

Ксолар (омализумаб): новые возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы

ФГУН "Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора", г. Казань

R.S.Fassakhov

Xolair (omalizumab): new opportunities of therapy of severe asthma

Традиционно считается, что частота атопии с возрастом снижается. От 40 до 67 % взрослых больных бронхиальной астмой (БА) страдают аллергической формой заболевания [1, 2]. При этом у 50–93,5 % пациентов с тяжелой БА выявляют сенсibilизацию к нескольким ингаляционным аллергенам [3, 4]. Современные исследования показывают, что в последние 30 лет уровень IgE-опосредованных атопических заболеваний существенно возрос, и различия в их встречаемости у детей и взрослых в настоящее время сглаживаются [4].

Последняя версия GINA определяет достижение контроля заболевания как основную цель лечения БА [5], однако анализ ситуации показывает, что в реальной практике это удается далеко не во всех случаях [6, 7]. Результаты многоцентрового исследования AIRE [8] показали, что полный контроль БА поддерживается лишь у 5 % больных, что прежде всего связано с недостаточностью базисной терапии. Однако даже адекватная терапия, включающая высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в сочетании с длительнодействующими β_2 -агонистами (ДДБА), в течение года приводит к достижению полного контроля лишь у 41 % пациентов [9]. Это неудивительно, так как действие иГКС связано с влиянием лишь на завершающие стадии воспалительной реакции, прежде всего на миграцию клеток воспаления, а также их активацию с последующей продукцией медиаторов *in situ*.

Патогенетическая роль IgE при аллергической БА

Прошло уже более 40 лет с открытия IgE. С тех пор детально изучена вся последовательность событий, приводящих к продукции этого класса антител (АТ), определена роль различных клеток (субпопуляций лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток) и вырабатываемых ими цитокинов в регуляции синтеза IgE. Разработаны многочисленные варианты тест-систем, позволяющих с высокой точностью определять количество аллерген-специфических IgE в различных биологических средах. На модели IgE-опосредованной аллергической реакции апробирован и внедрен в широкую клиническую практику ряд фармакологических препаратов, влияющих на активность вырабатываемых при этом клеток-мише-

ней медиаторов, — от антагонистов гистамина до блокаторов лейкотриеновых рецепторов.

Продукция IgE инициируется переработкой антигена антиген-презентирующими клетками с последующим распознаванием его Th2-лимфоцитами и выработкой ими цитокинов (прежде всего IL-4 и IL-13), способствующих переключению В-клеток на синтез IgE. Отличительной особенностью этого класса АТ является способность к фиксации на клетках-мишенях — прежде всего тучных клетках (ТК) и базофилах — через представленный на их мембране высокоаффинный рецептор типа FcεR1, а также на В-лимфоцитах, эндотелиальных и дендритных клетках, эозинофилах через низкоаффинный FcεR2-рецептор [10].

Секретируемые IgE в свободном состоянии живут очень недолго — период полувыведения циркулирующего IgE составляет всего 1–2 дня. Связывание циркулирующего IgE с FcεR1 снижает уровень IgE в сыворотке на 84–99 %. Вследствие этого концентрация IgE в сыворотке существенно ниже, чем у других классов иммуноглобулинов. В норме она составляет порядка 1–100 мг/л, а при атопических заболеваниях повышается до 10–1000 мг/л. В связанном с мембраной клеток состоянии IgE сохраняют свою активность в течении 3–4 недель.

Аллерген вступает во взаимодействие с двумя соседними фиксированными на поверхности тучных клеток или базофилов молекулами IgE, "стягивает" FcεR1. Это приводит к их агрегации, активации процессов в мембране клетки, открытию кальциевых каналов, и в итоге — к высвобождению преформированных медиаторов (гистамина, триптазы) и образованию новых (лейкотриенов, простагландинов, IL-4, IL-5, TNF-α) [11].

