



DOI: 10.24412/2409-6636-2023-12856

Анти-IgE-терапия тяжелой атопической бронхиальной астмы: в фокусе внимания Генолар

**Н.П. Княжеская, Е.В. Сафошкина,
А.А. Камелева, Э.Х. Анаев, А.С. Белевский**

В последние десятилетия документально подтверждена молекулярная и клиническая гетерогенность бронхиальной астмы (БА), определены эндотипы и клинические фенотипы заболевания. Аллергический фенотип БА является наиболее распространенным и связан с выработкой специфических IgE-антител (IgE – иммуноглобулин E). В России для лечения неконтролируемой аллергической БА в 2007 г. зарегистрирован первый генно-инженерный биологический препарат омализумаба. Проведенные доклинические и клинические исследования убедительно продемонстрировали, что включение омализумаба в терапию неконтролируемой аллергической БА позволяет не только значительно улучшить контроль заболевания, снижая частоту обострений, но и уменьшить объем базисной терапии. Особенно важно отметить снижение глюкокортикостероидной нагрузки у пациентов, в том числе сокращение приема системных глюкокортикостероидов, вплоть до их полной отмены. Омализумаб, обладая противоаллергическим и противовоспалительным действием, замедляет процессы ремоделирования стенки дыхательных путей, модифицируя течение БА. В настоящее время в России зарегистрирован и с успехом применяется биоаналог омализумаба – препарат Генолар. Выход на российский рынок биосимиляра омализумаба увеличивает доступность таргетной терапии для пациентов с неконтролируемой БА. Эффективность и безопасность препарата Генолар доказаны в доклинических и клинических исследованиях, результаты которых позволяют говорить об успешном достижении контроля БА и повышении качества жизни пациентов при приеме препарата Генолар.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фенотипы, эндотипы, атопия, иммуноглобулин E, высокоаффинные рецепторы к консервативному участку иммуноглобулина E, омализумаб, Генолар, ремоделирование бронхов, модификация ответа на лечение.

Во всем мире бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических заболеваний среди взрослых и детей, ко-

торое приводит к высоким расходам здравоохранения, связанным с оказанием медицинских услуг и инвалидизацией пациентов [1]. Проводятся всё новые биомедицинские исследования по изучению особенностей БА, распространенности ее симптомов и сопутствующих генетических изменений. Благодаря этому не только совершенствуются научные знания о БА, но также возникают новые возможности по ее диагностике и лечению [2]. Основная цель терапии БА – достижение контроля заболевания, который, как было показано в исследовании REALISE (n = 8000), даже при доступности необходимых лекарственных средств не достигается более чем у половины пациентов [3].

Бронхиальная астма является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, респираторными симптомами [1]. В настоящее время большое внимание уделяется клиническим фенотипам и эндотипам БА. Применяемые на сегодняшний день иммунобиологические препараты предназначены для пациентов с эозинофильным (Т2) типом воспаления. Т2-воспаление обусловлено факторами адаптивного и врожденного

Надежда Павловна Княжеская – канд. мед. наук, доцент кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва.

Елена Викторовна Сафошкина – врач-пульмонолог, соискатель ученой степени канд. мед. наук кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва.

Анастасия Андреевна Камелева – канд. мед. наук, врач аллерголог-иммунолог консультативно-диагностического отделения ГБУЗ “Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева” Департамента здравоохранения города Москвы.

Эльдар Хусеевич Анаев – докт. мед. наук, доцент, профессор кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва.

Андрей Stanisлавович Белевский – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва.

