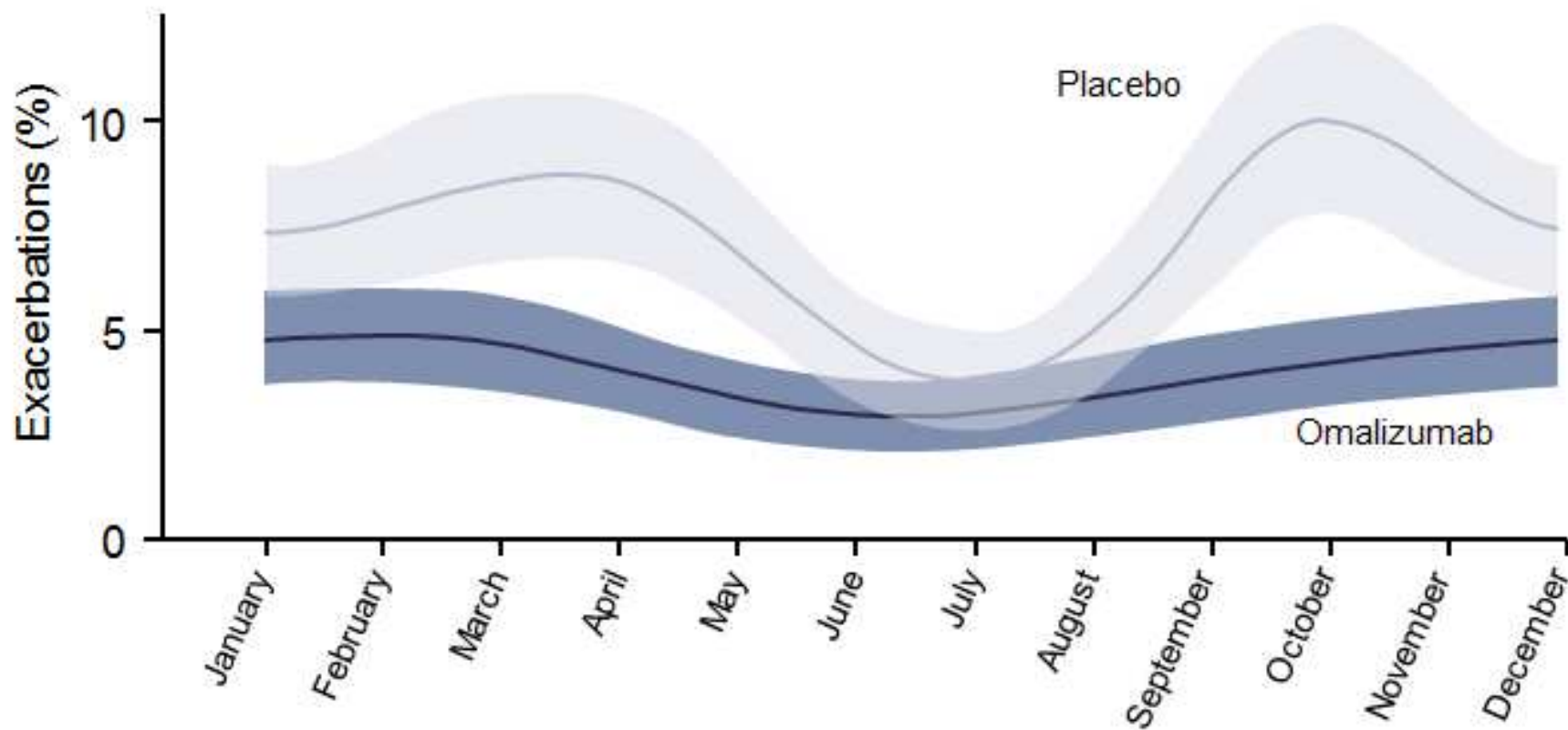
PROSPERO



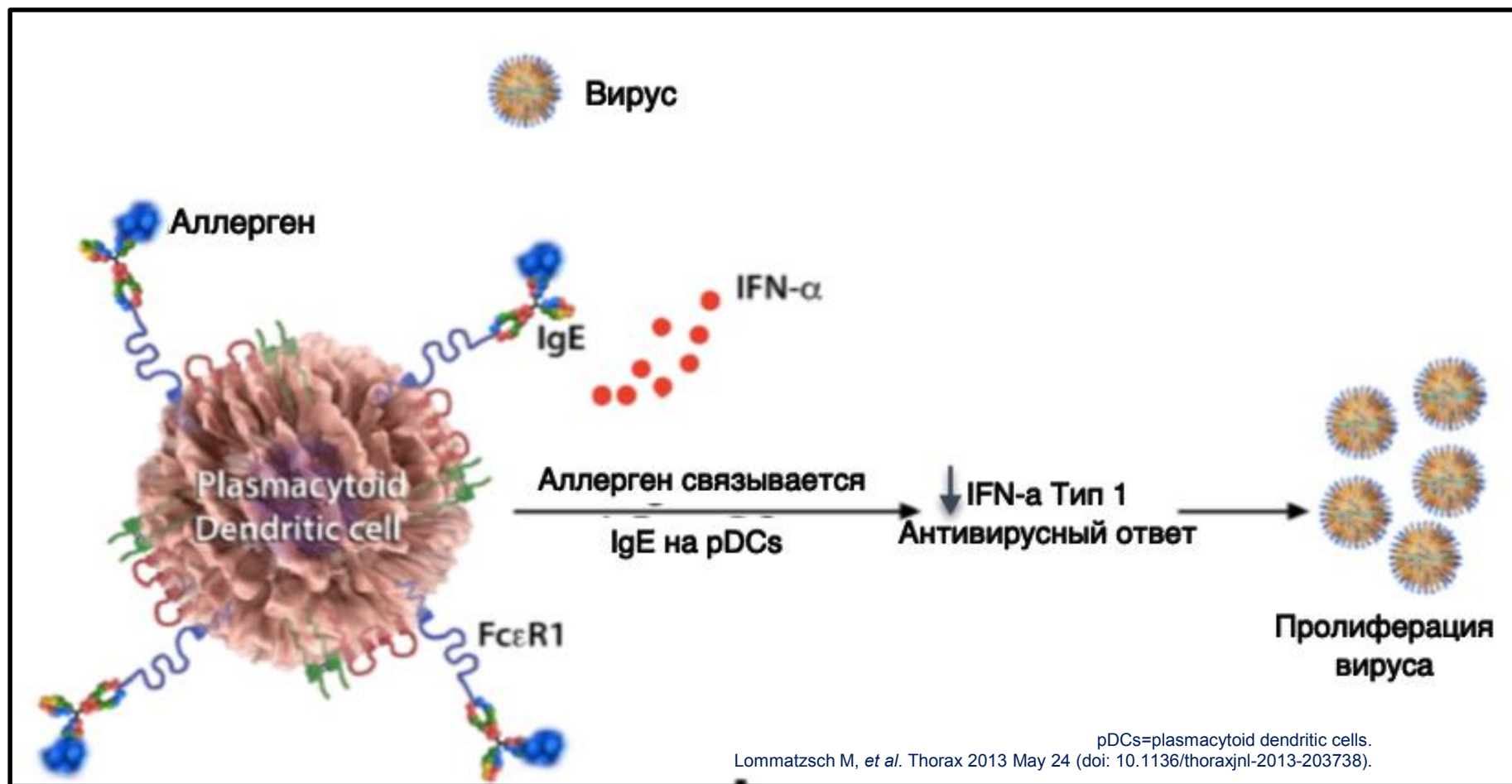
Фенотипы астмы



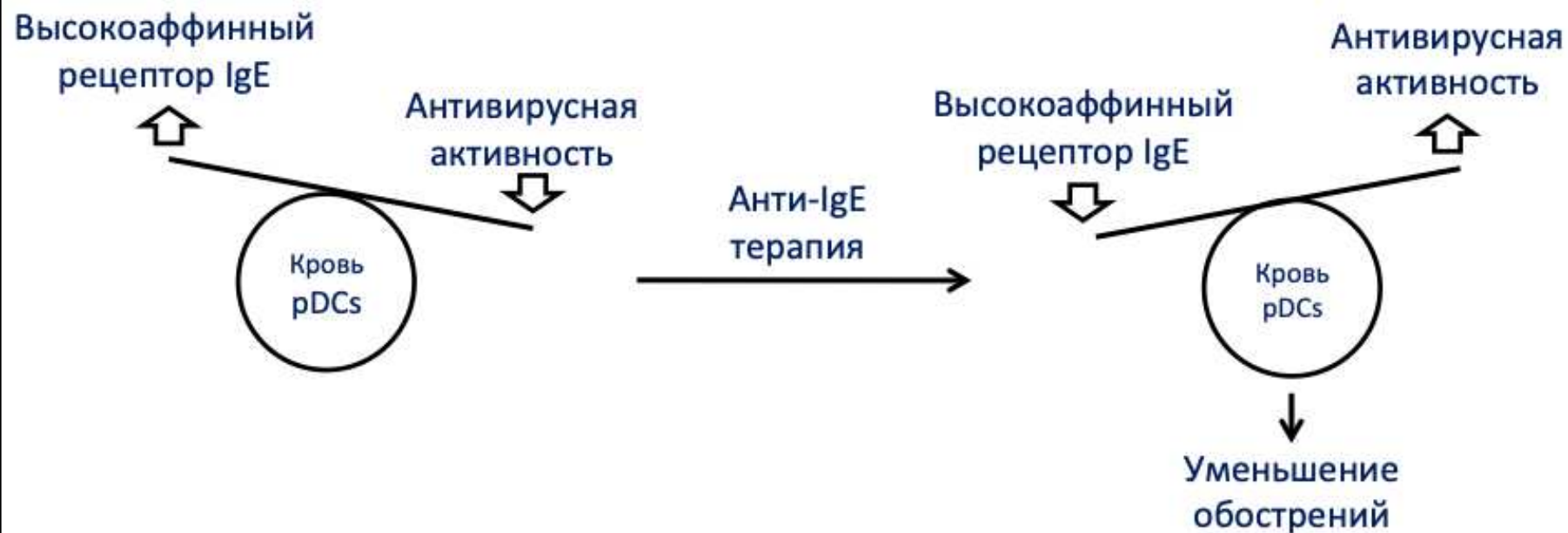
Эффект анти-IgE терапии и сезонные обострения астмы



Механизм действия Омализумаба у пациентов с аллергической астмой и ОРВИ (1)

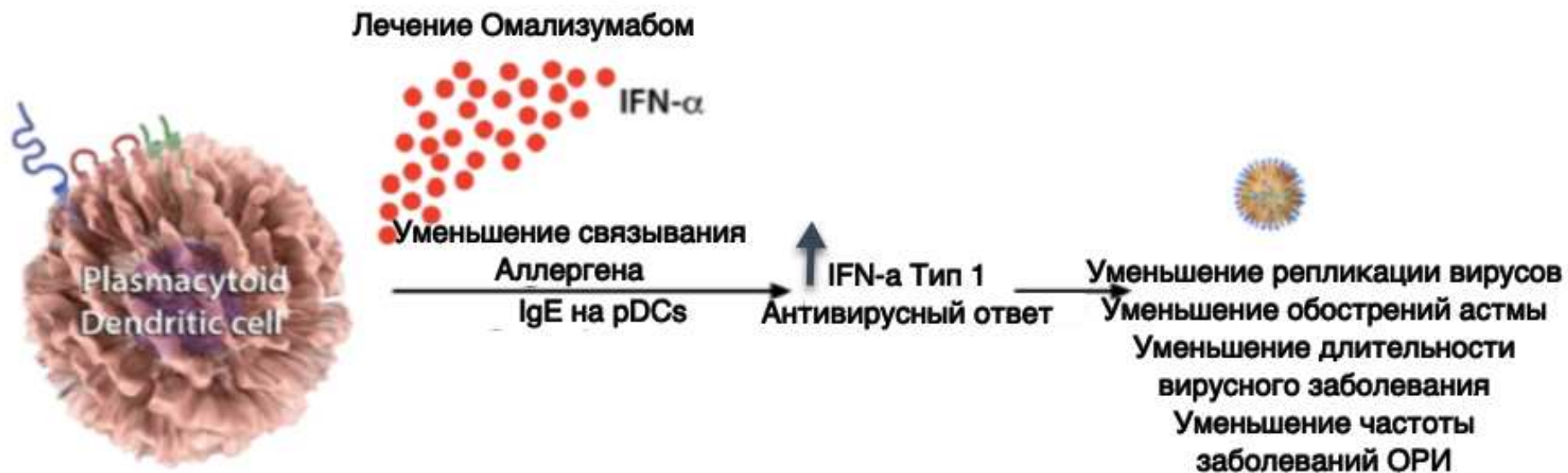


Механизм действия Омализумаба у пациентов с аллергической астмой и ОРВИ (2)



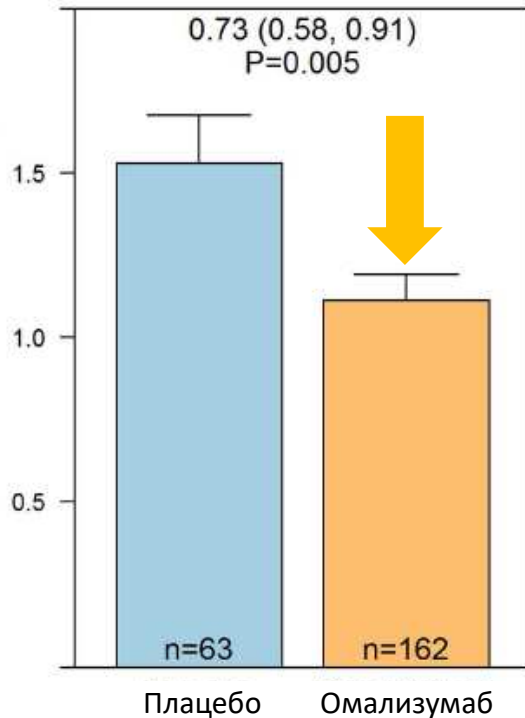
pDCs=plasmacytoid dendritic cells.
Lommatzsch M, et al. Thorax 2013 May 24 (doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203738).

Механизм действия Омализумаба у пациентов с аллергической астмой и ОРВИ (3)



Анти-IgE терапия снижает частоту эпизодов вирусной инфекции у детей с БА*

Влияние терапии Омализумабом на среднее число ОРЗ¹



Цель: определить взаимосвязь терапии омализумабом и снижением частоты и длительности риновирусной (RV-) инфекции у детей с БА

Материалы и методы: 89 детей с БА на базисной терапии, 259 пациентов в группе базисная терапия+ омализумаб. Еженедельно RV анализ назальной слизи. Период проведения: осень (90 дней) 2012, 2013 гг.

Результаты:

1. Риновирусы значительно чаще выявлялись в образцах пациентов с обострениями в сравнении с образцами пациентов вне обострений (57% vs 36%, , $p<0.001$).
2. На фоне терапии омализумабом снижалась продолжительность RV-инфекции у пациентов с БА (11.2 vs 2.4 дня, $p=0.03$)
3. На фоне терапии омализумабом снижалась частота эпизодов RV-инфекции (относительный риск 0.64, 95% ДИ 0.49-0.84).

Заключение: у детей с аллергической астмой терапия омализумабом снижает риск и продолжительность RV-инфекции.

