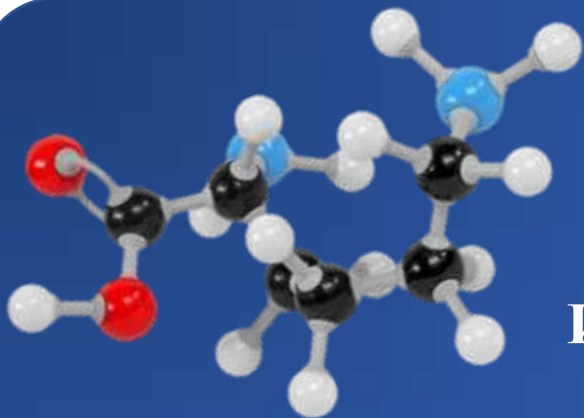




Lais ®

Мономерные Аллергоиды
Инновации в аллергенной иммунотерапии

Москва, Мариотт отель

28 февраля, 2019



д-р Энрико Компалати

Отделение медицины



Lofarma

Милан, Италия



Lofarma S.p.A. : несколько десятилетий деятельности в области аллергологии, с момента основания в 1945 году, сделали компанию Lofarma одним из лидеров в инновационном лечении аллергии

Инновационное лечение Аллергии

Аллергенная иммунотерапия

Диагностика аллергии

Профилактика:

- ☐ Аллергии
- ☐ Дисфункции среднего уха
- ☐ Уха пловца (наружного отита)
- ☐ Окислительного (оксидативного) стресса





