

Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, Е.А. Вишнёва<sup>1</sup>, Е.А. Добрынина<sup>1</sup>, А.А. Алексеева<sup>1, 2</sup>, В.И. Смирнов<sup>1</sup>, Ю.Г. Левина<sup>1, 2</sup>, Е.В. Антонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Первые результаты длительного динамического мониторинга детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения

## Контактная информация:

Добрынина Елена Андреевна, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва Ломоносовский пр-т, д. 2 стр. 3, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: elenadobrinina@gmail.com

Статья поступила: 04.10.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Регистры пациентов помогают получать актуальную информацию о клиническом течении заболеваний, о безопасности и эффективности используемых медицинских технологий. **Цель исследования:** проанализировать эффективность и безопасность омализумаба у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой (БА) по данным разработанного регистра. **Методы.** Разработан регистр больных с тяжелой БА неконтролируемого течения, получающих омализумаб дополнительно к базисной терапии. **Результаты.** Проанализированы результаты лечения 101 ребенка в возрасте от 6 до 17 лет. Продолжительность терапии омализумабом составила от 1 до 85 мес, медиана 16 (10; 44) мес. Препарат использовали в дозах от 75 до 600 мг, медиана 300 (225; 375) мг. На фоне терапии омализумабом удалось добиться лучшего контроля над заболеванием (АСТ-тест до начала терапии — 14 (11; 17) баллов, через 1 год — 20 (13; 25);  $p < 0,001$ ), уменьшения объема ежедневной базисной терапии (до начала терапии средняя доза ингаляционных глюкокортикостероидов в пересчете на флутиказон была  $629 \pm 304$  мкг ( $n = 15$ ), через 4 года —  $524 \pm 342$  мкг;  $p = 0,065$ ), сокращения количества обострений и потребности в применении короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов. Нежелательных системных явлений на введение генно-инженерных биологических препаратов не зафиксировано. **Заключение.** Регистр больных с тяжелой персистирующей БА может использоваться в качестве инструмента длительного мониторинга и комплексной оценки эффективности и безопасности терапии.

**Ключевые слова:** регистр, тяжелая бронхиальная астма, генно-инженерные биологические препараты, омализумаб, эффективность, безопасность, дети.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Добрынина Е.А., Алексеева А.А., Смирнов В.И., Левина Ю.Г., Антонова Е.В. Первые результаты длительного динамического мониторинга детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (6): 554–559. doi: 10.15690/pf.v13i6.1668)

## ОБОСНОВАНИЕ

Согласно последним статистическим данным, в мире сохраняется тенденция роста распространенности аллергических болезней, в том числе и бронхиальной астмы (БА) [1]. В 2014 г. экспертами Глобальной сети по астме (Global Asthma Network, GAN) был опубликован отчет, согласно которому по всему миру от БА страдает 334 млн человек, 14% из которых — дети [2]. К 2025 г. Всемирной организацией здравоохранения прогнозируется увеличение числа случаев БА до 400 млн [1].

Вместе с распространенностью увеличивается и объем ежегодных расходов на лечение больных с БА [3]. Астма находится на 14-м месте в глобальном списке причин длительной нетрудоспособности и является одной из ведущих причин пропуска детьми занятий в школе [4]. В США ежегодно БА приводит к пропуску около 14 млн школьных дней, что в свою очередь ведет к потере рабо-

чих дней и, как следствие, потере заработной платы родителями/законными представителями больных детей [5]. БА является третьей по значимости причиной госпитализации детей в возрасте до 15 лет [6]. В Великобритании 50% денежных средств, выделяемых здравоохранению, идет на лечение больных БА, из них 20% расходуется на лечение больных с тяжелым течением заболевания [7].

Контроля над заболеванием часто не удается достигнуть даже при наличии эффективных препаратов и современных руководств по ведению пациентов с БА [8]. В связи с этим разрабатывается множество новых таргетных биологических препаратов для лечения БА [9]. На сегодняшний день омализумаб остается одним из наиболее длительно используемых моноклональных антител у детей с тяжелой и среднетяжелой неконтролируемой БА [10]. Для оценки эффективности и безопасности терапии омализумабом в реальных условиях

у различных групп пациентов оптимально использование данных длительного мониторинга случаев болезни — регистров [11]. Востребованность регистров объясняется тем, что в них используется наблюдательный дизайн исследования — получение информации о безопасности и эффективности применяемых медицинских технологий в реальной клинической практике. В некоторых европейских странах создание регистров пациентов с БА, получающих омализумаб, было инициировано в рамках национальных программ по контролю над БА [12–14].