Омализумаб снижает чувствительность к RV инфекции и частоту ее развития в группе детей с БА

*Согласно инструкции по применению, омализумаб показан для лечения персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов

1. Esquivel A. et al. Effects of Omalizumab on Rhinovirus Infections, Illnesses and Exacerbations of Asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Jun 13.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Омализумаб (ЛСР-000082 от 29.05.2007)



Hoshino & Ohtawa, Respiration 2012

Clinical Investigations

Respiration
DOI: 10.1159/000334701

Received: April 11, 2011
Accepted after revision: October 17, 2011
Published online: January 11, 2012

Effects of Adding Omalizumab, an Anti-Immunoglobulin E Antibody, on Airway Wall Thickening in Asthma

Makoto Hoshino^a Junichi Ohtawa^b

Departments of ^aRespiratory Medicine and ^bRadiology, Atami Hospital, International University of Health and Welfare, Atami, Japan



Hoshino & Ohtawa, Respiration 2012

Clinical Investigations

Respiration

Respiration
DOI: 10.1159/000334701

Received: April 11, 2011
Accepted after revision: October 17, 2011

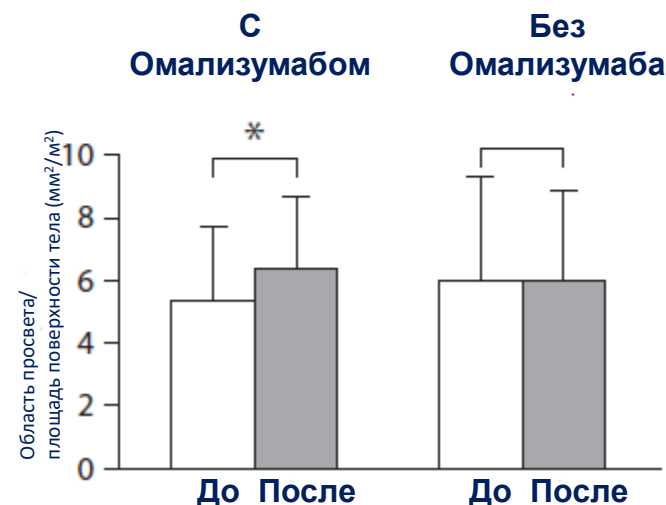
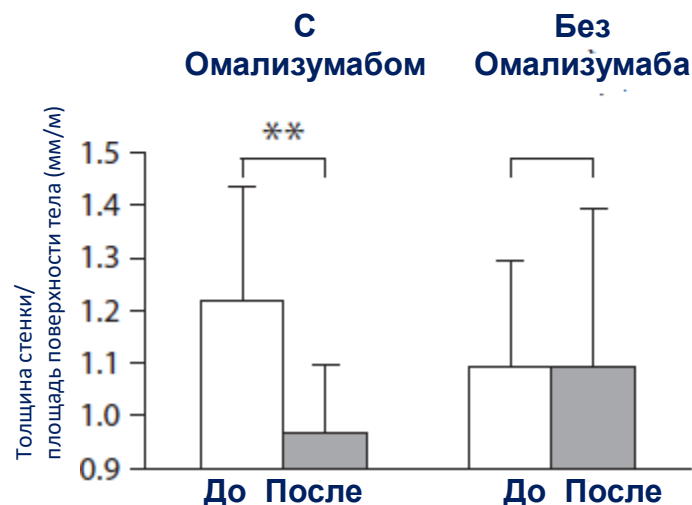
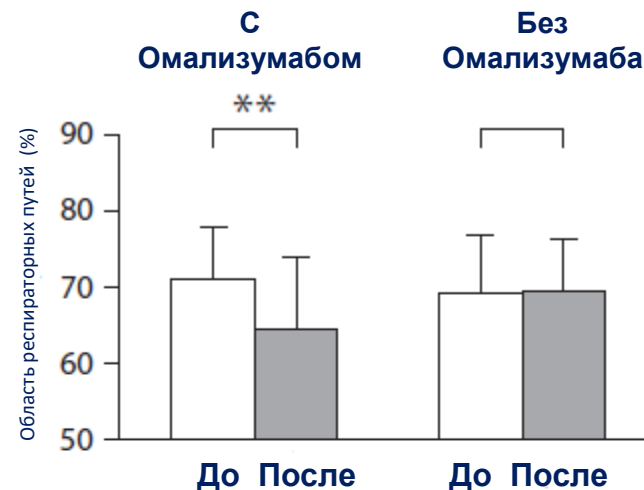
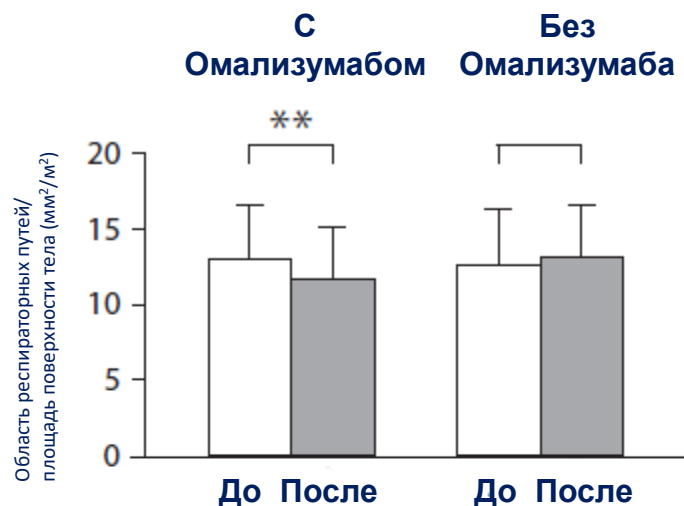
Анти-IgE терапия влияет на ремоделирование дыхательных путей

Effects of Adding Omalizumab, an Anti-Immunoglobulin E Antibody, on Airway Wall Thickening in Asthma

Makoto Hoshino^a Junichi Ohtawa^b

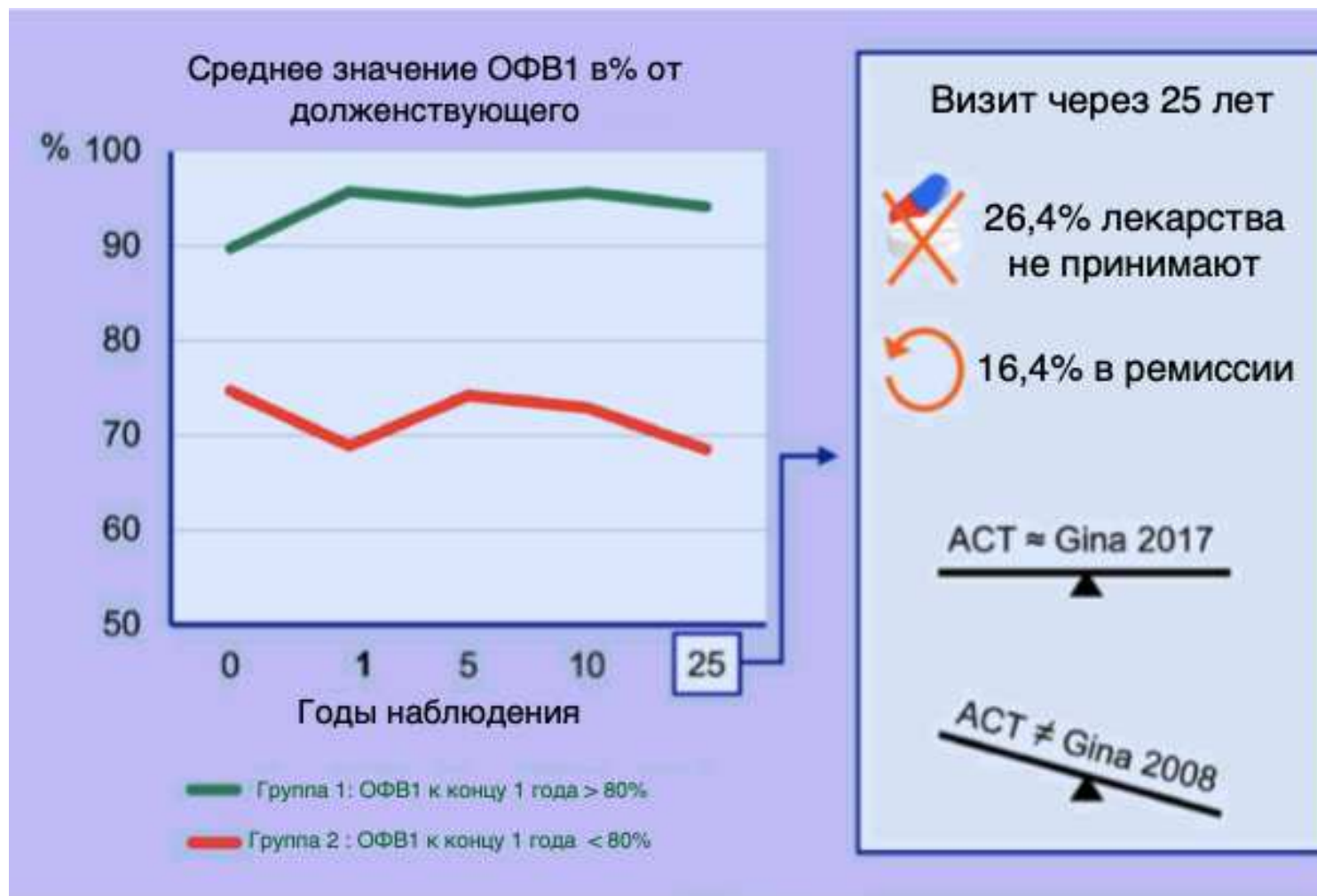
Departments of ^aRespiratory Medicine and ^bRadiology, Atami Hospital, International University of Health and Welfare, Atami, Japan

