

Опыт применения омализумаба у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой

Е.В. Болотова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>, bolotowa_e@mail.ru

А.В. Дудникова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>, avdudnikova@yandex.ru

Л.В. Шульженко^{1,2}, larisa_shulzhenko@mail.ru

¹ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

² Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени С.В. Очаповского; 360086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167

Резюме

Введение. Понимание сложной патофизиологии тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) привело к разработке персонализированной стратегии лечения с использованием генно-инженерных препаратов, основанной не только на тяжести заболевания, но и на специфических характеристиках пациента и эндотипах бронхиальной астмы.

Цель. Оценить эффективность применения препарата омализумаб у пациентов с ТБА.

Материалы и методы. Проспективное наблюдательное исследование (срок 12 мес.) с участием 39 пациентов с ТБА (20 женщин и 19 мужчин, средний возраст $47,7 \pm 14,2$ года), проходивших лечение в Краевой клинической больнице №1 им. профессора С.В. Очаповского. Всем пациентам, включенным в исследование, был назначен препарат омализумаб.

Результаты. Уже через 6 мес. наблюдения отмечалось улучшение контроля астмы в виде увеличения среднего количества баллов по опроснику АСТ: 15,9 (1,19) vs 10,7 (3,19); уменьшения удельного веса пациентов с результатом по шкале АСТ ≤ 19 баллов на 15,6% (с 32 до 27 пациентов); уменьшения удельного веса пациентов с результатом по АСТ ≤ 15 баллов на 16%. В течение 12 мес. от начала лечения омализумабом было отмечено снижение обострений астмы независимо от исходного уровня IgE и эозинофилов, уменьшение количества дней нетрудоспособности на 68,9%, количества обращений за неотложной помощью на 50%, обращений за амбулаторной помощью к пульмонологу на 65,2%, количества госпитализаций на 63,6%, количества дней, проведенных в стационаре, на 49,2, зафиксировано достоверное снижение суточных доз ИГКС, пероральных ГКС, общего количества обострений, среднего балла по тесту АСТ у всех пациентов ($p = 0,01$).

Выводы. Использование препарата омализумаб у пациентов с ТБА в сочетании с различным спектром сенсibilизации позволило вывести лечение таких пациентов на качественно новый уровень, обеспечивающий выраженный клинический эффект за счет минимизации симптомов, прекращения обострений, повышения качества жизни. Важным является хороший профиль безопасности и переносимости, а также удобный режим применения.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, моноклональные антитела, омализумаб, контроль астмы, аллергический ринит

Для цитирования: Болотова ЕВ, Дудникова АВ, Шульженко ЛВ. Опыт применения омализумаба у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Медицинский совет*. 2023;17(20):45–51. <https://doi.org/10.21518/ms2023-321>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using omalizumab in patients with severe bronchial asthma

Elena V. Bolotova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>, bolotowa_e@mail.ru

Anna V. Dudnikova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>, avdudnikova@yandex.ru

Larisa V. Shulzhenko^{1,2}, larisa_shulzhenko@mail.ru

¹ Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

² Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; 167, May 1st St., Krasnodar, 360086, Russia

Abstract

Introduction. New insights into the complex pathophysiology of severe asthma (SA) have led to the development of personalized treatment strategies using genetically engineered drugs, which is based not only on disease severity, but also on specific patient characteristics and asthma endotypes.

Aim. Evaluation of the effectiveness of omalizumab in patients with severe bronchial asthma (SBA).

Materials and methods. A prospective observational study (12 months) with the participation of 39 patients with TB (20 women and 19 men, average age 47.7 ± 14.2 years) who were treated at the Ochapovsky Regional Clinic Hospital of Krasnodar Region. All patients included in the study were prescribed the drug omalizumab.

Results. After 6 months of follow-up, there was an improvement in asthma control in the form of an increase in the average number of points according to the ACT questionnaire: 15.9 (1.19) vs 10.7 (3.19); a decrease in the proportion of patients with an ACT score of ≤ 19 points by 15.6% (from 32 patients to 27), a decrease in the proportion of patients with the result of the

ACT is less than 15 points by 16%. Within 12 months from the start of treatment with omalizumab, there was a decrease in asthma exacerbations regardless of the initial level of IgE and eosinophils, a decrease in the number of days of disability by 68.9%, the number of emergency calls by 50%, outpatient visits to a pulmonologist by 65.2%, the number of hospitalizations by 63.6%, the number of days spent in hospital – by 49.2, there was a significant decrease in daily doses of IGCS, oral GCS, the total number of exacerbations, the average score on the ACT test in all patients ($p = 0.01$).