Контактная информация: Княжеская Надежда Павловна, kniajeskaia@mail.ru



иммунитета – Т-хелперами 2-го типа и врожденными лимфоидными клетками 2-го типа соответственно. Эти типы клеток продуцируют основные Т2-цитокины: интерлейкин-4 (ИЛ-4), ИЛ-5 и ИЛ-13. Если ранее подход к фармакотерапии БА сводился лишь к подбору оптимальных дозировок противовоспалительных препаратов – ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и их комбинации с длительнодействующими β_2 -адреномиметиками (ДДБА), то открытие фенотипов дало возможность не только неспецифически усиливать лечение (антагонисты лейкотриеновых рецепторов, тиотропия бромид и пр.), но и проводить по показаниям таргетную терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Существующие на сегодняшний день ГИБП предназначены для пациентов с Т2-опосредованным (эозинофильным) воспалением [4–6]. В мире, в том числе в России, зарегистрированы иммунобиологические препараты для фенотип-обусловленных методов лечения тяжелой БА: анти-IgE-терапии (IgE – иммуноглобулин E), анти-ИЛ-5-терапии и анти-ИЛ-4/13-терапии [7]. Перед назначением соответствующего типа таргетной терапии аллерголог или пульмонолог определяет фенотип заболевания (аллергическая БА или неаллергическая эозинофильная БА), поэтому назначение того или иного ГИБП пациентам с БА позволяет максимально индивидуализировать лечение.

Самый частый фенотип БА – аллергический, связанный с выработкой специфических IgE-антител к наиболее распространенным аллергенам, включая бытовые, эпидермальные и пыльцевые. Надо отметить, что, по данным клинических исследований, аллергия на различные аэроаллергены была выявлена у 50–90% пациентов с БА [8, 9]. Для этой категории пациентов аллергены являются основными триггерами, не позволяющими достигать контроля заболевания. При изучении роли IgE в патогенезе БА было установлено, что у пациентов, умерших от тяжелого астматического приступа, плотность рецепторов к IgE в подслизистом слое бронхов достоверно выше в сравнении с пациентами, умершими от других причин [10, 11]. Препарат анти-IgE-терапии – омализумаб – был одобрен FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США) для лечения пациентов с IgE-опосредованной (аллергической) БА средне-тяжелого и тяжелого течения при невозможности достижения контроля с помощью препаратов базисной терапии (ИГКС и ДДБА) в 2003 г. В России омализумаб разрешен для лечения аллерги-

ческой БА у взрослых и детей старше 6 лет с 2007 г.

Омализумаб – гуманизированное моноклональное антитело, производящееся в адаптированной культуре клеток яичника китайского хомячка. Структура омализумаба на 95% идентична человеческому IgG и на 5% – мышинному участку иммуноглобулина, аффинному к уникальному Cε3-фрагменту IgE человека. Препарат омализумаба направлен на воздействие на рецепторсвязывающую часть IgE, предотвращая его взаимодействие с иммунными клетками [12, 13]. Омализумаб не связывает IgE, уже фиксированный на базофилах, что позволяет элиминировать IgE из кровотока, не вызывая дегрануляцию тучных клеток. Уменьшение уровня циркулирующего IgE сопровождается сокращением числа высокоаффинных рецепторов к нему (FcεRI) на поверхности базофилов, что потенцирует эффект препарата, так как надежно блокируется IgE-опосредованное воспаление. Размеры образующихся побочных продуктов – комплексов омализумаб–IgE – не превышают 1000 кДа, поэтому они не активируют комплемент и не представляют иммуногенной опасности. Сравнительно недавно был отмечен дополнительный эффект, обусловленный повышенной экспрессией интерферонов плазмоцитоидными дендритными клетками за счет уменьшения связывания IgE с FcεRI на дендроцитах, который имеет большое клиническое значение при вирусиндуцированных обострениях БА [14–16]. Было также доказано, что омализумаб не только влияет на подавление реакции ранней и поздней фаз аллергического ответа, но и способствует значимому уменьшению эозинофильной инфильтрации и увеличению апоптоза эозинофилов подслизистого слоя бронхов у пациентов с атопической БА [17]. Таким образом, омализумаб оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие. В исследованиях последних лет получены данные о том, что прием омализумаба способствует модификации БА, так как препарат влияет на процессы ремоделирования дыхательных путей, что, согласно определению Европейского респираторного общества, является болезньюмодифицирующей терапией, которая в долгосрочной перспективе открывает возможности по профилактике и излечению БА [18, 19]. Анти-IgE-терапия в течение 12 мес у пациентов с тяжелой персистирующей аллергической БА приводила к уменьшению толщины базальной мембраны, снижению содержания фибронектина и уменьшению выраженности эозинофильной инфильтрации стенки бронхов по данным световой микроскопии биоптатов дыхательных путей



до и после лечения [20–22]. Кроме того, омализумаб способствует уменьшению концентрации белков гладких мышц бронхов, что не носит цитотоксического характера и не связано с лизисом миоцитов, а опосредовано снижением содержания воспалительных белков [23–25].

