

Омализумаб (Ксолар): принципы действия, эффективность и безопасность

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, г. Москва

V.P.Fisenko

Omalizumab (Xolair): mechanisms of action, efficacy and safety

Принято считать, что бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей. Хроническое воспаление обуславливает формирование гиперреактивности бронхов, приводящее к повторяющимся эпизодам одышки, свистящих хрипов, чувства стеснения в груди и кашля. Эти явления связаны с распространенной, но изменяющейся бронхиальной обструкцией [1]. В последние годы отмечен значительный рост (150 млн пациентов) заболеваемости БА, которая приобрела характер эпидемии [2, 3]. Данное обстоятельство явилось причиной тщательного изучения патофизиологических закономерностей формирования БА и возможностей ее лекарственного лечения. Разработаны и широко используются единые программы диагностики БА и фармакологического воздействия на тонус бронхов при этом заболевании [4].

Лекарственные средства, применяемые при бронхиальной астме

Лекарственные средства, назначаемые при БА, принято разделять на две группы [5]. К первой относят β_2 -адреномиметики короткого и длительного действия, теофиллин в разных лекарственных формах, а также избирательные М-холиноблокаторы. В группу лекарственных средств, обладающих противовоспалительным действием, включены глюкокортикостероиды (ГКС), антагонисты цис-лейкотриенов, кромоны [6]. Подобное разделение препаратов, применяемых при БА, остается весьма условным, так как агонисты β_2 -адренорецепторов и теофиллин обладают определенной противовоспалительной активностью. Доказана необходимость ступенчатого применения препаратов перечисленных групп, которое зависит от тяжести течения БА. Вместе с тем, среди факторов, провоцирующих обострение БА, важную роль играют IgE-обусловленные аллергические реакции. Основными этапами их развития являются нарушение количественного соотношения субпопуляций лимфоцитов (Th1 и Th2), приводящее к поляризации Th2-клеток, высвобождение как про-(IL-4, IL-5, IL-13), так и противовоспалительных (IL-10) интерлейкинов, стимуляция внутриклеточной продукции IgE, последующая активация эозинофилов и тучных клеток, вовлечение в процесс воспаления ба-

зофилов, эпителиальных клеток, макрофагов и других клеток, выделение биологически активных веществ, обладающих спазмогенным эффектом в отношении гладкомышечных элементов бронхов [1, 5, 6]. Таким образом, очевидна множественность мишеней, воздействие фармакологических веществ на которые может ослабить или устранить бронхоспазм при аллергической (атопической) БА [5, 7].

Новые возможности воздействия на реакции, опосредуемые IgE

В результате широкого обсуждения роли IgE в патогенезе не только указанной формы БА, но и других проявлений аллергических реакций немедленного типа было сформулировано убедительное положение о том, что существуют регуляторные механизмы синтеза IgE [8], нарушение которых может обусловить развитие атопической БА. Отмечают повышение содержания IgE в крови больных, причем период его полужизни значительно меньше, чем других иммуноглобулинов, секретируемых плазматическими клетками. IgE играет важную роль в развитии БА, формировании воспаления дыхательных путей, в обострении заболевания [9]. Физико-химические исследования показали, что IgE содержит 1 изменяющуюся "тяжелую" цепь и 4 постоянных "легких" цепи (ϵ -цепи). IgE взаимодействует со специфическими рецепторами, расположенными на поверхности тучных клеток и базофилов. Выделяют рецепторы, обладающие высокими показателями аффинитета к IgE (Fc ϵ RI), экспрессия которых коррелирует с концентрацией IgE в крови. Стимулирующее влияние IgE на них сопровождается дегрануляцией, в частности тучных клеток, и последующим высвобождением медиаторов воспаления, цито- и хемокинов, приводящим к усилению продукции слизи, спазму гладкомышечных элементов бронхов, и предшествует последующей инфильтрации тканями клетками воспаления [10].