Conclusions. Use of the drug omalizumab in patients with SBA, in combination with a different spectrum of sensitization, it was possible to bring the treatment of such patients to a qualitatively new level, providing a pronounced clinical effect by minimizing symptoms, stopping exacerbations, and improving the quality of life. It is important to have a good safety and portability profile, as well as a convenient application mode.

Keywords: severe bronchial asthma, monoclonal antibodies, omalizumab, asthma control, allergic rhinitis

For citation: Bolotova EV, Dudnikova AV, Shulzhenko LV. Experience of using omalizumab in patients with severe bronchial asthma. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(20):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-321>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – это гетерогенное заболевание респираторной системы, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, варьирующим по времени и интенсивности и проявляющимся переменной обструкцией дыхательных путей¹. В связи с неуклонным ростом заболеваемости, инвалидизации, смертности и связанных с этим финансовых затрат увеличивается глобальное бремя тяжелой БА (ТБА) [1]. В настоящее время доказано, что БА является гетерогенным заболеванием с несколькими фенотипами, которые вызваны различными патофизиологическими механизмами или эндотипами [1].

Неконтролируемая ТБА – это подтип ТБА, характеризующийся невозможностью достижения контроля над заболеванием даже при использовании максимальных рекомендованных доз стандартных лекарственных препаратов или возможностью его достижения только при использовании максимальных доз, включая регулярный прием малых доз пероральных глюкокортикостероидов (ГКС). При рефрактерной ТБА в дыхательных путях, наряду с воспалительной реакцией, развиваются необратимые структурные изменения (в результате восстановительных процессов в ответ на хроническое воспаление), называемые ремоделированием бронхов [2, 3]. В этой связи пациенты с рефрактерной ТБА имеют повышенное количество госпитализаций, выраженные побочные эффекты пероральных ГКС, низкое качество жизни (КЖ), высокий уровень тревоги и депрессии по сравнению с пациентами с хорошо контролируемым заболеванием [1, 3]. В настоящее время улучшение понимания сложной патофизиологии ТБА привело к разработке персонализированной стратегии лечения с использованием генно-инженерных препаратов, основанной не только на тяжести заболевания, но и на специфических характеристиках пациента и эндотипах БА [1, 3–5].

Цель нашего исследования – оценить эффективность применения препарата омализумаб у пациентов с ТБА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено проспективное наблюдательное исследование пациентов с ТБА, проходивших лечение в Краевой клинической больнице №1 им. профессора С.В. Очаповского г. Краснодара. Срок наблюдения 12 мес. В исследование включено 39 пациентов (20 женщин и 19 мужчин), средний возраст которых составил $47,7 \pm 14,2$ года. Большинство пациентов (76,9%) имели одно сопутствующее аллергическое заболевание, 23,1% пациентов $\geq$ двух аллергических заболеваний. Всем пациентам, включенным в исследование, был назначен препарат омализумаб.

Омализумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с IgE, и показан для улучшения контроля у пациентов с тяжелой персистирующей аллергической астмой. Основной механизм действия омализумаба – снижение экспрессии высокоаффинных рецепторов IgE на воспалительных клетках и накопления эозинофилов в дыхательных путях [6–8].

Исходно при включении в исследование и через 12 мес. пациентам проводилось общеклиническое и специальное обследование, включавшее спирометрию, консультацию аллерголога, пульмонолога; анкетирование – определение уровня контроля над заболеванием при помощи АСТ-теста (Asthma Control Test); определение уровня тревоги и депрессии – госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS [9, 10]; учитывалась ежегодная частота обострений. Во время исследования пациенты ежедневно заполняли дневник с указанием симптомов и принимаемых лекарственных средств, после чего подсчитывались среднемесячные баллы.