Целью нашего исследования было изучить эффективность и безопасность омализумаба у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой БА.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Разработан регистр детей с тяжелой персистирующей БА неконтролируемого течения, получающих дополнительно к базисной терапии омализумаб. Проведено ретроспективное исследование с изучением данных пациентов, включенных в регистр.

### Критерии соответствия

Критерии включения в регистр:

- больные с тяжелой персистирующей неконтролируемой атопической БА в возрасте от 6 лет до 17 лет 11 мес;
  - применение в дополнение к базисной терапии омализумаба;
  - высокая приверженность назначенной терапии;
  - правильная техника использования ингаляторов.
- Критерии невключения в регистр не рассматривались. Критерии исключения из исследования:
- дети до 6 лет, дети старше 18 лет;
  - иная степень тяжести течения бронхиальной астмы;
  - контролируемое течение;
  - отсутствие возможности регулярного получения препарата;

- отказ родителей от сотрудничества;
- низкая приверженность назначенной терапии и низкий уровень комплаенса;
- неправильная техника использования ингаляторов.

Степень тяжести и уровень контроля БА оценивали согласно установленным международным критериям (GINA, 2014–2016) [15]. При оценке приверженности лечению исходили из того, что пациент ежедневно в одно и то же время в рекомендованной дозировке и правильно принимает лекарство; соблюдает образ жизни и диету и уверен в успехе лечения и достижении поставленной цели [16]. Оценка приверженности включает:

- правильность (пациент принимает медикаменты и следует рекомендациям);
- регулярность (пациент выполняет рекомендации);
- постоянство (степень, с которой пациент привержен лечению в течение продолжительного периода времени).

Приверженность оценивалась по результатам опроса пациентов и анализа дневников самоконтроля, а также проверки дозы счетчика на ингаляторе. Правильная техника ингаляции проверялась на каждом визите посредством тренировочного ингалятора, с помощью которого оценивается правильная последовательность использования ингалятора и сила вдоха. Оптимальным считали уровень приверженности в диапазоне от 80 до 100% от объема рекомендованного лечения.

### Условия проведения

Электронная база данных (регистр) клинических случаев тяжелой персистирующей неконтролируемой БА у пациентов, получавших омализумаб, была разработана в 2014 г. [17]. Регистр имеет удобный интерфейс, надежен в эксплуатации и обеспечен средствами защиты информации. Фиксацию данных осуществляли с использованием индивидуальной регистрационной карты. Регистр создан с использованием программного обеспечения MySQL (Oracle, США).

Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, Elena A. Vishnyova<sup>1</sup>, Elena A. Dobrynina<sup>1</sup>, Anna A. Alekseeva<sup>1, 2</sup>, Vladimir I. Smirnov<sup>1</sup>, Julia G. Levina<sup>1, 2</sup>, Elena V. Antonova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Primary Results of Long-Term Dynamic Monitoring of Children with Bronchial Asthma of Uncontrolled Severe Persistent Course

**Background.** Patients registers help obtain the latest information about the clinical course of a disease, safety and effectiveness of the medical technology. **Objective:** Our aim was to analyze the efficiency and safety of omalizumab with children suffering from uncontrolled severe persistent bronchial asthma (BA) according to the data of the developed register. **Methods.** A register of patients with severe asthma of uncontrolled course receiving omalizumab in addition to basic therapy has been developed. **Results.** Results of treatment of 101 children aged 6–17 have been analyzed. The duration of therapy with omalizumab lasted from 1 to 85 months, with a median of 16 (10; 44) months. The drug was used in doses of 75 to 600 mg, with a median of 300 (225; 375) mg. The therapy with omalizumab allowed achieving a better control of the disease (AST test prior to start of therapy — 14 (11; 17) points, in 1 year — 20 (13; 25);  $p < 0.001$ ); reduction of the volume of daily base therapy (prior to start of therapy, average dose of inhaled corticosteroids in terms of fluticasone was  $629 \pm 304$  mg ( $n = 15$ ), in 4 years —  $524 \pm 342$  mg;  $p = 0.065$ ); reduction of the number of aggravations and the need to use short-effective  $\beta_2$ -agonists. No adverse systemic effects of the introduction of genetically engineered biological drugs have been found. **Conclusion.** Register of patients with severe persistent asthma can be used as a tool for long-term monitoring and integrated assessment of the efficiency and safety of therapy.

**Key words:** a register, severe bronchial asthma, genetically engineered biological drugs, omalizumab, efficiency, safety, children.