Fc ϵ RI обычно состоит из 4 субъединиц: α -цепь связывает IgE, β -цепь обеспечивает усиление и передачу сигналов, а 2 γ -цепи необходимы для нормальной деятельности всего комплекса Fc ϵ RI. Важно отметить, что γ - и β -цепи сопряжены и с другими Fc-рецепторами. Так, высоко- и низкоаффинные

Fc-рецепторы для IgG (FcγRI и FcγRIII соответственно), Fc-рецептор для IgA (FcαRI) ассоциированы с γ-цепью, зависимой от состояния клетки [11]. Тучные клетки и базофилы участвуют в экспрессии гетеротетрамерного рецептора, формирующегося из αβγγ-субъединиц. Выделяют 2 типа сигналов, запускаемых FcεRI и реализуемых тучной клеткой: "короткий", приводящий к дегрануляции и ускоренному синтезу липидных медиаторов, обеспечивающих повышение сосудистой проницаемости, быстрое образование молекул адгезии, расширение сосудов и спазм бронхов (проявления немедленной фазы аллергической реакции), и "удлиненный", который проявляется не только дегрануляцией, возрастанием синтеза липидных медиаторов, но и продукцией цито- и хемокинов, что, в свою очередь, обеспечивает формирование поздней фазы аллергической реакции (активация Т-клеток, привлечение лейкоцитов в очаг воспаления, расширение сосудов, повышение сосудистой проницаемости и образование молекул адгезии, бронхоспазм).

Рецепторы типа FcεRI обнаружены также в дендритных клетках и моноцитах, но они обладают гетеротримерным строением (комплекс из αγγ-субъединиц, не содержащий β-цепи). Рецепторы указанной локализации участвуют в регуляции продукции пролизирующих факторов Th1-лимфоцитами, образовании провоспалительных цитокинов, формировании последующего воспаления и привлечении лейкоцитов в очаг воспаления. Кроме того, не исключена возможность влияния этих рецепторов на "запуск" или обострение атопического заболевания [12].

IgE способен также связываться с низкоаффинными рецепторами (FcεRII, CD23), которые, в отличие от FcεRI, принадлежат к семейству лектиновых рецепторов. Экспрессия указанных рецепторов обнаружена в различных клеточных популяциях, включая клетки воспаления (В-лимфоциты и макрофаги), гладкомышечные элементы бронхов и др. Высокая плотность указанной разновидности рецепторов обнаружена у больных атопической БА и, по-видимому, может играть важную роль в обеспечении усиленной реакции презентации аллергена у данной популяции пациентов. Результаты экспериментальных исследований, выполненных *in vitro*, свидетельствуют о том, что мембранные рецепторы типа FcεRII способны представлять IgE, связанный с антигеном, Th2-клеткам и в дальнейшем играть важную роль в процессе высвобождения макрофагами таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), IL-1, IL-6 [12].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что существуют, по крайней мере, 2 новых мишени (FcεRI и FcεRII) для лекарственных средств, с помощью которых может быть оказано выраженное воздействие на процессы, возникающие при атопической БА и ряде других заболеваний аллергического генеза. Если моноклональные антитела к CD23 (FcεRII) проходят в настоящее время

начальные этапы клинических исследований (в частности, соединение IDEC-152) у больных атопической БА, то фармакологическое воздействие на IgE посредством влияния на FcεRI стало реальным для медицинской практики в последние несколько лет, и оно осуществляется лекарственным средством омализумаб, разрешенным для практического применения во многих странах мира, в том числе в Российской Федерации (2007 г.).

Омализумаб — лекарственный препарат для лечения атопической БА

Омализумаб (Ксолар®, *Novartis Pharmaceutical Corporation* и *Genentech Inc.*) — комплекс рекомбинантных гуманизированных (подобных человеческим) IgG-антител, которые избирательно связываются с IgE человека. Его молекулярная масса 149 kD. Препарат получают рекомбинантным способом из культуры суспензии, полученной из яичников китайских хомячков. Суспензия содержит гентамицин, но в конечном продукте его не определяют. Ксолар — стерильный, не содержащий консервантов лиофилизированный тончайший порошок белого цвета, растворимый водой для инъекций. В 1 флаконе может быть 75 мг или 150 мг омализумаба, который растворяют в 2 мл воды для инъекций. Препарат вводят под кожу в дозах 150–375 мг каждые 2 или 4 недели.

Омализумаб связывается с IgE (домен Cε3) и блокирует последующее взаимодействие IgE с высокоаффинными рецепторами FcεRI и частично с FcεRII. Он не обладает самостоятельным блокирующим влиянием как на FcεRI, так и на FcεRII, локализованные на тучных клетках, базофилах, клетках воспаления, но препятствует действию IgE на указанные рецепторы.