Роль IgE не ограничивается лишь участием в высвобождении медиаторов воспаления. Комплекс "аллерген-IgE", связываясь с FcεR2-рецепторами на антиген-презентирующих дендритных клетках [11, 12], усиливает Т-клеточный ответ на антиген [13]. IL-4, вырабатываемый тучными клетками, по типу положительной обратной связи взаимодействует с Th2-лимфоцитами, которые поддерживают секрецию цитокинов [14]. Таким образом, IgE, действуя через FcεR2, играет ведущую роль в индукции Th2-ответа и



NOVARTIS

БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
ПОМОГАЕТ ВЫЖИТЬ

**КСОЛАР ВОЗВРАЩАЕТ
ЖИЗНЬ**

На правах рекламы

КСолар.
омализумаб

способствует замыканию цепи событий, приводящих к поддержанию гиперпродукции IgE [15].

Практически с момента открытия IgE предпринимались многочисленные попытки создания лекарственного средства, направленное воздействующего на него. Очевидно, что терапия, целью которой является инактивация IgE, не должна была приводить к связыванию IgE, уже фиксированных на ТК. Перспективным подходом стала разработка АТ, связывающих фрагмент молекулы IgE, ответственный за взаимодействие с высокоаффинным Fcε1-рецептором. Такие АТ должны связывать циркулирующий в крови IgE, предупреждая их связывание с тучными клетками, с последующей элиминацией образующихся иммунных комплексов.

Для решения этой задачи с помощью гибридной технологии были получены мышиные моноклональные АТ против участка человеческого IgE, связывающегося с Fcε1 в базофилах и в тучных клетках [16–18]. Мышей иммунизировали человеческим IgE с последующим получением гибридных клеток, синтезирующих АТ нужной специфичности. Эти моноклональные АТ затем были гуманизированы ("очеловечены") путем устранения фрагментов мышиных АТ. Лишь небольшой фрагмент легких цепей моноклональных АТ, ответственный за связывание с Fc3-доменом IgE, был "вставлен" в основу — молекулу человеческого IgG1 [16]. Такое моноклональное АТ, известное в настоящее время как анти-IgE (омализумаб, Ксолар), связывается строго с участком молекулы IgE, ответственным за соединение с рецептором (см. рисунок). Содержание мышиных аминокислотных остатков в Ксоларе составляет менее 5 %.

Связывание FcεR1 с одним СН3-доменом на одной тяжелой цепи приводит к конформационным изменениям молекулы IgE, в результате которых второй участок становится недоступным для связывания, в том числе и с анти-IgE. Таким образом, омализумаб не взаимодействует с IgE, связанным с рецепторами, и, следовательно, не способен, подобно аллергену, спровоцировать анафилактическое высвобождение медиаторов [19]. Вследствие этого он связывает лишь циркулирующие IgE [20]. При этом связывающая способность другой цепи не изменяется, и обычно с одной молекулой IgE связываются 2 молекулы омализумаба. При этом образуются иммунные комплексы, в основном тримеры, состоящие из двух молекул омализумаба и одной — IgE, молеку-

лярная масса которых составляет около 500 kD.



Рисунок. Ксолар® (омализумаб). Анти-IgE моноклональное анти-тело

Механизмы терапевтической эффективности омализумаба

По данным клинических исследований, однократное введение омализумаба снижало концентрацию IgE в сыворотке крови на 95 % в течение первых суток [21], приводя к снижению выраженности как немедленной, так и отсроченной реакции при бронхопровокационном тесте с аллергеном [22]. Однако терапевтическое действие данного препарата не ограничивается лишь снижением уровня IgE.

FcεR1 экспрессирован на поверхности ТК, базофилов и антиген-презентирующих дендритных клеток, тогда как FcεR2 — на В-лимфоцитах, эозинофилах, макрофагах, тромбоцитах. Эти клетки играют различную роль в реакциях 1-го типа, поэтому удаление IgE из сыворотки имеет множественные последствия. Блокирование связывания IgE с FcεR1 уменьшает также экспрессию FcεR1 на базофилах на 97 % [23]. Это соответствует сокращению количества рецепторов на 1 клетке с 240 000 до лечения до 8 600 после терапии и приводит к снижению ответа клеток на контакт с аллергеном. Снижение экспрессии FcεR1 после 6 мес. терапии омализумабом выявлено и на тучных клетках кожи [24].