(For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Dobrynina Elena A., Alekseeva Anna A., Smirnov Vladimir I., Levina Julia G., Antonova Elena V. Primary Results of Long-Term Dynamic Monitoring of Children with Bronchial Asthma of Uncontrolled Severe Persistent Course. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (6): 554–559. doi: 10.15690/pf.v13i6.1668)

В настоящем исследовании представлены результаты наблюдения за больными, госпитализированными в отделения Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва) в период с ноября 2007 по май 2016 г. Данные в регистр вносились врачами отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания.

#### Описание медицинского вмешательства

Омализумаб — селективный иммунодепрессант, который представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные IgG1κ антитела, которые селективно связываются с IgE человека [18]. Дозы и режим введения препарата рассчитывались в момент первой госпитализации в соответствии с инструкцией (в зависимости от уровня общего IgE и веса пациента на тот момент). Введение препарата осуществлялось подкожно 1 раз в 2 или 4 нед.

#### Исходы исследования

**Основной исход:** достижение контроля над заболеванием согласно результатам теста по контролю над астмой (Asthma Control Test, АСТ-тест).

**Дополнительные исходы:** количество значимых обострений БА (вызов бригады скорой медицинской помощи, экстренная госпитализация); частота использования короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов; частота назначения глюкокортикостероидов (*per os*, внутримышечно); объем базисной терапии; оценка качества жизни; оценка безопасности омализумаба.

#### Методы регистрации исходов

Использовали АСТ-тест для детей в возрасте до 12 лет (С-АСТ) и АСТ-тест для детей в возрасте 12 лет и старше. С-АСТ-тест содержит 7 вопросов с оценкой от 0 до 5 баллов (на первые 4 вопроса ребенок отвечает сам, на следующие 3 — родитель). Отсутствие контроля над БА определяли при оценке АСТ-теста < 20 баллов, полный контроль БА —  $\geq 20$  [19]. АСТ-тест содержит 5 вопросов с 5-балльной оценкой ответов: 25 баллов означает полный контроль, 20–24 — частичный контроль, < 20 — отсутствие контроля БА [19]. Оценка контроля над астмой проводилась на каждом визите, однако для оценки регистрации эффективности терапии в регистре фиксировались данные через 16 нед, 6 мес, 1 год и далее ежегодно после начала терапии омализумабом.

Количество значимых обострений БА (вызов бригады скорой медицинской помощи, экстренная госпитализация), а также случаи применения короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов и глюкокортикостероидов (*per os*, внутримышечно) оценивали до начала терапии и на фоне терапии омализумабом, но не ранее чем через 16 нед.

Влияние терапии на сопутствующую аллергическую патологию (при наличии таковой) определяли по динамике клинических проявлений атопического дерматита, пищевой аллергии, аллергического ринита, крапивницы не ранее чем через 16 нед на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Качество жизни оценивали с применением вопросника PAQLQ (S) (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardized Activities) [20]. Вопросник содержит 23 вопроса, ответы оцениваются в баллах от 1 до 7, где 1 балл — максимальное негативное влияние БА на качество жизни, а 7 — отсутствие негативного влияния болезни. Наименьшим клинически значимым изменением оценки качества жизни считали 0,5 балла.

#### Этическая экспертиза

Для включения пациентов в регистр было разработано с участием юристов информированное согласие для пациентов (в возрасте 14 лет и старше) и/или их родителей/законных представителей, а также сформирован информационный листок, в котором содержались сведения о регистре. Все пациенты, включенные в электронную базу данных, подписывали информированное согласие на обработку и внесение персональных данных в регистр. Данное исследование одобрено Локальным этическим комитетом НЦЗД (протокол № 11 от 23.12.2014).

#### Статистический анализ

Расчет необходимого объема выборки не производился. Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета статистических программ STATISTICA v. 22 (StatSoft Inc., США). Описание исследуемых параметров выполнено с указанием средних значений и стандартных отклонений при нормальном распределении или медианы (25; 75-й перцентили) при распределении данных, отличном от нормального. Анализ динамики значений количественных показателей выполнен с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

##### Характеристика данных регистра

В регистр включены данные 101 ребенка с БА (девочки — 33%) в возрасте от 6 лет до 17 лет 11 мес. У всех пациентов отмечалась сопутствующая аллергическая патология: у 99 (98%) — аллергический ринит, у 69 (68%) — поллиноз, у 42 (42%) — атопический дерматит, у 28 (28%) — лекарственная аллергия, у 53 (53%) — пищевая аллергия, из них у 14 в виде крапивницы и ангионевротического отека. Все пациенты в качестве ежедневной базисной терапии получали высокие дозы комбинированных препаратов (ингаляционные глюкокортикостероиды и  $\beta_2$ -агонисты длительного действия); объем терапии соответствовал 4-й ступени базисной терапии, на фоне которой не удавалось достичь контроля над течением БА.

