

Т.В. Куличенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Омализумаб: расширение возможностей лечения атопических болезней

Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог отделения диагностики и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН, доцент кафедры аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров ММА им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-21

Статья поступила: 10.02.2009 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

Обзор освещает опыт и перспективы применения в аллергологии иммунобиологического препарата омализумаб, который представляет собой моноклональные антитела к иммуноглобулину E. Растущий успешный опыт применения анти-IgE-терапии подтверждает предположение, что лечение омализумабом может модифицировать течение бронхиальной астмы, предотвращая процессы ремоделирования в дыхательных путях и снижая гиперреактивность бронхов. Сегодня широко обсуждаются и другие возможные области применения анти-IgE-терапии. Омализумаб может сыграть важную роль в лечении различных потенциально IgE-зависимых болезней, в числе которых крапивница и ангионевротический отек, аллергический ринит, назальный полипоз и тяжелые формы аллергического конъюнктивита. Кроме того, включение омализумаба в протокол аллергенспецифической иммунотерапии также может обеспечивать значительные преимущества. Выясняется потенциальная роль омализумаба в лечении других атопических болезней, в частности аллергического бронхолегочного аспергиллеза, атопического дерматита и пищевой аллергии.

Ключевые слова: омализумаб, анти-IgE-терапия, иммунобиологические препараты, иммуноглобулин E, бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит, идиопатическая крапивница, лечение, дети.

Прогресс в понимании механизмов иммунного воспаления, лежащих в основе патогенеза бронхиальной астмы и других аллергических болезней, способствует созданию принципиально нового поколения лекарственных средств для лечения этой патологии. Большинство современных иммунобиологических препаратов, таких как анти-ФНО α моноклональные антитела (mAb) (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб), антагонисты ИЛ 5 (мепо-

лизумаб), антагонисты ИЛ 4 (пазолизумаб, альтракинцепт, питракинра), антагонисты ИЛ 13 (CAT354 mAb и QAX576 mAb), антагонисты ИЛ 9 (MEDI-528), антагонисты ИЛ 2 (даклизумаб), находятся на различных стадиях клинических испытаний и пока не применяются в широкой практике для лечения аллергических болезней. Однако, уже сегодня можно говорить, что первый успешный шаг в новую эпоху иммунотерапии сделан. Данный

T.V. Kulichenko

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Omalizumab: expanded opportunities for the atopic diseases treatment

The review highlights experience and administration perspectives of the immunobiological medication Omalizumab in allergy. Omalizumab is the anti-IgE monoclonal antibody. Growing successful experience of anti-IgE application confirms the assumption that treatment by Omalizumab may modify the course of bronchial asthma, by preventing the remodeling processes in the respiratory tracts and reducing hyperactivity of bronchi. Today, it is widely discussed what other possible areas of anti-IgE therapy there might be. Omalizumab might be very important in treatment of different potentially IgE-dependent diseases, among which there is urticaria and angioneurotic edema, allergic rhinitis, nasal polyposis and severe forms of allergic conjunctivitis. Besides, Omalizumab, as part of the allergen specific immunotherapy protocol, may also provide sizable advantages. The author reveals potential role of Omalizumab in treatment of other atopic diseases, such as allergic bronchopulmonary aspergillosis, atopic dermatitis and food allergy.

Key words: Omalizumab, anti-IgE therapy, biological agents, IgE, bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, idiopathic urticaria fever, treatment, children.

обзор освещает опыт и перспективы применения в аллергологии одобренного для практического использования во многих странах мира иммунобиологического препарата омализумаб (Ксолар, Новартис), который представляет собой моноклональные антитела к иммуноглобулину E.

Почему актуален поиск новых лекарственных средств для контроля бронхиальной астмы? Несмотря на значительные успехи в лечении бронхиальной астмы, достигнутые благодаря использованию ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и комбинаций ИГКС с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА), эпидемиологические и клинические исследования показывают, что контроль болезни остается неудовлетворительным. Наиболее серьезную проблему по-прежнему представляют пациенты с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой. Именно они относятся к группе высокого риска госпитализаций и летального исхода [1]. Лечение пациентов с тяжелой неадекватно контролируемой астмой требует значительных расходов ресурсов здравоохранения [2].

Исследование GOAL продемонстрировало, как трудно достичь контроля тяжелой бронхиальной астмы: несмотря на оптимизированное лечение комбинацией флутиказона с салметеролом, у 38% пациентов так и не удалось достичь хорошего контроля болезни. Дополнительное применение пероральных ГКС позволило улучшить уровень контроля только еще у 7% больных [3]. В исследовании INSPIRE (International Asthma Patient Insight Research) выяснилось, что несмотря на постоянную поддерживающую терапию ИГКС (30% больных) или ИГКС + длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА) (70% пациентов), до 74% больных вынуждены были ежедневно пользоваться короткодействующими β_2 -агонистами, а 72% пациентов были классифицированы как не имеющие адекватного контроля болезни (рис. 1) [4]. Исследования показывают, насколько сильно тяжелая бронхиальная астма изменяет жизнь пациента (рис. 2) [5]. В лечении тяжелой бронхиальной астмы у детей достижение контроля болезни также остается далеко не реализованной задачей. В исследовании TENOR (The Epidemiology and Natural history of asthma Outcomes and treatment Regimens) была включена большая группа детей 6–11 лет и подростков 12–17 лет, страдающих тяжелой бронхиальной астмой. Это исследование предполагало трехлетнее проспективное наблюдение за состоянием пациентов с оценкой функции легких, получающих стандартную базисную терапию. В результате было показано, что, несмотря на проводимое лечение (62% больных использовали постоянно не менее 3-х противоастматических препаратов), 53% детей и 44% подростков периодически нуждаются в лечении системными глюкокортикостероидами, 27% детей и 19% подростков регулярно обращаются за экстренной медицинской помощью [6].