Изменения респираторных показателей после 16 недель лечения с и без Омализумаба



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Первый год лечения предсказывает прогноз астмы через 25 лет – результаты проспективного исследования



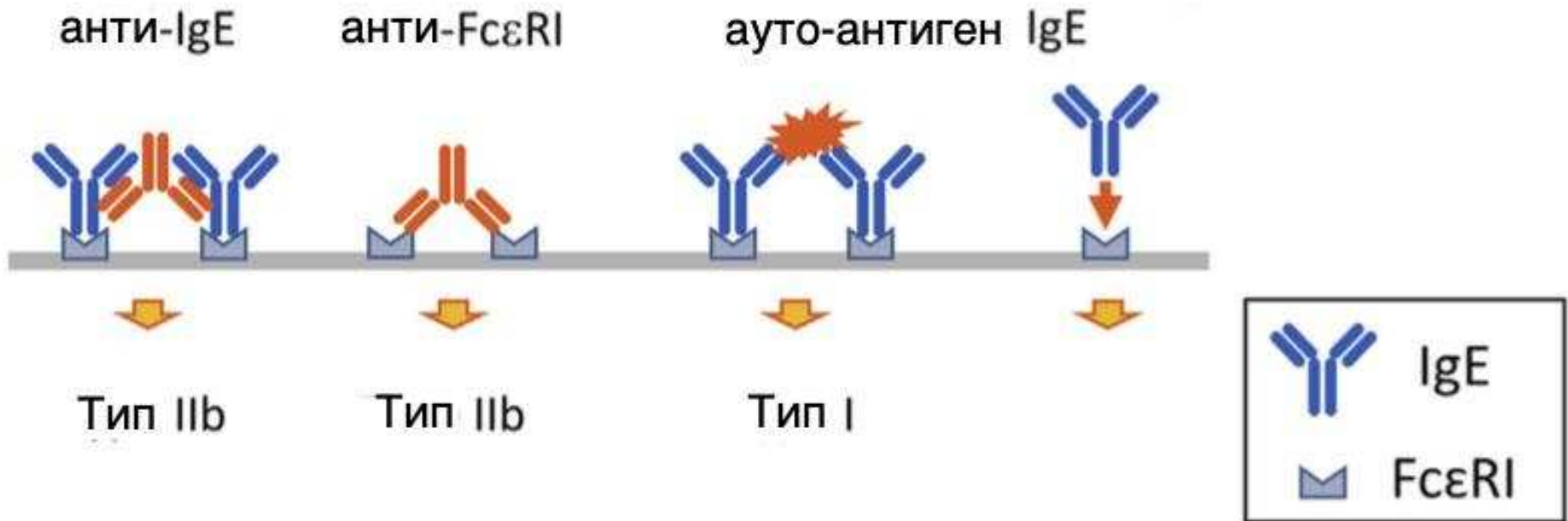
Первый год лечения предсказывает прогноз астмы через 25 лет – результаты проспективного исследования



- Контроль астмы отмечен только у 56,8%
- Функция легких не коррелировала с показателями АСТ
- Уровень ОФВ1, достигнутый в течение первого года лечения, предсказывает более поздний уровень функции легких

Механизмы активации тучных клеток/ базофилов через IgE / FcεRI при крапивнице

Аутоиммунная классификация



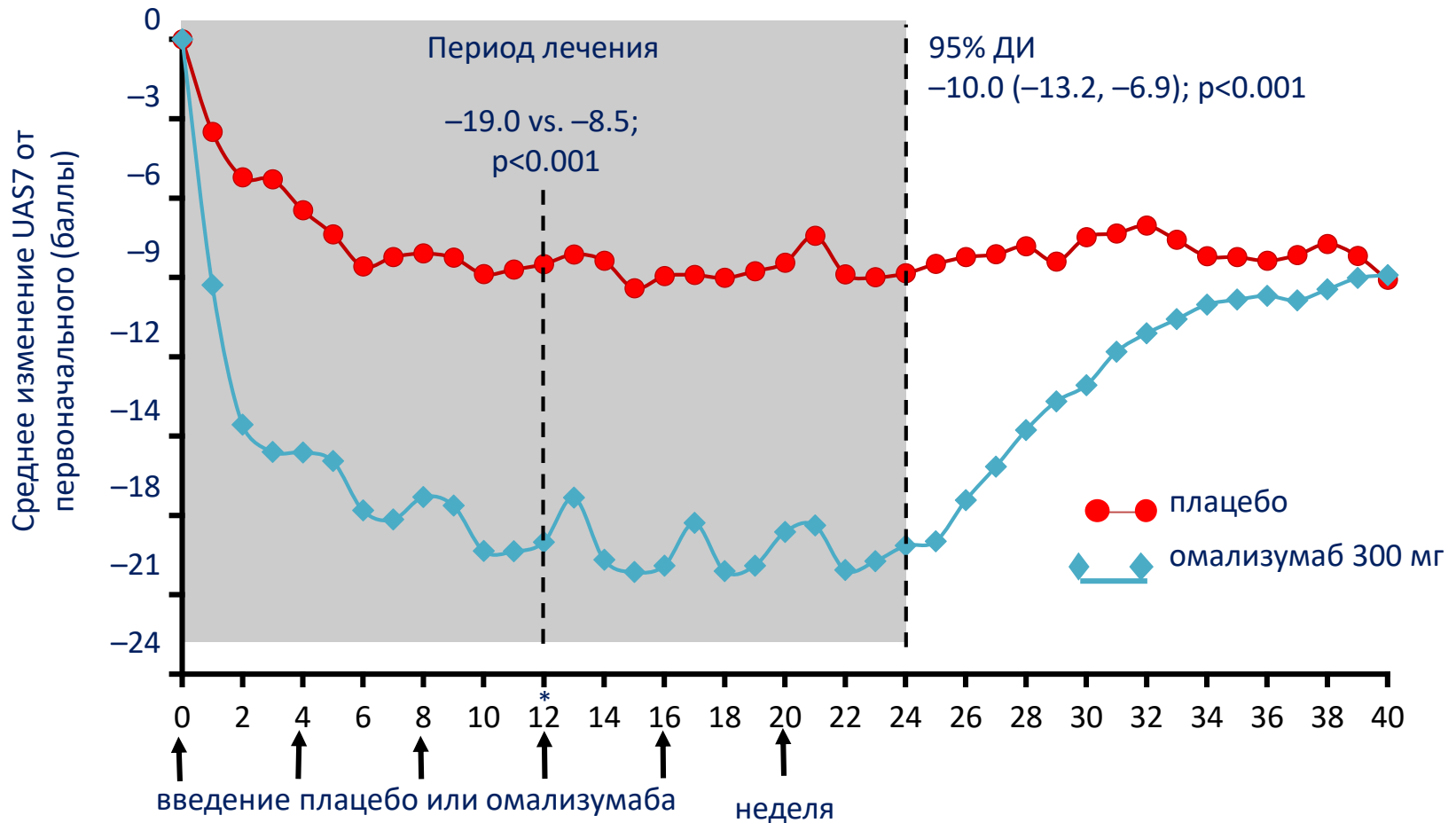
Алгоритм медикаментозного лечения 2018 пациентов с хронической крапивницей



** Короткий курс ГКС может быть проведен в случае
тяжелого обострения*

АГП-антигистаминные препараты

Скорость и продолжительность улучшения показателей тяжести крапивницы по UAS7¹



- Выраженный клинический эффект отмечается в течение 2-х недель у большинства пациентов;
- Значительно снижается тяжесть крапивницы к 12 неделе;

Результаты исследований III фазы по омализумабу (300мг) при крапивнице: ASTERIA I, ASTERIA II и GLACIAL к 12 неделе