На фоне ежедневной базисной терапии высокими дозами комбинированных препаратов у всех пациентов сохранялась потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия (чаще чем 2 раза/нед). Отмечались дневные симптомы БА чаще 2 раз/нед, а также ночные пробуждения. У всех пациентов было ограничение активности. На основании вышеперечисленных параметров у всех детей имела место тяжелая персистирующая БА неконтролируемого течения, что являлось основанием для назначения ГИБП омализумаба. Продолжительность терапии омализумабом составила от 1 до 85 мес, медиана 16 (10; 44) мес, все пациенты получили более 1 инъекции препарата. Доза препарата варьировала от 75 до 600 мг, медиана 300 (225; 375) мг. В настоящее время продолжают получать омализумаб 53 пациента, медиана возраста которых составляет 14 (12; 16) лет (min 8, max 17).

##### Основные результаты исследования

На фоне проводимой терапии, включавшей омализумаб, отмечена положительная динамика значений АСТ-теста (табл.).

До начала терапии ( $n = 101$ ) средний показатель АСТ-теста был  $14 \pm 4,5$  баллов, что соответствовало неконтролируемому течению бронхиальной астмы. Через 16 нед ( $n = 92$ ) на фоне терапии омализумабом средний показатель АСТ-теста улучшился на 23% —  $16,84 \pm 4,3$  балла (исходно  $13,6 \pm 4,98$ ;  $p = 0,000$ ), у 16 больных (17,4%) уда-

**Таблица.** Динамика значений АСТ-теста на фоне терапии омализумабом

Показатель	Продолжительность терапии омализумабом							
	Исходно n = 101	16 нед n = 92	6 мес n = 95	1 год n = 56	2 года n = 40	3 года n = 35	4 года n = 15	≥ 5 лет n = 6
АСТ-тест, баллы	14 (3; 17)	17 (7; 25)	19 (7; 25)	20 (13; 25)	20 (10; 25)	20 (10; 25)	21 (13; 25)	20 (12; 25)
Контроль БА*, абс. (%)								
• полный	0	1 (1)	2 (2)	5 (9)	4 (10)	2 (6)	1 (7)	1 (17)
• частичный	-	16 (17)	24 (25)	25 (45)	13 (33)	13 (37)	12 (80)	4 (67)

Примечание. \* — контроль над бронхиальной астмой (БА) устанавливали по результатам теста по контролю над астмой (АСТ-тест) при оценке равной 25 баллам.

лось достичь частичного контроля над болезнью, у одного астма стала полностью контролируемой.

При оценке АСТ-теста через полгода терапии ГИБП ( $n = 95$ ) средний балл составил  $18,72 \pm 3,6$  (исходно  $13,56 \pm 5,01$ ;  $p = 0,000$ ), у 24 человек (25,26%) — достигнут частичный контроль, у 2 — полный.

Через 1 год терапии ( $n = 56$ ) средний балл теста по контролю над астмой —  $19,98 \pm 3,06$  (исходно  $14,74 \pm 4,74$ ;  $p = 0,000$ ), у 25 детей (44,64%) — частичный, у 5 (8,9%) — полный контроль над заболеванием.

Через 2 года терапии ( $n = 40$ ) средний показатель АСТ-теста —  $20 \pm 3,84$  балла (исходно  $14,52 \pm 4,2$ ;  $p = 0,000$ ), у 13 (32,5%) — частично контролируемая, у 4 (10%) — контролируемая БА.

В течение 3 лет терапию получили 35 человек: среднее значение АСТ-теста на фоне терапии омализумабом —  $19,96 \pm 3,6$  баллов (исходно  $13,66 \pm 3,87$ ;  $p = 0,000$ ), у 13 (37,14%) — частично контролируемое течение, у 2 (5,71%) достигнут контроль согласно полученным данным.

При оценке АСТ-теста через 4 года ( $n = 15$ ) — средний балл  $21,06 \pm 3,41$  (исходно  $14,56 \pm 3,82$ ;  $p = 0,001$ ); у 12 (80%) БА имела частично контролируемое течение, у 1 (6,66%) был достигнут контроль над болезнью.

Из 6 человек, которые получали ГИБП более 5 лет, средний балл по АСТ —  $20 \pm 2,43$  (исходно  $14,33 \pm 3,14$ ;  $p = 0,018$ ); у 4 (66,66%) — частично контролируемая, у 1 — контролируемая БА.