Анти-IgE-АТ распознают связанные с мембраной IgE (mIgE) на В-клетках. Предполагается, что снижение сывороточного IgE может быть связано в том числе и с апоптозом В-клеток, экспрессирующих mIgE [25, 26]. Блокирование связывания IgE с FcεR1 на дендритных клетках может снижать эффективность представления антигена Т-лимфоцитам [27], подавляя механизмы, способствующие хроническому воспалению бронхов через активацию Т-клеток [28].

Применение омализумаба у больных с БА в течение 16 нед. приводило к существенному снижению количества эозинофилов в мокроте и биоптатах подслизистой бронхов, что является подтверждением проникновения препарата в воспаленные ткани [28]. Снижение эозинофилии в мокроте при приеме Ксолара может лежать в основе уменьшения частоты обострений у больных тяжелой БА, так как эозинофилия мокроты четко коррелирует с тяжестью БА [29, 30], а терапия глюкокортикостероидами (ГКС) снижает эозинофилию мокроты параллельно с улучшением контроля БА [30, 31].

Омализумаб в терапии БА

В предварительных исследованиях было показано, что внутривенное введение омализумаба в течение 8–10 нед. больным с БА существенно снижало выраженность ранней и отсроченной реакции бронхов на ингаляционную провокацию аллергеном [22, 32]. В настоящее время опубликованы многочисленные работы, посвященные изучению его эффективности и безопасности у пациентов с БА [33–39], а также результаты 3 метаанализов [39–41].

Результаты исследований, в которых омализумаб назначался больным с тяжелой персистирующей БА,

были проанализированы *J.Bousquet et al.* [42]. В этих 7 исследованиях (5 из которых были двойными, слепыми плацебо-контролируемыми, а 2 — открытыми) приняло участие 4 308 пациентов, 2 511 из которых получали омализумаб. Девяноста трем процентам включенных в исследования больных в соответствии с критериями GINA 2002 был поставлен диагноз тяжелой персистирующей БА. Во всех случаях омализумаб добавляли к предшествующей терапии, сравнивая эффект или с плацебо (в плацебо-контролируемых исследованиях), или с предшествующей терапией (в открытых исследованиях). Пациенты получали данный препарат согласно таблице его дозирования в зависимости от исходного уровня IgE и массы тела больного. Критериями эффективности терапии служили количество обострений БА на одного пациента, потребность в иГКС, выраженность клинических симптомов БА, использование короткодействующих бронхолитиков в качестве средств скорой помощи, показатели функции внешнего дыхания (ФВД), общее впечатление об эффективности лечения, безопасность / переносимость, качество жизни.

Количество обострений при применении Ксолара снизилось в среднем на 38 %, а количество незапланированных обращений за неотложной помощью — на 47 % по сравнению с группой контроля. При этом снижение числа обострений происходило как на стадии исследований, когда доза иГКС не изменялась, так и на фоне снижения дозы иГКС. Сокращение количества обострений привело к существенному (на 43 %) уменьшению потребности в использовании системных ГКС среди получавших омализумаб по сравнению с группой плацебо [43]. Терапия омализумабом на 34,9 % снижала количество обострений и среди больных гормонально-зависимой БА, получавших системные ГКС на постоянной основе. Больные с тяжелыми обострениями БА, нуждавшиеся в неотложной врачебной помощи, либо пациенты, госпитализированные в течение последнего года, составляют группу высокого риска по тяжелому течению и летальному исходу при БА (GINA 2002). По результатам анализа всех проведенных исследований Ксолар существенно снижал количество обращений за неотложной помощью у этой категории больных.