Первичными конечными точками явились снижение числа обострений астмы в год, увеличение ОФВ1 и возможное снижение суточной дозы ИГКС в течение 12-месячного наблюдения. Вторичными точками – уменьшение клинических симптомов (подсчет баллов по шкале АСТ) и снижение среднесуточного потребления препаратов после 12 мес. лечения относительно исходных.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical

¹ Global Initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available at: www.ginaasthma.org.

Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка проведена методами вариационной статистики с использованием пакета статистической программы Statistica 7,0 for Windows. Оценку значимости различий двух средних величин при нормальном распределении осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента, при отклонении от нормального распределения использовали критерий Манна – Уитни. Для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей использован критерий χ^2 . Разница считалась достоверной при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходно 82,1% (32) пациентов имели результат теста АСТ ≤ 19 баллов, в т. ч. АСТ ≤ 15 баллов – 64,0% (25) пациентов. За предыдущие 12 мес. 66,7% (26) пациентов сообщили о двух или более обострениях БА.

Согласно данным тестирования с использованием госпитальной шкалы HADS, исходно у 33,3% (13) пациентов выявлена клинически значимая депрессия, у 43,6% (17) – наличие тревожных расстройств, а 20,5% (8) пациентов имели смешанное тревожно-депрессивное расстройство. Выявлена средней силы отрицательная корреляция между количеством баллов по шкале АСТ и по шкале HADS ($r = -0,456$, $p = 0,001$).

Нами был проанализирован уровень эозинофилии в периферической крови пациентов: 35,9% (14) имели показатель ≥ 300 клеток/мкл. Повышенные уровни IgE (>700 МЕ/мл) отмечены у 30,8% (12) пациентов. Медиана общего уровня IgE составила 193,3 (101,6; 628,0) МЕ/мл, средний уровень IgE был достоверно выше у женщин, чем у мужчин (506,7 (168; 628,0) МЕ/мл vs 175,4 (1,1; 769,2) МЕ/мл соответственно, $p = 0,001$).

Среднее время приема препарата в когорте ставило $11,2 \pm 0,8$ мес. Двухнедельная частота дозирования имела место у 53,8% (21) пациентов, 4-недельная частота дозирования – у 46,2% (18). За период исследования 15,4% (6) пациентов изменили частоту дозирования с 2-недельной на терапию каждые 4 нед., а 10,2% (4) пациентов перешли с приема каждые 4 нед. на каждые 2 нед. Во время исследования средняя дозировка омализумаба составила 450 мг (кумулятивная доза 150, 3 000 мг/мес, независимо от частоты дозирования). Согласно дневниковым записям пациентов, 41% (16) из них пропустили одну дозу омализумаба; среди них статистически значимо выше встречались пациенты с более частым дозированием (22,2% против 57,1% у пациентов, получавших препарат каждые 2 и 4 нед. соответственно, $\chi^2 = 4,88$, $p = 0,002$).

Уже через 6 мес. наблюдения отмечалось улучшение контроля астмы в виде увеличения среднего количества баллов по опроснику АСТ – 15,9 (1,19) vs 10,7 (3,19); уменьшения удельного веса пациентов с результатом

по шкале АСТ ≤ 19 баллов на 15,6% (с 32 до 27 пациентов), уменьшения удельного веса пациентов с результатом по АСТ ≤ 15 баллов на 16%. Согласно данным тестирования с использованием госпитальной шкалы HADS, доля пациентов с клинически значимой депрессией снизилась на 15,3% (с 13 до 11 пациентов), с наличием тревожных расстройств на 23,5% (с 17 до 13 пациентов), со смешанными тревожно-депрессивными расстройствами на 37,5% (с 8 до 5 пациентов), однако разница не была статистически значима ($p = 0,06$).

Динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей у больных ТБА на фоне приема омализумаба через 12 мес. представлена в *таблице*.

В течение 12 мес. от начала лечения омализумабом было отмечено снижение обострений астмы независимо от исходного уровня IgE и эозинофилов. У пациентов, чьи уровни IgE превышали лабораторные нормы, снижение обострений было сопоставимо с пациентами, не имеющими выраженной эозинофилии и повышения уровня IgE: с $2,94 \pm 3,63$ обострения в год до $1,23 \pm 1,85$ для пациентов с уровнями IgE < 30 МЕ/мл 25 и с $3,18 \pm 3,73$ до $0,71 \pm 1,35$ для пациентов с уровнем IgE > 700 МЕ/мл 25.

