

Е.А. Вишнёва¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Е.А. Добрынина¹, А.А. Алексеева¹,
В.И. Смирнов¹, Ю.Г. Левина¹, В.Г. Калугина¹, К.Е. Эфендиева¹, К.С. Волков¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Длительный курс терапии омализумабом у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой: оценка результатов по данным локального регистра

Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии, врач аллерголог-иммунолог отделения стационарозамещающих технологий НИИ педиатрии ФГАУ «НИИЦ здоровья детей» Минздрава России

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

Статья поступила: 18.04.2018 г., принята к печати: 30.04.2018 г.

149

Пациентские регистры помогают получать не только актуальную информацию об особенностях течения заболеваний, о безопасности и эффективности используемых медицинских технологий, но и позволяют осуществлять длительное наблюдение за исследуемой группой больных. **Цель исследования** — проанализировать эффективность и безопасность длительной таргетной терапии омализумабом (более 4 лет) у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой по данным электронной информационной базы данных клинических случаев (регистра). **Методы.** Оценка результатов терапии выполнена на основании данных регистра больных тяжелой бронхиальной астмой неконтролируемого течения. Период учета данных — с ноября 2007 по март 2018 г. Основной исход исследования: доля больных, у которых был достигнут контроль над заболеванием (≥ 20 баллов по данным C-АСТ-теста у детей в возрасте 6–11 лет или 25 баллов по АСТ-тесту у детей 12–17 лет) хотя бы в одной контрольной точке — через 4; 6; 12 или 48 мес. **Результаты.** Проанализированы результаты лечения 26 детей (мальчики — 73%), медиана возраста — 17 лет. Омализумаб использовали в дозах от 75 до 600 мг, медиана (Ме) 300 мг [225; 375]. Уровень контроля над бронхиальной астмой по результатам теста по контролю над астмой до начала терапии составил 14 баллов (Ме 14 [12; 17,5], через 48 мес — 21 балл (Ме 22 [20; 24]; $p=0,0017$). Было зафиксировано уменьшение объема ежедневной базисной терапии: до начала терапии средняя доза ингаляционных глюкокортикостероидов в пересчете на флутиказон составляла 575 мкг/сут (Ме 500 [437,5; 750]), через 48 мес — 492 мкг/сут (Ме 500 [250; 562,5]; $p=0,066$); сокращение количества обострений и потребности в применении короткодействующих β_2 -агонистов — с 12 (Ме 10,5 [9,75; 13,25]) до 0,8 раз/мес (Ме [1; 0; 1]) через 4 года терапии ($p=0,000$). Нежелательных системных явлений на введение генно-инженерного биологического препарата не зафиксировано. **Заключение.** Длительная терапия омализумабом у детей с тяжелой персистирующей астмой позволяет повысить контроль над заболеванием, а использование регистра в качестве инструмента длительного мониторинга дает возможность провести комплексную оценку эффективности и безопасности лечения.

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

(Для цитирования: Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Добрынина Е.А., Алексеева А.А., Смирнов В.И., Левина Ю.Г., Калугина В.Г., Эфендиева К.Е., Волков К.С. Длительный курс терапии омализумабом у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой: оценка результатов по данным локального регистра. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (2): 149–158. doi: 10.15690/pf.v15i2.1877)

ОБОСНОВАНИЕ

Согласно современным клиническим рекомендациям и актуальным подходам к ведению бронхиальной астмы — международному руководству Глобальная инициатива по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma, GINA, 2014–2018 гг.), при наличии дневных симптомов астмы чаще 2 раз/нед, ночных пробуж-

дений, а также потребности в β_2 -агонистах короткого действия (чаще чем 2 ингаляции/нед) при высокой приверженности назначенной ежедневной базисной терапии высокими дозами ингаляционными глюкокортикостероидами или комбинированными препаратами у пациента диагностируют тяжелую персистирующую бронхиальную астму неконтролируемого течения [1].

У пациентов с подтвержденной бронхиальной астмой тяжелого персистирующего течения, у которых не удается достичь контроля, при условии высокой приверженности к лечению рекомендовано назначение таргетной терапии — генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) [2–4]. В Российской Федерации для лечения бронхиальной астмы у детей к использованию разрешен только один ГИБП — омализумаб [2]. Эффективность и безопасность омализумаба были подтверждены как в условиях реальной практики в многоцентровых обсервационных исследованиях [5, 6], так и в рандомизированных клинических наблюдениях [7–9]. Однако, хорошо спланированные исследования имеют временные ограничения [10, 11], не дают возможности оценить отсроченные нежелательные явления и дополнительные параметры эффективности.

Анализ доступной литературы показал, что период наблюдения за пациентами, получающими ГИБП, ограничен 1–2 годами [12, 13], за исключением нескольких более пролонгированных мониторингов: в Тайване проводилось наблюдение за взрослыми пациентами, получавшими омализумаб в течение 4 лет, в Голландии — в течение 5,5 лет, в Италии — в течение 7 лет [14–16]. При анализе исследований, включающих детей с тяжелой бронхиальной астмой, для оценки эффективности омализумаба отмечается такая же тенденция [17–19]. Недостаточно данных длительного мониторинга (более 2 лет) у пациентов младше 18 лет.

Целью нашего исследования было изучить эффективность и безопасность длительной терапии (более 4 лет),

включавшей омализумаб, у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование с использованием данных, аккумулированных в регистре детей с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой.

Критерии соответствия для включения пациентов в регистр и критерии исключения были представлены в ранее опубликованных статьях [20, 21].

Критерии включения в регистр:

- больные тяжелой персистирующей неконтролируемой atopической бронхиальной астмой в возрасте 6–17 лет;
- применение омализумаба в дополнение к базисной терапии;
- высокая приверженность к назначенной терапии;
- правильная техника использования ингаляторов.

Критерии исключения из исследования:

- дети до 6 лет, пациенты старше 18 лет;
- иная степень тяжести течения бронхиальной астмы;
- контролируемое течение;
- отсутствие возможности регулярного получения препарата;
- отказ родителей от сотрудничества;
- низкая приверженность к назначенной терапии и низкий уровень комплаенса;
- неправильная техника использования ингаляторов.

Elena A. Vishneva¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Elena A. Dobrynina¹, Anna A. Alekseeva¹, Vladimir I. Smirnov¹, Julia G. Levina¹, Vera G. Kalugina¹, Kamilla E. Efendieva¹, Konstantin S. Volkov¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

The Long-Term Omalizumab Therapy in Children with Severe Persistent Uncontrolled Asthma: Evaluation of the Outcomes According to the Data of the Hospital Patient Registry

Background: Patient registries help to obtain relevant information about the peculiarities of certain diseases, as well as the safety and effectiveness of different medical technologies. Moreover, it allows conducting a continuous monitoring in a studied group.