В 3 исследованиях оценивалось влияние терапии омализумабом на количество принимаемых больными иГКС [33–35]. В исследования *M.Soler et al.* [33] и *W. Busse et al.* [34] было включено в общей сложности 1 068 больных атопической БА. До назначения омализумаба пациентов переводили на беклометазон в дозе, необходимой для достижения контроля, затем наряду с постоянной дозой беклометазона больные в течение 16 нед. получали омализумаб. В последующие 12 нед. дозу иГКС снижали каждые 2 нед. на протяжении 8 нед. до минимально необходимой для поддержания контроля, оставляя стабильной в последние 4 недели исследования. Анализ результатов исследования продемонстрировал зна-

чительный стероидсберегающий эффект омализумаба по сравнению с плацебо. Количество больных, у которых удалось полностью отменить иГКС, в группе получавших омализумаб более чем в 2 раза превысило показатели в контрольной группе. В исследовании *Holgate et al.* [35] больные переводились на прием флутиказона, продолжительность фазы снижения иГКС составила 16 нед. К концу исследования в группе получавших омализумаб дозу флутиказона удалось снизить на 57 % по сравнению с группой получавших плацебо, при этом количество обострений БА снизилось на 51 %.

Известно, что при проведении клинических исследований используют строгие критерии отбора больных, что далеко не всегда возможно в реальной клинической практике. *J.Ayres et al.* [44] провели многоцентровое рандомизированное открытое исследование. В нем участвовали 312 больных с плохо контролируемой БА (госпитализированные в связи с обострением БА либо использовавшие системные ГКС в течение предшествующего года). Все они получали оптимальное стандартное лечение (*best standard care* — BSC), соответствовавшее 3-й или 4-й ступени согласно рекомендациям NIN и NHLBI [45], которое включало прием высоких доз иГКС в комбинации с ДДБА или системных препаратов ГКС (21 % пациентов). После рандомизации (2 : 1) 1-я группа больных в течение 1 года дополнительно к BSC получала Ксолар из расчета 0,016 мг/кг на каждую МЕ/мл общего IgE, а во 2-й группе продолжали применять стандартную терапию. Через год при сравнении результатов было показано, что применение омализумаба снижает количество обострений БА на 49,6 %. При использовании Ксолара отмечено также достоверное улучшение ОФВ₁ (2,48 л при 2,28 л в контрольной группе). Суммарное снижение по шкале симптомов БА составило 6,5 по сравнению с 0,7 в группе стандартной терапии, 40 % больных пользовались короткодействующими бронхолитиками менее 1 раза в неделю по сравнению с 20 % в контрольной группе.

Применение Ксолара позволило достичь у больных с тяжелой персистирующей БА полного контроля симптомов или значительного улучшения клинической симптоматики. На основании этих результатов данный препарат был рекомендован в качестве средства дополнительной терапии для пациентов с плохим контролем БА, несмотря на применение высоких доз иГКС в сочетании с ДДБА. Последнее положение было подтверждено в исследовании INNOVATE (*INvestigation of Omalizumab in seVere Asthma Treatment*) [46], в которое были включены больные БА в возрасте от 12 до 75 лет, с ОФВ₁ от 40 до 80 % и сохраняющимися (несмотря на прием высоких, более 1 000 мкг в сутки в пересчете на беклометазона дипропионат, доз иГКС и ДДБА) симптомами БА, у которых в течение последнего года развилось не менее 2 обострений, потребовавших назначения системных ГКС, либо тяжелое обострение со падением

ОФВ₁ или ПСВ ниже 60 % долж., для купирования которых требовалось назначение системных ГКС, а также обращение за скорой помощью или госпитализация. Средний показатель ОФВ₁ у участников исследования составил 61 % от максимальных значений. На основании критериев GINA 67 % больных были отнесены к группе высокого риска смерти от БА (интубация трахеи, визит бригады скорой медицинской помощи или госпитализация в стационар в течение последнего года). За последний год у каждого больного было зафиксировано более 1 угрожающего жизни приступа БА и не менее 2 клинически значимых обострений БА, а также 5 незапланированных визитов к врачу, из-за чего пациенты вынуждены были отсутствовать на месте работы или учебы в целом до 31 дня. Ксолар или плацебо добавляли к предшествующей терапии, в качестве основного критерия эффективности использовали количество обострений, для купирования которых применялись системные ГКС, а также число тяжелых обострений, потребовавших обращения за неотложной помощью.

В группе пациентов, получавших Ксолар, в течение 28 нед. количество тяжелых обострений снизилось в 2 раза по сравнению с группой плацебо. Общее количество обращений за неотложной помощью при применении Ксолара снизилось по сравнению с плацебо на 44 %.