Милан, Италия





Lofarma **IN THE WORLD**

Штаб-квартира

ITALY

Партнеры

GERMANY

ALBANIA

GREECE

HUNGARY

KOREA

MONGOLIA

PORTUGAL

SPAIN

RUSSIAN FEDERATION

MEXICO



ТИПИЧНЫЕ СИМПТОМЫ АЛЛЕРГИИ



Кашель



Дискомфорт в ушах



Сухая зудящая кожа



Заложенность носа или насморк



Слезящиеся или зудящие
красные глаза

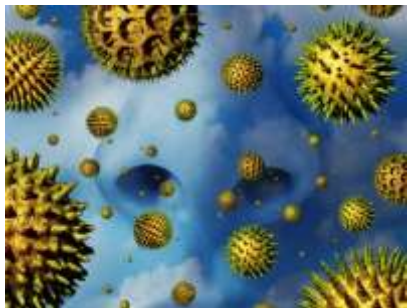


Чихание



Проблемы с дыханием



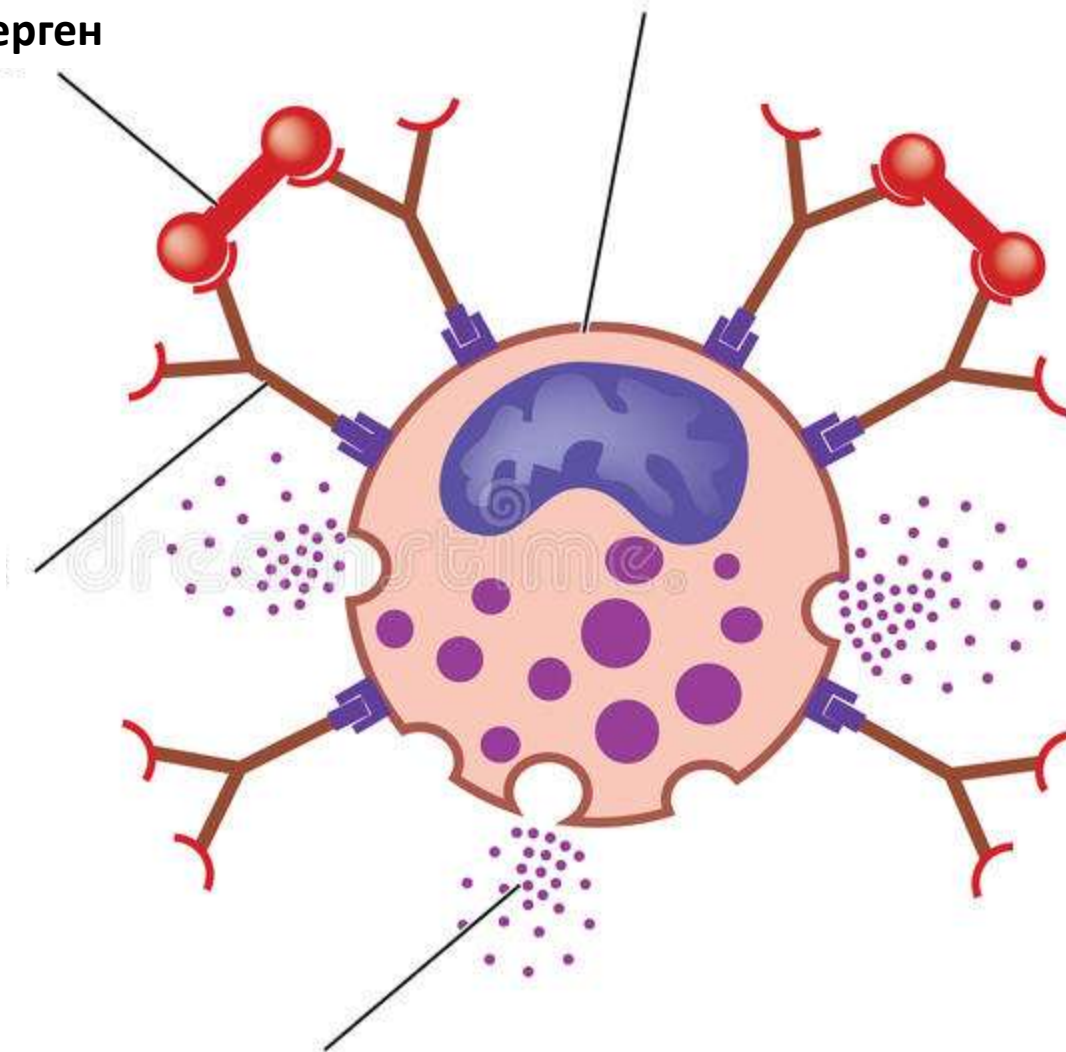


Аллерген

Тучная клетка

Аллерген-
специфические IgE

Дегрануляция

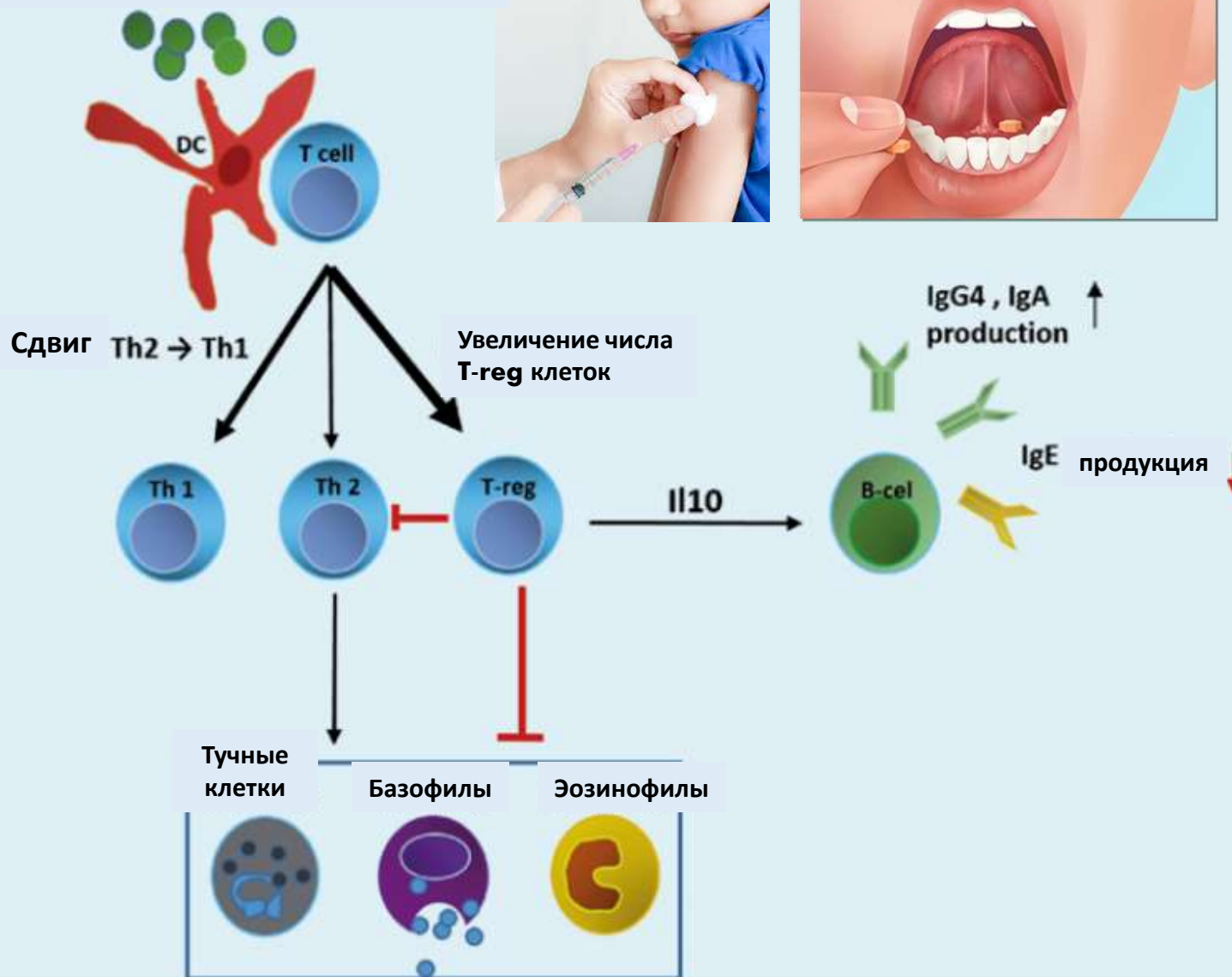


АИТ : Аллергенная ИммуноТерапия



Пути и механизм действия

Аллергенная иммунотерапия



Ключевые положения



Меморандум ВОЗ 1998

- АИТ один единственный метод лечения аллергии
- АИТ способна влиять на естественное течение аллергии



Классификация местных побочных эффектов сублингвальной иммунотерапии респираторной аллергии: разговор на одном языке

Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: Speaking the same language

Giovanni Passalacqua, MD,^a Carlos E. Baena-Cagnani, MD,^b Jean Bousquet, MD,^c Giorgio Walter Canonica, MD,^a Thomas B. Casale, MD,^d Linda Cox, MD,^e Stephen R. Durham, MD,^f Desirée Larenas-Linnemann, MD,^g Dennis Ledford, MD,^h Ruby Pawankar, MD,ⁱ Paul Potter, MD,^j Nelson Rosario, MD,^k Dana Wallace, MD,^l and Richard F. Lockey, MD^h *Genoa, Italy, Cordoba, Argentina, Montpellier, France, Omaha, Neb, Ft Lauderdale and Tampa, Fla, London, United Kingdom, Mexico City, Mexico, Tokyo, Japan, Groote Schuur, South Africa, Curitiba, Brazil, and Arlington Heights, Ill*

TABLE II. Классификация побочных реакций при СЛИТ

Симптом/признак	Класс 1: Мягкие	Класс 2: Умеренные	Класс 3: Серьезные	Неизвестной степени тяжести
Зуд/отек во рту, языка или губ, раздражение горла, тошнота, боль в животе, рвота, диарея, изжога, вульварный отек	• Не беспокоящие - И • Не требующие симптоматического лечения - И • Не следует прекращать СЛИТ по причине локальных побочных эффектов	• Беспокоящие или • требующие симптоматического лечения - И • Не следует прекращать СЛИТ по причине побочных эффектов	• Класс 2 - И • СЛИТ прекращают по причине локальных побочных эффектов	Лечение прекращают, но это не субъективное/или объективное описание тяжести пациента/врача

Местные побочные реакции могут быть немедленного (< 30 мин) или замедленного типа



Local Side Effects of Sublingual and Oral Immunotherapy

Местные побочные эффекты Сублингвальной и Оральной иммунотерапии

Giovanni Passalacqua, MD^a, Anna Nowak-Węgrzyn, MD^b, and Giorgio Walter Canonica, MD^a *Genoa, Italy; and New York, NY*

TABLE I. Local AEs in the "large trials" with SLIT

Author (year)	Patients enrolled	Age range (y)	Allergen (preparation)	Duration	% patients with local AE in the active groups
Dahl (2006) ²⁷	634	18-65	Grass (tablet)	8 mo	Oral itching, 46%; Mouth edema, 18%; Throat itching, 9%
Durham (2006) ²⁸	855	18-65	Grass, 3 doses (tablet)	6 mo	75%-90%, not detailed
Didier (2007) ²⁹	628	18-45	Grass, 3 doses (tablet)	6 mo	Oral itching, 19.7%-25.8%; Mouth edema, 3.2%-6.3%; Throat itching, 9%-14.4%; Tongue edema, 3.2%-5.6%
Ott (2008) ³⁰	211	8-65	Grass (solution)	4 mo*	69%, not detailed. Most AE defined as local
Wahn (2009) ³¹	278	5-17	Grass (solution)	5 mo	Oral itching, 32%; Mouth edema, 13%; Throat itching, 8%
Bufe (2009) ³²	253	5-16	Grass (solution)	6 mo	Oral itching, 33%; Swollen lips, 7%; Throat itching, 10%
Blaiss (2011) ³³	345	5-17	Grass (tablet)	6 mo	70% overall. Mainly oral itching, oral edema, throat itching, oral swelling. Not detailed
Nelson (2011) ³⁴	439	18-63	Grass (solution)	6 mo	83% overall. Oral itching, 35%; Mouth edema, 8%; Throat itching, 30%; swollen tongue, 5%
Wahn (2012) ³⁵	207	4-12	Grass (solution)	6 mo	Oral itching, 72%; Throat itching, 11%
Cox (2012) ³⁶	473	18-65	Grass (tablet)	6 mo	82%. Mostly oropharyngeal pruritus
DeBot (2012) ³⁷	257	6-18	Mite (solution)	2 y	Oral-pharyngeal irritation/swelling, 11%; gastrointestinal complaints, 85%
Nolte (2013) ³⁸	565	18-50	Ragweed, 2 doses (tablet)	1 y	Oral itching, 19%; Mouth/tongue edema, 15%; Throat itching, 26%; pharyngeal edema, 4.2%
Creticos (2013) ³⁹	784	18-50	Ragweed, 3 doses (tablet)	1 y	Oral/tongue itching, 15%; Mouth edema, 8%; Throat itching, 13%
Bergmann (2014) ⁴⁰	509	18-50	Mite, 2 doses (tablet)	1 y + follow-up	Oral/tongue itching 40%; Mouth/tongue edema 35%; Throat itching 33%; Pharyngeal edema 5%
Creticos (2014) ⁴¹	429	18-55	Ragweed (solution)	8 mo	Oral/tongue itching 4%; Mouth edema 6%; Diarrhea/dyspepsia 4%
Mosbech (2014) ⁴²	604	14-65	Mite, 3 doses (tablet)	1 y	Oral/tongue itching, 2%-19%; Mouth edema, 4%-8%; Throat, itching 3%-7%
Maloney (2014) ⁴³	1501	5-65	Grass (tablet)	8 mo	Oral/tongue itching, 18%; Mouth edema, 13%; Throat itching, 23%
Wang (2014) ⁴⁴	484	14-50	Mite (solution)	1 y	Abdominal pain, swollen tongue, oral pruritus, cheilitis, and mouth edema, all mild and more frequent in the active group (no detail)
Okamoto (2015) ⁴⁵	532	12-64	Cedar (solution)	18 mo	Mouth edema, 3.8%; stomatitis and throat irritation, 1.9%; oral itching, 1.1%

*Three seasons, coseasonal regimen.