Омализумаб является в настоящее время единственным иммунобиологическим препаратом, рекомендованным для лечения среднетяжелой и тяжелой атопической бронхиальной астмы у взрослых и детей старше 12 лет, симптомы которой не удается адекватно контролировать ингаляционными глюкокортикостероидами [7].

Механизм действия анти-IgE. Иммуноглобулин E (IgE) является основным медиатором в патогенезе бронхиальной астмы и других аллергических болезней, что, безусловно, заставляет считать его главной мишенью в их лечении [8]. В популяционных исследованиях у большинства больных бронхиальной астмой выявляется повышенный уровень этого иммуноглобулина [9]. IgE связывается с высокоаффинными рецепторами тучных клеток и базофилов Fc ϵ R1. При взаимодействии связанных IgE с аллергеном

Рис. 1. Несмотря на лечение ИГКС или ИГКС + ДДБА, 72% пациентов недостаточно хорошо контролируют болезнь [4]

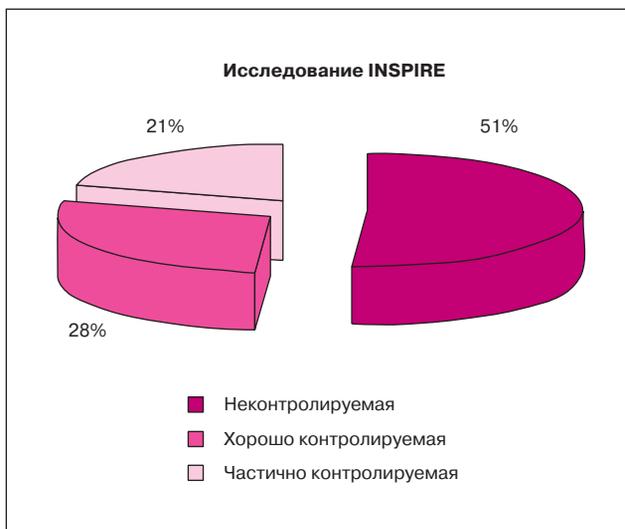
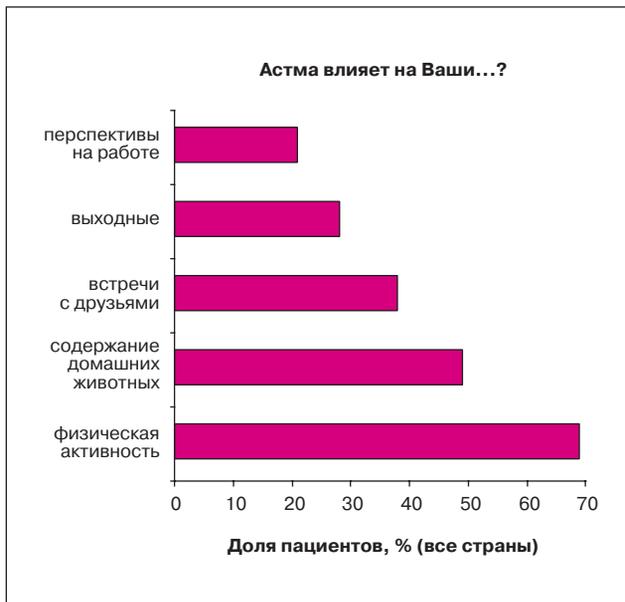


Рис. 2. Тяжелая бронхиальная астма обуславливает серьезные ограничения в жизни пациентов [5]



запускается каскад воспалительных реакций, в которых посредниками выступают гистамин, лейкотриены и фактор активации тромбоцитов, что способствует дальнейшему вовлечению в процесс других клеток воспаления [10]. Омализумаб представляет собой препарат рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к Fc-фрагменту IgE, который предотвращает связывание IgE с его высокоаффинным рецептором на тучных клетках и базофилах [11]. Таким образом, омализумаб не взаимодействует с уже фиксированными на мембранах тучных клеток иммуноглобулинами (в противном случае это могло бы вызвать развитие анафилактической реакции). Уменьшение количества связанных IgE на мембранах эффекторных клеток снижает высвобождение медиаторов при контакте с аллергеном. Кроме того, омализумаб уменьшает экспрессию Fc ϵ R1 на базофилах и тучных клетках, снижая их способность связывать IgE [10, 11].

Взаимодействие омализумаба со свободно циркулирующими IgE приводит к снижению их уровня в крови на 99%. Через 3 мес от начала лечения у пациентов с аллергическим ринитом высвобождение гистамина базофилами снижается на 90%, доказано снижение экспрессии рецепторов FcεR1 на мембранах базофилов, моноцитов и дендритных клеток уже на 7-й день лечения [12, 13]. Анти-IgE-терапия влияет как на раннюю, так и на позднюю фазу аллерген-индуцированного иммунного ответа [14, 15].

На фоне лечения омализумабом у больных достоверно снижается также и количество FcεR1-позитивных клеток в подслизистом слое бронхов и в эпителии [16]. Происходит также значимое снижение количества эозинофилов в мокроте и слизистой дыхательных путей. Клиническим от-

ражением этого процесса является снижение обострений бронхиальной астмы и тяжести течения болезни [17, 18]. Кроме того, снижение экспрессии FcεR1 на антиген-презентирующих дендритных клетках может способствовать уменьшению распознавания аллергена и угнетению аллергического ответа на контакт с аллергеном [19].