Показатель	ASTERIA I ¹	ASTERIA II ²	GLACIAL ³	Значение р в сравнении с плацебо
ISS (тяжесть зуда)	↓ 67%	↓ 71%	↓ 62%	p<0.0001 ^{1,2} p<0.001 ³
UAS7(активность крапивницы)	↓ 20,8 балла	↓ 21,7 балл	↓ 19 баллов	p<0.0001 ^{1,3} p<0.001 ²
UAS7=0 (Полный контроль симптомов)	35,8%	44,3%	33,7%	p<0.0001 ^{1,2} p<0.001 ³
DLQI (индекс качества жизни)	↑ 74%	↑ 78%	↑ 67%	p<0.0001 ¹ p=0.0004 ² p<0.001 ³

Прием омализумаба в сравнении с плацебо достоверно увеличивал пропорцию дней без ангиоотеков (**91%-95,8%**) в исследованиях ASTERIA I, ASTERIA II и GLACIAL в сравнении с плацебо 88,1-88,7% p<0.001⁴

Изменение тяжести зуда – первичная конечная точка; данные (mITT) – пациенты получившие хотя бы однократно лечение;

DLQI = Dermatologv Life Quality Index: - дерматологический индекс качества жизни:

Эффективность омализумаба в лечении ХСК

Мета-анализ рандомизированных клинических исследований

Результаты:

- Включено 7 рандомизированных ДСПК КИ, 1312 пациентов с ХСК;
- Терапия омализумабом (75-600 мг каждые 4 недели) приводила к значимому снижению выраженности уртикарных высыпаний и зуда по сравнению с плацебо;
- **Эффект омализумаба был дозозависимым с максимальным положительным влиянием в дозе 300 мг;**
- Уровень полного ответа был значительно выше у больных, получавших омализумаб (ОШ -4,55, $p < 0.0001$) в дозе 300 мг
- Частота и вид НЯ были схожими при терапии омализумабом и плацебо;

Заключение:

Этот мета-анализ обеспечивает высокое качество доказательства эффективности и безопасности омализумаба у больных ХСК и для лечения этих больных омализумабом в дозе 300 мг каждые 4 недели

ХСК – хроническая крапивница; ОШ-отношение шансов; ДСПК КИ- двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование; НЯ-нежелательные явления.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

За 16 лет использования омализумаба в Европе

- Продемонстрирована эффективность Омализумаба при лечении пациентов с тяжелой аллергической (IgE-опосредованной) астмой.
Признаны устойчивые показатели безопасности препарата.
- Расширился круг пациентов с тяжелой аллергической астмой, которым можно назначать омализумаб, поскольку:
 - Омализумаб был одобрен для лечения детей 6–<12 лет
 - Появилось больше вариантов дозировок препарата



За 16 лет использования омализумаба в Европе

- Продемонстрирована эффективность Омализумаба при лечении

- Частота развития нежелательных реакций у пациентов, получавших омализумаб, сопоставима с таковой в группе плацебо.
- Из нежелательных явлений наиболее частые (1–10%) - боль, отек, эритема и зуд в месте введения препарата, головные боли.
- Частота анафилактических реакций - 0,2%.

Yalcin A.D. et al. Clin Lab. 2013. 59 (1–2):71.; Lai T. et al. Sci Rep. 2015; 5: 8191.

Фатальные случаи при назначении Омализумаба (n = 7)

- Clostridium difficile (n = 1)
- Сердечно-респираторная остановка (n = 1)
- Астматический статус (n = 1)
- Неходжкинская лимфома (n = 1)
- Огнестрельное ранение при защите других (n = 1)
- Дом рухнул на пациента (n = 1)
- Причина смерти не указана (n = 1)

Следующие факторы (по отдельности или в комбинации) отрицательно повлияли на оценку причинности: недостаточная клиническая информация, лежащая в основе болезни, сопутствующие лекарственные средства и отсутствие временных взаимоотношений между назначением омализумаба и событием.

Фатальные случаи при назначении Омализумаба (n = 7)

- Clostridium difficile (n = 1)
- Сердечно-респираторная остановка (n = 1)
- Астматический статус (n = 1)
- Неходжкинская лимфома (n = 1)
- Огнестрельное ранение при защите других (n = 1)
- Дом рухнул на пациента (n = 1)
- Причина смерти не указана (n = 1)

**Обзор о безопасности FDA (2016) не выявил
новых нежелательных явлений у пациентов
педиатрического профиля**

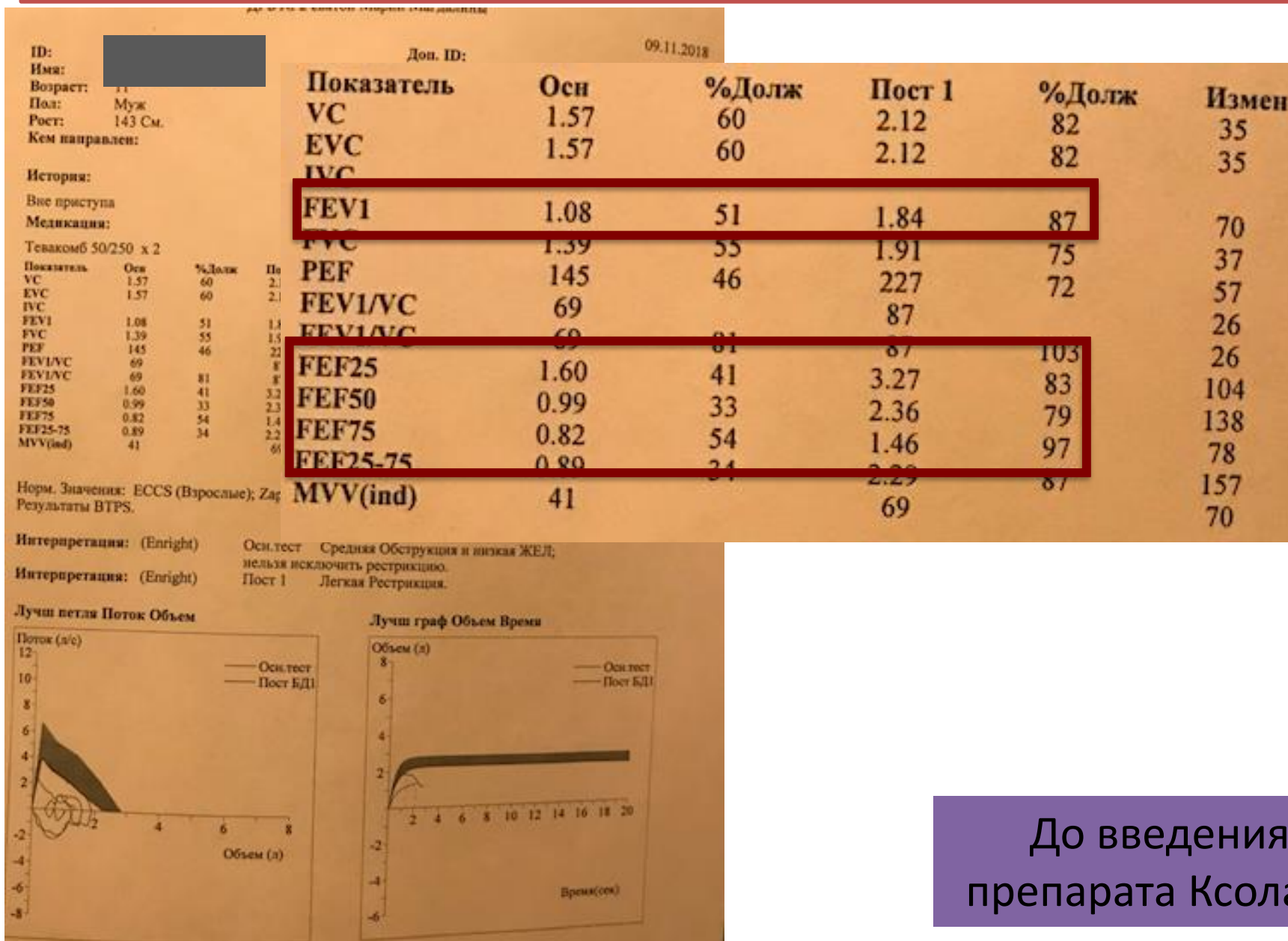
Больной К Т, 06.11.2002

- Наследственность по atopическим заболеваниям отягощена
- Проявления пищевой аллергии и atopического дерматита транзиторные на 1-ом году. Отек Квинке на запах рыбы
- Частые ОРИ с 1 года жизни
- Дебют БА в 1,5 года, частые и тяжелые обострения заболевания
- При обследовании выявлен высокий уровень общего IgE и специфического IgE к бытовым и пыльцевым аллергенам
- Страдает круглогодичным АР с весенними ухудшениями течения заболевания
- Терапию ИГКС получает с первых проявлений БА (дозы ИГКС по флутиказону от 200 до 375 мкг в сутки), с 6 лет получает ИГКС/ДДБА (доза ИГКС 500 мкг в сутки)
- С 8 лет переведен на терапию формотерол/будесонид 4,5/160 мкг + будесонид (суточная доза будесонида 800 мкг)

Больной К Т, 06.11.2002

- С осени 2012 года переведен на формотерол/будесонид 12/400 мкг 2 раза в сутки
- Несмотря на проводимое лечение ежемесячные обострения в осенне-зимний период с обязательной дополнительной терапией будесонидом через небулайзер 1000 мкг
- Много пропусков занятий в школе, с физической нагрузкой в школе не справляется
- Показатели ФВД в пределах нормы, лабильность - повышена
- С 11 лет взят на терапию препаратом Ксолар® 300 мг 1 раз в месяц
- Через 1 год лечения омализумабом базисная терапия уменьшена до дозы салметерола/флутиказона 25/125 мкг 2 раза в сутки (!)