По результатам
клинических
испытаний
у **35-90%**
пациентов
были
местные
побочные
реакции

Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis in pediatric patients: A meta-analysis of randomized controlled trials

Bohai Feng, M.D., Jueting Wu, M.D., Bobei Chen, M.D., Haijie Bangliang Li, M.D., and Si Chen, M.D.



Эффективность и безопасность сублингвальной иммунотерапии аллергических ринитов у детей: мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований

Таблица 2. Зарегистрированные неблагоприятные реакции пациентов из активной и плацебо групп. Оценка безопасности

Класс органов	AEs	SLIT, no. (%) (n = 1167)	Placebo, no. (%) (n = 1025)
Рот	Зуд в полости рта	273 (23.4)	47 (4.6)
	Отек губ	25 (2.1)	3 (0.3)
	Отек рта	36 (2.8)	1 (0.1)
Нос	Острый ринит	164 (14.1)	124 (12.1)
	Назальные симптомы	123 (10.5)	122 (11.9)
Желудок, кишечник	Гастроинтестиальные симптомы	199 (17.1)	155 (15.1)
	Желудочные симптомы	30 (2.3)	4 (0.4)
Глотка ¹	Отек глотки	16 (1.4)	3 (0.3)
	Фарингеальная боль	14 (1.2)	4 (0.4)
	Раздражение горла	102 (8.1)	32 (3.1)
Другие	Обострение астмы	23 (1.8)	2 (0.2)
	Конъюнктивальные симптомы	168 (14.4)	169 (16.5)
	Зуд в ушах	20 (1.7)	2 (0.2)
	Местные аллергические реакции кожи	183 (15.7)	174 (17.0)
	Головная боль	10 (0.9)	7 (0.7)
	Инфекции верхних дыхательных путей	197 (16.9)	184 (18.0)

AE = Adverse event.

(Неблагоприятные реакции)

26 исследований



Приверженность пациентов

Из общего числа - 374 пациента (12,8%) , 191, которым была назначена СЛИТ, прервали лечение. Прекращение лечения было по причине побочных реакций у 65 пациентов (2,5%), отсутствия приверженности лечению у 95 пациентов (0,5%), выбывания 35 пациентов (1,0%), плохой эффективности для 13 пациентов (0,5%), и неполной информации о 38 пациентах (1,4%). По результатам одного исследования не предоставлено сведений о прекращении лечения.

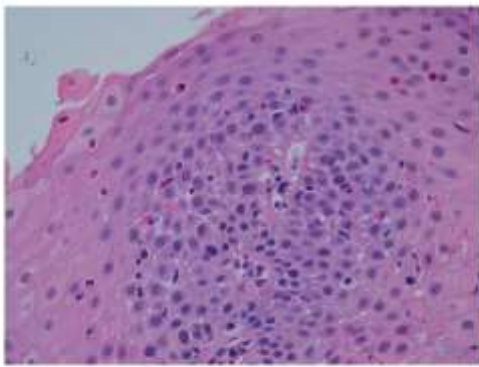


FIG 1. Biopsy specimen of the middle esophagus. The figure shows an inflammatory infiltration of the esophageal epithelium with numerous eosinophils.

СЛИТ и эозинофильный эзофагит

Индукция эозинофильного эзофагита сублингвальной иммунотерапией пыльцевой аллергии

Case Rep Gastroenterol. 2013 Sep 3;7(3):363-8. doi: 10.1159/000355161. eCollection 2013.

Induction of eosinophilic esophagitis by sublingual pollen immunotherapy.

Miehke S¹, Alpan O, Schröder S, Straumann A.

⊕ Author information

Abstract

Sublingual immunotherapy (SLIT) is increasingly investigated and utilized for the treatment of food and pollen allergies. Previous case reports suggested that eosinophilic esophagitis (EoE) might develop as a long-term complication in children after completion of oral immunotherapy. Here, we describe a 44-year-old female with a medical history of pollinosis who for the first time in her life developed complete manifestation of EoE (peak eosinophils 164/high power field) 4 weeks after initiation of SLIT using specific soluble allergens (hazelnut, birch, alder) according to previous specific serum IgE testing. After discontinuation of SLIT, EoE resolved completely within 4 weeks without any other medical intervention. During a follow-up of 12 months the patient remained free of any esophageal symptoms. This is the first case report demonstrating a close and therefore likely causative association between pollen SLIT and EoE in an adult patient.

J Allergy Clin Immunol. 2014 May;133(5):1482-4. doi: 10.1016/j.jaci.2014.01.030. Epub 2014 Mar 15.

Esophageal hypereosinophilia induced by grass sublingual immunotherapy.

Antico A¹, Fante R².

Эзофагеальная гиперэозинофилия, индуцируемая сублингвальной иммунотерапией аллергии на пыльцу трав

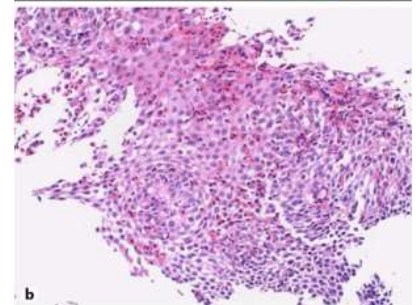
Ann Allergy Asthma Immunol. 2016 Jun;116(6):583-4. doi: 10.1016/j.anai.2016.03.017. Epub 2016 Apr 6.

Eosinophilic esophagitis after desensitization to dust mites with sublingual immunotherapy.

Béné J¹, Ley D², Roboubi R³, Gottrand F², Gautier S⁴.

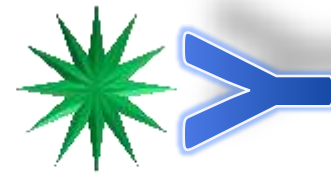
Эозинофильный эзофагит после сублингвальной иммунотерапии аллергии на клещей домашней пыли

ДЕРЕВЬЯ



ТРАВЫ

Клещи домашней пыли



Класс 1

Класс 2

Класс 3

Класс 4

Класс 5

Симптом(ы)/признак(и) реакции системы 1 органа

Кожные

Генерализованный зуд, крапивница, гиперемия или ощущение жара или тепла
или
ангионевротический отек (но не гортани, языка или вульварный)

или

Верхних дыхательных путей

Риниты - (напр. чихания, ринорея, назальный зуд и/или заложенность носа)

или

зуд в горле

или

кашель из верхних дыхательных путей, не из легких, гортани, или трахеи

или

Конъюнктивальные

эритема, зуд или слезотечение

Другие

тошнота, металлический вкус, и головная боль

Симптом(ы)/признак(и) реакции системы более чем 1 органа

Нижние дыхательные пути

Астма: кашель, свистящее дыхание, одышка (например, менее 40% PEF или FEV₁ в реакции на вдыхаемый бронходилататор)

или

Гастроинтестинальные

спазмы живота, рвота или

диарея

или

Другие

спазмы матки

Нижние дыхательные пути

Астма (например, 40% PEF или FEV₁

НЕТ ответа на вдыхаемый бронходилататор)

или

Верхние дыхательные пути

отека гортани, неба или языка с или без стридора

Нижние или верхние дыхательные пути

Респираторные нарушения с или без потери сознания или

Кардиоваскулярные

Гипертензия с или без потери сознания

Смерть



ААААI-АСААI-ЕААСI-WAO система классификации 2010 СИСТЕМНЫХ РЕАКЦИЙ

Current Evidence on Safety and Practical Considerations for Administration of Sublingual Allergen Immunotherapy (SLIT) in the United States