Весьма важна способность омализумаба вызывать значительное уменьшение плотности рецепторов IgE на поверхности многих клеток, в том числе дендритных. Экспрессия FcεRI снижается на поверхности базофилов быстро, но сохраняется более длительное время на тучных клетках [13], по-видимому, из-за более продолжительного (14 дней) существования последних по сравнению с базофилами (3 дня). Кроме того, препарат связывает IgE в просвете сосудов и снижает его содержание в крови. Реакция омализумаба с циркулирующим в крови IgE приводит к формированию неактивных IgE+анти IgE комплексов без активации каскада комплемента [14].

Для омализумаба характерна высокая специфичность в отношении IgE: концентрация других иммуноглобулинов при введении этого препарата не изменяется. Под влиянием омализумаба происходит резкое ослабление проявлений ранней и поздней реакции на воздействие ингаляционных аллергенов [15]. Омализумаб практически не вызывает анафилактические реакции, он не способен взаимодействовать с IgE, связанным с рецепторами, расположенными на поверхности клеток. И, наконец,

применение омализумаба не сопровождается формированием анти-антител [16].

Омализумаб, в основном, вводят под кожу. Его абсолютная биодоступность — около 62 %. Препарат всасывается медленно, пик концентрации достигается через 7–8 дней после введения. Фармакокинетические параметры омализумаба имеют линейный характер после применения препарата в дозах, превышающих 0,5 мг/кг. Многократное введение препарата характеризуется тем, что площадь под кривой "концентрация–время" превышает в 6 раз данный показатель, регистрируемый после однократного применения препарата. Кажущийся объем распределения омализумаба составляет (после подкожного введения) 78 ± 32 мл/кг. В процессе связывания омализумаба с циркулирующим в крови IgE формируются комплексы, которые не связываются ни различными тканями, ни эритроцитами. Они обладают высокой растворимостью в воде, $t_{1/2}$ составляет около 20 дней, расщепление и выведение этих комплексов обеспечивает ретикулоэндотелиальная система (за счет взаимодействия с Fc γ -рецепторами). Интактный препарат, подобно указанным комплексам, выводится с желчью. Средние значения показателя $t_{1/2}$ омализумаба — в пределах 26 дней, а клиренса — примерно 2,4 мл/кг/день.

Клинические исследования эффективности омализумаба у больных легкой формой БА показали, что этот препарат снижает уровень свободного IgE на 89 % и уменьшает падение ОФВ₁ (FEV₁), вызываемое ингаляцией аллергена. Более того, у пациентов с умеренной и тяжелой формой БА омализумаб значительно ослаблял симптомы затрудненного дыхания, и его применение сопровождалось уменьшением потребности в ГКС, назначаемых ингаляционно или системно, кроме того, отмечали резкое снижение частоты обострений БА [17]. Сходные результаты получены в ходе исследования эффективности омализумаба при атопической БА (546 больных), получавших беклометазона дипропионат (500–1200 мкг в день ингаляционно). В этом случае отмечено значительное снижение концентрации IgE в крови, а спустя 16 нед. после начала применения омализумаба более 79 % больных, участвовавших в исследовании, требовался беклометазон в меньших дозах для контроля течения заболевания, а у 43 % пациентов исчезла потребность в применении указанного ГКС. Обращает на себя внимание и значительное уменьшение частоты обострений БА [18]. Аналогичные закономерности были отмечены при изучении эффективности омализумаба на 525 больных аллергической БА [19]. Большой интерес вызывают данные об эффектах омализумаба у детей, страдающих БА [20]. Клиническое исследование, проведенное с участием 334 детей с диагностированной БА (тяжелой и средней тяжести), показало, что длительное (24 нед.) применение омализумаба в дозе 0,016 мг/кг/IgE МЕ/мл сопровождается резким (в 10–12 раз) снижением концентрации IgE в крови,

значительным уменьшением частоты обострений и почти полным отказом от использования ГКС [21].