К Т, 11 лет; Салметерол/ флутиказон 50/250 мкг 2 раза в день



До введения
препарата Ксолар®

К Т, 11 лет; Салметерол/ флутиказон 50/250 мкг 2 раза в день

ID: [REDACTED] Доп. ID: 09.11.2018
Имя: [REDACTED]
Возраст: 11

Показатель

Осн

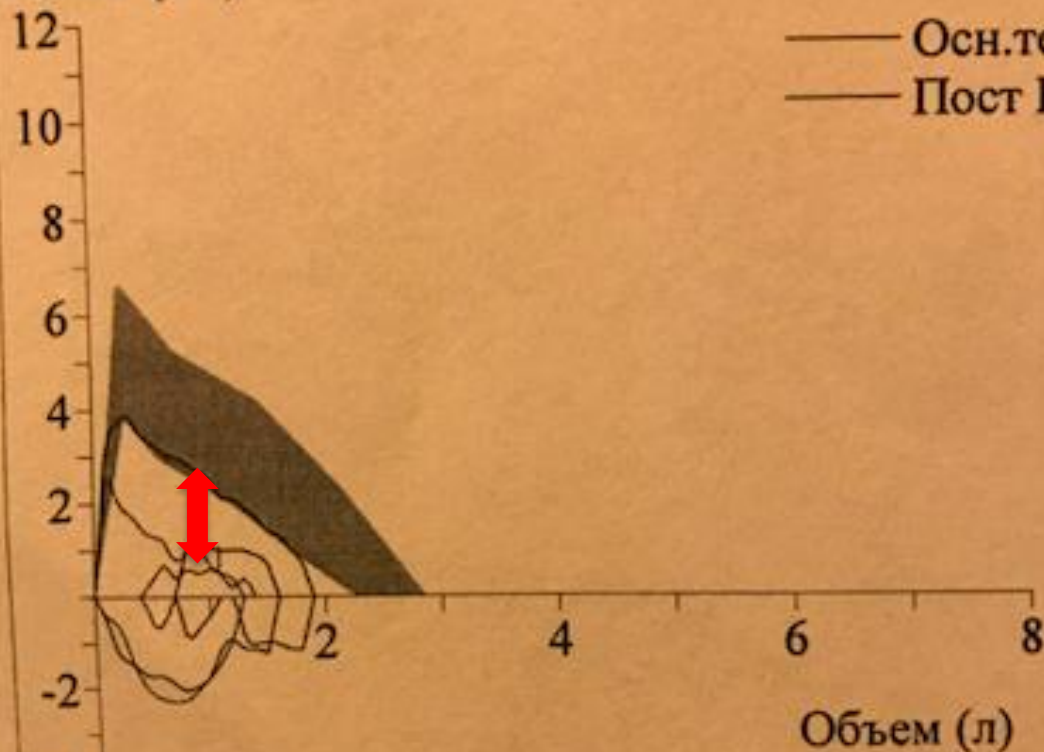
%Долж

Пост 1

%Долж

Измен

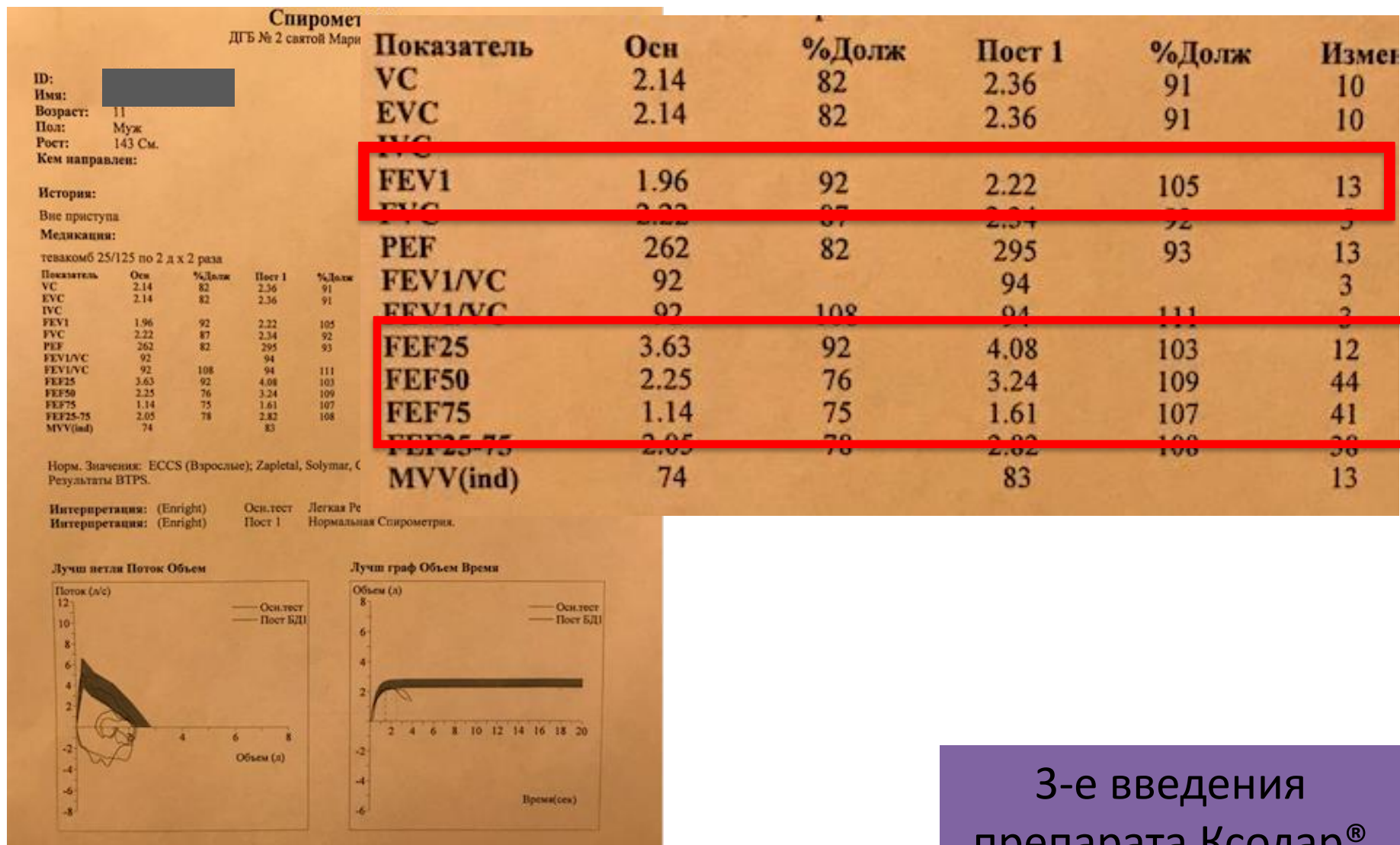
Поток (л/с)



2.12	82	35
2.12	82	35
1.84	87	70
1.91	75	37
2.27	72	57
87		26
87	103	26
3.27	83	104
2.36	79	138
1.46	97	78
2.29	87	157
69		70

До введения
препарата Ксолар®

КТ, 11 лет; салметерол/флутиказон 50/250 мкг 2 раза в день + омализумаб 300мг 1 раз в месяц