Эффективность омализумаба при бронхиальной астме. Сегодня омализумаб (Ксолар, Новартис) рекомендован к применению у подростков с 12 лет и взрослых. Проведено большое количество контролируемых рандомизированных исследований, показавших эффективность омализумаба у больных атопической бронхиальной астмой (табл. 1). Основными показателями эффективности анти-IgE-терапии практически во всех исследованиях были

Таблица 1. Исследования эффективности омализумаба у пациентов старше 12 лет, страдающих бронхиальной астмой

Автор	Характеристика исследования	Характеристика пациентов	Количество пациентов (n)	Основные результаты исследования
Humbert и соавт. (исследование INNOVATE) [3]	Двойное слепое, в параллельных группах, многоцентровое 28 нед	Тяжелая астма (≥ 2 обострений в год). Возраст 12–75 л. + кожные пробы	209 — омализумаб 210 — плацебо	Снижение на 26% частоты клинически значимых обострений, на 50% — тяжелых обострений, на 44% снижение обращений за экстренной помощью
Ayres и соавт. [27]	Открытое, в параллельных группах, 49 центров, 52 нед	Среднетяжелая + тяжелая БА ≥ 2 лет (≥ 1 обращения за экстр. помощью и ≥ 1 курса ГКС в год) + кожные пробы к 2 клинически значимым аллергенам	206 — омализумаб 106 — группа сравнения	Снижение потребности в ГКС, внеплановых визитов к врачу, пропусков школы и работы на 50%. Снижение частоты обострений на 60%
Busse и соавт. [20]	Фаза III, двойное слепое, плацебо-контролируемое многоцентровое, 56 нед	Тяжелая БА ≥ 1 года (ежедневно ИГКС). Возраст 12–75 л. + кожные тесты хотя бы к одному аллергену	268 — омализумаб 252 — плацебо	Снижение на 50% обострений БА ежегодно. Снижение дозы ИКС на фоне лечения омализумабом. Улучшение повседневных показателей контроля БА
Holgate и соавт. [21]	Рандомизированное, плацебо-контролируемое многоцентровое, 48 нед	Тяжелая атопическая БА (ежедневно ИГКС). Возраст 12–75 л. IgE общий 30–700 МЕ/мл + кожные тесты	126 — омализумаб 109 — плацебо	Снижение дозы флутиказона на фоне лечения омализумабом
Soler и соавт. [22]	Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, в параллельных группах, многоцентровое, 28 нед	Тяжелая и среднетяжелая атопическая БА (≥ 1 года). Возраст 12–75 л. IgE в сыворотке 30–700 МЕ/мл + кожные тесты	274 — омализумаб 272 — плацебо	Уменьшение частоты обострения на 58% в стероид-стабильной фазе и на 50% в на фоне снижения дозы ГКС
Holgate и соавт. [28]	Мета-анализ трех исследований 28 нед	Тяжелая и среднетяжелая БА с постоянным приемом ИКС	1412 пациентов	Снижение частоты обострений БА на фоне лечения омализумабом
Buhl и соавт. [24]	Двойное слепое, продолжение исследования Soler et al., 24 нед	Тяжелая и среднетяжелая БА длительностью ≥ 1 год. Возраст 12–75 л. + кожные пробы. Уровень IgE 30–700 МЕ/мл	254 — омализумаб 229 — плацебо	Снижение дозы белометазона на фоне лечения омализумабом. Лучший контроль БА на фоне лечения
Lanier и соавт. [29]	Двойное слепое, продолжение исследования Busse et al., 24 нед	Тяжелая атопическая БА ≥ 1 года (ежедневно ИГКС). Возраст 12–75 л. + кожные пробы хотя бы с 1 аллергеном	245 — омализумаб 215 — плацебо	Значимое снижение частоты обострений и уменьшение дозы ИКС на фоне лечения омализумабом

Примечание.

БА — бронхиальная астма; ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.

Ксолар

омализумаб

Антитела к IgE для достижения
контроля над бронхиальной астмой

Цель терапии бронхиальной астмы –
достижение контроля над заболеванием¹

Блокируя
IgE,

Вы можете кардинально изменить
жизнь Ваших пациентов
с атопической бронхиальной астмой²

КСОЛАР / XOLAIR®

Лекарственная форма. Омализумаб, Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. 1 флакон содержит 150 мг омализумаба (гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК). **Показания.** Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 12 лет и старше. **Дозы и способ применения.** В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 375 мг 1 раз в 2 или 4 недели. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. **Предосторожности.** Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острог бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения Ксоларом не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у больных с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с сахарным диабетом, с риском развития гельминтных инфекций, с синдромом нарушения всасывания глюкозы-галактозы, непереносимостью фруктозы или дефицитом сахаразы-изомальтазы (содержание сахарозы в 150 мг препарата составляет 108 мг, в 75 мг - 54 мг), при развитии системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции), при беременности и в период лактации. **Побочное действие.** В ходе клинических исследований редко отмечались следующие серьезные нежелательные реакции: ангионевротический отек, анафилактические реакции и другие аллергические реакции, бронхоспазм. На фоне терапии Ксоларом в клинической практике наблюдались следующие серьезные нежелательные явления (отдельные сообщения): аллергической гранулематозный ангиит, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения. Очень часто (у детей): гипертермия, головная боль. Часто: головная боль, реакции в месте введения препарата, отечность, эритема, зуд и головная боль. Иногда: головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, приливы, фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, повышенная фоточувствительность, увеличение массы тела, повышенная утомляемость, отек рук, гриппоподобный синдром. Редко: гельминтные инфекции, отек гортани. При применении Ксолара в клинической практике отмечались: алопеция, артралгия, миалгия и опухание суставов. **Форма выпуска.** Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем – вода для инъекций. Один флакон с лиофилизатом в комплекте с одной ампулой с растворителем и с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению.

Регистрационное удостоверение ЛСР - 000082 от 29.05.2007

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Available at: www.ginasthma.org, 2008.

2. 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.