Objective: to analyze the effectiveness and safety of a long-term target therapy with Omalizumab (more than 4 years) in children with severe persistent uncontrolled asthma based on the electronic clinical cases database (registry). **Methods.** The outcomes of the treatment were evaluated based on the data from the registry of patients with severe uncontrolled asthma. Time period: November 2007– March 2018. The main goal of the research was to identify the number of patients who achieved the disease control (≥ 20 points C-ACT-test in children aged 6–11 years or 25 points ACT-test in children aged 12–17 years) at least in one of the time points — in 4; 6; 12 or 48 months. **Results.** The results of the treatment of 26 children were analyzed (males — 73%), median age — 17 years. The posology of Omalizumab was 75 to 600 mg, median (Me) 300 mg [225; 375]. Asthma control test (ACT) before the start of the treatment was 14 points (Me 14 [12; 17,5], in 48 mo — 21 points (Me 22 [20; 24]; $p=0,0017$). The decrease of the amount of the daily therapy was demonstrated. The median dose of the ICS (fluticasone) was 575 mcg/day (Me 500 [437,5; 750]) before the start of the treatment, in 48 mo — 492 mcg/day (Me 500 [250; 562,5]; $p=0,066$). The decrease of the number of exacerbations and the use of SABA from 12 (Me 10,5 [9,75; 13,25]) to 0,8 times/month (Me [1; 0;1]) was observed after 4 years of treatment ($p=0,000$). No adverse events were observed. **Conclusions.** Long-term therapy with Omalizumab increases the disease control in children with severe persistent asthma. The registry as a continuous monitoring tool enables to conduct a complex evaluation of the effectiveness and safety of the treatment.

Key words: registry, severe asthma, recombinant monoclonal antibody, omalizumab, long-term therapy, effectiveness, safety, children.

(For citation: Elena A. Vishneva, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Dobrynina, Anna A. Alekseeva, Vladimir I. Smirnov, Julia G. Levina, Vera G. Kalugina, Kamilla E. Efendieva, Konstantin S. Volkov. The Long-Term Omalizumab Therapy in Children with Severe Persistent Uncontrolled Asthma: Evaluation of the Outcomes According to the Data of the Hospital Patient Registry. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (2): 149–158. doi: 10.15690/pf.v15i2.1877)

Степень приверженности к лечению и правильная техника ингаляции проверялись на каждом визите. По результатам анализа дневников самоконтроля, опроса пациентов, проверки счетчика доз на ингаляторе оценивалась приверженность к терапии: оптимально допустимым процентом соблюдения рекомендаций считался уровень от 80 до 100%. Правильность использования ингалятора (последовательность применения и сила вдоха) проверялась с помощью тренировочного «свистка».

Критерии соответствия

Из данного регистра была проведена выборка пациентов на основании длительности терапии омализумабом (более 48 мес).

Описание медицинского вмешательства

Омализумаб — это рекомбинантное гуманизированное моноклональное IgG_{1k} антитело, которые селективно связываются с иммуноглобулином (Ig) E человека [22]. Данный препарат связывает свободно циркулирующие IgE, что опосредованно ведет к уменьшению FcεRI на поверхности и потенциальному снижению дегрануляции клеток и, как следствие, к отсутствию постоянного воздействия медиаторов воспаления [22].

В зависимости от уровня общего IgE и веса пациента в момент первой госпитализации, согласно инструкции, рассчитывались доза препарата и кратность введения — 1 раз в 2 или 4 нед.

Условия проведения

В регистр включали больных, госпитализированных в отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва) в период с ноября 2007 по март 2018 г. для получения терапии омализумабом. Электронная база данных была создана с использованием программного обеспечения MySQL (Oracle, США).

Исходы исследования

Основной исход: доля больных, у которых было зафиксировано улучшение контроля над заболеванием по результатам АСТ-теста (Asthma Control Test).

Дополнительные исходы: количество значимых обострений бронхиальной астмы (вызов бригады скорой медицинской помощи, экстренная госпитализация); частота использования короткодействующих β₂-агонистов (КДБА); частота назначения глюкокортикостероидов (*per os*, внутримышечно); динамика показателей функции внешнего дыхания, объем базисной терапии; оценка безопасности омализумаба.

Методы регистрации исходов

Регистрация исходов болезни проводилась по данным, учитываемым при каждой госпитализации, для следующих контрольных точек: через 4; 6; 12; 24; 36 и 48 мес и далее ежегодно после начала терапии омализумабом.

Для детей в возрасте от 6 до 12 лет контроль над бронхиальной астмой фиксировали по результатам С-АСТ-теста, для детей в возрасте 12 лет и старше — АСТ-теста. С-АСТ-тест включает 7 вопросов с балльной оценкой от 0 до 5 (на первые 4 вопроса ребенок отвечает самостоятельно, на следующие три — родитель). АСТ-тест содержит 5 вопросов с 5-балльной оценкой ответов, на которые дети отвечают самостоятельно. Результаты С-АСТ-теста ≥20 баллов или АСТ-теста равные 25 баллам рассматривали в качестве критериев достижения полного контроля над бронхиальной астмой [19].

Количество значимых обострений астмы оценивались согласно анализу медицинской документации, в которой регистрировались вызовы бригад скорой медицинской помощи или экстренные госпитализации, а также учитывались случаи применения системных глюкокортикостероидов (*per os*, внутримышечно) и короткодействующих β₂-агонистов.

Этическая экспертиза

С участием юристов было разработано информированное согласие, которое содержало все необходимые сведения о регистре. Пациенты в возрасте 14 лет и старше самостоятельно подписывали согласие на обработку данных и внесение персональных сведений в электронную базу данных. За пациентов, не достигших 14 лет, все необходимые документы подписывали родители/законные представители.

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (ранее НЦЗД; протокол № 11 от 23.12.2014).

Статистический анализ

Расчет необходимого объема выборки не был произведен. Для анализа данных использовался пакет статистических программ Statistica v. 22 (StatSoft Inc., США). Описание полученных результатов и анализ выполнены с указанием средних значений и стандартных отклонений при нормальном распределении данных или медианы (25-й; 75-й перцентили) при распределении данных, отличном от нормального. Анализ динамики значений количественных показателей выполнен с применением критерия знаковых рангов Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

Детский регистр пациентов с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой содержит информацию о 108 детях — 33 девочках (30,55%) и 75 мальчиках (69,45%). Гендерное распределение девочек к мальчикам — 1:2,27. Средняя продолжительность терапии омализумабом — от 3 до 91 мес, медиана (Me) 31,6 мес (средняя 27 мес). Доза препарата варьировала от 75 до 600 мг (Me 300 [225; 375]). В настоящее время продолжают получать терапию омализумабом дополнительно к базисной терапии 40 пациентов.