Клиническая эффективность омализумаба

Присоединение омализумаба к базисной терапии БА сопровождается выраженным улучшением контроля заболевания у значительной части пациентов и способствует снижению количества обострений БА на 19–75%. По данным клинических исследований, терапия омализумабом при неконтролируемой тяжелой персистирующей атопической БА приводит к уменьшению частоты тяжелых обострений на 50% и значительному (на 44%) сокращению экстренных обращений за медицинской помощью, в том числе с последующей госпитализацией, включая направление в реанимационное отделение. Наконец, омализумаб значимо улучшает качество жизни пациентов с БА [26].

В исследовании S.T. Holgate et al. продемонстрировано, что у пациентов с тяжелой БА, нуждающихся в терапии высокими дозами ИГКС или пероральными глюкокортикостероидами (ГКС), лечение оригинальным препаратом омализумаба снижало частоту обострений заболевания, уменьшало степень его тяжести и позволяло снижать дозы ГКС [27, 28]. Это совпадает с результатами исследования G.J. Braunstahl et al., в котором у пациентов с тяжелой БА прием омализумаба снижал риск смерти от тяжелых обострений [29]. Есть убедительные данные, что после продолжительного лечения омализумабом (6 лет) ухудшения БА у пациентов не наблюдалось в течение 1 года после отмены препарата [30]. По данным международного регистра, созданного для оценки эффективности омализумаба в лечении персистирующей неконтролируемой аллергической БА в реальной клинической практике, согласно оценке врачей, значительная часть пациентов была классифицирована как ответившие на терапию к 16-й неделе, что подтверждает результаты рандомизированных исследований. У пациентов, получавших системные ГКС, было отмечено снижение дозы препаратов и даже полная их отмена. Напротив, недостаточный период анти-IgE-терапии и ранняя отмена омализумаба могут приводить к снижению контроля заболевания [31].

Таким образом, полученные данные убедительно свидетельствуют о модифицирующем действии омализумаба на течение БА, связанном

с замедлением ремоделирования дыхательных путей.

Биосимиляр омализумаба Генолар в реальной клинической практике

Высокие темпы развития современной медицины тесно связаны с применением биоаналогов, или биосимиляров. После окончания патентной защиты в большом количестве появляются аналоги биотехнологических препаратов. Так, в 2020 г. в реальной клинической практике появился первый российский биоаналог, или биосимиляр, оригинального препарата омализумаба – Генолар (АО “Генериум”, Россия). Биоаналоги отличаются от дженериков, так как дженерик, химически идентичный оригинальному, может быть произведен только для химически синтезированных препаратов. А биосимиляр производится в культуре живых организмов, поэтому является аналогичным оригинальному препарату, или препаратом, подобным белковым лекарственным средствам (follow-on protein products). В директиве Евросоюза от 2003 г. представлено определение биосимиляра, согласно которому биосимиляр – это биотехнологическое лекарственное средство, схожее с произведенным впервые оригинальным лекарственным средством и представленное на регистрацию после истечения срока действия патента оригинального препарата.

Применение биоаналогов позволяет обеспечить большее количество пациентов современными препаратами за счет более низкой стоимости. Применение отечественного биоаналога омализумаба (Генолар) даже с учетом ежегодного прироста количества нуждающихся в нем пациентов (+8%) позволит сэкономить до 109641409 руб. 64 коп. (или –3% расходов) по сравнению с текущей практикой лечения оригинальным препаратом. Поэтому использование препарата Генолар у пациентов с атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения является не только клинически эффективным, но и экономически выгодным подходом к организации медицинской помощи взрослым пациентам на территории России [32].