За 12 мес. наблюдения количество дней нетрудоспособности снизилось на 68,9%, количество обращений за неотложной помощью – на 50%, количество обращений за амбулаторной помощью к пульмонологу – на 65,2%, количество госпитализаций – на 63,6%, количество дней, проведенных в стационаре, – на 49,2.

У пациентов с исходно более высокими уровнями IgE выявлено более выраженное снижение средних баллов АСТ через 12 мес.: 3,9 (1,8) для пациентов с уровнями IgE < 30 МЕ/мл и 5,1 (2,1) для пациентов с уровнями IgE > 700 МЕ/мл. Аналогичная тенденция наблюдалась у пациентов с высоким исходным уровнем эозинофилов: с показателями эозинофилов ≥ 300 клеток/мкл снижение баллов АСТ составило в среднем 3,1 (1,1), а у пациентов с показателями эозинофилии < 300 клеток/мкл – на 1,9 (0,9).

Через 12 мес. терапии зафиксировано статистически значимое снижение суточных доз ИГКС, пероральных ГКС, общего количества обострений, среднего балла по тесту АСТ у всех пациентов ($p = 0,01$). Отмечено статистически значимое снижение удельного веса пациентов, имеющих дневные и ночные симптомы ($p = 0,001$).

Согласно данным тестирования с использованием госпитальной шкалы HADS, через 12 мес. от начала лечения достоверно снизился удельный вес пациентов с клинически значимой депрессией – на 30,7%, с тревожными расстройствами – на 47,1%, со смешанными расстройствами – на 37,55.

Клинически значимые нежелательные явления за период исследования зарегистрированы не были.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты согласуются с результатами метаанализа, включающего 86 публикаций и оценившего эффективность омализумаба в условиях реальной

● **Таблица.** Динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей у больных бронхиальной астмой на фоне приема препарата омализумаб через 12 мес.

● **Table.** Changes in clinical-laboratory and instrumental findings in patients with asthma receiving omalizumab after 12 months of treatment

Показатели, единицы измерения	Исходно	Через 12 мес.	p
Мужчины	20		
Женщины	19		
ОФВ1, %, М (SD)	53,4 (8,5)	77,8 (9,7)	0,01
Общий балл АСТ, М (SD)	10,7 (3,19)	19,3 (2,8)	0,01
Дневные симптомы, п (%)	32 (86,5)	12 (32,3)	0,001
Ограничения деятельности, п (%)	37 (100%)	11 (29,7)	0,001
Ночные симптомы/пробуждение, п (%)	33 (89,2)	8 (21,6)	0,001
Пероральные ГКС (поддерживающая монотерапия), п (%)	21 (56,8)	6 (16,2)	0,001
ИГКС, поддерживающая монотерапия, п (%)	29 (78,3)	5 (13,5)	0,001
Поддерживающая моно- и комбинированная терапия ИГКС; общая суточная доза, мкг, М (SD)	1741,56 ± 750,13	567,3 ± 29,5	0,001
Общая суточная доза пероральных ГКС (в преднизолоновом эквиваленте), мг, М (SD)	16,9 ± 7,8	5,3 ± 3,1	0,001
Количество дней нетрудоспособности за предыдущий год, М (SD)	19,6 (7,8)	6,1 (2,3)	0,0001
Обращение за неотложной помощью, М (SD)	1,2 (1,6)	0,6 (0,9)	0,02
Количество обращений за амбулаторной помощью к пульмонологу, М (SD)	4,6 (2,8)	1,6 (2,1)	0,001
Количество госпитализаций, М (SD)	2,2 (1,6)	0,8 (0,3)	0,01
Количество койко-дней, проведенных в стационаре, М (SD)	6,5 (2,3)	3,3 (1,4)	0,01

Примечание. АСТ – тест на контроль астмы, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 с, ПКС – пероральный кортикостероид, ИГКС – ингаляционный кортикостероид, AQL Q – опросник качества жизни пациентов с астмой; EQ-5D VAS – пятимерная визуально-аналоговая шкала.