Омализумаб изучали в многоцентровых, рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях на 246 пациентах (возрастные интервалы — от 12 до 75 лет), страдавших тяжелой БА. Все больные получали флутиказон (ингаляционно, в среднем 1 362 мкг в день), β_2 -адреномиметики короткого и длительного действия для полноценного контроля своего состояния; уровень IgE в крови находился в пределах 30–700 МЕ/мл. Дозы, в которых применяли омализумаб, зависели от массы тела пациентов и исходного уровня IgE, составляя 150 или 350 мг каждые 4 нед., 225, 300 или 375 мг каждые 2 нед. В течение первых 16 нед. исследования омализумаб был средством дополнительной лекарственной терапии, в последующие 12 нед. доза флутиказона снижалась на 250 мкг в день в течение 2 нед. вплоть до полной отмены этого ГКС, а в последние 4 нед. определяли необходимость сохранения "поддерживающей" дозы флутиказона. Строгое выполнение указанного протокола позволило получить очень интересные результаты: применение омализумаба обеспечило значительное снижение дозы флутиказона (< 500 мкг в день) у 60,3 % больных. Кроме того, отмечено выраженное улучшение качества жизни исследуемых пациентов.

Исследование эффективности омализумаба, с участием 254 взрослых пациентов с БА и больных БА юношеского возраста с высоким риском смерти при условии его сочетания с ГКС продемонстрировало значительное (в 2–3 раза) снижение частоты обострений и необходимости госпитализации.

Омализумаб способствовал выраженному увеличению (в 2 раза) пиковой скорости выдоха, по сравнению с плацебо, у данной группы пациентов. Показана также высокая эффективность препарата в качестве дополнительного лекарственного средства у больных тяжелой персистирующей БА, назначение которым ГКС (ингаляционно) в высоких дозах и длительно действующих β_2 -адреномиметиков не позволяет адекватно контролировать течение заболевания [22].

По-видимому, эффективность омализумаба определяется двумя факторами: выраженным снижением уровня циркулирующего в крови IgE (> 99%) и значительным ослаблением экспрессии Fc ϵ RI на поверхности клеток.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что омализумаб показан взрослым больным и пациентам юношеского возраста (12 лет и старше), страдающим БА тяжелого течения и средней тяжести, проявления которой плохо контролируются ГКС, применяемыми ингаляционно. Омализумаб значительно сокращает частоту обострений у таких больных, улучшает качество их жизни [23–28].

Краткий период использования омализумаба (5–7 лет) с весьма непродолжительными курсами (в пределах 1 года) не позволяет полноценно сопоставить побочные действия этого препарата с другими, обозначаемыми как лекарственные средства



NOVARTIS

БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
ПОМОГАЕТ ВЫЖИТЬ

**КСОЛАР ВОЗВРАЩАЕТ
ЖИЗНЬ**

На правах рекламы

КСолар.
омализумаб

биологического происхождения [29]. Тем не менее данный опыт использования омализумаба позволяет констатировать возможность возникновения ряда нежелательных эффектов, к которым относят реакции в месте введения, вирусные инфекции, в том числе вирусное поражение верхних дыхательных путей, синусит, головную боль и фарингит. Отмечают возможность развития сыпи, поноса, тошноты, рвоты, меноррагии. Кроме того, имеются данные о риске возникновения опухолей у больных, получавших омализумаб (20 пациентов из 4 127 больных — 0,5 %). Большинство пациентов принимали омализумаб в течение 1 года, и данные о канцерогенности этого препарата при более длительном применении отсутствуют. В связи с этим омализумаб нецелесообразно назначать лицам, имеющим в анамнезе раковую болезнь или достоверные данные о наличии в семейном анамнезе онкологических заболеваний. Это предостережение будет иметь силу до тех пор, пока связь между риском формирования опухолей и применением препарата не будет досконально изучена.

Обычно омализумаб (Ксолар) вводят подкожно в дозах 150–375 мг каждые 2–4 нед. Введение препарата должно продолжаться в течение 5–10 с. Дозу и частоту его введения выбирают, исходя из содержания IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента.

Перспективы воздействия на реакции, опосредуемые IgE

Активно обсуждается проблема применения омализумаба у больных неатопической БА, патогенез которой имеет определенное сходство с процессами, происходящими при аллергической форме БА. Так, выявлены локальная экспрессия FcεRI в клетках воспаления, полученных в биоптатах бронхов, значительные количества IgE в последних, а также экспрессия IL-4, IL-5 и IL-13, инфильтрация эозинофилами бронхиальной ткани. Такие наблюдения позволяют предположить, что усиленная местная продукция IgE может стать причиной назначения омализумаба пациентам, страдающим неатопической формой БА [12].