Tolly G. Epstein, MD, MS^a, Christopher Calabria, MD^b, Linda S. Cox, MD^c, and Sten Dreborg, MD^d *Cincinnati, Ohio; San Antonio, Tx; Ft. Lauderdale, Fla; and Uppsala, Sweden*

SLIT Local Reaction and Systemic Allergic Reaction Emergency Plan

Patient name: _____ Age: _____
Allergies: _____
Additional health problems: _____
Concurrent medications: _____

Все 3, разрешенные к применению препарата, сопровождались инструкцией FDA, вложенной в каждую упаковку, которая предусматривала, что врачи/медицинские работники должны «прописывать адреналин в шприце, инструктировать и обучать пациентов о его надлежащем применении, и советовать больным добиваться немедленной медицинской помощи по его применению». Это требование является уникальным для зарегистрированных в Америке таблеток сублингвального применения

FOR MILD TO MODERATE LOCAL REACTION

MOUTH: bothersome itching, and/or mild swelling of lips and/or tongue
THROAT: bothersome itching, irritation, and/or mild tightness
EAR: bothersome itching
GASTROINTESTINAL: mild abdominal pain, nausea, and/or cramps

ACTION→ Use antihistamine: _____ mg or mL

FOR SEVERE LOCAL REACTION*

MOUTH/THROAT: swelling that causes hoarseness and/or throat closing

OR FOR SYSTEMIC REACTION*

SKIN: hives all over body and/or redness all over body
LUNG: shortness of breath, cough, and/or wheezing
HEART: weak pulse, dizziness, and/or passing out
GASTROINTESTINAL: severe abdominal pain, vomiting, diarrhea, and/or cramping

*You may only have a few symptoms. Symptoms can be life-threatening.

ACTION→ Inject epinephrine in thigh using (circle one):
Adrenaclick (0.3 mg) Adrenaclick (0.15 mg)
EpiPen (0.3 mg) EpiPen Jr. (0.15 mg)

- Call 911 (before calling contact)

Emergency contact #1: home	work	cell
Emergency contact #2: home	work	cell
Emergency contact #3: home	work	cell

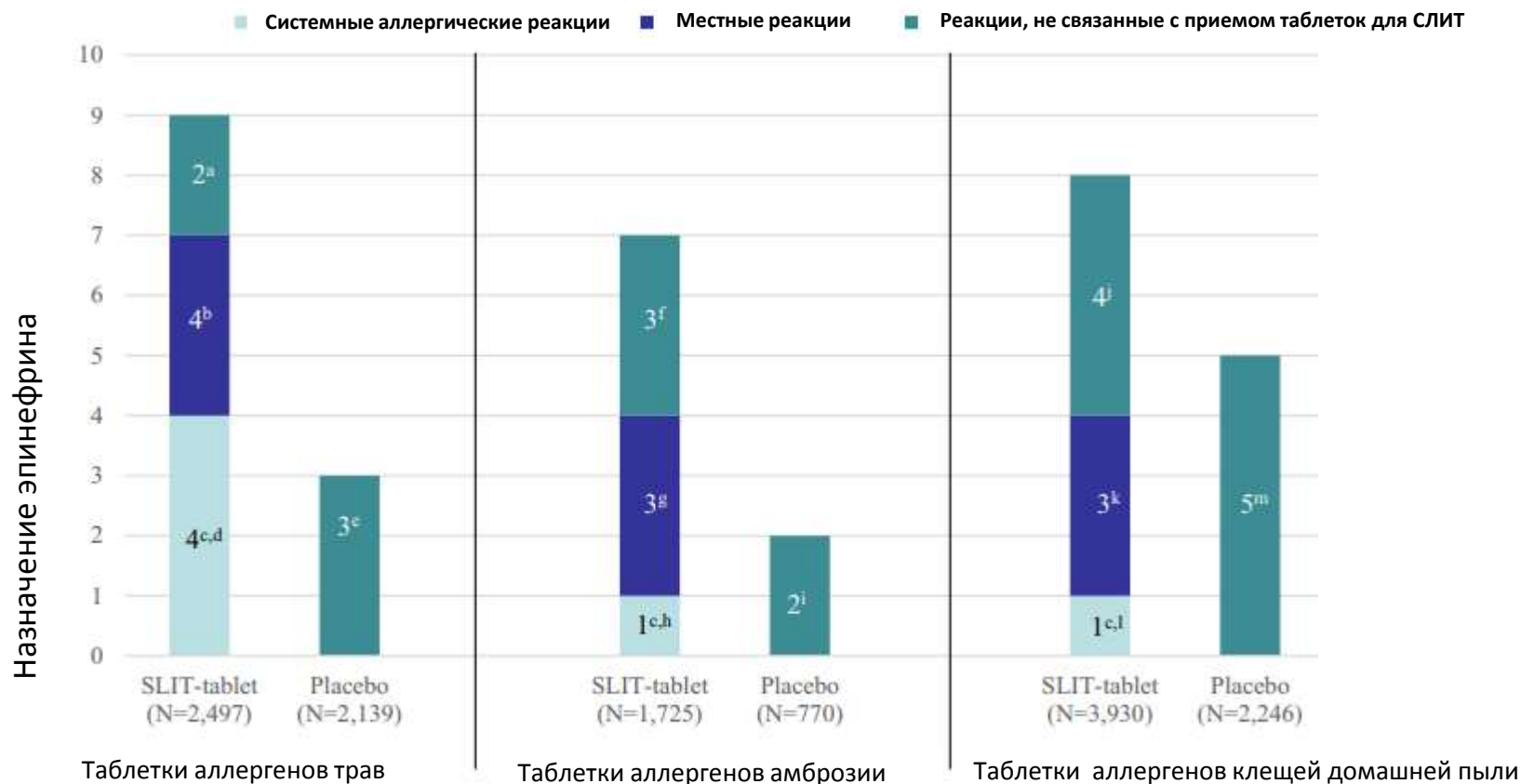
Comments _____
Doctor's Signature/Date/Phone Number _____

Original Article

Epinephrine Use in Clinical Trials of Sublingual Immunotherapy Tablets



Hendrik Nolte, MD, PhD^a, Thomas B. Casale, MD^b, Richard F. Lockey, MD^b, Bodil Svanholm Fogh, MSc^c, Amarjot Kaur, PhD^a, Susan Lu, PharmD^a, and Harold S. Nelson, MD^d *Kenilworth, NJ; Tampa, Fla; Hørsholm, Denmark; and Denver, Colo*



Назначение эпинефрина при исследованиях СЛИТ таблетками аллергенов: **1.8 на 100 000 доз**

Таблица E2 Системные аллергические реакции, связанные со СЛИТ таблетками аллергенов пыльцы *трав*, пролеченные эпинефрином

Preferred term	Symptoms/signs of the reaction	Intensity	Day of onset	Treatment	Epinephrine self-administered	Discontinued trial
Anaphylactic reaction	Swelling of lips, oral itch, and dysphagia	Moderate	1	Epinephrine, cetirizine	No	Yes
Drug hypersensitivity	Chest discomfort, dysphagia, dysphonia, oral pharyngeal itch, swelling and irritation, rash	Mild	1	Epinephrine, loratadine, prednisone	No	Yes
Anaphylactic reaction	Oral itch, sneezing, rhinorrhea, and throat irritation	Mild	1	Epinephrine, loratadine	No	No
Hypersensitivity	Lip swelling, dysphagia, and intermittent cough	Moderate	1	Epinephrine	No	Yes

Таблица E3 Системные аллергические реакции, связанные со СЛИТ таблетками аллергенов *амброзии*, пролеченные эпинефрином

Preferred term	Symptoms/signs of the reaction	Intensity	Day of onset	Treatment	Epinephrine self-administered	Discontinued trial
Anaphylactic reaction	Oral symptoms, throat swelling, dyspnea, nausea, light-headedness	Severe	6	Epinephrine, diphenhydramine, prednisone, ranitidine	Yes	Yes