Длительную терапию омализумабом более 4 лет получили 26 детей с бронхиальной астмой, из них 19 (73%) мальчиков. В большинстве случаев у пациентов была оформлена инвалидность по бронхиальной астме. Средняя продолжительность терапии омализумабом составила 63,81 (min 48; max 91) мес. Из данной группы в настоящее время продолжают получать омализумаб 10 пациентов (Me возраста которых составляет 12,5 [12; 13,5] года). У всех пациентов имеется сопутствующая аллергическая патология. Отягощенный анамнез по аллергическим заболеваниям был выявлен у 19/26 (73%) пациентов. Анализ распределения пациентов по регионам РФ показал, что 25 (96%) из 26 зарегистрированы в Центральном федеральном округе. В числе причинно-значимых аллергенов чаще всего обнаруживали аллергены деревьев и клещей домашней пыли. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Анализ ежедневной базисной терапии

Все дети получали высокие дозы комбинированных препаратов, на фоне которых не удавалось достичь стабилизации состояния пациентов, о чем свидетельст

Таблица 1. Клиническая характеристика больных**Table 1.** Clinical features of the patients

Показатели	Результаты
Возраст, Ме [25-й; 75-й процентиля]	17 [13,5; 17]
Инвалидность, абс. (%)	21 (80,77)
Продолжительность терапии омализумабом, Ме [25-й; 75-й процентиля]	62,5 [57; 71]
Аллергическая патология, абс. (%): • поллиноз • пищевая аллергия • пищевая аллергия (в виде крапивницы и ангионевротического отека) • атопический дерматит • лекарственная аллергия	17/26 (65) 17/26 (65) 6/17 (35) 11/26 (42) 7/26 (27)
Наследственность по аллергическим заболеваниям, абс. (%): • отягощена • не отягощена • нет данных	19/26 (73) 3/26 (12) 4/26 (15)
Распределения по регионам РФ, абс. (%): • Москва • Московская область • Грозный	21/26 (81) 4/26 (15) 1/26 (4)
Причинно-значимые аллергены, абс. (%): • деревьев • клещей домашней пыли • кошки • злаков • сорных трав • собаки • пищевые • других животных • плесени	19/26 (75) 18/26 (70) 10/26 (37) 9/26 (33) 8/26 (30) 6/26 (23) 5/26 (20) 2/26 (6) 1/26 (4)

ло отсутствие контроля над заболеванием, при условии высокой приверженности к терапии и правильной техники ингаляции. Высокой дозой базисной терапии считалась доза более 500 мкг/сут в пересчете на флутиказон. Средняя доза ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) составляла 575 мкг/сут (табл. 2).

За год до начала терапии омализумабом у всех пациентов отсутствовал контроль над бронхиальной астмой, что подтверждалось наличием ежедневных симптомов астмы как в дневное, так и ночное время, низкой переносимо-

Таблица 2. Базисная терапия детей, включенных в регистр, до начала введения омализумаба**Table 2.** Daily long-term control medicines of the children included in the registry before the start of Omalizumab treatment

Сочетание препаратов	Количество детей
Салметерол/Флутиказон	10
Будесонид/Формотерол	6
Салметерол/Флутиказон + АЛТ	5
Будесонид/Формотерол + АЛТ	2
Салметерол/Флутиказон + Флутиказона пропионат	2
Салметерол/Флутиказон + Флутиказона пропионат + АЛТ	1
Итого	26

Примечание. АЛТ — антилейкотриеновый препарат (монтелукаст)

стью физической нагрузки; как минимум одним клинически значимым обострением, потребовавшим госпитализации или введения системных глюкокортикостероидов; показателями объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁), объемом базисной терапии, а также результатами теста по контролю над астмой. Характеристика оценки контроля над болезнью пациентов до начала терапии омализумабом представлена в табл. 3.

При расчете дозы ГИБП учитывалась масса тела пациента и уровень начального общего IgE (на момент первой госпитализации), который в среднем составлял 842 МЕ/мл (Ме 675,00 [467; 1224]).

Основные результаты исследования

На фоне проводимой терапии, включавшей омализумаб, отмечена положительная динамика значений АСТ-теста (рис. 1). Вследствие малого количества детей младше 12 лет в анализируемой выборке, а также с учетом методологии оценки уровня контроля над астмой по результатам балльной оценки АСТ-теста было принято решение использовать общие значения Ме и качественный результат для оценки уровня контроля над болезнью.

До начала терапии ($n=26$) средний показатель АСТ-теста был 14 баллов (Ме 14 [12; 17,5], что соответствовало неконтролируемому течению бронхиальной астмы.

Через 4 мес ($n=26$) на фоне лечения омализумабом средний показатель АСТ-теста улучшился на 17,03% — 17 баллов (Ме 16 [15; 19,5]; $p=0,000$): у 7 (26,92%) больных удалось достичь частичного контроля над болезнью, у 3 (11,54%) детей астма стала полностью контролируемой (младше 12 лет — 2 человека).

При оценке АСТ-теста через полгода терапии ГИБП ($n=26$) средний балл составил 18 (Ме 18,5 [17; 20]; $p=0,000$): у 8 (30,77%) человек был достигнут частичный контроль, у 3 (11,54%) — полный (младше 12 лет — 2 человека).

Таблица 3. Характеристики оценки контроля над болезнью пациентов до назначения омализумаба**Table 3.** Patients' disease control before the start of omalizumab treatment