В последние годы появились сведения, согласно которым омализумаб может оказаться эффективным лекарственным средством для лечения сезонного и круглогодичного ринита [30], тем более что патология носа обычно усугубляет течение atopической БА. Клинические исследования, проведенные с участием 536 пациентов, страдающих сезонным аллергическим ринитом, показали, что омализумаб снижает уровень IgE в крови и восстанавливает носовое дыхание после 4-недельного применения [31]. Назначение омализумаба (0,016 мг/кг/IgE 1 раз в 4 нед. подкожно) в течение 16 нед. пациентам с круглогодичным ринитом значительно улучшало носовое дыхание, не сопровождалось возникновением побочных эффектов и снижало потребность в применении других лекарственных средств (ГКС, антагонистов H1-гистаминовых рецепторов и др.). Сходные результаты были получены в исследованиях эффективности омализумаба,

проведенных другими авторами [32], причем наиболее выраженное действие достигалось при сочетанном применении омализумаба и специфической иммунотерапии. Чрезвычайно интересны результаты плацебо-контролируемого исследования противовоспалительного действия омализумаба, в котором приняли участие 30 больных сезонным ринитом. Применение препарата в течение 6 нед. приводило не только к снижению уровня IgE в крови, но и способствовало резкому уменьшению содержания специфических эозинофильных маркеров (эозинофильная пероксидаза и белки эозинофильных гранул) в крови и в биопсийных образцах слизистой оболочки носа [33].

Накоплен опыт изучения эффективности омализумаба при аллергическом дерматите и аллергических реакциях, вызываемых пищевыми продуктами, в том числе земляными орехами (арахисом) и фундуком, а также при аллергическом конъюнктивите [34, 35].

Все перечисленные возможности применения омализумаба требуют детальных полномасштабных исследований с учетом правил GCP. Остается открытым вопрос о назначении препарата больным БА с сочетанными поражениями носа и околоносовых пазух. И, наконец, внедрение в клиническую практику омализумаба обусловило формирование целого комплекса проблем фундаментальной медицины. Это, прежде всего, поиск фармакологических веществ, способных оказывать угнетающее влияние на FcεRI, локализованные на антигенпрезентирующих и дендритных клетках [36]. В этом случае возникнут новые возможности воздействия на формирование иммунологических нарушений, развитие которых приводит к возникновению разных "поломок" иммунитета, на самых ранних этапах. Кроме того, требуют решения задачи, связанные с поиском соединений, избирательно влияющих на проксимальные сигналы, которые реализуются при участии β- и γ-цепей FcεRI с вовлечением NF-κB, что в итоге приводит к резкому усилению продукции провоспалительных цитокинов (в частности, ФНО-α) и ряда лигандов хемокиновых рецепторов. Создание новых фармакологических веществ, обладающих подобным "точечным" действием, позволит значительно улучшить качество лечения больных, страдающих ревматоидным артритом, болезнью Крона. Такие препараты могут оказаться весьма перспективными в качестве дополнительных лекарственных средств, угнетающих реакцию "трансплантат — против хозяина" при пересадке органов и тканей, а также при патологических процессах, обусловленных системной дезинтеграцией соединительной ткани.

Приведенные данные позволяют высказать несколько положений. Несомненно, что внедрение омализумаба в медицинскую практику значительно улучшило возможности лекарственного воздействия при atopической БА, особенно при тяжелых ее формах. Эффективность омализумаба доказана результатами многочисленных клинических исследований. Его применение обуславливает снижение уровня IgE в

крови и плотности высоко- и низкоаффинных рецепторов IgE в разных клеточных популяциях (прежде всего, базофилах и тучных клетках), уменьшает потребность в ГКС, применяемых для контроля течения БА, а сочетание ГКС и омализумаба сопровождается возрастанием противовоспалительного эффекта. Заметим, что использование омализумаба возможно только под контролем врача-пульмонолога.