клинической практики [11]. Глобальная оценка эффективности лечения была хорошей/отличной у 77% пациентов через 16 нед. от начала лечения (разница рисков: 0,77; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,70–0,84; $I^2 = 96\%$) и у 82% пациентов через 12 мес. (0,82, 0,73–0,91; $I^2 = 97\%$). Среднее улучшение ОФВ1 составило 160, 220 и 250 мл через 16 нед., 6 и 12 мес. соответственно. Наблюдалось снижение балла по опроснику контроля астмы через 16 нед. (-1,14), 6 (-1,56) и 12 мес. (-1,13) после терапии омализумабом. Омализумаб достоверно снижал частоту тяжелых обострений в годовом исчислении (отношение рисков [ОР]: 0,41, 95% ДИ: 0,30–0,56; $I^2 = 96\%$), долю пациентов, получавших ОКС (ОР: 0,59, 95% ДИ: 0,47–0,75; $I^2 = 96\%$), и количество внеплановых визитов к врачу (средняя разница -2,34, 95% ДИ: от -3,54 до -1,13; $I^2 = 98\%$) через 12 мес. по сравнению с исходным уровнем [11].

Анализ экономической эффективности применения омализумаба при тяжелой неконтролируемой ТБА показал снижение частоты обострений после лечения омализумабом на 82,1% по сравнению со стандартным лечением, а коэффициенты экономической эффективности составили 2 244 на предотвращенное обострение [12]. В настоящий момент в Российской Федерации зарегистрирован первый биоаналог омализумаба под торговым наименованием Генолар®, продемонстрировавший сопоставимость по показателям эффективности и безопасности в сравнении с препаратом Ксолар® [13]. По данным проведенного фармакоэкономического исследования,

применение российского биоаналога омализумаба у пациентов с атопической бронхиальной астмой приводит к экономии средств по сравнению не только с оригинальным, но и с другим биологическим препаратом [14].

В ретроспективном исследовании омализумаба у пациентов с умеренной и тяжелой персистирующей астмой (EXTRA) снижение частоты обострений было наибольшим у пациентов с высокими уровнями исходных биомаркеров по сравнению с плацебо, что позволяет предположить, что пациенты с более высокими исходными биомаркерами получают большую пользу от лечения [15]. Именно высокая частота обострения в группе без лечения/плацебо определяет разницу в ответах между группами с высоким и низким уровнем биомаркеров [16]. Согласно полученным нами данным, пациенты сопоставимо реагировали на терапию омализумабом независимо от исходных уровней эозинофилов или IgE в крови. Безусловно, омализумаб является эффективным антиIgE-препаратом для лечения аллергической астмы и множественных сопутствующих атопических состояний. Однако функция эозинофилов, включая антигенпрезентирующую способность, играет немаловажную роль в патогенезе аллергического воспаления дыхательных путей [17].

Эозинофилы представляют собой плейотропные клетки, которые обладают способностью усиливать иммунный ответ после воздействия аллергена за счет высвобождения как уже содержащихся, так и вновь синтезированных гранулированных белков, цитокинов, липидных

медиаторов и факторов роста [18]. В дополнение к способности действовать как эффекторные клетки в ответе Т-хелперов 2 клеток (Th2) эозинофилы также были признаны антигенпрезентирующими клетками для инициации иммунного ответа Th2 на ранней стадии аллергических реакций [17]. Многочисленные виды исследований показали, что эозинофилы могут экспрессировать большой комплекс гистосовместимости (МНС) класса II и кластер костимулирующих молекул дифференцировки (CD) 80 и CD86 [19, 20]. Было показано, что лечение омализумабом эффективно снижает поверхностную экспрессию кластера дифференцировки костимулирующих молекул (CD) 40, CD80 и CD86 на эозинофилах из периферической крови и концентрацию сывороточного эотаксина-1 у пациентов с аллергической астмой [21]. Вероятно, этим объясняется хороший ответ на терапию омализумабом в нашем исследовании.