Таблица E4 Системные аллергические реакции, связанные со СЛИТ таблетками аллергенов *клещей домашней пыли*, пролеченные эпинефрином

Preferred term	Symptoms/signs of the reaction	Intensity	Day of onset	Treatment	Epinephrine self-administered	Discontinued trial
Hypersensitivity	Itchy palms, facial flushing, dyspnea, presyncope, throat swelling	Moderate	1	Epinephrine, desloratadine, pseudoephedrine	No	Yes

6 побочных реакций сняты Эпинефрином



EudraVigilance - European database of suspected adverse drug reaction reports

Европейская база данных о вероятных побочных реакциях лекарственных средств

- За последние 5 лет Европейское агентство по оценке лекарственных средств зафиксировало **45** отчетов о вероятных анафилактических реакциях, связанных с приёмом таблеток аллергенов пыльцы тимopheевки для СЛИТ, 9 из которых были опасны для жизни

Количество частных случаев побочных реакций у различных возрастных групп

Age Group	Cases	%
Not Specified	453	18.8%
0-1 Month	1	0.0%
2 Months - 2 Years	2	0.1%
3-11 Years	374	15.6%
12-17 Years	438	18.2%
18-64 Years	1,092	45.4%
65-85 Years	44	1.8%
More than 85 Years	0	
Total	2,404	100.0%



Ключевые положения

- Местные побочные реакции при СЛИТ являются распространенными, часто вынуждающими прервать курс лечения
- Системные реакции также могут случаться при аллергенной иммунотерапии
- Анафилактические реакции являются редкими при СЛИТ, однако, в литературе и международных базах данных фармаконадзора зафиксированы случаи анафилактических реакций
- В некоторых странах Эпинефрин назначают одновременно со СЛИТ нативными аллергенами

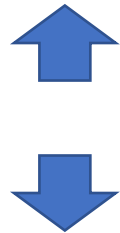
Зачем нужен аллергоид?

аллерген



аллергоид

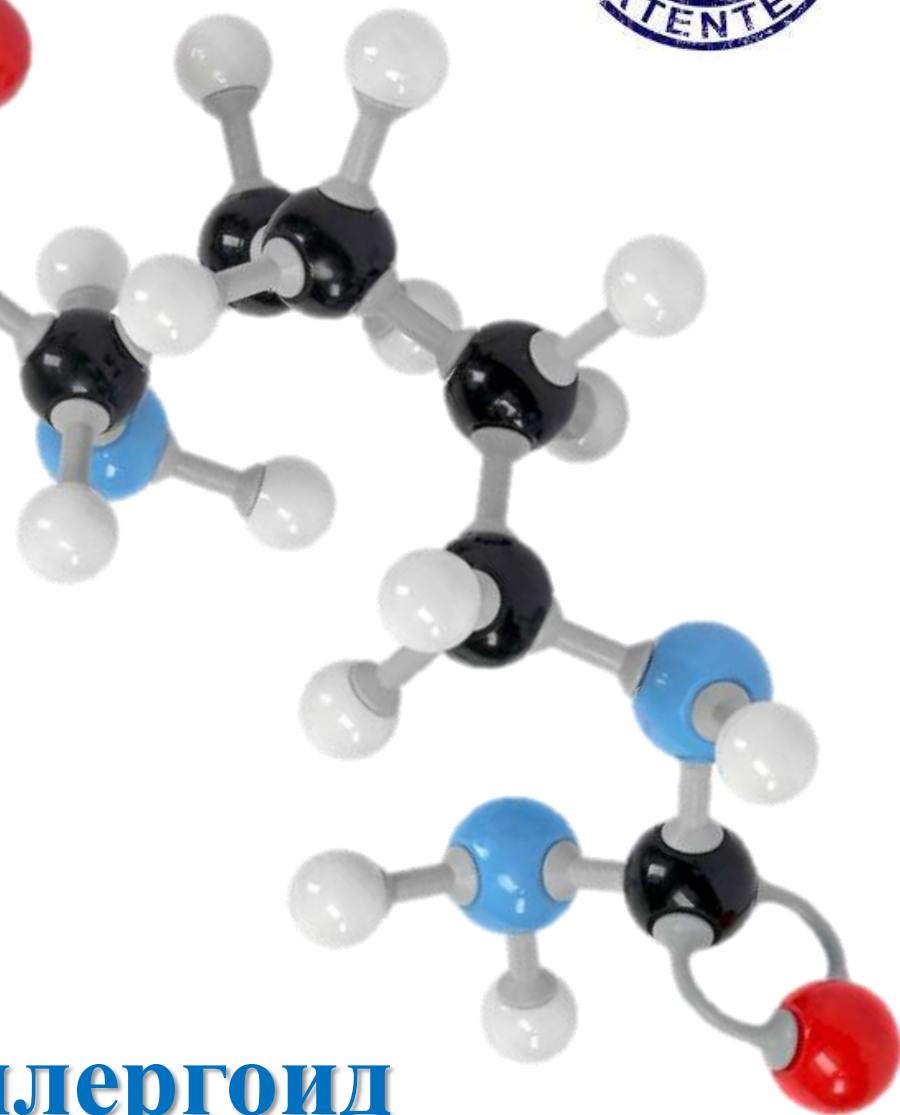
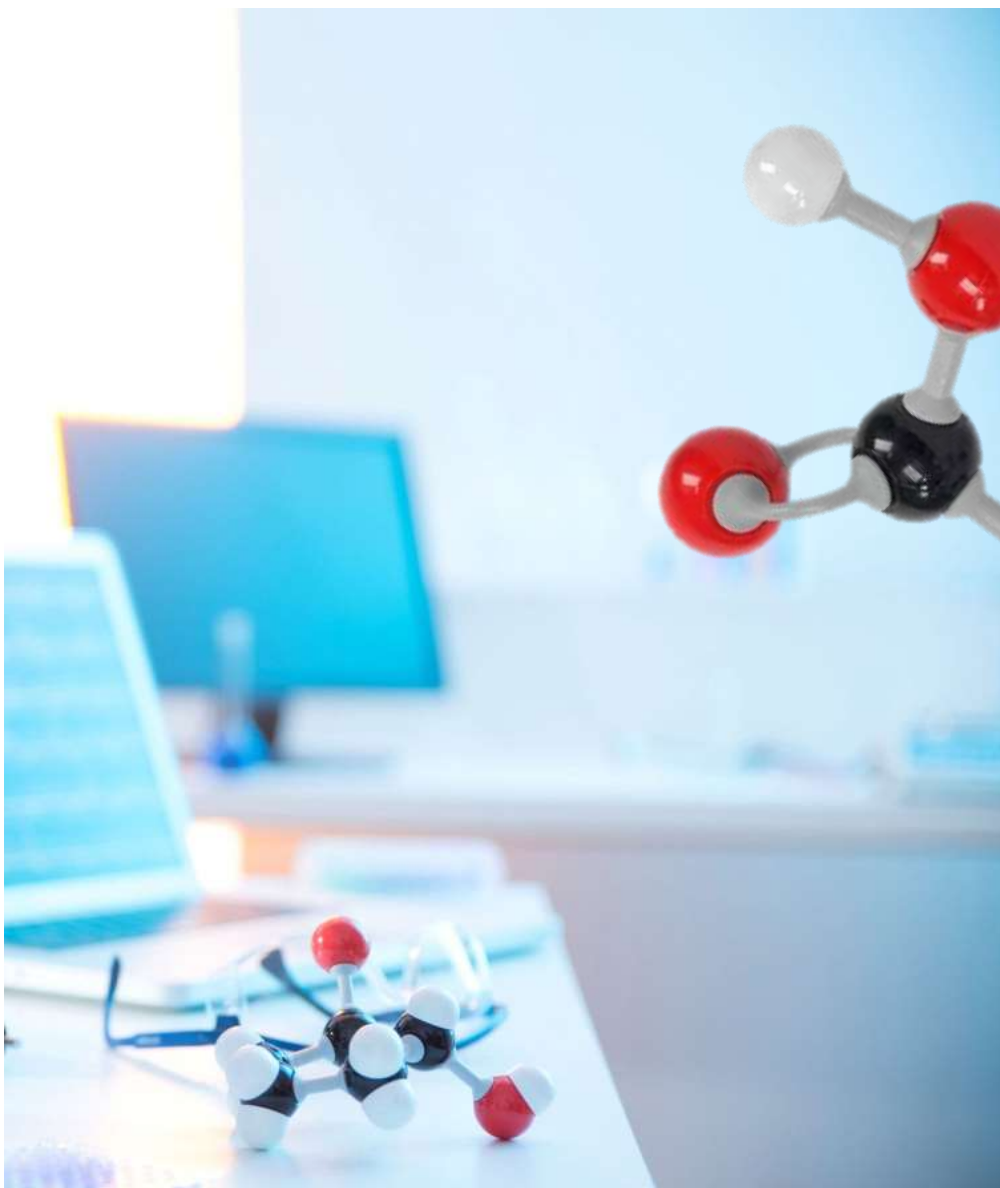
Соотношение “риск/польза”