#### Дополнительные результаты исследования

В результате терапии отмечено сокращение объема ежедневной базисной терапии в среднем на 17%: до начала терапии средняя доза ингаляционных глюкокортикостероидов в пересчете на флутиказона пропионат составляла  $629 \pm 304$  мкг (min 250, max 1250 мкг), на фоне терапии омализумабом (через 4 года) доза была снижена до  $524 \pm 342$  мкг (min 100; max 1000);  $p = 0,065$ . Объем базисной терапии снижался не ранее 16-й нед от начала терапии ГИБП.

После 16 нед терапии омализумабом в большинстве случаев не зарегистрировано ни одного обострения заболевания, потребовавшего вызова бригады скорой медицинской помощи и/или госпитализации в стационар, однако у 2 пациентов отмечались обострения, потребовавшие внутримышечного введения глюкокортикостероидов. Кроме того, происходило снижение частоты клинически значимых обострений и использования  $\beta_2$ -агонистов короткого действия. До начала терапии ГИБП в среднем отмечалось 5 обострений/мес (min 1; max 30), на фоне терапии (оценка производилась как минимум через 16 нед) — в среднем 1–2 обострения/мес (min 0; max 24);  $p < 0,001$ .

Отмечено улучшение качества жизни. Повышение общей оценки качества жизни по вопроснику PAQLQ(S)

более чем на 0,5 баллов через 16 нед было зафиксировано у 42% больных, а через 2 года терапии ( $n = 40$ ) — у 100%.

#### Безопасность терапии

Не зарегистрировано ни одного системного нежелательного явления на фоне введения омализумаба. У 2 из 101 больного отмечались местные реакции в виде гиперемии и уплотнения в месте подкожной инъекции. Также был зарегистрирован единичный эпизод крапивницы. Симптомы купировались приемом антигистаминного препарата в возрастной дозировке. При подробном сборе анамнеза установлено, что причиной крапивницы могли быть погрешности в диете.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

##### Основной результат исследования

Представлены результаты анализа эффективности и безопасности таргетной генно-инженерной биологической терапии у детей с тяжелой атопической БА с сочетанной патологией, выполненного на основании данных педиатрического регистра.

Терапия омализумабом показана пациентам с 6 лет с БА тяжелого персистирующего неконтролируемого течения, получающим ежедневную базисную терапию высокими дозами ИГКС в комбинации с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия. Показано, что на фоне терапии омализумабом снижается частота значимых обострений, число ежедневных симптомов, потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия и системных глюкокортикостероидах, удается сократить объем базисной терапии, а также улучшить контроль над болезнью и повысить качество жизни больных.

Длительный мониторинг позволяет проанализировать особенности течения заболевания, оценить объем проводимых мероприятий для повышения эффективности оказания медицинской помощи детям.

##### Обсуждение основного результата исследования

Идея длительного мониторинга состояния здоровья пациентов с БА, получающих терапию омализумабом, была реализована во многих проектах. Из их числа наиболее масштабными, ставшими частью национальных программ по контролю над БА, считаются бельгийский [13], немецкий [14] и английский регистры [15]. В бельгийской базе данных содержится информация о 350 пациентах (средний возраст 55 лет, 57% женщин), у 70% — атопическая форма БА [13]; в немецком регистре — сведения о 300 пациентах (средний возраст 45 лет, 62% женщин, 33 человека — дети) [14], в английском — о 258 пациентах с тяжелой персистирующей астмой в возрасте старше 16 лет [21].

Кроме вышеперечисленных проектов длительного клинического мониторинга популяции пациентов с тяжелой БА, получавших терапию омализумабом, регистры были реализованы в Мексике (включено 52 пациента



в возрасте от 15 до 67 лет, которые получали терапию в течение 3 лет) [22], Италии (142 пациента наблюдались в течение 1 года) [23], Португалии (определялись как краткосрочные, так и долгосрочные эффекты препарата: у 48 взрослых пациентов, получавших анти-IgE-препарат в течение 1 года, и у 15 пациентов, получавших препарат 1–2 года) [24], Израиле (33 пациента, получавших терапию  $\geq 16$  нед, средний возраст 50 лет, 45% женщин) [25], на Мальте (22 пациента, не курильщики, средний возраст 53 года, 36% женщин, получали терапию в течение 1 года) [26], в Австралии (192 пациента, средний возраст 51 год, 61% — женщины, 180 человек получали терапию омализумабом) [27], на Тайване (сведения о 282 пациентах с тяжелой неконтролируемой персистирующей БА, средний возраст 51 год, 43% женщин, средняя продолжительность терапии 243 дня) [28], а также в регионах Средиземноморья — на Крите и Кипре (эффективность терапии у 60 больных оценивалась через 4 мес, 1 год и 4 года) [29]. В испанском регистре содержится информация о 266 пациентах с atopической БА (длительность терапии  $26,8 \pm 13,7$  мес) и 29 пациентах с неатопической БА, получающих омализумаб [30, 31].