Депрессия и тревожные расстройства часто встречаются при БА и влияют на качество жизни пациента [22]. У больных астмой в два раза чаще развиваются депрессивные симптомы по сравнению с лицами без астмы [23]. Тревожные расстройства распространены у пациентов с астмой в 3–10 раз чаще, чем в общей популяции [24]. Частота генерализованного тревожного расстройства у пациентов с астмой составляет 9%, что как минимум в 3 раза выше, чем показатели, обнаруженные в общей популяции [24]. Как депрессия, так и тревога, по данным различных исследований, связана с неблагоприятными исходами астмы, включая более высокую частоту обращений за медицинской помощью, более слабый контроль над астмой и высокую смертность [24]. Предполагают, что эти два состояния могут иметь общие физиологические механизмы. Одним из возможных путей является активация иммунных воспалительных путей [25]. Люди с депрессией имеют повышенный уровень провоспалительных цитокинов, IL-1, IL-4, IL-6, TNF-альфа, которые играют решающую роль в астме. Цитокины, такие как IL-1, IL-6 и TNF- α , могут усиливать ранние стадии воспалительной реакции и вызывать значительное воспаление при астме [22–25]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что тревожные расстройства могут увеличить риск атопии или аллергической астмы, что связано с увеличением тяжести астмы [26]. Пациенты с астмой с генерализованным тревожным расстройством испытывают больше

трудностей с принятием соответствующих решений по самоконтролю, что влияет на контроль астмы и качество жизни по сравнению с пациентами с астмой без этого расстройства. Кроме того, симптомы как тревоги, так и астмы включают одышку, стеснение в груди и сердцебиение, что может привести к неправильной интерпретации симптомов, чрезмерному использованию бронходилататоров и их побочным эффектам [22–27].

Сопоставимые с нашими данные были получены авторами из Словакии, показавшие хороший ответ на лечение омализумабом у 69,5% пациентов с персистирующей аллергической астмой через 16 ($\pm$ 1) нед. [28]. Доля пациентов без тяжелых клинически значимых обострений бронхиальной астмы увеличилась с 17,3% до начала лечения до 82,4 и 92,0% на 12-м и 24-м мес. соответственно. Уменьшилась доля пациентов, использовавших пероральные ГКС (с 34,7% исходно до 17,0 и 15,3% через 12 и 24 мес. соответственно). Результаты контрольных тестов на астму улучшились с 11,6 до 20,3 балла; использование экстренных препаратов в неделю снизилось с 5,5 до 1,6 дня. Среднее общее количество дней использования медицинских услуг, связанных с астмой, снизилось с 7,7 до 0,3 дня, а число пропущенных рабочих дней уменьшилось с 16,8 до 0,3 [28].

В клинических испытаниях и обсервационных исследованиях было продемонстрировано, что омализумаб значительно снижает использование пероральных ГКС, количество обострений, госпитализаций и неотложных состояний, а также улучшает симптомы астмы, ОФВ1 и КЖ пациентов [29–31].

ВЫВОДЫ

Таким образом, использование препарата омализумаб у пациентов с ТБА в сочетании с различным спектром сенсibilизации позволило вывести лечение таких пациентов на качественно новый уровень, обеспечивающий выраженный клинический эффект за счет минимизации симптомов, прекращения обострений, повышения качества жизни. Важным является хороший профиль безопасности и переносимости, а также удобный режим применения. 

Поступила / Received 15.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2023

Принята в печать / Accepted 23.09.2023

Список литературы / References

- Wang E, Wechsler ME, Tran TN, Heaney LG, Jones RC, Menzies-Gow AN et al. Characterization of Severe Asthma Worldwide: Data From the International Severe Asthma Registry. *Chest*. 2020;157(4):790–804. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.053>.
- De Greve G, Hellings PW, Fokkens WJ, Pugin B, Steelant B, Seys SF. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin Transl Allergy*. <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0157-8>.
- Maeda T, Khurana S. Heterogeneity of Treatment Response to Asthma. *Adv Exp Med Biol*. 2023;1426:143–161. https://doi.org/10.1007/978-3-031-32259-4_7.
- Ciprandi G, Schiavetti I, Rindone E, Ricciardolo FLM. The Impact of Anxiety and Depression on Outpatients with Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(5):408–414. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.08.007>.
- Khalaf K, Paoletti G, Puggioni F, Racca F, De Luca F, Giorgis V et al. Asthma from immune pathogenesis to precision medicine. *Semin Immunol*. 2019;46:101294. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101294>.
- Abraham I, Alhossan A, Lee CS, Kutbi H, MacDonald K. 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy*. 2016;71(5):593–610. <https://doi.org/10.1111/all.12815>.
- Božek A, Fischer A, Bogacz-Piaseczynska A, Canonica GW. Adding a biologic to allergen immunotherapy increases treatment efficacy. *ERJ Open Res*. 2023;9(2):00639-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00639-2022>.
- Just J, Thonnellier C, Bourgoignie Heck M, Mala L, Molimard M, Humbert M. Omalizumab Effectiveness in Severe Allergic Asthma with Multiple Allergic Comorbidities: A Post-Hoc Analysis of the STELLAIR Study. *J Asthma Allergy*. 2021;14:1129–1138. <https://doi.org/10.2147/JAA.S310888>.
- Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Васильева ОС, Генне НА и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):393–447. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>.

- Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevskiy AS, Vasil'eva OS, Geppe NA et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):393–447. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>.
10. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>.
 11. Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, Kostikas K, Jaumont X, Pfister P, Nissen F. Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2702–2714. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.01.011>.
 12. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M; STELLAIR investigators. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J*. 2018;51:1702523. <https://doi.org/10.1183/13993003.02523-2017>.
 13. Ненасьева НМ, Аверьянов АВ, Ильина НИ, Авдеев СН, Осипова ГЛ, Рубаник ТВ и др. Сравнительное изучение клинической эффективности биоаналогичного препарата Генолар® по результатам рандомизированного клинического исследования III фазы. *Пульмонология*. 2020;30(6):782–796. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-782-796>.
 14. Ненасьева НМ, Аверьянов АВ, Ильина НИ, Авдеев СН, Осипова ГЛ, Рубаник ТВ et al. Comparative Study of Biosimilar Genolar® Clinical Efficacy on the Randomized Phase III Study Results. *Pulmonologiya*. 2020;30(6):782–796. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-782-796>.
 15. Крысанова ВС, Ермолаева АД, Ермолаева ТН, Давыдовская МВ, Кокушкин КА. Экономические аспекты применения российского биоаналога омализумаба у пациентов с atopической бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения. *Фармация и фармакология*. 2021;9(3):235–248. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-3-235-248>.
 16. Krysanova VS, Ermolaeva ED, Ermolaeva TN, Davydovskaya MV, Kokushkin KA. Economic aspects of application of the russian biosimilar omalizumab in patients with atopical bronchial asthma of moderate to severe clinical courses. *Farmatsiya i Farmakologiya*. 2021;9(3):235–248. (In Russ.) <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-3-235-248>.
 17. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):804–811. <https://doi.org/10.1164/rccm.201208-1414OC>.
 18. Zhang M, Jin M, Zhou X, Lin J, Liu X, Liu C et al. Effectiveness of omalizumab in patients with severe allergic asthma: A retrospective study in China. *Respir Med*. 2021;186:106522. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106522>.
 19. Fulkerson PC, Rothenberg ME. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(2):117–129. <https://doi.org/10.1038/nrd3838>.
 20. Schuijs MJ, Hammad H, Lambrecht BN. Professional and 'Amateur' Antigen-Presenting Cells In Type 2 Immunity. *Trends Immunol*. 2019;40:22–34. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.11.001>.
 21. Rodolpho JMA, Camillo L, Araújo MSS, Speziali E, Coelho-Dos-Reis JG, Correia RO et al. Robust Phenotypic Activation of Eosinophils during Experimental Toxocara canis Infection. *Front Immunol*. 2018;9:64. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00064>.
 22. Wang HB, Ghiran I, Matthaei K, Weller PF. Airway eosinophils: allergic inflammation recruited professional antigen-presenting cells. *J Immunol*. 2007;179(11):7585–7592. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.11.7585>.
 23. Yan H, Sun L, Ni Y, Du J, Liu D, Wang P et al. Effective omalizumab treatment influenced eosinophil function in severe allergic asthmatics. *J Thorac Dis*. 2023;15(6):3115–3125. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-1818>.
 24. Faruqi Z, Thakker Z, Parveen D, Naik S, Urazbayeva M, Jain V et al. Depression in Childhood Asthma vs. Adult-Onset Asthma: A Cross-Sectional Study from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Children (Basel)*. 2022;9(12):1797. <https://doi.org/10.3390/children9121797>.
 25. Patel PO, Patel MR, Baptist AP. Depression and Asthma Outcomes in Older Adults: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1691–1697.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.03.034>.
 26. Cooley C, Park Y, Ajilore O, Leow A, Nyenhuus SM. Impact of interventions targeting anxiety and depression in adults with asthma. *J Asthma*. 2022;59(2):273–287. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1847927>.
 27. Patella V, Zunno R, Florio G, Palmieri M, Palmieri S, Brancaccio R. Omalizumab improves perceived stress, anxiety, and depression in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1402–1404. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.026>.
 28. Tedner SG, Lundholm C, Olsson H, Almqvist C. Depression or anxiety in adult twins is associated with asthma diagnosis but not with offspring asthma. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(6):803–812. <https://doi.org/10.1111/cea.12714>.
 29. Simões Cunha M, Amaral R, Pereira AM, Almeida R, Alves-Correia M, Loureiro CC et al. Symptoms of anxiety and depression in patients with persistent asthma: a cross-sectional analysis of the INSPIRERS studies. *BMJ Open*. 2023;13(5):e068725. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-068725>.
 30. Siracká S, Tinková LD, Hochmuth L, Leščíšínová H, Hrubíško M, Dostálová K, Jeseňák M. The "real-world" effectiveness and safety of omalizumab in patients with uncontrolled persistent allergic asthma in Slovakia: a subgroup analysis of the eXpeRience study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2023;40(1):134–141. <https://doi.org/10.5114/ada.2022.116532>.
 31. Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS, Trzaskoma B, Yang M et al. Omalizumab Effectiveness by Biomarker Status in Patients with Asthma: Evidence From PROSPERO, A Prospective Real-World Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):156–164.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.04.043>.
 32. Just J, Thonnellier C, Bourgoignie Heck M, Mala L, Molimard M, Humbert M; STELLAIR Investigators. Omalizumab Effectiveness in Severe Allergic Asthma with Multiple Allergic Comorbidities: A Post-Hoc Analysis of the STELLAIR Study. *J Asthma Allergy*. 2021;14:1129–1138. <https://doi.org/10.2147/JAA.S310888>.
 33. Garcia G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, Berger P, Taillé C et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest*. 2013;144(2):411–419. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1961>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Л.В. Шульженко