В статье Н.М. Ненашевой и соавт. рассматриваются результаты сравнительного клинического исследования III фазы по изучению эффективности и безопасности биоаналогичного препарата Генолар (АО “Генериум”, Россия) и референтного препарата Ксолар (“Новартис Фарма АГ”, Швейцария) с целью установления их сопоставимости в качестве дополнительной терапии у пациентов с БА средней и тяжелой степени. В исследование был включен 191 пациент в возрасте



от 18 до 75 лет с диагнозом атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролировались базисной терапией 4-й степени согласно руководству GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по бронхиальной астме) 2017 г. в течение ≥ 2 мес перед скринингом. С помощью блоковой рандомизации больные были распределены в 2 группы в соотношении 2 : 1. Пациенты 1-й группы ($n = 127$) получали препарат Генолар в течение 52 нед ± 3 дня, пациенты 2-й группы ($n = 64$) – препарат Ксолар в течение 26 нед ± 3 дня. Доза препаратов омализумаба определялась на основании исходной концентрации IgE (в МЕ/мл), измеренной до начала лечения, и массы тела пациента (в кг) и составила 75–600 мг 1 раз в 2 или 4 нед. Основной конечной точкой эффективности терапии являлась доля пациентов с оценкой врача-исследователя “отлично” или “хорошо” по шкале GETE (Global Evaluation of Treatment Effectiveness – глобальная оценка эффективности лечения) через 26 нед лечения. На основании результатов проведенного клинического исследования было доказано, что препарат Генолар (АО “Генериум”, Россия) является биологическим аналогом препарата Ксолар (“Новартис Фарма АГ”, Швейцария) [33].

Практические рекомендации по лечению препаратом Генолар

Следует подчеркнуть, что омализумаб хорошо переносится и демонстрирует высокий профиль безопасности, поэтому используется в педиатрии у детей с 6 лет [34, 35].

Генолар показан для лечения персистирующей аллергической БА среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ИГКС, у пациентов начиная с 6 лет. Определение общего IgE в крови следует проводить только перед началом лечения, в процессе лечения исследование IgE проводить не требуется [34]. Омализумаб имеет высокий профиль безопасности. Частота развития нежелательных реакций у пациентов, получавших омализумаб, была сравнима с таковой в группе плацебо [7]. Из нежелательных явлений наиболее частыми ($>1/100$, $>1/10$) были боль, отек, эритема и зуд в месте введения препарата, а также головные боли. Они развивались чаще всего в течение 1-го часа от момента введения и сохранялись до нескольких дней, однако их выраженность значительно снижалась с каждым последующим введением. Среди серьезных нежелательных эффектов отмечены анафилактические реакции ($<0,1\%$) в течение 2 ч после введения препарата, что потребовало прекращения лечения, причем

до настоящего момента не удалось определить закономерности их развития [36].

Заключение

Омализумаб можно считать препаратом первой линии среди таргетных препаратов у пациентов с аллергической БА, неконтролируемой на 4-й и 5-й ступенях терапии согласно рекомендациям GINA 2022 г. [1]. Следует учитывать, что затраты на лечение тяжелых форм БА достигают 80% от общей стоимости ведения заболевания, включая в основном стоимость оказания экстренной медицинской помощи, дорогостоящие госпитализации и длительные периоды нетрудоспособности.

Внедрение российского биосимиляра омализумаба (Генолар) в протоколы ведения пациентов с БА позволит повысить качество помощи больным с неконтролируемой атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения. Применение препарата Генолар способствует экономии ресурсов здравоохранения и снижению общественного бремени болезни [36].

Список литературы

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2022. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> Accessed 2023 Apr 17.
2. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, Wjst M, Cerveri I, Pin I, Bousquet J, Jarvis D, Burney PG, Neukirch F, Leynaert B. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *The Lancet* 2008 Sep;372(9643):1049-57.
3. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine* 2014 Jun;24:14009.
4. Chung KF. Defining phenotypes in asthma: a step towards personalized medicine. *Drugs* 2014 May;74(7):719-28.
5. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015 Feb;135(2):299-310; quiz 311.
6. Dahlén SE. Asthma phenotyping: noninvasive biomarkers suitable for bedside science are the next step to implement precision medicine. *Journal of Internal Medicine* 2016 Feb;279(2):205-7.
7. Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, Casale T, Chivato T, Corren J, Del Giacco S, Eiwegger T, Firinu D, Gern JE, Hamelmann E, Hanania N, Mäkelä M, Hernández-Martín I, Nair P, O'Mahony L, Papadopoulos NG, Papi A, Park HS, Pérez de Llano L, Posso M, Rocha C, Quirce S, Sastre J, Shami M, Song Y, Steiner C, Schwarze J, Alonso-Coello P, Palomares O, Jutel M. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020 May;75(5):1023-42.
8. Romagnoli M, Caramori G, Braccioni F, Ravenna F, Barreiro E, Siafakas NM, Vignola AM, Chanez P, Fabbri LM, Papi A; ENFUMOSA Study Group. Near-fatal asthma phenotype in