снижение частоты обострений бронхиальной астмы, снижение потребности в экстренной медицинской помощи и госпитализациях, уменьшение дозы системных и ингаляционных глюкокортикостероидов, улучшение качества жизни пациентов. Существенно, что все многочисленные исследования солидарны в своих позитивных оценках этого нового вида базисной терапии бронхиальной астмы. Три больших рандомизированных плацебо-контролируемых исследования, включавшие в общей сложности 1318 пациентов, показали значительное снижение частоты обострений бронхиальной астмы, потребности в госпитализациях и использовании ИГКС у больных на фоне лечения омализумабом [20–22]. В последующем метаанализе было выявлено особое преимущество анти-IgE-терапии для пациентов с высоким риском фатальной астмы. Согласно данным Bousquet et al., ежегодное количество обострений у больных снижалось на 38% ($p < 0,0001$), а количество визитов за экстренной медицинской помощью — на 47% ($p < 0,0001$), по сравнению с группой, получавшей плацебо [23]. Улучшение качества жизни больных бронхиальной астмой было продемонстрировано во многих исследованиях [24–26].

Существенным ограничением широкого применения омализумаба является его высокая стоимость. Действительно, начальный этап лечения омализумабом не является экономически выгодным, по сравнению со стандартной базисной терапией. Фармакоэкономический анализ показывает, однако, существенное снижение расходов в связи с уменьшением количества обращений за экстренной медицинской помощью, госпитализаций, внеплановых визитов к врачу, пропущенных по болезни рабочих или учебных дней, а также в связи с отсутствием необходимости лечить побочные эффекты от высоких доз глюкокортикостероидов.

С учетом фармакоэкономических аспектов особую значимость обретает проблема отбора больных для лечения омализумабом. Можно ли прогнозировать до начала лечения, у каких пациентов эффективность анти-IgE-терапии будет оправдывать ее экономическую целесообразность? Bousquet и соавт. (2007) провели многофакторный анализ семи рандомизированных контролируемых исследований для прогнозирования наилучшего ответа на это лечение [30]. Ни один из исходных клинических критериев, в том числе и стартовый уровень IgE, согласно результатам анализа, не коррелировал с тяжестью течения болезни, исследование не выявило прогностически значимых критериев хорошего ответа на лечение омализумабом. Было показано, что прогнозы можно строить на основании динамического наблюдения за состоянием пациентов, которое должно включать анамнез, дневник симптомов, анализ потребности в лекарственных препаратах и измерениях пиковой скорости выдоха и спирометрии. В результате был сделан вывод о необходимости принятия решения о целесообразности дальнейшего лечения омализумабом по истечении 16 нед от начала терапии*.

Омализумаб в лечении бронхиальной астмы у детей и подростков. Первый опыт лечения омализумабом детей 6–12 лет был опубликован Milgrom H. и соавт. еще в 2001 г. [31]. В это исследование были включены дети 6–11 лет, страдающие среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой, 225 детей получали омализумаб, 109 — плацебо. Исследование ставило целью оценить безопасность омализумаба у детей, его влияние на частоту обострений бронхиальной астмы, потребность в ИГКС. После 16 нед

стабильной дозы ИГКС на фоне лечения начиналось постепенное снижение дозы базисной терапии до минимально адекватной дозы. В результате оказалось, что дозу ИГКС удалось существенно снизить у большего числа пациентов, получавших омализумаб, чем в группе получавших плацебо. Кроме того, на фоне омализумаба минимально необходимая доза ИГКС была значительно ниже, частота обострений, потребность в экстренной медицинской помощи, количество пропусков школы были меньше, а показатели пикфлоуметрии выше. Уровень свободного IgE в сыворотке снизился на 95–99%. При этом частота нежелательных явлений в обеих группах не различалась. В дальнейшем это исследование было продолжено до 52 нед лечения омализумабом. Результаты были не менее впечатляющими. 81% больных не нуждались в дополнительных противоастматических препаратах на фоне лечения омализумабом. Более 90% тех, кто еще в первые 24 нед исследования смог совсем отказаться от базисной терапии ИГКС, не нуждался в ней и к 52-й нед лечения. Частота нежелательных явлений не нарастала, анафилактических и иммунокомплексных реакций не было отмечено, уртикарные высыпания имели место у 4,9% больных. Частота обострений бронхиальной астмы оставалась низкой, а 55% детей вообще не имели обострений за весь период анти-IgE-терапии [32]. Отмечено достоверное снижение оксида азота в выдыхаемом воздухе у пациентов, получавших омализумаб, как после 24, так и после 52 нед лечения, вне зависимости от того, что многие из них вообще не получали в этот период ИГКС [33].

Подростки 12–18 лет были включены практически во все контролируемые исследования эффективности и безопасности омализумаба (табл. 1). Однако, особенности течения болезни в детском и подростковом возрасте заставляют выделять эту группу пациентов и анализировать полученные данные отдельно. Обобщенные данные 5 рандомизированных контролируемых исследований о лечении омализумабом 146 подростков в течение 28–32 нед показывают значимое снижение потребности в глюкокортикостероидах и экстренной медицинской помощи, существенно снизились пропуски школы [34]. 89,7% пациентов на фоне лечения омализумабом не имели обострений бронхиальной астмы [35]. Средний прирост ОФВ₁ на фоне лечения составил 268 мл (13,8%) у больных, получавших омализумаб, по сравнению с 98 мл (5,5%) у получавших плацебо.