Концепция статьи – Е.В. Болотова

Написание текста – А.В. Дудникова

Сбор и обработка материала – А.В. Дудникова

Редактирование – Е.В. Болотова

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.В. Шульженко

Contribution of authors:

Study concept and design – Larisa V. Shulzhenko

Concept of the article – Elena V. Bolotova

Text development – Anna V. Dudnikova

Collection and processing of material – Anna V. Dudnikova

Editing – Elena V. Bolotova

Approval of the final version of the article – Larisa V. Shulzhenko

Информация об авторах:

Болотова Елена Валентиновна, д.м.н., профессор кафедры терапии №1 факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; bolotowa_e@mail.ru

Дудникова Анна Валерьевна, к.м.н., врач-терапевт высшей квалификационной категории консультативно-диагностического отделения клиники Кубанского государственного медицинского университета; 350010, Россия, Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/3; avdudnikova@yandex.ru

Шульженко Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая кафедрой пульмонологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; заведующая пульмонологическим отделением, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени С.В. Очаповского; 360086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; larisa_shulzhenko@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Bolotova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Therapy No 1, Faculty of Advanced Training and Postgraduate Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; bolotowa_e@mail.ru

Anna V. Dudnikova, Cand. Sci. (Med.), General Practitioner of the Highest Qualification Grade, Consultative and Diagnostic Department of the Clinic, Kuban State Medical University; 4/3, Zipovskaya St., Krasnodar, 350010, Russia; avdudnikova@yandex.ru

Larisa V. Shulzhenko, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Pulmonology, Faculty of Advanced Training and Postgraduate Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Head of Department of Pulmonology, Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; 167, May 1st St., Krasnodar, 360086, Russia; larisa_shulzhenko@mail.ru