В клинических исследованиях частота развития нежелательных реакций среди пациентов, получавших Ксолар, была сравнима с плацебо. Частыми (> 1 / 100, < 1 / 10) нежелательными явлениями были боль, отек, эритема и зуд в месте введения препарата, а также головные боли.

Кандидаты для терапии Ксоларом

Среди всех критериев эффективности единственным наиболее общим предиктором ответа на прием Ксолара является уровень общего IgE, так как низкий исходный уровень IgE (менее 75 МЕ/мл) ассоциировался с незначительным терапевтическим эффектом [47]. Дозу препарата подбирают исходя из исходного уровня IgE и веса больного. Предсказать терапевтическую эффективность омализумаба у конкретного больного, основываясь на исходных характеристиках, практически невозможно. В связи с этим рекомендуется проведение оценки ответа на терапию омализумабом через 16 нед. лечения, решение об эффективности терапии и ее продолжении принимается врачом с учетом степени тяжести БА до лечения, контроля симптомов, потребности в дополнительной терапии и динамики этих критериев на фоне терапии омализумабом [47].

В странах Евросоюза омализумаб назначают в дополнение к предшествующей терапии больным с тяжелой персистирующей аллергической бронхиальной астмой с доказанной сенсibilизацией к аллергенам окружающей среды, сниженными показателями ФВД (< 80 %), и документально подтвержденными тяжелыми обострениями, несмотря на прием высоких доз

иГКС и ДДБА (5-я ступень терапии по GINA 2006) [48]. Согласно российской инструкции по применению Ксолар показан для лечения персистирующей atopической БА среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением глюкокортикостероидов у пациентов 12 лет и старше.

Заключение

Таким образом, взаимодействуя с IgE, Ксолар оказывает влияние на различные стадии развития воспалительного процесса при atopической БА в самом его начале. Омализумаб существенно расширил терапевтические возможности в лечении больных БА. Особо значима эффективность Ксолара у пациентов с тяжелой персистирующей БА, не контролируемой приемом высоких доз иГКС в сочетании с ДДБА. Омализумаб эффективно снижает количество обострений БА, обращений за экстренной помощью, улучшает показатели проходимости бронхов, снижает потребность в ГКС, способствует достижению контроля БА.

Литература

1. Pearce N., Pekkanen J., Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 54: 268–272.
2. Novak N., Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 252–262.
3. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 470–477.
4. Haselkorn T., Borish L., Miller D.P. et al. High prevalence of skin test positivity in severe or difficult-to-treat asthma. *J. Asthma* 2006; 43: 745–752.
5. National Institutes of Health. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Revised 2006). No. 02-3659. Bethesda, MD.
6. Barnes P.J. Should anti-inflammatory agents be used earlier in asthma? *J. Respir. Dis.* 1998; 19: S28–S34.
7. Barnes P.J. Current issues for establishing inhaled corticosteroids as the antiinflammatory agents of choice in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101: S427–S433.
8. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 802–807.
9. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am. J. Respir. Crit. Med.* 2004; 170: 836–844.
10. Presta L., Shields R., O'Connell L. et al. The binding site on human immunoglobulin E for its high affinity receptor. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 26368–26373.
11. Maurer D., Ebner C., Reininger B. et al. The high affinity IgE receptor (FcεR1) mediates IgE-dependent allergen presentation. *J. Immunol.* 1995; 154: 6285–6290.
12. Reischl I., Corvaia N., Effenberger F. et al. 1996. Function and regulation of FcεR1 expression on monocytes from non-atopic donors. *Clin. Exp. Allergy.* 26: 630–641.
13. Pirron U., Schlunk T., Prinz J., Rieber E. IgE dependent antigen focusing by human B lymphocytes is mediated by the low affinity receptor for IgE. *Eur. J. Immunol.* 1990; 20: 1547–1551.