Самым масштабным остается регистр eXpeRience — интернациональное двухлетнее обсервационное исследование, которое объединило пациентов из 14 стран мира (Европы, Азии и Америки), включая Россию [31]. В регистр было включено 943 пациента с тяжелой неконтролируемой БА: из них двое в возрасте до 12 лет, 51 ребенок в возрасте от 12 до 17 лет, 796 пациентов в возрасте от 18 до 64 лет, 76 — в возрасте 65 лет и старше [32].

Наиболее ценен для педиатрической практики французский мониторинг течения БА у 104 пациентов в возрасте от 6 до 18 лет, получающих терапию в течение 1 года [33]. В 2015 г. появились данные о продолжении наблюдения за 73 (79%) пациентами, которые продолжили терапию [34].

Результаты вышеперечисленных длительных клинических наблюдений пациентов, получающих в дополнение к базисной терапии омализумаб, оценивались по стандартным параметрам: определение уровня контроля над болезнью [ACT-тест и/или опросник по контролю над астмой (Asthma Control Questionnaire, ACQ)], изменение ОФВ<sub>1</sub> (объема форсированного выдоха за первую секунду), объем базисной терапии, частота обострений и использование  $\beta_2$ -агонистов короткого действия; качество жизни по вопросникам AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) и/или мини-AQLQ, прием оральных глюкокортикостероидов; с помощью шкалы Глобальной оценки эффективности лечения (Global Evaluation of Treatment Effectiveness, GETE) оценивался ответ на лечение омализумабом. На фоне терапии анти-IgE-антителами отличный/хороший результаты по шкале GETE достигнуты у большинства пациентов, отмечалось снижение числа выраженных эпизодов затрудненного дыхания, в т.ч. и тяжелых обострений [13, 14, 32]. Отмечались улучшение функции легких [21, 35, 36], повышение контроля над заболеванием и качества жизни [13, 14, 34]; сокращалась потребность в использовании пероральных глюкокортикостероидов и  $\beta_2$ -агонистов короткого действия в сравнении с исходным периодом [25, 34, 35]; отмечалось уменьшение количества госпитализаций, экстренных случаев и незапланированных визитов к врачу из-за обострений астмы [22, 30, 36].

В марте 2016 г. опубликованы первые данные самого ожидаемого детского регистра — Национального американского регистра детей с БА (Academy's National Asthma Registry). В нем содержатся сведения более чем

о 19000 пациентов и 5000 визитов. Записи содержат информацию об оказании медицинской помощи и о состоянии пациента. Данный проект показал повышение приверженности педиатров к национальным руководствам, а также сокращение обращений за неотложной помощью в связи с предоставлением отчетов и наличием обратной связи с практикующими врачами в реальном времени. Этот проект дает возможность в условиях реальной практики управлять лечением пациентов и повышать уровень оказания медицинской помощи детям [37].

### Ограничения исследования

В данное исследование были включены пациенты с тяжелой персистирующей неконтролируемой БА, получающие терапию омализумабом только на базе НЦЗД.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о возможности использования регистра как инструмента долгосрочного мониторинга и комплексной оценки эффективности и безопасности применения анти-IgE-терапии у детей с тяжелой персистирующей БА в качестве дополнительной базисной терапии. Наблюдается сокращение частоты обострений заболевания, в связи с чем уменьшается объем ежедневных доз как ингаляционных глюкокортикостероидов, так и  $\beta_2$ -агонистов по потребности; достижение контроля и улучшение функции легких и качества жизни пациентов. Однако, не хватает данных долгосрочного клинического мониторинга (более 2 лет) не только у пациентов старше 18 лет, но и у детей: эти сведения помогли бы определить критерии и сроки проведения анти-IgE-терапии. Налаживание преемственности между детским и взрослым здравоохранением и создание единой стандартизированной базы данных способствовало бы улучшению оказания медицинской помощи пациентам, страдающим хроническими заболеваниями, и отсутствию перерывов в получении жизненно необходимой терапии. Единая интернациональная база данных позволит создать более полную систему оценки эффективности и безопасности применения моноклональных антител.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Л. С. Намазова-Баранова** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз», Gilead / PRA «Фармасыютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

**Е. В. Антонова** — участие в исследованиях РФФИ 13-04-12062; РФФИ 13-04-12055; Государственный контракт № К-27-НИР/126, 2015 г. (подробнее см. здесь <http://vsp.spr-journal.ru/jour/manager/files/antonovaru.pdf>).