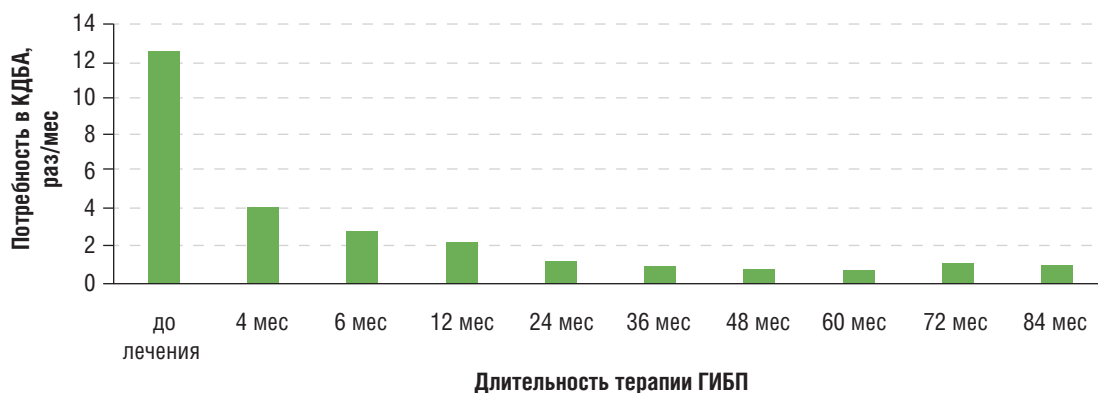
Показатели	Данные пациентов
Симптомы за 1 мес*	12,5±4,99
Наличие ночных симптомов, %	100
Непереносимость физической нагрузки (бег, тестирование на велоэргометре или степ-тесте) в течение 6 мин, %	100
Количество клинически значимых обострений**	1,096±0,807
АСТ-тест, баллы	14,42±3,36
Доза ИГКС, мкг/сут (в пересчете на флутиказона пропионат)	575±279,73
Объем форсированного выдоха за 1 сек	96,81±16,16

Примечание. * — потребность в короткодействующих β_2 -агонистах; ** — количество тяжелых обострений (за год до начала терапии ГИБП), которые требовали вызовов бригад скорой медицинской помощи или госпитализации в стационар для купирования обострения назначением системных глюкокортикостероидов. ГИБП — генно-инженерный биологический препарат, ИГКС — ингаляционный глюкокортикостероид.

Note. * — Short-Acting Beta Agonists requirement; ** — the number of severe exacerbations (one year before the start of Omalizumab therapy), which required emergency treatment or hospitalization and systemic corticosteroids use.

Рис. 1. Динамика потребности в КДБА на фоне терапии ГИБП (омализумабом)

Fig. 1. Dynamics of SABA use during Omalizumab treatment



Примечание. КДБА — короткодействующие β_2 -агонисты, ГИБП — генно-инженерный биологический препарат (омализумаб).

Note. КДБА – Short-Acting Beta Agonists

Через 12 мес терапии ($n=26$) средний балл теста по контролю над астмой составил 20 (Ме 20 [18; 22]; $p=0,000$): у 8 (30,76%) детей был достигнут частичный контроль над заболеванием, у 5 (19,23%) — полный (младше 12 лет — 4 детей).

Через 24 мес терапии ($n=26$) средний показатель АСТ-теста был 20 баллов (Ме 20 [18; 23,25]; $p=0,000$): у 10 (38,46%) астма стала частично контролируемая, у 8 (30,76%) — контролируемая (младше 12 лет — 3 детей).

На фоне 36 мес терапии омализумабом ($n=26$) среднее значение АСТ-теста достигло 21 балла (Ме 22 [19; 24]; $p=0,017$). Согласно полученным данным, у 12 (46,15%) детей астма имела частично контролируемое течение, у 8 (30,76%) был достигнут контроль (младше 12 лет — 2 ребенка).

При оценке уровня контроля над бронхиальной астмой через 48 мес ($n=26$) средний балл АСТ-теста равнялся 21 (Ме 22 [20; 24]): у 15 (57,7%) детей бронхиальная астма имела частично контролируемое течение, у 5 (19,23%) был достигнут контроль над болезнью (младше 12 лет — 1 ребенок).

Из 17 человек, которые получали ГИБП более 60 мес, средний балл по АСТ составил 22 (Ме 24 [20; 24,5]): у 12

(70,58%) — частично контролируемая, у 2 (11,76%) — контролируемая бронхиальная астма.

Терапию в течение 72 мес получили 7 человек, средний балл теста по контролю над астмой составил 21 (Ме 23 [18; 24]). Динамика контроля над астмой на фоне терапии омализумабом представлена в табл. 4.

Дополнительные исходы исследования Динамика тяжелых обострений и потребности в КДБА (рис. 1, 2)

На фоне базисной терапии, включавшей омализумаб, было отмечено выраженное сокращение ежедневных симптомов и, как следствие, сокращение использования β_2 -агонистов короткого действия. До начала терапии ГИБП ($n=26$) потребность в КДБА в среднем составляла $12,5 \pm 4,99$ раз/мес (Ме 10,5 [9,75; 13,25], min 7; max 26). Через 4 мес ($n=26$) терапия омализумабом использование β_2 -агонистов короткого действия сократилось в 3 раза — до $4,115 \pm 2,673$ раз/мес ($p<0,001$) (Ме 3,5 [2; 6], min 0; max 8).

Анализ применения КДБА через полгода терапии ГИБП ($n=26$) показал сохраняющуюся тенденцию уменьшения ежемесячной потребности в β_2 -агонистах короткого действия ($p<0,001$). При сравнении использования

Таблица 4. Динамика контроля над астмой на фоне терапии омализумабом

Table 4. Dynamics of asthma control during Omalizumab treatment

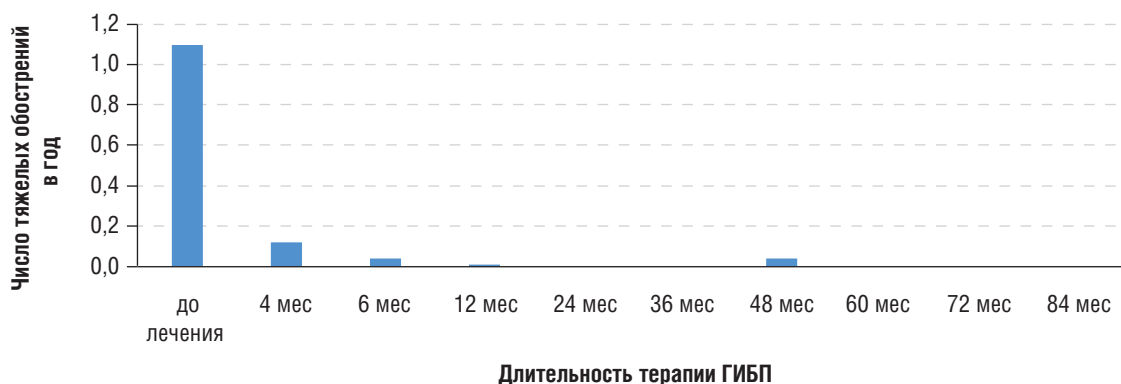
Показатель	Продолжительность терапии омализумабом									
	до	нед	мес	лет						
		16	6	1	2	3	4	5	6	7
	Число участников, n									
	26	26	26	26	26	26	26	17	7	2
АСТ-тест, баллы	14 [12; 17,5] (8; 19)	17* [15; 19,5] (12; 25)	18* [17; 20] (14; 25)	20* [18; 22] (16; 25)	20 [18; 23,25] (10; 25)	20 [19; 24] (15; 25)	21 [20; 24]; (13; 25)	22 [20; 24,5] (12; 25)	21 [18; 24] (16; 25)	20 [16; -] (16; 24)
Контроль БА*, абс. (%)										
• полный	0	3	3	5	8	8	5	2	2	-
• частичный	0	7	8	8	10	12	15	12	3	1
• отсутствие	26	16	15	13	8	6	6	3	2	1

Примечание. В круглых скобках указаны минимальные и максимальные значения, в квадратных — проценти. * — $p<0,001$ при сравнении со значениями в предыдущей контрольной точке. Полный контроль бронхиальной астмы устанавливали при 25 баллах, частичный — при 20–24, отсутствие контроля — при ≤ 20 .