- the ENFUMOSA Cohort. *Clinical & Experimental Allergy* 2007 Apr;37(4):552-7.
9. Osborne M, Deffebach M. The epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2004 Jan;92(1):3-4.
 10. Salkie ML, Mitchell I, Revers CW, Karkhanis A, Butt J, Tough S, Green FH. Postmortem serum levels of tryptase and total and specific IgE in fatal asthma. *Allergy and Asthma Proceedings* 1998 May-Jun;19(3):131-3.
 11. Kinoshita H, Kubota A, Kasuda S, Nishiguchi M, Ouchi H, Minami T, Matsui K, Yamamura T, Motomura H, Ohtsu N, Yoshida S, Adachi N, Aoki S, Komeda M, Hishida S. An autopsy case of asthmatic death – usefulness of biochemical examination. *Vojnosanitetski Pregled* 2008 May;65(5):404-6.
 12. MacGlashan DW, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, McKenzie-White J, Sterbinsky SA, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during *in vivo* treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *Journal of Immunology (Baltimore, Md: 1950)* 1997 Feb;158(3):1438-45.
 13. Noga O, Hanf G, Brachmann I, Klucken AC, Kleine-Tebbe J, Rosseau S, Kunkel G, Suttorp N, Seybold J. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006 Jun;117(6):1493-9.
 14. Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, Togias AG, Grindle KG, Bochkov YA, Gruchalla RS, Kattan M, Kercksmar CM, Khurana Hershey G, Kim H, Lebeau P, Liu AH, Szeffler SJ, Teach SJ, West JB, Wildfire J, Pongracic JA, Gern JE. Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2017 Oct;196(8):985-92.
 15. Gill MA, Liu AH, Calatroni A, Krouse RZ, Shao B, Schiltz A, Gern JE, Togias A, Busse WW. Enhanced plasmacytoid dendritic cell antiviral responses after omalizumab. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018 May;141(5):1735-43.e9.
 16. Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, Bao W, Fowler-Taylor A, Matthews J, Busse WW, Holgate ST, Fahy JV. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004 Sep;170(6):583-93.
 17. Rabe KF, Calhoun WJ, Smith N, Jimenez P. Can anti-IgE therapy prevent airway remodeling in allergic asthma? *Allergy* 2011 Sep;66(9):1142-5.
 18. Levy BD, Noel PJ, Freemer MM, Cloutier MM, Georas SN, Jarjour NN, Ober C, Woodruff PG, Barnes KC, Bender BG, Camargo CA Jr, Chupp GL, Denlinger LC, Fahy JV, Fitzpatrick AM, Fuhlbrigge A, Gaston BM, Hartert TV, Kolls JK, Lynch SV, Moore WC, Morgan WJ, Nadeau KC, Ownby DR, Solway J, Szeffler SJ, Wenzel SE, Wright RJ, Smith RA, Erzurum SC. Future research directions in asthma. An NHLBI Working Group report. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015 Dec;192(11):1366-72.
 19. Новик Г.А., Авдеев С.Н., Соловкина Ю.В. Болезнь-модифицирующая терапия бронхиальной астмы: место омализумаба. *Пульмонология* 2020;30(6):822-30.
 20. Payne DNR, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, Jeffery PK. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003 Jan;167(1):78-82.
 21. Roth M, Zhao F, Zhong J, Lardinois D, Tamm M. Serum IgE induced airway smooth muscle cell remodeling is independent of allergens and is prevented by omalizumab. *PLoS One* 2015 Sep;10(9):e0136549.
 22. Simeone-Penney MC, Severgnini M, Homer RJ, Simon AR. Anti-IgE treatment prevents HDM-induced airway hyperresponsiveness and airway wall remodelling. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2008;177:A326.
 23. Riccio AM, Dal Negro RW, Micheletto C, De Ferrari L, Folli C, Chiappori A, Canonica GW. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2012 Apr-Jun;25(2):475-84.
 24. Pan S, Conaway S Jr, Deshpande DA. Mitochondrial regulation of airway smooth muscle functions in health and pulmonary diseases. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2019 Mar;663:109-19.
 25. Roth M, Tamm M. The effects of omalizumab on IgE-induced cytokine synthesis by asthmatic airway smooth muscle cells. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2010 Feb;104(2):152-60.
 26. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, Bech KM, Ramos S, Canonica GW, Hedegcock S, Fox H, Blogg M, Surrey K. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005 Mar;60(3):309-16.
 27. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, Bousquet J, Kerstjens HA, Fox H, Thirlwell J, Cioppa GD; Omalizumab 011 International Study Group. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clinical & Experimental Allergy* 2004 Apr;34(4):632-8.
 28. Holgate S, Bousquet J, Wenzel S, Fox H, Liu J, Castellsague J. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Current Medical Research and Opinion* 2001;17(4):233-40.
 29. Braunstahl GJ, Chlumský J, Peachey G, Chen CW. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2013 Dec;9(1):47.
 30. Nopp A, Johansson SGO, Adétoyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. After 6 years with xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy* 2010 Jan;65(1):56-60.
 31. Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respiratory Medicine* 2014 Apr;108(4):571-6.
 32. Крысанова В.С., Ермолаева А.Д., Ермолаева Т.Н., Давыдовская М.В., Кокушкин К.А. Экономические аспекты применения российского биоаналога омализумаба у пациентов с атопической бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения. *Фармация и фармакология* 2021;9(3):235-48.
 33. Ненашева Н.М., Аверьянов А.В., Ильина Н.И., Авдеев С.Н., Осипова Г.Л., Рубаник Т.В., Зорин В.Н., Молотков А.О., Кузубова Н.А., Костина Н.Э., Куделя Л.М., Петров Д.В. Сравнительное изучение клинической эффективности биоаналогичного препарата Генолар® по результатам рандомизированного клинического исследования III фазы. *Пульмонология* 2020;30(6):782-96.
 34. Townley RG, Agrawal S, Sapkota K. Omalizumab for pediatric asthma. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2010 Nov;10(11):1595-608.
 35. Milgrom H, Fowler-Taylor A, Vidaurre CF, Jayawardene S. Safety and tolerability of omalizumab in children with allergic (IgE-mediated) asthma. *Current Medical Research and Opinion* 2011;27(1):163-9.
 36. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Генолар® ЛП-006487 с изм. от 12.07.22. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru> Ссылка активна на 17.04.2023.