Расширение возрастных границ применения омализумаба у детей сегодня уже можно считать ближайшей перспективой. В мае 2009 г. опубликованы результаты контролируемого многоцентрового исследования эффективности и безопасности омализумаба в лечении тяжелой и среднетяжелой бронхиальной астмы у детей 6–11 лет. В исследование были включены 576 пациентов, из них 384 получали лечение омализумабом в течение 52 нед. Средняя доза ИГКС в начале исследования составляла 515 мкг/сутки по флутиказону. В течение первых 24 нед (доза ИГКС оставалась стабильной у всех больных) отмечено снижение частоты обострений бронхиальной астмы в группе лечившихся омализумабом на 31%, по сравнению с группой плацебо. В последующие 28 нед анти-IgE-терапии обострения развивались реже на 43% [36]. В этом исследовании была показана отличная переносимость омализумаба у детей. Профиль его безопасности не отличался от данных, полученных у взрослых и подростков, а частота анафилаксии, кожных высыпаний,

* Согласно инструкции к препарату Ксолар этот срок сокращен до 12 недель.

а том числе крапивницы, частота местных реакций на инъекции было вдвое ниже, чем в группе плацебо [37].

Безопасность омализумаба. Как уже говорилось, теоретическая возможность тяжелых побочных реакций на фоне лечения омализумабом невелика. Препарат связывается только со свободным IgE в крови и не может взаимодействовать с уже связанным рецепторами эффекторных клеток IgE. В исследования безопасности омализумаба было включено более 5000 пациентов. В этих исследованиях частота развития нежелательных явлений была невысокой, побочные эффекты ограничивались преимущественно локальными реакциями в местах инъекций. Частота нежелательных явлений и их структура не различалась с группой плацебо [38]. Проведенный постмаркетинговый анализ безопасности омализумаба показал, что в период с 1 июня 2003 года по 31 декабря 2005 г. омализумаб получали около 40 000 пациентов, из них у 35 больных зарегистрирован 41 эпизод анафилаксии, возможно, связанной с омализумабом, за весь период лечения. Эти показатели сопоставимы с зафиксированной ранее частотой анафилаксии, составляющей 0,09%. Летальных исходов в результате этих осложнений лечения не было [39].

Сегодня широко обсуждаются другие возможные области применения анти-IgE-терапии. Омализумаб может сыграть важнейшую роль в лечении различных потенциально IgE-зависимых болезней, в числе которых крапивница и ангионевротический отек, аллергический ринит, назальный полипоз и тяжелые формы аллергического конъюнктивита. Кроме того, включение омализумаба в протокол аллергенспецифической иммунотерапии также может обеспечивать значительные преимущества. Выясняется потенциальная роль омализумаба в лечении других atopических болезней, в частности, аллергического бронхолегочного аспергиллеза, atopического дерматита и пищевой аллергии.

Омализумаб в лечении сезонного аллергического ринита. Лечение омализумабом достоверно снижает гиперреактивность слизистой носовых ходов [40]. Первые сообщения о применении омализумаба для лечения сезонного аллергического ринита у взрослых и подростков появились уже 10 лет назад, но в связи с малым количеством наблюдений существенных различий по шкале тяжести симптомов в сезон цветения у пролеченных больных отмечено не было [41].

В последующее исследование было включено уже 536 пациентов с сезонным аллергическим ринитом, сенсибилизацией к злаковым травам [42]. Омализумаб вводился подкожно в течение 12 нед, причем лечение начиналось за 2 нед до сезона цветения злаковых трав. Был выявлен дозозависимый эффект омализумаба на качество жизни, степень выраженности симптомов поллиноза.

Эффективность омализумаба была показана также у пациентов с тяжелым и среднетяжелым сезонным аллергическим ринитом, вызванным пылью березы [43]. У пациентов, получавших омализумаб, помимо клинического улучшения состояния в сезон цветения, не отмечалось существенного повышения количества эозинофилов в крови и назальной слизи. Эозинофилия периферической крови, эозинофилия тканей и количество FcεR1-позитивных клеток коррелировали с уровнем свободного IgE в сыворотке. В дальнейшем эффективность омализумаба у больных с сезонным аллергическим ринитом была доказана во многих клинических исследованиях у подростков и взрослых (табл. 2).

Омализумаб в комбинации с аллергенспецифической иммунотерапией. Эффективность комбинации «омализу-

маб + аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ)» изучалась в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у детей и подростков (возраст 6–17 лет) с подтвержденной лабораторно и клинически аллергией на пыльцу березы и трав [44]. 255 пациентов были рандомизированы в 4 группы: береза АСИТ/плацебо, береза АСИТ/омализумаб, травы АСИТ/плацебо, травы АСИТ/омализумаб. Ежедневное введение аллергенов (АСИТ) было начато за 14 нед до сезона цветения на 12-й нед лечения омализумабом/плацебо. В результате было показано достоверное преимущество в течении поллиноза у больных, получавших АСИТ и омализумаб. Степень тяжести симптомов и потребность в лекарственной терапии снижалась на фоне комбинации АСИТ + омализумаб на 50%, по сравнению с одной АСИТ. Кроме того, пациенты, лечившиеся омализумабом, имели меньшую тяжесть симптомов вне зависимости от эффективности проведенной АСИТ.

Омализумаб в лечении круглогодичного аллергического ринита. Первые опубликованные данные о применении омализумаба при круглогодичном аллергическом рините свидетельствовали о его эффективности у 289 пациентов с выраженными симптомами болезни продолжительностью более 2-х лет, положительными кожными пробами к домашней пыли, эпидермальным аллергенам и уровнем общего IgE 30–700 МЕ/мл [45]. Препарат вводился каждые 2 или 4 нед в дозе не менее 0,016 мг/кг омализумаба на единицу IgE (МЕ/мл). Критерием эффективности являлась тяжесть симптомов по специальной шкале, на фоне омализумаба она значительно снижалась. Последующий анализ показал, что пациенты, нечувствительные к лечению назальными кортикостероидами или аллергенспецифической иммунотерапией, также имели значительное клиническое улучшение на фоне лечения по сравнению с плацебо. У пациентов, лечившихся омализумабом, значительно снижалась потребность как в поддерживающей, так и в экстренной лекарственной поддержке. На фоне анти-IgE-терапии улучшались качество жизни и тяжесть симптомов ринита.