3-е введения
препарата Ксолар®

К Т, 12 лет; салметерол/флутиказон 50/250 мкг 2 раза в день + омализумаб 300 мг 1 раз в месяц

История:

Вне приступа

Медикация:

Тевакомб 50/250 х 2

Показатель	Осн	%Долж	Пост 1	%Долж	Измен
VC	2.61	100	2.58	99	-1
EVC	2.61	100	2.58	99	-1
IVC					
FEV1	1.99	94	2.39	113	20
FVC	2.10	85	2.40	94	14
PEF	256	81	320	101	25
FEV1/VC	76		93		21
FEV1/VC	76	88	93	110	21
FEF25	3.58	91	4.20	106	17
FEF50	2.27	76	3.27	110	44
FEF75	1.38	91	2.27	150	64
FEF25-75	2.20	84	3.18	121	45
MVV(ind)	75		90		20

ID:
Имя:
Возраст: 12
Пол: Муж
Рост: 143 См.
Кем направлен:

История:

Вне приступа

Медикация:

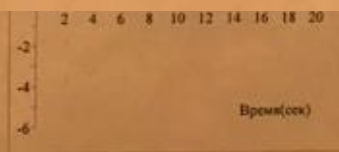
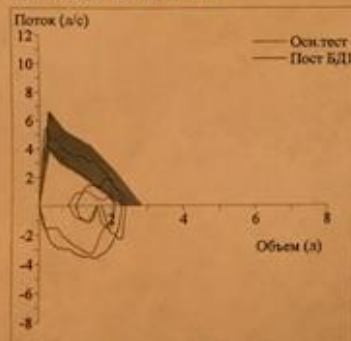
Тевакомб 50/250 х 2

Показатель	Осн	%Долж	Пост 1	%Долж
VC	2.61	100	2.58	99
EVC	2.61	100	2.58	99
IVC				
FEV1	1.99	94	2.39	113
FVC	2.10	85	2.40	94
PEF	256	81	320	101
FEV1/VC	76		93	
FEV1/VC	76	90	93	110
FEF25	3.58	91	4.20	106
FEF50	2.27	76	3.27	110
FEF75	1.38	91	2.27	150
FEF25-75	2.20	84	3.18	121
MVV(ind)	75		90	

Норм. Значения: ECCS (Взрослые); Zapletal, Solym
Результаты BTPS.

Интерпретация: (Enright) Осн.тест Легк
Интерпретация: (Enright) Пост 1 Норм

Лучш петля Поток Объем



**9-е введение
препарата Ксолар®**

К Т, 16 лет;
мометазон 200 мкг 1 раз в день + омализумаб 300мг 1 раз в

ДГБ № 2 святой Марии Магдалины

09.11

ID: [REDACTED]
 Имя: [REDACTED]
 Возраст: 16
 Пол: Муж
 Рост: 170 См.
 Кем направлен:

Доп. ID:
 Дата Теста: 25.10.2018 10:11
 Раса: Кавказская
 Вес: 72.0 Кг.
 Профессия:
 Фактор: Курение:

История:

Медикация:

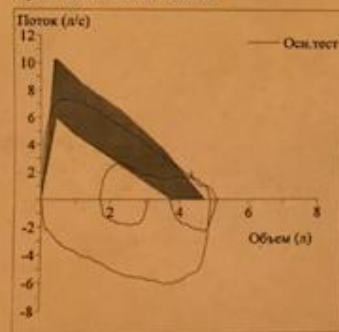
Асманекс 200 1 р/день

Показатель	Оси	%Долж	Пост 1	%Долж	Измен	(Мин)	Долж	Макс)
VC	5.07	121				3.76	4.20	4.70
EVC	5.07	121				3.76	4.20	4.70
IVC								
FEV1	4.35	125				3.02	3.49	4.03
FVC	5.07	120				3.75	4.22	4.74
PEF	432	88				368	492	616
FEV1/VC	86							
FEV1/VC	86							
FEF25	6.96	102				80	84	89
FEF50	4.99	109				4.80	6.40	8.55
FEF75	2.48	102				3.25	4.58	6.47
FEF25-75	4.50	114				1.59	2.43	3.70
MVV(ind)	163					2.98	3.95	5.23

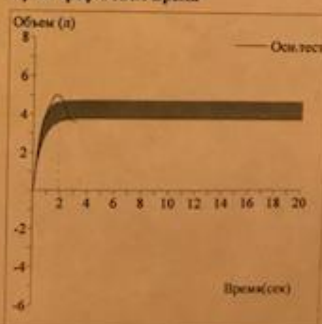
Норм. Значения: ECCS (Взрослые); Zapletal, Solymar, Cogswell (Дети).
 Результаты BTPS.

Интерпретация: (Enright) Осн. тест Нормальная Спирометрия.

Лучш петля Поток Объем



Лучш граф Объем Время



Асманекс 200 1 р/день

Показатель	Оси	%Долж	Пост 1
VC	5.07	121	
EVC	5.07	121	
IVC			
FEV1	4.35	125	
FVC	5.07	120	
PEF	432	88	
FEV1/VC	86		
FEV1/VC	86	102	
FEF25	6.96	109	
FEF50	4.99	109	
FEF75	2.48	102	
FEF25-75	4.50	114	
MVV(ind)	163		

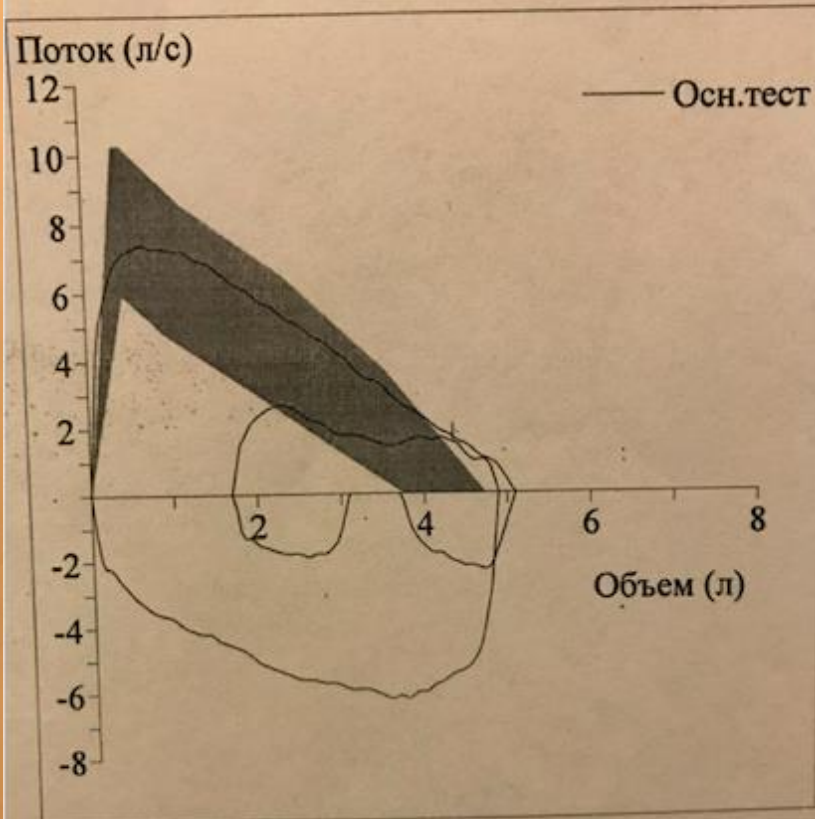
5-й год лечения
 препаратом Ксолар®

К Т, 16 лет;
мометазон 200 мкг 1 раз в день + омализумаб 300мг 1 раз в

Асманекс 200 1 р/день

Показатель	Осн	%Долж	Пост 1
VC	5.07	121	
EVC	5.07	121	
IVC			
FEV1	4.35	125	
FVC	5.07	120	
PEF	432	88	
FEV1/VC	86		
FEV1/VC	86	102	
FEF25	6.96	109	
FEF50	4.99	109	
FEF75	2.48	102	
FEF25-75	4.50	114	
MVV(ind)	163		

Лучш петля Поток Объем



5-й год лечения
 препаратом Ксолар®

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

(Пациентка К., 11)



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

(Пациентка К., 11)