Note. In the parentheses minimal and maximum value are specified, in brackets — percentile. * — $p<0,001$ in comparison to the values in the previous control point. Complete asthma control was established at 25 points, partial at 20–24, no control at ≤ 20 .

Рис. 2. Динамика тяжелых обострений, которые требовали вызовов бригад скорой медицинской помощи или госпитализации в стационар, назначений системных глюкокортикостероидов

Fig. 2. Dynamics of the number of severe exacerbations which required emergency treatment or hospitalization and systemic corticosteroids use



Примечание. ГИБП — генно-инженерный биологический препарат.

КДБА через 6 мес от начала терапии омализумабом и через 4 мес терапии ГИБП потребность в КДБА сократилась еще в 2 раза и составила в среднем $2,827 \pm 1,827$ в мес (Ме 2 [1,75; 4], min 0; max 7).

Через 12 мес терапии ($n=26$) средняя потребность в β_2 -агонистах короткого действия составила $2,212 \pm 1,626$ в мес (Ме 2 [1; 3], min 0; max 6). При сравнении использования КДБА до начала терапии ГИБП и через 12 мес терапии потребность сократилась в 5,65 раз ($p < 0,001$).

Через 24 мес терапии ($n=26$) ежемесячная потребность в β_2 -агонистах короткого действия сократилась в 10 раз — до $1,212 \pm 1,079$ (Ме 1 [0; 2], min 0; max 4) ($p < 0,001$) — по сравнению с исходными данными.

В течение 36 мес терапии получили 26 человек: потребность в КДБА сократилась в 13,54 раза и составила $0,923 \pm 0,924$ в мес (Ме 1 [0; 1,25], min 0; max 3). При оценке использования β_2 -агонистов короткого действия через 48 мес ($n=26$) зафиксировано сокращение использования в 15,78 раз: средняя потребность составила $0,792 \pm 0,803$ в мес (Ме 1; [0; 1], min 0; max 3).

У 17 человек, которые получали ГИБП 60 мес, потребность использования КДБА составила $0,739 \pm 0,73$ в мес (Ме 0,9 [0; 1], min 0; max 2); 7 человек получали терапию омализумабом в течение 72 мес: потребность в препаратах «скорой помощи» в среднем составила $1,114 \pm 0,908$ в мес (Ме 1 [0; 2], min 0; max 2); для 2 человек, получавших КДБА 84 мес, — $1 \pm 1,414$ в мес (Ме 1 [0; -], min 0; max 2).

На фоне базисной терапии, включавшей ГИБП, отмечено сокращение количества тяжелых обострений, которые требовали вызовов бригад скорой медицинской помощи или госпитализации в стационар, назначения системных глюкокортикостероидов для купирования обострения.

Через 16 нед от начала лечения ГИБП отмечалось выраженное снижение тяжелых обострений на 89%, а через 6 мес — на 96%. На фоне длительной, более года, терапии омализумабом только у 1 пациента отмечалось выраженное обострение, потребовавшее внутримышечного введения системных глюкокортикостероидов, на фоне сильного стресса (причина, выявленная при сборе анамнеза, — потеря близкого родственника) (рис. 2).

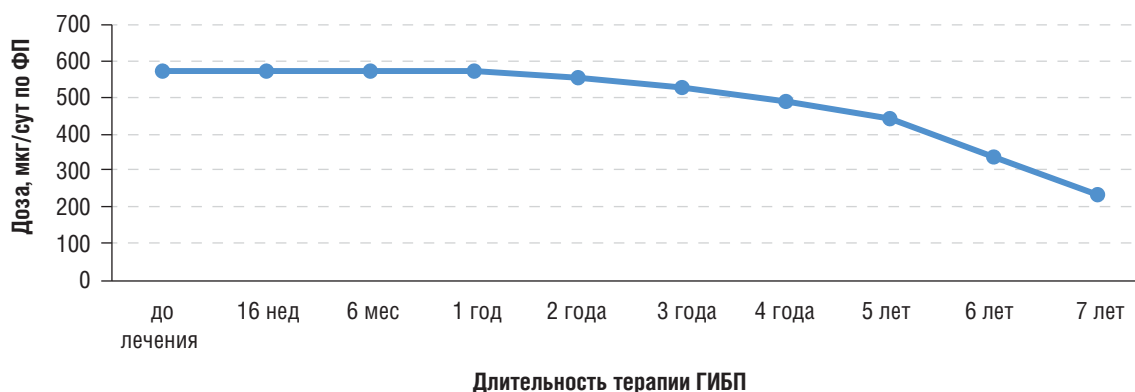
Динамика базисной терапии

На фоне базисной терапии, включавшей омализумаб, отмечено сокращение суточной дозы ИГКС (рис. 3). До начала терапии ($n=26$) средняя ежедневная дозировка ИГКС в пересчете на флутиказона пропионат была $575 \pm 279,73$ мкг/сут (Ме 500 [437,5; 750], min 250; max 1250), что соответствовало высоким дозировкам. Через 4 мес ($n=26$) на фоне терапии омализумабом средний объем базисной терапии составил $575 \pm 279,73$ мкг/сут (Ме 500 [437,5; 750], min 250; max 1250).

При анализе базисной терапии через полгода лечения ГИБП ($n=26$) средняя доза ИГКС составила $279,73$ мкг/сут

Рис. 3. Динамика базисной терапии на фоне ГИБП более 48 мес

Fig. 3. Dynamics of the amount of the daily long-term control medicines use during Omalizumab treatment for more than 48 months



Примечание. ГИБП — генно-инженерный биологический препарат, ФП — флутиказона пропионат.