Омализумаб в лечении хронической крапивницы. Хроническая крапивница, в том числе и вызываемая физическими факторами, такими как холод, инсоляция или давление, имеет место у 25% пациентов, страдающих крапивницей. Среди них у 3/4 больных диагностируется идиопатическая крапивница, что подразумевает отсутствие явного провоцирующего фактора. У 40–50% больных с так называемой идиопатической крапивницей выявляются IgG-антитела к α-субъединице FcεR1 тучных клеток, а еще у 5–10% больных имеются IgG-антитела к IgE [47]. Вызываемое омализумабом снижение экспрессии поверхностных FcεR1 на тучных клетках может способствовать уменьшению выброса медиаторов и регрессу симптомов крапивницы [48].

Опубликованы данные о клинической эффективности омализумаба в лечении идиопатической крапивницы, резистентной к антигистаминным, антилейкотриеновым препаратам, низкой чувствительностью к системным ГКС. Лечение омализумабом в таких случаях может способствовать снижению количества антител к анти-IgE-рецепторам [49].

Омализумаб в лечении назального полипоза. Опыт применения анти-IgE для лечения назального полипоза пока не велик, однако, уже сегодня можно уверенно говорить об открытии еще одной важнейшей сферы его приложения. Проведенные исследования показывают, что степень тяжести назального полипоза коррелирует с уровнем IgE в крови. Проблема рецидивирования полипозного рино-

Таблица 2. Рандомизированные контролируемые исследования омализумаба у пациентов с аллергическим ринитом

Исследование	Пациенты	Терапия	Результаты
Casale и соавт., 1997 [41]	Взрослые; сезонный аллергический ринит ≥ 2 лет	$n = 181$, в/в перед сезоном, затем в группах п/к, в/в в разных дозах, плацебо; курс 12 нед	<ul style="list-style-type: none"> Нет различий омализумаба и плацебо Фармакокинетический и фармакодинамический профили в/в и п/к введения эквивалентны Дозозависимое снижение сывороточного IgE Клинический эффект только у больных с адекватным снижением сывороточного IgE
Casale и соавт., 2001 [42]	Возраст 12–75 лет; сезонный аллергический ринит ≥ 2 лет; исходный IgE 30–700 МЕ/мл	$n = 400$, 50–150–300 мг и плацебо п/к каждые 3 нед при IgE 151–700 МЕ/мл и каждые 4 нед при IgE 30–150 МЕ/мл; курс 12 нед	<ul style="list-style-type: none"> Дозозависимое уменьшение назальных симптомов, улучшение качества жизни Снижение тяжести симптомов коррелировало со снижением общего IgE в крови Нет различий с плацебо в развитии побочных эффектов
Adelroth и соавт., 2000 [43]	Взрослые; сезонный аллергический ринит ≥ 2 лет; исходный IgE 30–700 МЕ/мл	$n = 164$, 300 мг п/к против плацебо каждые 3 нед при IgE 151–700 МЕ/мл и каждые 4 нед при IgE 30–150 МЕ/мл; курс 8 нед	<ul style="list-style-type: none"> Стабильность симптомов в сезон цветения, по сравнению с ухудшением в группе плацебо Уменьшение глазных симптомов Корреляция между клинической эффективностью омализумаба и его дозой
Chervinsky и соавт., 2003 [45]	Возраст 12–75 лет; круглогодичный аллергический ринит; исходный IgE 30–700 МЕ/мл	$n = 144$, 0,016 мг/кг/IgE каждые 4 нед п/к против плацебо, курс 16 нед	<ul style="list-style-type: none"> Снижение степени тяжести назальных симптомов при лечении омализумабом Улучшение качества жизни по сравнению с плацебо
Kuehr и соавт., 2002 [44]	Возраст 6–17 лет; сезонный аллергический ринит ≥ 2 лет; исходный IgE 30–1300 МЕ/мл	АСИТ 14 нед до сезона, затем 0,016 мг/кг/IgE каждые 4 нед п/к против плацебо, курс 24 нед	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшение симптомов и потребности в дополнительных лекарствах у больных, получающих АСИТ в комбинации с омализумабом, по сравнению с АСИТ
Vignola и соавт., 2004 [46]	Возраст 12–75 лет; круглогодичный ринит + астма; исходный IgE 30–1300 МЕ/мл	$n = 209$, 4 нед ИКС, затем 0,016 мг/кг/IgE каждые 4 нед п/к против плацебо, курс лечения 28 нед	<ul style="list-style-type: none"> Более редкие обострения астмы в группе пациентов, получавших омализумаб Возрастание качества жизни Уменьшение симптомов астмы, ринита в группе пациентов, получавших омализумаб

Примечание.

n — количество пациентов; АСИТ — аллергенспецифическая иммунотерапия; ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.

синусита после удаления полипов до настоящего времени не имела решения. Лечение омализумабом не способствует регрессу уже сформировавшихся полипов, однако, анти-IgE-терапия в послеоперационном периоде после полипэктомии препятствует их рецидивированию [50].

Омализумаб в лечении аллергического конъюнктивита. Тяжелый атопический кератоконъюнктивит обычно имеет хроническое течение, может приводить к нетрудоспособности и даже к слепоте. Как и другие атопические болезни, при аллергическом кератоконъюнктивите имеет место гиперпродукция IgE, специфическая сенсibilизация. Тяжелые формы кератоконъюнктивита в связи с этим рассматриваются как еще одна потенциальная ниша применения омализумаба [51].