иммуногенность
аллергенность



- ☐ усиление иммунного ответа
- ☐ обход IgE-взаимодействия



Мономерный аллергоид



Экстракты модифицированных аллергенов:

Трав луговых	Бухарник шерстистый, Тимофеевка луговая, Мятлик луговой
Постенницы	Постенница иудейская, Постенница лекарственная
Амброзии	Амброзия полынолистная
Оливы	Олива европейская
Березы	Ольха серая, Берёза повислая
Полыни	Полынь обыкновенная
Кошки	Домашняя кошка
Клещей домашней пыли	<i>D. pteronissinus</i> , <i>D. farinae</i>

Дозировка:

300 - 1 000 аллергенных единиц (АЕ)/таблетка



Д-р Фалагиани
Главный врач



Д-р Мистрелло
Руководитель научно-
исследовательских работ

Иммунологические и физико-химические характеристики мономерных аллергоидов

Мономерные химически-модифицированные аллергены: иммунологическая и физико-химическая характеристика

Monomeric chemically modified allergens: immunologic and physicochemical characterization

Mistrello G, Brenna O, Roncarolo D, Zanoni D, Gentili M, Falagiani P. Monomeric chemically modified allergens: immunologic and physicochemical characterization. *Allergy* 1996; 51: 8–15. © Munksgaard 1996.

Allergenic extracts (*Der p*, grass, and *Parietaria*) or single allergens such as *Par j* 1 (the major allergen of *Parietaria*) and ovalbumin (OA), a food allergen widely used in animal models, were chemically modified by reaction with potassium cyanate (KCNO), which transforms the ε-amino group of the lysine of proteinaceous allergens into ureido groups. KCNO-modified (carbamylated) allergens have low allergenic potency, as demonstrated *in vitro* (RAST inhibition) and *in vivo* (passive cutaneous anaphylaxis). When used to immunize rabbits, carbamylated allergens still induce IgG antibodies able to cross-react with native allergens (immunoblotting experiments). An interesting feature distinguishing carbamylated allergens from other chemically modified allergens is the preservation of the native monomeric dimension as demonstrated by SDS-PAGE analysis. Results are discussed from the perspective of clinical application of carbamylated allergens.

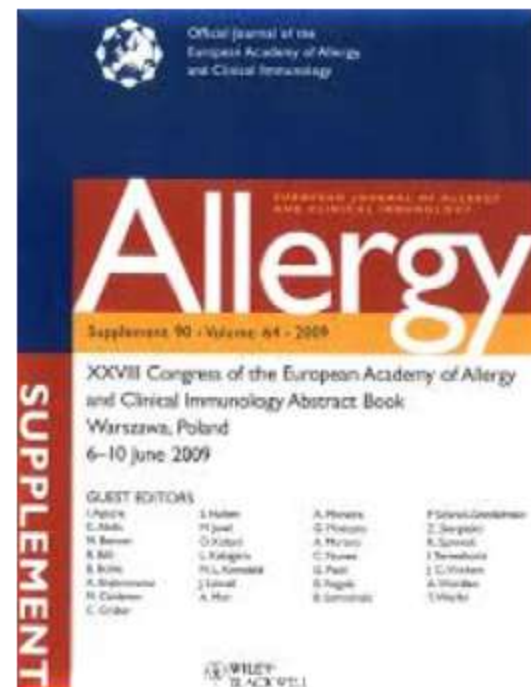
G. Mistrello¹, O. Brenna², D. Roncarolo¹, D. Zanoni¹, M. Gentili¹, P. Falagiani¹

¹Department of Research, Laboratorio Farmaceutico Lofarma, Milan; ²Department STAAM, Faculty of Agriculture, University of Molise, via Tiberio 21, 86100 Campobasso, Italy

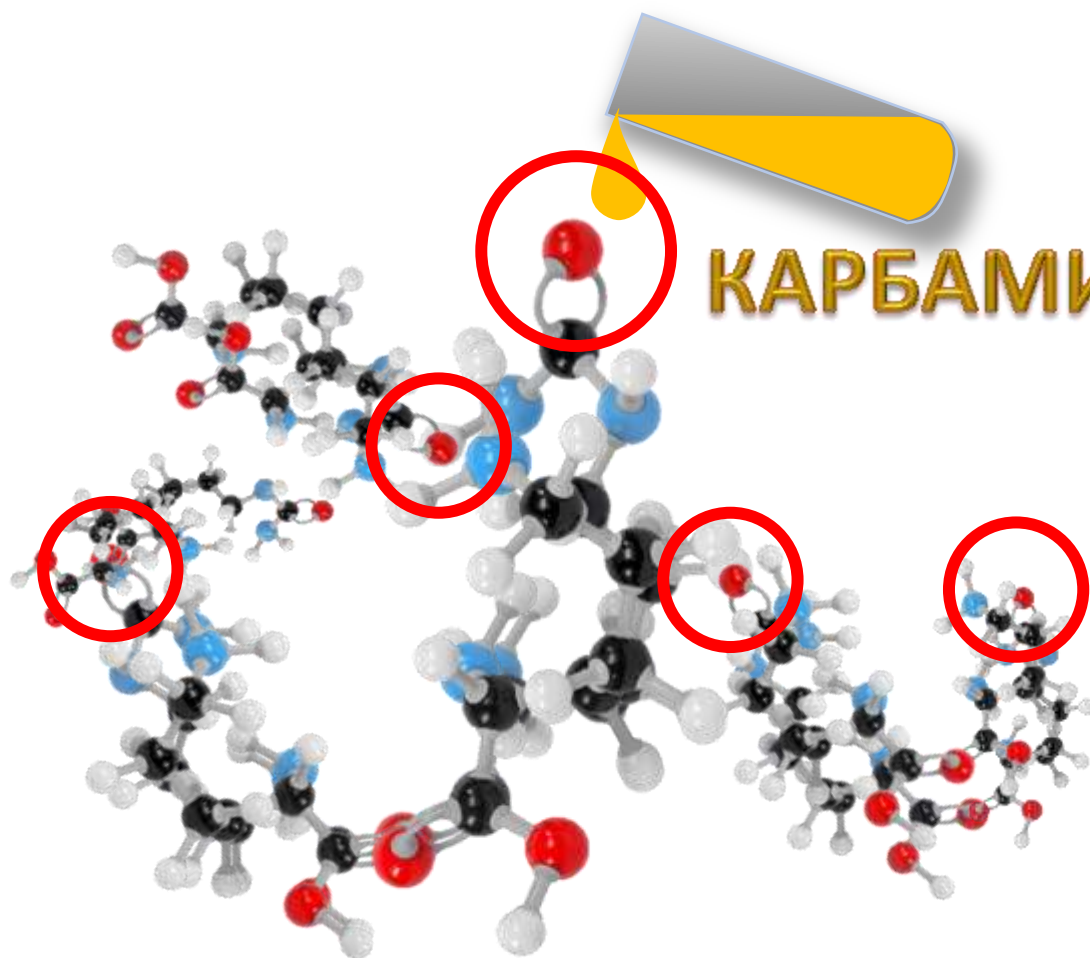
Key words: allergens; monomeric modified allergens; potassium cyanate; RAST inhibition.