14. Borish L.C., Nelson H.S., Lanz M.J., Claussen L. et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma: a phase I/II randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1816–1823.
15. Corne J., Djukanovic R., Thomas L. et al. The Effect of Intravenous Administration of a Chimeric Anti-IgE Antibody on Serum IgE Levels in Atopic Subjects: Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 879–887.
16. Khazaeli M., Saleh M., Liu T. et al. Pharmacokinetics and immune response of 131 I-chimaeric mouse/human B72-3 (human gamma 4) monoclonal antibody in humans. *Cancer. Res.* 1991; 51: 5461–5466.
17. Hook W.A., Zinsser F.U., Berenstein E.H., Siraganian R.P. Monoclonal antibodies defining epitopes on human IgE. *Mol. Immunol.* 1991; 28: 631–639.
18. Presta L.G., Lahr S.J., Shields R.L. et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J. Immunol.* 1993; 151: 2623–2632.
19. Shields R.L., Whether W.R., Zioncheck K. et al. Inhibition of allergic reactions with antibodies to IgE. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995; 107: 308–312.
20. Rudolf M.P., Zuercher A.W., Nechansky A. et al. Molecular basis for nonanaphylactogenicity of a monoclonal anti-IgE antibody. *J. Immunol.* 2000; 165: 813–819.
21. Fox J.A., Hotaling T.E., Struble C. et al. Tissue distribution and complex formation with IgE of an anti-IgE antibody after intravenous administration in cynomolgus monkeys. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996; 279 (2): 1000–1008.
22. Fahy 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.
23. MacGlashan D.W., Bochner B.S., Adelman C.D. et al. Down-regulation of Fc ϵ RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J. Immunol.* 1997; 158: 1438–1445.
24. Beck L.A., Marcotte G.V., MacGlashan D. et al. Omalizumab-induced reductions in mast cell Fc ϵ -epsilon RI expression and function. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114 (3): 527–530.
25. Infuhr D., Cramer R., Lamers R., Achatz G. Molecular and cellular targets of anti-IgE antibodies. *Allergy* 2005; 60 (8): 977–985.
26. Chang T.W. The pharmacological basis of anti-IgE therapy. *Nat. Biotechnol.* 2000; 18: 157–162.
27. Prussin C., Griffith D.T., Boesel K.M. et al. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell Fc ϵ epsilonRI expression. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 1147–1154.
28. Holgate S.T., Djukanovic R., Casale T., Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin. Exp. Allergy* 2005; 35 (4): 408–416.
29. Louis R., Lau L.C., Bron A.O. et al. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 9–16.
30. Lim S., Jatakanon A., John M. et al. Effect of inhaled budesonide on lung function and airway inflammation: assessment by various inflammatory markers in mild asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 22–30.
31. van Rensen E.L., Straathol K.C., Veselic-Charvat M.A. et al. Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. *Thorax* 1999; 54: 403–408.
32. Boulet L.-P., Chapman K.R., Cote J. et al. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1835–1840.
33. Soler M., Matz J., Townley R. et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 254–261.
34. Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 184–190.
35. Holgate S.T., Chuchalin A., Herbert J. et al. Efficacy and safety a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2004; 34: 632–638.
36. Busse W.W. Anti-immunoglobulin E (omalizumab) therapy in allergic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care.* 2001; 164: S12–S17.
37. Noga O., Hanf G., Kunkel G. Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2003; 131: 46–52.
38. Buhl R., Soler M., Matz J. et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 73–78.
39. Walker S., Monteil M., Phelan K. et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 3: CD003559.
40. Walker S., Monteil M., Phelan K. et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 3: CD003559.
41. Walker S., Monteil M., Phelan K. et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. 19 (2): CD003559.
42. Bousquet J., Cabrera P., Berkman N. et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005; 60 (3): 302–308.
43. Maykut R., Massanari M., Zeldin R. et al. In moderate-severe asthma, omalizumab reduced the need for rescue systemic steroid bursts and improved ratings of treatment effectiveness: a pooled analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (2): S10.
44. 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.
45. National Institutes for Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication no. 97–4051; 1997.
46. Humbert M., Beasley R., Ayres J. et al. 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; 60: 309–316.
47. Bousquet J., Rabe K., Humbert M. et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir. Med.* 2007; 101 (7): 1483–1482.
48. EU summary of product characteristics (SmPC) for omalizumab. Available at: www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Xolair/H-606-PI-en.pdf