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ORCID

**Л. С. Намазова-Баранова** <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**Е. А. Вишнёва** <http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

**А. А. Алексеева** <http://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

**Е. А. Добрынина** [orcid.org/0000-0002-3696-3293](http://orcid.org/0000-0002-3696-3293)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):12. doi: 10.1186/1939-4551-7-12.
2. globalasthma-report.org [Internet]. The Global Asthma Report 2014 [cited 2016 Sep 29]. Available from: <http://www.globalasthma-report.org/burden/burden.php>.
3. Annesi-Maesano I, Lundback B, Viegi G. *Respiratory Epidemiology*. Series: ERS Monograph. European Respiratory Society; 2014. p. 119–121. doi: 10.1183/2312508X.erm6514.
4. cdc.gov [Internet]. U.S. Department of health & human services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National surveillance of asthma: United States, 2001–2010. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 2012 [cited 2016 Nov 29]. Available from: [https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr\\_03/sr03\\_035.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_03/sr03_035.pdf).
5. Mellon M, Parasuraman B. Pediatric asthma: improving management to reduce cost of care. *J Manag Care Pharm.* 2004; 10(2):130–141. doi: 10.18553/jmcp.2004.10.2.130.
6. cdc.gov [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Asthma Prevalence, Health Care Use and Mortality: United States, 2003–2005 [cited 2016 Sep 29]. Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/asthma03-05/asthma03-05.htm>.
7. sign.ac.uk [Internet]. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN/BTS British guideline on the management of asthma. Asthma properties: influencing the agenda. February 2013 [cited 2016 Sep 29]. Available from: [http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101\\_asthma\\_workshops\\_report.pdf](http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101_asthma_workshops_report.pdf) (Available 29.09.2016).
8. Fuhlbrigge AL, Guilbert T, Spahn J, et al. The influence of variation in type and pattern of symptoms on assessment in pediatric asthma. *Pediatrics.* 2006;118(2):619–625. doi: 10.1542/peds.2005-2963.
9. Darveaux J, Busse WW. Biologics in asthma — the next step towards personalized treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(2):152–161. doi: 10.1016/j.jaip.2014.09.014.
10. Licari A, Marseglia A, Caimmi S, et al. Omalizumab in children. *Paediatr Drugs.* 2014;16(6):491–502. doi: 10.1007/s40272-014-0107-z.
11. Abraham I, Alhossan A, Lee CS, et al. Real-life effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy.* 2016;71(5):593–610. doi: 10.1111/all.12815.
12. Kuprys-Lipinska I, Majak P, Molinska J, Kuna P. Effectiveness of the Polish program for the treatment of severe allergic asthma with omalizumab: a single-center experience. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):61. doi: 10.1186/s12890-016-0224-2.
13. Schleich F, Brusselle G, Louis R, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med.* 2014;108(12):1723–1732. doi: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
14. Korn S, Hubner M, Hamelmann E, Buhl R. [The German severe asthma registry. (In German).] *Pneumologie.* 2012;66(6):341–344. doi: 10.1055/s-0032-1308908.
15. ginasthma.org [Internet]. 2016 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [cited 2016 Sep 29]. Available from: <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
16. Sabate E, editor. *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva: World Health Organization; 2003. p. 47.
17. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Антонова Е.В., Смирнов В.И. Первая отечественная информационная система — база данных клинических случаев пациентов детского возраста с персистирующей бронхиальной астмой // *Педиатрическая фармакология.* — 2015. — № 12. — № 1 — С. 18–21. [Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Antonova EV, Smirnov VI. The first Russian information system — database of clinical cases of persistent bronchial asthma in pediatric patients. *Pediatric pharmacology.* 2015;12(1):18–21. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i1.1242.
18. rlsnet.ru [интернет]. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. Омализумаб (Omalizumab): инструкция, применение и формула [доступ от 21.09.2016]. Доступ по ссылке [http://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_3748.htm](http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3748.htm).