Dr Gianni Mistrello
Research Department
Laboratorio Farmaceutico Lofarma S.r.l.
Viale Cassala 40
20143 Milan
Italy

Accepted for publication 14 September 1995



KcNO
КАРБАМИЛИРОВАНИЕ



Карбамилированный
аллергоид

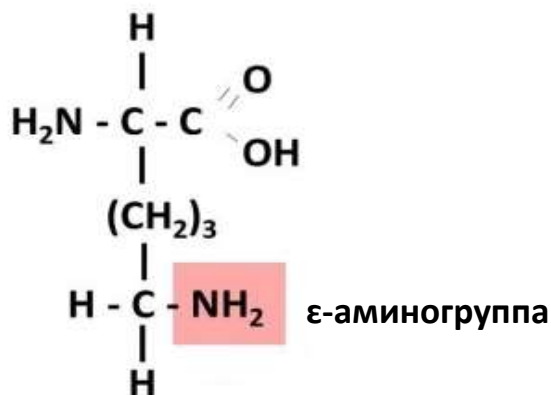
Мономерный карбамилированный аллергоид

Мономерный карбамилированный аллергоид получают в результате реакции карбамилирования цианатом калия (*не путать с цианистым калием, KCN*) при щелочном pH, что приводит к превращению ε-аминогрупп лизина в уреидные группы. Это позволяет **сократить число взаимодействий со специфическими IgE** и способствует появлению устойчивости к протеолитическим ферментам



Из аллергена

В аллергоид



Лизин

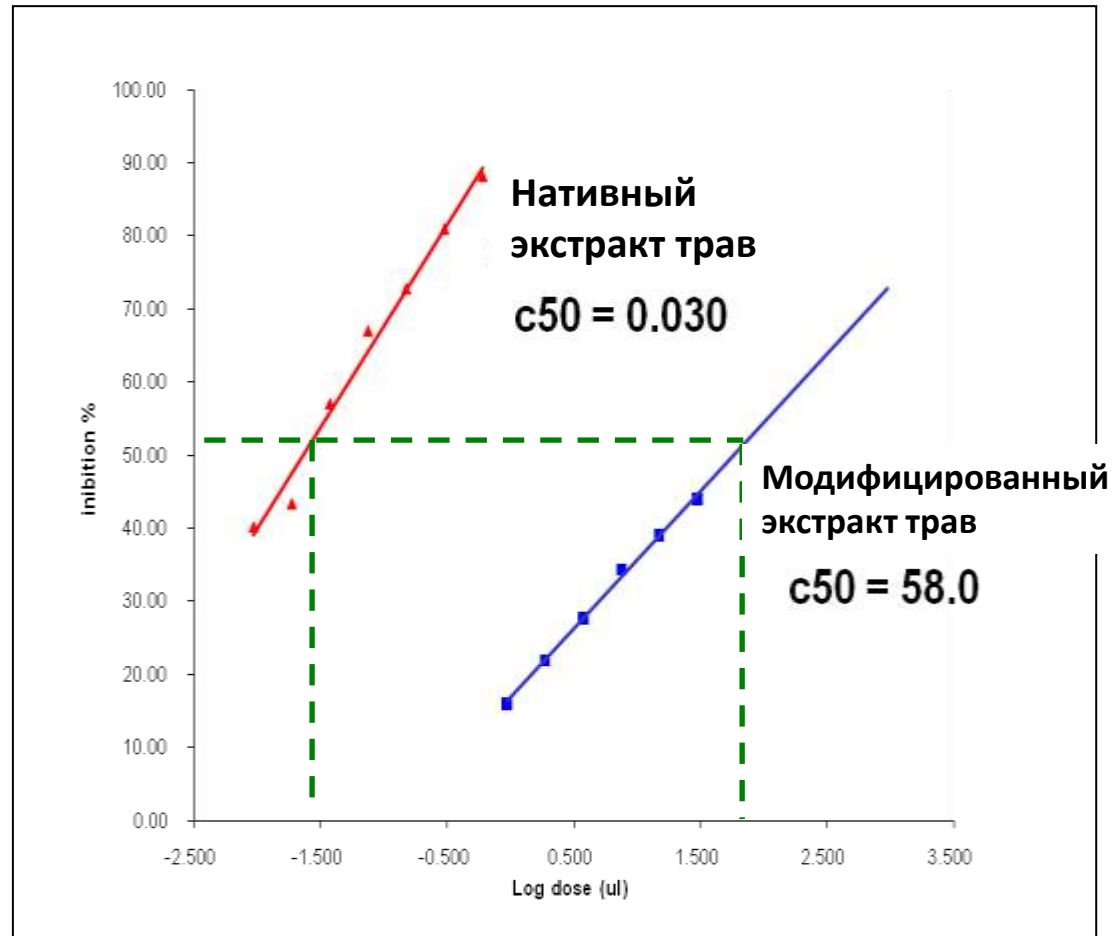
+ KCNO



Гомоцитруллин

КАРБАМИЛИРОВАННЫЙ АЛЛЕРГОИД: Снижение взаимодействий с IgE

**Сравнение активности
нативного и
модифицированного
экстрактов трав
с помощью EAST-
ингибирования
(ЭНЗИМ-
аллергосорбентный тест)**





Safety of sublingual immunotherapy with monomeric all_ergoid in adults: multicenter post-marketing surveillance study

C. Lombardi, S. Gargioni, A. Melchiorre, A. Tiri, P. Falagiani, G. Walter Canonica,
G. Passalacqua

Безопасность сублинвальной иммунотерапии мономерными аллергоидами у взрослых: многоцентровые пост-маркетинговые мониторинговые исследования

198 пациентов

32 800 доз

Продолжительность : 3 года

Пыльца, клещи домашней пыли

SIDE EFFECT	EPISODES	% OF PATIENTS	GRADE	TIME OF ONSET
Conjunctivitis	1	0.5	Moderate	45 min
G.I. complaints	3	1.5	Mild	30-120 min
Rhinitis	7	3.5	Mild	< 60 min
Urticaria	3	1.5	2 mild 1 moderate	> 30, <60 min
Oral itching	3	1.5	Mild	< 30 min
Angioedema	0	-	-	-
Asthma	0	-	-	-
Anaphylaxis	0	-	-	-
TOTAL	17	7.5	15 mild 2 moderate	-

Dose-finding study of carbamylated monomeric allergoid tablets in grass-allergic rhinoconjunctivitis patients



Ralph Mösges^{*,1,2}, Christina Rohdenburg¹, Andrea Eichel³, Gregor Zadoyan¹, Elena-Manja Kasche¹, Kija Shah-Hosseini¹, Walter Lehmacher¹, Petra Schmalz⁴ & Enrico Compalati⁵

¹Institute of Medical Statistics, Informatics and Epidemiology, Medical Faculty, University of Cologne, Cologne, Germany

Выбор оптимального режима дозирования карбамилированного мономерного аллергоида в таблетках у пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом на пыльцу трав

158 случайным образом отобранных
взрослых пациентов

300 АЕ/день (n = 36),
600 АЕ/день (n = 43),
1000 АЕ/день (n = 39),
2000 АЕ/день (n = 37)

Начало лечения за **12 недель (3 месяца)**
до сезона цветения

Immunotherapy



Таблица 6 Нежелательные явления при лечении аллергии

Type of adverse event	Total	300 UA/day	600 UA/day	1000 UA/day	2000 UA/day
Local	5	1	0	2	2
Gastrointestinal	7	1	4	1	1
Mild systemic	9	4	1	1	3
Unspecific	5	1	2	1	1
Other	12	7	0	2	3
Total	38	14	7	7	10

UA: Unit of allergy.