Омализумаб в лечении атопического дерматита. У большинства больных атопический дерматит удается весьма успешно контролировать стандартной терапией, включающей лечебную косметику, топические глюкокортикостероиды и ингибиторы кальциневрина. Существует небольшая группа пациентов, резистентных к местному лечению. В этих случаях встает вопрос о использовании системных ГКС или иммуносупрессоров. Сегодня на-

капливается опыт лечения таких неподдающихся стандартной терапии пациентов циклоспорином, азатиоприном, инфликсимабом, недавно начал применяться мофетил микофенолат [52].

Клинические исследования эффективности омализумаба в лечении атопического дерматита пока не проводились. В литературе имеются лишь сообщения об успешном применении его при тяжелых резистентных формах отдельных больных [53–55]. Кроме того, проанализирована эффективность омализумаба в отношении атопического дерматита у больных с сочетанными формами атопии. В одном из исследований проведен проспективный анализ лечения омализумабом 21 пациента 14–64 лет с тяжелой атопической бронхиальной астмой и сопутствующим атопическим дерматитом. Уровень общего IgE у них составлял от 18 до 8369 МЕ/мл (!). Тяжесть атопического дерматита оценивалась до лечения, через 1, 3, 6 и 9 мес лечения по индексу SCORAD. У всех пациентов отмечено статистически значимое клиническое улучшение в течении атопического дерматита ($p < 0,00052$) [56]. Опубликованы первые результаты 24-недельного плацебо-контролируемого исследования безопасности омали-

зумаба у детей 4–12 лет, страдающих тяжелым атопическим дерматитом, пищевой аллергией и имеющих уровень общего IgE > 700 МЕ/мл (среднее значение 1453 МЕ/мл). Исследование показало сопоставимую частоту нежелательных явлений в обеих группах [57].

Омализумаб в лечении бронхолегочного аспергиллеза.

Повышенный уровень IgE свойственен бронхолегочному микозу, IgE-опосредованные реакции гиперчувствительности 1 типа играют важную роль в иммунопатогенезе аллергического бронхолегочного аспергиллеза. Аллергический бронхолегочный аспергиллез является довольно частым осложнением у пациентов с муковисцидозом, которое существенно утяжеляет течение болезни. Хроническая колонизация дыхательных путей грибами рода *Aspergillus* стимулирует воспалительный процесс, в котором ключевую роль играет IgE, уровень которого при этом значительно повышается. Современные терапевтические рекомендации включают продолжительные курсы лечения системными ГКС. Очевидно, что данная терапевтическая стратегия чревата серьезными побочными эффектами у детей. В качестве альтернативного подхода сегодня рас-

сматривается лечение таких пациентов омализумабом. Сегодня опубликованы данные длительного лечения подростков с муковисцидозом, осложненным аллергическим бронхолегочным аспергиллезом и уже сформировавших стероидную зависимость. Анти-IgE-терапия позволила добиться значительного клинического эффекта и отмены системных ГКС у этих пациентов [58, 59].

Существует еще много перспективных вопросов в отношении лечения омализумабом бронхиальной астмы и других аллергических болезней. Хотя он разрешен сегодня к использованию у больных с тяжелой и среднетяжелой персистирующей атопической астмой, можно только предполагать, какую роль он мог бы сыграть у пациентов с более легким течением болезни!

Растущий успешный опыт применения анти-IgE подтверждает предположение, что лечение омализумабом может **модифицировать** течение бронхиальной астмы, предотвращая процессы ремоделирования в дыхательных путях и снижая гиперреактивность бронхов. В этой связи перспективы использования омализумаба у детей и подростков приобретают особую значимость.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rabe K.F. et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — V. 114. — P. 40–47.
- Barnes P.J., Jonsson B., Klim J.B. The costs of asthma // *Eur. Respir. J.* — 1996. — V. 9. — P. 636–642.
- 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. — V. 60. — P. 309–316.
- Partridge M.R. et al. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: The INSPIRE study. — *BMC Pulm. Med.* 2006. — P. 6–13.
- Dockrell M., Partridge M.R., Valovrita E. The limitations of severe asthma: the results of European survey // *Allergy.* — 2007. — V. 62. — P. 134–141.
- Chippes B.E. et al. Demographic and clinical characteristics of children and adolescents with severe or difficult-to-treat asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — V. 119. — P. 1156–1163.
- Strunk R.C., Bloomberg G.R. Omalizumab for asthma // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — V. 354. — P. 2689–2695.
- Beeh K.M., Ksoll M., Buhl R. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals // *Eur. Respir. J.* — 2000. — V. 16. — P. 609–614.
- Burrows B., Martinez F.D., Halonen M. et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — V. 320. — P. 271–277.
- Arshad S.H., Holgate S. The role of IgE in allergen-induced inflammation and the potential for intervention with a humanized monoclonal anti-IgE antibody // *Clin. Exp. Allergy.* — 2001. — V. 31. — P. 1344–1351.
- Schulman E.S. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — V. 164. — S6–S11.
- Lin H., Boesel K.M., Griffith D.T. et al. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI on basophils // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — V. 113. — P. 297–302.
- Prussin C., Griffith D.T., Boesel K.M. et al. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεRI expression // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — V. 112. — P. 1147–1154.
- 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. — V. 155. — P. 1835–1840.
- 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. — V. 155. — P. 1828–1834.
- Djukanovic R., Wilson S.J., Kraft M. et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — V. 170. — P. 583–593.
- Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial // *Lancet.* — 2002. — V. 360. — P. 1715–1721.
- 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. — V. 161. — P. 9–16.
- Foster B., Metcalfe D.D., Prussin C. Human dendritic cell 1 and dendritic cell 2 subsets express FcεRI: correlation with serum IgE and allergic asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — V. 112. — P. 1132–1138.
- Busse 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. — V. 108. — P. 184–190.
- Holgate S.T., Chuchalin A.G., Hebert J. et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma // *Clin. Exp. Allergy.* — 2004. — V. 34. — P. 632–638.
- 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. — V. 18. — P. 254–261.
- 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. — V. 60. — P. 302–308.
- Buhl R., Hanf G., Soler M. et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma // *Eur. Respir. J.* — 2002. — V. 20. — P. 1088–1094.