(Ме 500 [437,5; 750], min 250; max 1250). Через 12 мес терапии (n=26) средняя ежедневная дозировка ИГКС — 279,73 мкг/сут (Ме 500 [437,5; 750], min 250; max 1250). В течение 1 года терапии омализумабом ежедневная базисная терапия не пересматривалась/оставалась в прежнем объеме. Через 24 мес терапии отмечалась тенденция к сокращению ежедневных доз ИГКС (n=26): средний объем базисной терапии — 557±285,495 мкг/сут (Ме 500 [250; 750], min 250; max 1250).

Через течение 36 мес терапии ГИБП сохранилась тенденция к сокращению ИГКС, в среднем объем был уменьшен на 9,2% (n=26): средний объем базисной терапии на фоне терапии омализумабом — 530,76±298,35 мкг/сут (Ме 500 [250; 812,5], min 100; max 1000). При оценке среднего объема базисной терапии через 48 мес (n=26) средний объем ИГКС составил 491,83±299,361 мкг/сут (Ме 500 [250; 562,5], min 100; max 1000), а по сравнению с исходными данными сократился на 14,5%.

Более 5 лет получали ГИБП 17 человек: объем базисной терапии составил 444,85±277,2 мкг/сут (Ме 500 [225; 500], min 100; max 1000). В течение 6 лет терапию омализумабом получили 7 человек: объем базисной терапии в среднем был 339,286±212,54 мкг/сут (Ме 250 [200; 500], min 100; max 750).

Динамика функции легких

На фоне базисной терапии, включавшей омализумаб, отмечалась положительная динамика функции легких (табл. 5). Однако, выраженное изменение отмечалось в течение первых 16 нед, далее скоростные показатели в подавляющем большинстве случаев оставались стабильно высокими.

Безопасность терапии

За период наблюдения с ноября 2007 по март 2018 г. не было зарегистрировано ни одного серьез-

ного нежелательного явления на введение омализумаба. У 1 больного из 26 (28/4200 инъекций, 0,007%) отмечались незначительные местные реакции в виде гиперемии и уплотнения в месте подкожной инъекции в начале терапии, которые купировались самостоятельно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В статье представлены результаты анализа эффективности и безопасности длительной (более 4 лет) таргетной терапии у детей с тяжелой атопической бронхиальной астмой с сочетанной патологией, выполненного на основании данных регистра. Наше исследование показало, что на фоне терапии омализумабом снижаются не только частота значимых обострений через 6 мес от начала лечения (на 96% снизилась потребность в назначении системных глюкокортикостероидов / вызовов бригад скорой медицинской помощи), но и количество ежедневных симптомов и, как следствие, потребность в β_2 -агонистах короткого действия. Через 4 года терапии омализумабом использование β_2 -агонистов короткого действия сократилось в 15,78 раза/мес. На фоне длительной терапии ГИБП была отмечена положительная динамика показателей функции легких, удалось сократить объем ежедневной базисной терапии (через 4 года средний объем ИГКС сократился на 14,5%), а также улучшился / был достигнут контроль над болезнью. Так, через 4 года средний балл теста по контролю над астмой улучшился на 46,15%: у 15 (57,7%) детей бронхиальная астма имела частично контролируемое течение, у 5 (19,23%) был достигнут полный контроль над болезнью. Анализ профиля безопасности терапии омализумабом показал, что отмечались только незначительные реакции в виде гиперемии и уплотнения в месте подкожной

Таблица 5. Динамика показателей ФВД на фоне длительной терапии омализумабом

Table 5. Dynamics of respiratory function during the long-term Omalizumab treatment

Показатель	Продолжительность терапии омализумабом									
	до	нед	мес	лет						
		16	6	1	2	3	4	5	6	7
	Число участников, n									
	26	26	26	26	26	26	26	17	7	2
ФЖЕЛ	103,937	110,767	109,300	111,257	109,770	111,438	110,185	112,544	114,400	120,25
ОФВ ₁	96,816	103,361	102,226	104,043	102,765	105,688	103,954*	105,233	108,088	122,65
ПСВ	98,189	100,367	99,932	100,376	102,578	104,112	105,104*	103,733	98,713	116,75
МОС ₂₅	85,205	86,689	87,805	86,286	89,148	93,092	93,346*	94,394	85,500	104,7
МОС ₅₀	70,947	75,383	74,447	75,500	77,965	81,812	83,092*	81,656	82,263	100,35
МОС ₇₅	60,395	65,739	63,611	67,452	69,691	73,324	75,977*	76,883	79,775	105,95
ΔОФВ ₁ , %	15,513	11,793	24,000	20,681	9,828	8,933	25,232	20,900	30,740	5,7
ΔОФВ ₁ , мл	219,333	206,429	198,333	219,333	215,167	202,005	170,800	268,725	160,800	163

Примечание. При сравнении показателей ФВД с исходными данными до начала терапии омализумабом (* $p<0,05$). ФВД — функции внешнего дыхания, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ — объем выдыхаемого воздуха при максимальном форсировании в первую секунду, ПСВ — пиковая скорость выдоха, МОС — мгновенная объемная скорость после выдоха в интервале между 25 и 75%.

Note. Comparison of respiratory function before and after the start of the treatment with Omalizumab (* $p<0,05$).

инъекции, что полностью подтверждается информацией из инструкции к препарату [22]. За время длительного мониторинга также не было зарегистрировано ни одной отсроченной и редкой нежелательной реакции не только на омализумаб, но и на другую применяемую базисную терапию у данной группы пациентов.

Непрерывный длительный мониторинг позволяет проанализировать особенности течения заболевания, оценить объем проводимых мероприятий, что способствует повышению качества оказания медицинской помощи детям.

Обсуждение основного результата исследования

Состояние пациентов, получающих терапию омализумабом, исследовалось в рамках многоцентровых международных и национальных проектов. Однако, опубликованных сведений о длительных курсах терапии, особенно у пациентов детской возрастной категории, крайне мало. Одним из примеров такого наблюдения за пациентами, получающими терапию омализумабом, является исследование японских ученых, проведенное с июня 2010 по 2012 г. В данном проекте приняли участие 14 человек, четверо из которых продолжили получать терапию омализумабом в течение 4 лет. На фоне терапии ГИБП было отмечено улучшение контроля над симптомами, что подтверждалось повышением показателя теста по контролю над астмой (АСТ-тест), сокращением потребности в системных глюкокортикостероидах ($871,5$ мг/сут метилпреднизона до начала терапии и $119,0$ мг на фоне лечения; $p=0,046$) и сокращением обращений за неотложной помощью ($19,3$ до лечения и $1,2$ после; $p=0,020$). У четырех пациентов, которые получали терапию ГИБП в течение 4 лет, было отмечено сокращение ежедневных доз ИГКС.