- Ребенок из семьи с отягощенной наследственностью по atopическим заболеваниям
- Пищевая аллергия в анамнезе, аллергический поражением респираторного тракта (аллергический ринит, аллергический трахеобронхит)
- Наблюдается гастроэнтерологом с 2012 г. с «дисбактериозом кишечника», обнаружены цисты лямблий: неоднократные курсы нифурантела, албендазола, метронидазол, тинидазол, пробиотики
- С апреля 2013 г. Появились пятнистые и волдырные элементы по всему телу (исчезали в течении 24 ч.) и ангиоотеки

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

(Пациентка К., 11)



Личные данные, проф.Новик Г.А.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

(Пациентка К., 11)

- Неоднократные курсы аминокaproновой кислоты per os и в/в- без эффекта
- При выраженных ангиотеках и обильной сыпи разово вводили преднизолон в/м
- Проводят постоянные курсы энтеросорбентов
- Терапия АГП в стандартной дозе и АЛТП – без эффекта
- Курсы плазмафереза (2 курса по 5 сеансов) – без эффекта
- Терапия АГП в 2-4х кратной дозе – без эффекта
- Курсы системных стероидов (1 мг/кг)- без эффекта
- UAS7=36

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

(Пациентка К., 11)

- Неоднократные курсы аминокaproновой кислоты per os и в/в- без эффекта
- При выраженных ангиотеках и обильной сыпи разово вводили преднизолон в/м

С лета 2014 г. назначена терапия препаратом Ксолар® 300 мг 1 раз в месяц (с лета 2014 г. до августа 2017 г.)

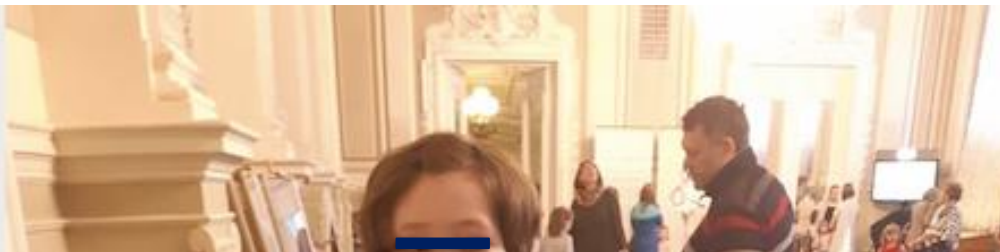
После 5-й инъекции препарата Ксолар® UAS7=2

- Терапия АГП в 2-4х кратной дозе – без эффекта
- Курсы системных стероидов (1 мг/кг)- без эффекта
- UAS7=36

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

(Пациентка К., 11)

нокапроновой кислотой



Личные данные, проф.Новик Г.А.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

(Пациентка К., 11)

- С мая 2018г. у девочки диагностировано витилиго. Назначен витискин.
- В августе 2018г. на участках, где применялся крем, стали появляться уртикарные высыпания. Лечение витискином прекратили.
- Через 2-3 недели вновь начали лечение витискином, на этом фоне появились распространенные уртикарные высыпания
- Терапию витискином прекратили, но отмечено постоянное рецидивирование крапивницы с нарастанием тяжести и присоединением ангиоотеков
- 4-х кратная доза АГП – неэффективна. UAS7=24

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

(Пациентка К., 11)

- С мая 2018г. у д
- Назначен вити
- В августе 2018г
- появляться урт
- прекратили.
- Через 2-3 неде
- этом фоне поя
- высыпания
- Терапию витис
- рецидивирова
- присоединени
- 4-х кратная доз



иго.

рем, стали
ИТИСКИНОМ

кином, на
карные

о постоянное
тяжести и

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

(Пациентка К., 11)

- С мая 2018г. у д
- Назначен вити
- В августе 2018г
- появляться урт
- прекратили



иго.

рем, стали
ИТИСКИНОМ

Через 3 месяца постепенно прекратились
высыпания

- Терапию вити
- рецидивирова
- присоединени
- 4-х кратная доз

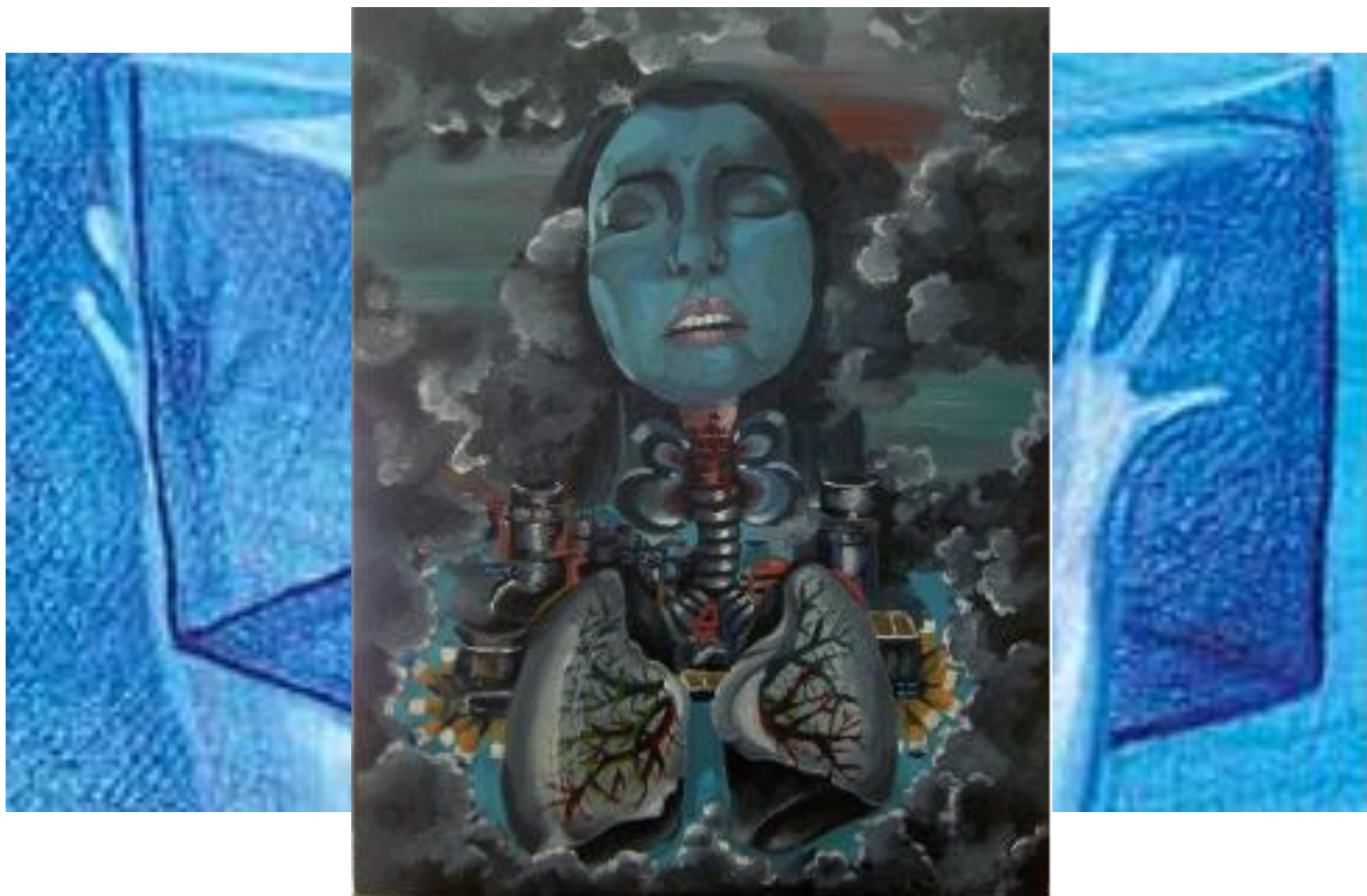


о постоянное
тяжести и

Без комментариев!



Без комментариев!



Заключение

**«Любое благородное дело поначалу кажется невозможным»
(Томас Карлайл)**

- Генно-инженерные биологические препараты способны существенно изменить качество жизни детей со среднетяжелой и тяжелой БА
- Контроль над астмой можно улучшить, используя Омализумаб у детей с неконтролируемой астмой
- Недостаточные знания врача, отсутствие партнерских отношений с пациентами и особенности течения болезни – факторы, которые способствуют неудаче в достижении контроля над астмой



Спасибо за внимание!