25. Finn A., Gross G., van Bavel J. et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — V. 111. — P. 278–284.
26. Humbert M. et al. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma // *Allergy.* — 2008. — V. 63. — P. 592–596.
27. 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. — V. 59. — P. 701–708.
28. Holgate S., Bousquet J., Wenzel S. et al. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2001. — V. 17. — P. 233–240.
29. Lanier B.Q., Corren J., Lumry W. et al. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2003. — V. 91. — P. 154–159.
30. Bousquet J., Rabe K., Humbert M. et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma // *Respir. Med.* — 2007. — V. 101. — P. 1483–1492.
31. Milgrom H., Berger W., Nayak A. et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) // *Pediatrics.* — 2001. — V. 108. — P. 36.
32. Berger W., Gupta N., McAlary M. et al. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma // *Annals of Allergy Asthma and Immunology.* — 2003. — V. 91. — P. 182–188.
33. Silkoff P.E. et al. Exhaled nitric oxide in children with asthma receiving Xolair (omalizumab), a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody // *Pediatrics.* — 2004. — V. 113. — P. 308–312.
34. Pollard S.J. et al. Effect of omalizumab on measures of control in adolescents with moderate-severe persistent asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — V. 119 (Suppl. 1). — P. 10.
35. Milgrom H. et al. Effect of omalizumab on need for rescue steroid bursts in adolescent asthmatics — a pooled analysis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2007. — V. 98 (Suppl. 1). — P. 79.
36. Milgrom H. et al. Add-on omalizumab significantly reduces exacerbation rates in children with inadequately controlled moderate-to-severe allergic (IgE-mediated) asthma. — ATS 2009 PD 06.
37. Milgrom H. et al. Safety of omalizumab in children with inadequately controlled moderate-to-severe allergic (IgE-mediated) asthma. — ATS 2009 PD 07.
38. Deniz Y.M., Gupta N. Safety and tolerability of omalizumab (Xolair), a recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2005. — V. 29. — P. 31–48.
39. Cox L., Platts-Mills T.A., Finegold I. et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force report on omalizumab-associated anaphylaxis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — V. 120. — P. 1373–1377.
40. Hanf G., Noga O., O'Connor A. et al. Omalizumab inhibits allergen challenge-induced nasal response // *Eur. Respir. J.* — 2004. — V. 23. — P. 414–418.
41. Casale T.B., Berstein I.L., Busse W.W. et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997. — V. 100. — P. 110–121.
42. Casale T.B., Condemi J., LaForce C. et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis. A randomized controlled trial // *JAMA.* — 2001. — V. 286. — P. 2956–2967.
43. Adelroth E., Rak S., Haahtela T. et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — V. 106. — P. 253–259.
44. Kuehr J., Brauburger J., Zielen S. et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. — *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — V. 109. — P. 274–280.
45. Chervinsky P., Casale T., Townley R. et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2003. — V. 91. — P. 160–167.
46. Vignola A.M., Humbert M., Bousquet J. et al. // *Allergy.* — 2004. — V. 59. — P. 709–717.
47. Kaplan A.P. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — V. 114. — P. 465–474.
48. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria: issues with the determination of autoimmune urticaria // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2008. — V. 100(1). — P. 88.
49. Spector S.L., Tan R.A. Effect of omalizumab on chronic urticaria // *Ann. Allergy, Asthma, Immunol.* — 2007. — V. 99 (2). — P. 190–193.
50. Penn R., Micula S. The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: the pilot study // *Am. J. Rhinol.* — 2007. — V. 21 (4). — P. 428–432.
51. Williams P.B., Sheppard J.D., Thomas R. Lee. Omalizumab: a future innovation for treatment of severe ocular allergy // *Expert Opin. Biol. Ther.* — 2005. — V. 5 (12). — P. 1603–1609.
52. Ricci G. et al. Systemic therapy of atopic dermatitis in children // *Drugs.* — 2009. — V. 69 (3). — P. 297–306. — doi: 10.2165/00003495-200969030-00005.
53. Forman S.B., Garrett A.B. Success of omalizumab as monotherapy in adult atopic dermatitis: case report and discussion of the high-affinity immunoglobulin E receptor, FcεRI // *Cutis.* — 2007. — V. 80 (1). — P. 38–40.
54. Lane J.E. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2006. — V. 54 (1). — P. 68–72.
55. Nolte H., Harving H., Backer V. Treatment of severe asthma with anti-immunoglobulin E (Omalizumab). A new possibility in pulmonary medicine // *Ugeskr. Laeger.* — 2007. — 10. — V. 169 (50). — P. 4366–4367.
56. Sheinkopf L.E. et al. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study // *Allergy Asthma Proc.* — 2008. — V. 29 (5). — P. 530–537.
57. Lyengar S.R. et al. Safety of omalizumab treatment in children (> 4 years) with high serum IgE and severe atopic dermatitis and food allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2008. — V. 121 (Suppl. 2). — S32.
58. Zirbes J.M., Milla C.E. Steroid-sparing effect on omalizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis and cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol.* — 2008. — V. 43 (6). — P. 607–610.
59. Van der Ent C.K., Hoekstra H., Rijkers G.T. Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with recombinant anti-IgE antibody // *Thorax.* — 2007. — V. 62 (3). — P. 276–277.