Эти свойства омализумаба (Ксолара), по-видимому, должны стать причиной его включения в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, действующий в РФ. Более того, омализумаб должен быть введен в Перечень препаратов для льготного обеспечения категорий граждан РФ, страдающих тяжелой формой атопической БА.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.). Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. М.: Литера; 2004
2. Holgate S. The epidemic of asthma and allergy. *J. Roy. Soc. Med.* 2004; 97 (3): 103–110.
3. Holgate S.T. Lessons learnt from the epidemic of asthma. *Quart. J. Med.* 2004; 97 (5): 247–257.
4. Global initiative for asthma (GINA); <http://www.ginasthma.com>. November 2006
5. Barnes P. New drugs for asthma. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004; 3 (10): 831–847.
6. Canonica G.W. Treating asthma as an inflammatory disease. *Chest* 2006; 130 (suppl. 1): 21S–28S.
7. Ames S.A., Gleeson C.D., Kirpatrick P. Omalizumab. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004; 3 (3): 199–200.
8. Yanagihara Y. Regulatory mechanisms of human IgE synthesis. *Allergol. Intern.* 2003; 52 (3): 1–12.
9. Hamelmann E., Rolink-Werninghaus C., Wahn U. From IgE to anti-IgE: where we stand? *Allergy* 2002; 57: 983–994.
10. Takahashi K., Ra C. The high affinity IgE receptor (FcεRI) as a target for anti-allergic agents. *Allergol. Intern.* 2005; 54 (1): 1–5.
11. Owen C.T. Immunoglobulin E: role in asthma and allergic diseases: lessons from the clinic. *Pharmacol. Ther.* 2007; 113 (1): 121–133.
12. Avila P.C. Does anti-IgE therapy help in asthma? Efficacy and controversies. *Annu. Rev. Med.* 2007; 58: 185–203.
13. Ruffin C.G., Busch B. Omalizumab: a recombinant humanized anti-IgE antibody for allergic asthma. *Am. J. Hlth-Syst. Pharm.* 2004; 61 (14): 1449–1459.
14. Kambayashi T., Koretzky G.A. Proximal signaling events in FcεRI-mediated mast cell activation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (3): 544–552.
15. Busse W.W. Anti-immunoglobulin E (Omalizumab) therapy in allergic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: S12–S17.
16. Marcus P. Incorporating anti-IgE (Omalizumab) therapy into pulmonary medicine practice. *Chest* 2006; 129 (2): 466–474.
17. Fachy J.V., Fleming H.E., Wong H.H. et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1828–1834.
18. Soler M., Matz J., Townley R. et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduced exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 254–261.
19. Busse W.W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 184–190.
20. Baena-Cagnani C.E., Passalacqua G., Gomez M. et al. New perspectives in the treatment of allergic rhinitis and asthma in children. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 7: 201–206.
21. Milgrom H., Berger W., Nayak A. et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin ε antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001; 108; E 36.
22. Holgate S.T., Chuchalin A., Hebert J. u др. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2004; 34: 632–638
23. Ayres J.G., Higgins B., Chilvers E.R. et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy.* 2004; 59: 701–708.
24. Holgate S.T., Djukanovic R., Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update of anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin. Exp. Allergy* 2005; 35: 408–416.
25. D'Amato G. Role of anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in the treatment of bronchial asthma and allergic respiratory diseases. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 533 (1–3): 302–307.
26. Chapman K.R., Cartier A., Hebert J. et al. The role of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma. *Can. Respir. J.* 2006; 13 (suppl. B): 1B–9B.
27. Humbert M., Holgate S., Boulet L.-P., Bousquet J. Asthma control or severity: that is the question. *Allergy* 2007; 62: 95–101.
28. Strunk R.C., Bloomberg G.R. Omalizumab for asthma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2689–2695.
29. Pichler W.J. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006; 61: 912–920.
30. Vignola A.M., Humbert M., Bousquet J. et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy.* 2004; 59: 709–717.
31. Casale T.B., Condemi J., Laforce C. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *J. A. M. A.* 2001; 286: 2956–2967.
32. Kuehr J., Brauburger J., Zielen S. Efficacy of a combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 274–280.
33. Plewako H., Arvidsson M., Petruson K. et al. The effect of omalizumab on nasal allergic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: 68–71.
34. Leung D.Y.M., Sampson H.A., Yunginger J.W. et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 986–993.
35. Chehade M. IgE and non-IgE-mediated food allergy: treatment in 2007. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 7: 264–268.
36. Kraft S., Kinet J.-P. New developments in FcεRI regulation, function and inhibition. *Nat. Rev. Immunol.* 2007; 7 (5): 365–378.