Данное исследование подтверждает, что длительная терапия омализумабом улучшает контроль над заболеванием, значительно снижает количество обострений и потребность в использовании системных глюкокортикостероидов [23].

В 2016 г. опубликованы данные турецкого исследования, где оценивалась эффективность непрерывной 5-летней терапии омализумабом как у пациентов с атопической ($n=17$), так и неатопической ($n=16$) тяжелой персистирующей бронхиальной астмой. У всех пациентов эффективность терапии определялась в фиксированных точках (до начала терапии, через 1 год, 2 года и 5 лет) и по установленным параметрам (потребность в системных глюкокортикостероидах, обострения, уровень контроля над болезнью и $ОФВ_1$). У пациентов обеих групп отмечалось повышение уровня контроля над болезнью, выраженное повышение баллов по АСТ-тесту во всех точках ($p<0,01$), было зафиксировано уменьшение количества тяжелых обострений в группе атопической бронхиальной астмы на 77% к 5 годам терапии, однако у 47% пациентов по-прежнему отмечалось как минимум 1 обострение в течение года [24].

Еще один длительный мониторинг, который заслуживает внимания и подтверждает профиль безопасности омализумаба, — это турецкое исследование T. Tat и соавт., в которое были включены пациенты старше 65 лет ($n=19$) с рядом возрастных особенностей — наличием сопутствующей хронической патологии, физиологическими нюансами, а также невысокой приверженностью к назначенной терапии [25]. Эффективность и любые нежелательные явления на фоне терапии омализумабом оценивались на основании данных, полученных из медицинской документации.

Эффективность лечения оценивалась по уровню контроля симптомов астмы с использованием международных критериев GINA. Длительность заболевания и уровень общего IgE в сыворотке крови составляли, соответственно, 19,4 лет, и 299,1 МЕ/мл. Средняя продолжительность лечения омализумабом — 35,6 (от 9 до 66) мес. У исследуемой группы пациентов не было зафиксировано ни одного серьезного нежелательного явления на введение ГИБП. Только у 1 пациента отмечались местные реакции и еще у 1 — эпизод миалгии, который связывали с применением других лекарственных средств. На фоне терапии омализумабом у 9 (47,4%) пациентов был достигнут полный контроль над симптомами, а у 8 (42,1%) астма стала частично контролируемой. Данное исследование продемонстрировало, что омализумаб безопасен и эффективен в лечении тяжелой неконтролируемой астмы у пожилых пациентов [25].

В 2016 г. также опубликованы результаты ретроспективного исследования, целью которого было оценить отдаленные нежелательные явления после длительного курса терапии омализумабом в условиях реальной клинической практики.

В исследование были включены 105 пациентов с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой, получающих базисную терапию, соответствующую 4–5-й ступени, среднее значение $ОФВ_1$ — $66\pm 15,7\%$. Все пациенты получили курс лечения омализумабом не менее 1 года (средняя продолжительность 35,1 $\pm$ 21,7 мес). Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от их возраста: 18–39, 40–64 и ≥ 65 лет. На фоне терапии ГИБП во всех группах отмечалось снижение суточной дозы ИГКС и сокращение потребности в КДБА, увеличение показателя $ОФВ_1$. Улучшался контроль над астмой, что подтверждалось значительным повышением баллов АСТ-теста ($p<0,001$) во всех трех группах. После прекращения лечения омализумабом обострения значительно сократились, однако процент пациентов, не имеющих обострений, был выше у молодых людей (76,9%) по сравнению со пациентами средних лет (49,2%) и пожилыми (29%) ($p=0,049$). После завершения курса ГИБП риск развития обострений был ниже у лиц в возрасте 40–64 (или 0,284, 95% доверительный интервал 0,098–0,826; $p=0,021$) и 18–39 (или 0,133, 95% доверительный интервал 0,026–0,678; $p=0,015$) лет при сравнении с пожилыми астматиками [26].

В 2011 г. опубликованы данные итальянского исследования взрослых пациентов, в котором было отмечено значительное улучшение клинических показателей и функции легких у 7 больных с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой после 7-летнего курса лечения омализумабом [14].

В 2012 г. опубликованы результаты проекта длительного клинического мониторинга юго-восточной части Средиземноморья взрослых пациентов с бронхиальной астмой, получавших омализумаб, объединившего 5 центров Крита и Кипра. В регистр было включено 60 больных. Эффективность терапии оценивалась через 4 мес, 1 год и 4 года по стандартным параметрам — определение уровня контроля над заболеванием (АСТ-тест), изменение $ОФВ_1$, объем базисной терапии и частота обострений. Параметры оценивались в сравнении с показателями до начала лечения и через указанный промежуток времени в реальных клинических условиях [27].

В исследовании XPORT (Evaluating the Xolair Persistency Of Response After Long-Term Therapy) оценивалось под-

держание контроля над астмой после прекращения длительного курса лечения омализумабом (более 5 лет) у 176 пациентов старше 18 лет со среднетяжелой и тяжелой персистирующей бронхиальной астмой. Пациенты были рандомизированы на две равноценные группы по 88 человек: одна группа продолжила терапию омализумабом, другая получала плацебо в течение 1 года. У пациентов, получающих омализумаб, были лучшими как контроль над астмой, так и качество жизни, у 67% не отмечалось обострений, а в группе плацебо стабильными остались 47,7%. Данное исследование подтверждает, что на фоне длительной терапии омализумабом улучшается контроль над заболеванием и снижается риск возникновения обострений [28].

В 2017 г. были опубликованы результаты наиболее длительного итальянского исследования в условиях реальной клинической практики: 8 пациентов (43±9 лет) с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой в дополнение к базисной терапии получали лечение омализумабом в течение 9 лет. У всех пациентов оценивались качество жизни (вопросник AQLQ), ОФВ₁, потребность в КДБА, наличие тяжелых обострений и назначение системных глюкокортикостероидов. К 9-му году терапии омализумабом был достигнут хороший уровень качества жизни, что подтверждалось высокими баллами по вопроснику (5,9), хорошими значениями ОФВ₁ (85,5%); среднегодовое число тяжелых обострений составило 0,63 по сравнению с 5 (значение до начала терапии омализумабом). За 9 лет наблюдения не было зафиксировано ни одного серьезного нежелательного явления на введение препарата, а за последние 5 лет не зафиксировано ни одного случая госпитализации или посещений отделения неотложной помощи.

Настоящий анализ представляет собой наиболее продолжительное клиническое наблюдение терапии омализумабом в условиях реальной клинической практики. Длительное непрерывное лечение омализумабом улучшает контроль над болезнью, переносимость физической нагрузки, сокращает потребность в КДБА и случаи тяжелых обострений, имеет высокий профиль безопасности [29].