Anti-IgE Therapy for Severe Atopic Asthma Focusing on Genolar

N.P. Knyazheskaya, E.V. Safoshkina, A.A. Kameleva, E.Kh. Anaev, and A.S. Belevskiy

Over the past decades molecular and clinical heterogeneity of asthma has been documented; the endotypes and clinical phenotypes of the disease have been determined. The allergic phenotype of asthma is the most common and characterized by high production of specific immunoglobulin E (IgE) antibodies. The first genetically engineered biological drug omalizumab has been registered for the treatment of uncontrolled allergic asthma in Russia in 2007. Preclinical and clinical trials have convincingly demonstrated that the inclusion of omalizumab into the treatment of uncontrolled allergic asthma allowed significantly improving the disease control, reducing the frequency of exacerbations, as well as decreasing the amount of baseline therapy. It is especially important to emphasize the lowering of glucocorticosteroid load in patients and limiting the intake of systemic glucocorticosteroids up to their complete withdrawal. Antiallergic and anti-inflammatory effects of omalizumab decelerate the remodeling processes of respiratory tract wall by modifying the course of asthma. Currently, Genolar, a biosimilar of omalizumab, is registered and successfully used in Russia. The introduction of omalizumab biosimilar to the Russian market increases the availability of targeted therapy for patients with uncontrolled asthma. The efficacy and safety of Genolar have been demonstrated in preclinical and clinical trials. Their results suggest successful control of asthma and improvement of life quality in patients using Genolar.

Key words: asthma, phenotypes, endotypes, atopy, immunoglobulin E, high affinity receptor binding region in human immunoglobulin E, omalizumab, Genolar, airway remodeling, modification of treatment response.