19. Авдеев С.Н. Опросник ACQ — новый инструмент оценки контроля над бронхиальной астмой // *Пульмонология.* — 2011. — Т. 8. — № 2 — С. 93–99. [Avdeev SN. Oprosnik ACQ — novyi instrument otsenki kontrolya nad bronkhial'noi astmoi. *Pul'monologiya.* 2011;(2):93–99. (In Russ).]
20. qoltech.co.uk [Internet]. Standardised paediatric asthma quality of life questionnaire (PAQLQ(S) [cited 2016 Nov 13]. Available from: [https://www.qoltech.co.uk/paqlq\\_s.html](https://www.qoltech.co.uk/paqlq_s.html).
21. Barnes N, Menzies-Gow A, Mansur AH, et al. Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a retrospective UK real-world study. *J Asthma.* 2013;50(5):529–536. doi: 10.3109/02770903.2013.790419.
22. Lopez Tiro JJ, Contreras EA, Del Pozo ME, et al. Real life study of three years omalizumab in patients with difficult-to-control asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(2):120–126. doi: 10.1016/j.aller.2013.11.008.
23. Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med.* 2010;104(10):1410–1416. doi: 10.1016/j.rmed.2010.04.013.
24. Vieira T, de Oliveira JF, da Graca Castel-Branco M. Short and long-term quality of life and asthma control with omalizumab therapy in a real life setting in Portugal. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(1):3–10. doi: 10.1016/j.aller.2012.07.006.
25. Rottem M. Omalizumab reduces corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life experience in Israel. *J Asthma.* 2012;49(1):78–82. doi: 10.3109/02770903.2011.637598.
26. Gouder C, West LM, Montefort S. The real-life clinical effects of 52 weeks of omalizumab therapy for severe persistent allergic asthma. *Int J Clin Pharm.* 2015;37(1):36–43. doi: 10.1007/s11096-014-0034-7.
27. Gibson P, Reddel H, McDonald VM, et al. Effectiveness and response predictors of omalizumab in a severe allergic asthma population with a high prevalence of comorbidities: the Australian Xolair Registry. *Intern Med J.* 2016;46(9):1054–1062. doi: 10.1111/imj.13166.
28. Chen HC, Huang CD, Chang E, Kuo HP. Efficacy of omalizumab (Xolair®) in patients with moderate to severe predominately chronic oral steroid dependent asthma in Taiwan: a retrospective, population-based database cohort study. *BMC Pulm Med.* 2016;16:3. doi: 10.1186/s12890-015-0156-2.
29. Tzortzaki EG, Georgiou A, Kampas D, et al. Long-term omalizumab treatment in severe allergic asthma: the South-Eastern Mediterranean real-life experience. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012; 25(1):77–82. doi: 10.1016/j.pupt.2011.11.004.
30. De Llano LP, Vennera Mdel C, Alvarez FJ, et al. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: results from a Spanish multicenter registry. *J Asthma.* 2013;50(3):296–301. doi: 10.3109/02770903.2012.757780.
31. Vennera Mdel C, Perez De Llano L, Bardagi S, et al. Omalizumab therapy in severe asthma: experience from the Spanish registry — some new approaches. *J Asthma.* 2012;49(4):416–422. doi: 10.3109/02770903.2012.668255.
32. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, et al. The eXpeRience registry: the 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med.* 2013;107(8):1141–1151. doi: 10.1016/j.rmed.2013.04.017.
33. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J.* 2013;42(5):1224–1233. doi: 10.1183/09031936.00149812.
34. Deschildre A, Marguet C, Langlois C, et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur Respir J.* 2015;46(3):856–859. doi: 10.1183/09031936.00008115.
35. Куличенко Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М., и др. Анти-IgE-терапия тяжелой бронхиальной астмы у детей: двухлетний опыт // *Педиатрическая фармакология.* — 2010. — Т. 7. — № 3 — С. 57–65. [Kulichenko TV, Namazova-Baranova LS, Torshkhoeva RM, et al. Anti-IgE therapy for severe asthma in children: two-year trial. *Pediatric pharmacology.* 2010;7(3):57–65. (In Russ).]
36. Куличенко Т.В., Баранов А.А., Абеlevich М.М., и др. Обобщенный анализ применения моноклональных антител к IgE в лечении бронхиальной астмы у детей в РФ // *Педиатрическая фармакология.* — 2011. — Т. 8. — № 2 — С. 50–56. [Kulichenko TV, Baranov AA, Abelevich MM, et al. Generalized analysis of monoclonal antibodies to IgE in the treatment of bronchial asthma in children in Russian Federation. *Pediatric pharmacology.* 2011;8(2):50–56. (In Russ).]
37. aap.org [Internet]. American Academy of Pediatrics. Chapter Quality Network (CQN) Asthma Program Request for Applications (RFA) [cited 2016 Sep 29]. Available from: <http://www2.aap.org/member/chapters/caqi/CQN4AsthmaChapterRFA.pdf>.