Среди представленных выше примеров долгосрочного наблюдения пациентов старше 18 лет, к сожалению, было найдено только одно исследование у детей, длительностью более 4 лет.

В 2014 г. опубликованы результаты голландского исследования 11 пациентов (средний возраст 13,54±6,05 года), которые получали терапию омализумабом 67,73±11,64 мес: у всех был хороший ответ на лечение. У 82% больных на протяжении первых 5 мес после прекращения терапии омализумабом отмечалось выраженное обострение бронхиальной астмы, первый выраженный эпизод затрудненного дыхания проявился в среднем через 7,56±2,67 нед. В течение 1 года после прекращения терапии ГИБП отмечалось ухудшение кон-

троля над заболеванием (вопросник ACQ) и качества жизни (вопросник AQLQ), увеличились объем принимаемых глюкокортикостероидов *per os*, количество обострений в течение последних 12 мес, а также число случаев госпитализации или обращений за неотложной помощью [16].

Ограничения исследования

В данное исследование были включены пациенты с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой, получающие терапию омализумабом в течение 48 мес и более только на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Несмотря на то, что терапию омализумабом в течение 5 лет получили 17 человек, в течение 6 лет — семеро, а в течение 7 лет — всего 2 ребенка, авторы решили опубликовать данные, т.к. в мировой литературе отсутствуют публикации длительной терапии омализумабом (более 2 лет) у детей младше 18 лет. Средние показатели эффективности лечения ГИБП у детей, получавших терапию более 6–7 лет, заметно ниже, однако в современных руководствах нет критериев, которые бы четко указывали, в каких случаях необходимо завершить курс лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности применения длительной терапии омализумабом у детей. Анализ проведенной литературы показал, что данных долгосрочного мониторинга (более 4 лет) в условиях реальной клинической практики не только среди пациентов старше 18 лет, но и у детей, недостаточно: такие сведения помогли бы определить оптимальную длительность курса лечения ГИБП и критерии отмены анти-IgE-терапии. Создание единой системы мониторинга за данной группой пациентов позволит создать полную картину эффективности и безопасности применения моноклональных антител.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ginasthma.org [Internet]. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, revised 2017 [cited 2017 May 17]. Available from: www.ginasthma.org/.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с бронхиальной астмой. — М.; 2016. — 33 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Khaitov RM, et al. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s bronkhial'noi astmoi*. Moscow; 2016. 33 p. (In Russ).]

3. Ильина Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Емельянов А.В., и др. Алгоритм назначения иммунобиологических препаратов при тяжелой atopической бронхиальной астме в России (согласительный документ) // *Российский аллергологический журнал*. — 2014. — №4 — С. 26–27. [Ilina NI, Namazova-Baranova LS, Emelianov AV, et al. Algorithm of immunobiologic agents usage in the treatment of severe atopical bronchial asthma in Russia (consensus document). *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal*. 2014;(4):26–27. (In Russ).]

4. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012;67(8):976–997. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x.
5. Niven RM, Saralaya D, Chaudhuri R, et al. Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: a UK multicentre observational study (the APEX II study). *BMJ Open*. 2016;6(8):e011857. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011857.
6. 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.
7. Schleif 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.
8. Kupryś-Lipińska 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.
9. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):162–169.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.054.
10. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. / Под ред. Денисова И.Н., Сайтулова К.И. 3-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. — 288 с. [Greenhalgh T. *How to read a paper. The basics of evidence-based medicine*. Transl. from English. Ed by Denisov I.N., Saitulov K.I. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 288 p. (In Russ).]
11. Мелихов О.Г. Клинические исследования. 3-е изд., доп. — М.: Атмосфера; 2013. — 200 с. [Melikhov OG. *Klinicheskie issledovaniya*. 3rd ed, updated. Moscow: Atmosfera; 2013. 200 p. (In Russ).]
12. Sousa AS, Pereira AM, Fonseca JA, et al. Severe Asthma Specialist Network (Rede de Especialistas de Asma Grave REAG). Asthma control and exacerbations in patients with severe asthma treated with omalizumab in Portugal. *Rev Port Pneumol* (2006). 2015;21(6):327–333. doi: 10.1016/j.rppnen.2015.03.002.
13. 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.
14. *J Asthma*. 2011;48(4):387–392. doi: 10.3109/02770903.2011.561512.
15. 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.
16. Kupryś-Lipińska I, Kuna P. Loss of asthma control after cessation of omalizumab treatment: real life data. *Postep Derm Alergol*. 2014;31(1):1–5. doi: 10.5114/pdia.2014.40553.
17. 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.
18. Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD003559. doi: 10.1002/14651858.CD003559.pub4. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003559.pub4/full>
19. 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).]
20. 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. — Т.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.
21. Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Добрынина Е.А., и др. Первые результаты длительного динамического мониторинга детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т.13. — №6 — С. 554–559. [Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, Dobrynina EA, et al. Primary results of long-term dynamic monitoring of children with bronchial asthma of uncontrolled severe persistent course. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(6):554–559. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i6.1668.
22. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. Омализумаб (Omalizumab): инструкция, применение и формула. [Entsiklopediya lekarstv i tovarov apotechnogo assortimenta. Omalizumab (Omalizumab): instruktsiya, primeneniye i formula (In Russ).] Доступно по: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3748.htm. Ссылка активна на 22.12.2017.
23. Saji J, Yamamoto T, Arai M, et al. Efficacy of long-term omalizumab therapy in patients with severe asthma. *Respir Investig*. 2017;55(2):114–120. doi: 10.1016/j.resinv.2016.11.002.
24. Gemicioğlu B, Çalışkaner Öztürk B, Duman B. Comparison of allergic asthma patients treated with omalizumab and non-allergic patients treated with continuous oral corticosteroids: results of five-year follow-up therapies. *Tuberk Toraks*. 2016;64(2):97–104. doi: 10.5578/tt.22074.
25. Tat TS, Cilli A. Evaluation of long-term safety and efficacy of omalizumab in elderly patients with uncontrolled allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(5):546–549. doi: 10.1016/j.anai.2016.09.006.
26. Sposato B, Scalese M, Latorre M, et al. Effects of omalizumab in severe asthmatics across ages: a real life Italian experience. *Respir Med*. 2016;119:141–149. doi: 10.1016/j.rmed.2016.09.005.
27. 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.
28. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):162–169. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.054.
29. Menzella F, Galeone C, Formisano D, et al. Real-life efficacy of omalizumab after 9 years of follow-up. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(4):368–372. doi: 10.4168/aaair.2017.9.4.368.