- НЕТ серьезных нежелательных явлений
- НЕТ анафилактических реакций
- НЕТ необходимости принимать эпинефрин

Из 155 пациентов у 106 пациентов (68.4%) отсутствовали нежелательные явления совсем, 38 нежелательных явлений были связаны с проводимой терапией, что соответствует 3 нежелательных явления на 1000 принятых таблеток

Наиболее частые нежелательные явления, связанные с терапией:

диарея (n = 5; 3.2%),
 симптомы риноконъюнктивита (n = 4; 2.6%),
 отек одного глаза (n = 3; 1.9%),
 гипертония (n = 3; 1.9%),
 усталость/упадок сил (n = 2; 1.3%)

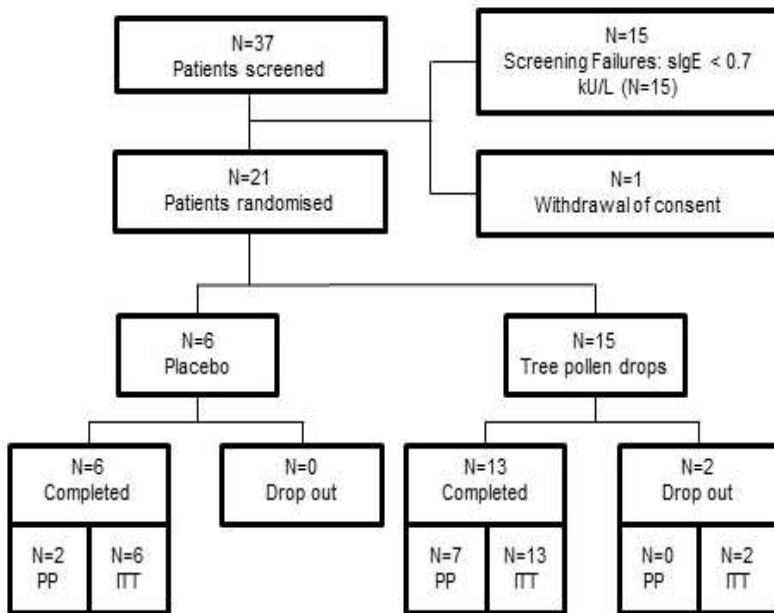
бронхит (n = 2; 1.3%),
 головная боль (n = 2; 1.3%)
 боль в животе (n = 2; 1.3%)

Dose escalation using carbamylated monomeric tree pollen drops is well tolerated in patients with allergic rhinoconjunctivitis and points towards clinical effects

– Letter to the Editor

E Raskopf, S Allekotte, E Compalati, J Singh, C Acikel, R Mösges

Повышение дозы карбамилированного мономерного аллергоида пыльцы деревьев в каплях хорошо переносится у пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом и демонстрирует клинический эффект



Day	Visit	Number of drops	Concentration of Lais® Frühblüher sublingual drops [UA/mL]	Dose of placebo [UA]	Dose of Lais® Frühblüher sublingual drops [UA]
1	V2 ^a	2	20,000	0	2,000
		5	20,000	0	5,000
		2	100,000	0	10,000
2 to 3	^b	2	100,000	0	10,000
4	V3 ^a	3	100,000	0	15,000
		5	100,000	0	25,000
5 to 7	^b	5	100,000	0	25,000
8	V4 ^a	10	100,000	0	50,000
9 to 71	^b	10	100,000	0	50,000

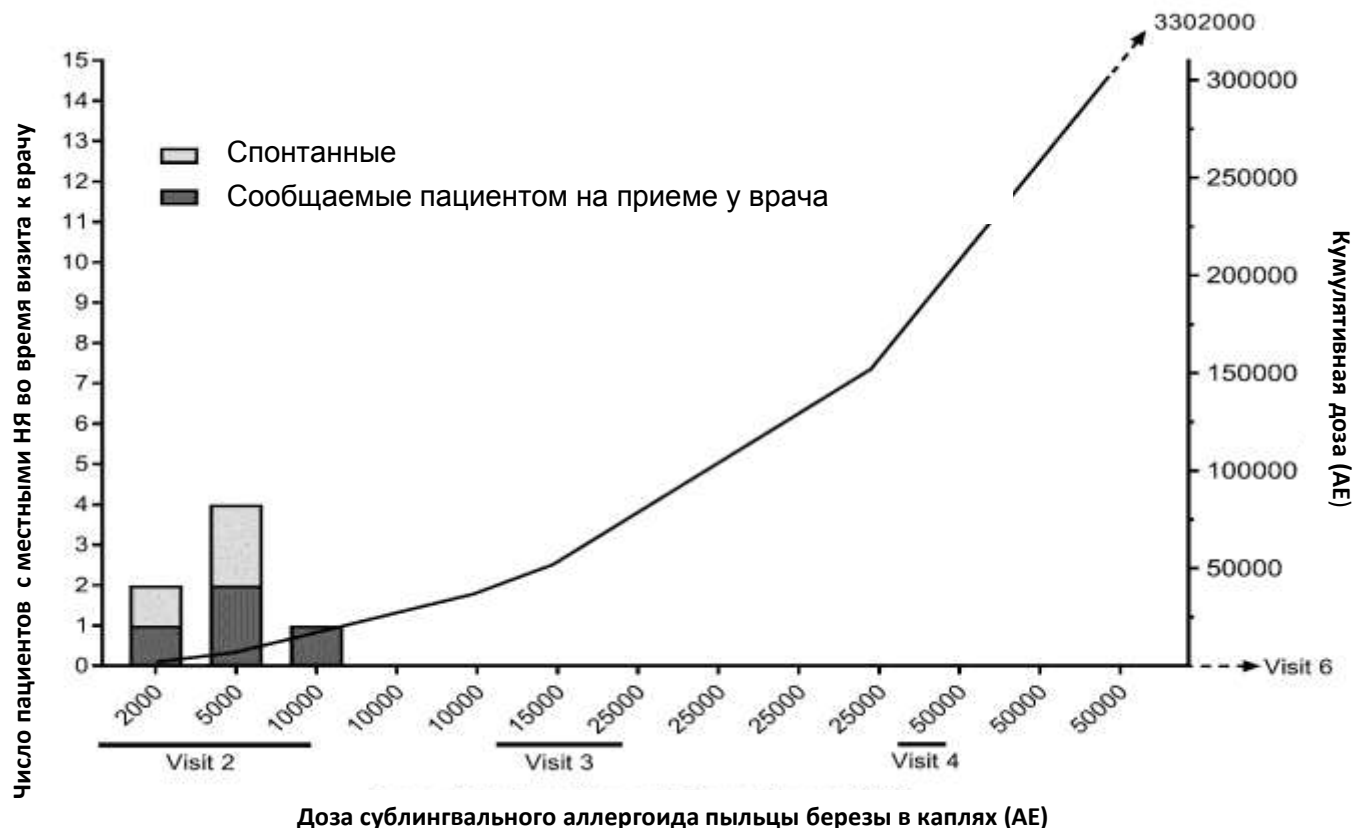
- Фаза: IIa
- Дизайн: двойное слепое, рандомизированное
- Средняя продолжительность лечения : 68.0 дней (мин: 8 дней, макс: 77 дней) [8 дней начальный период, 60 дней поддерживающий]

Сообщаемые пациентом на приеме и спонтанные местные нежелательные явления случались в **1.4%** из 920 назначений

4 сообщаемых пациентом на приеме и 3 спонтанных местных реакции были зафиксированы у 2 пациентов через 30 мин после назначения

Не было зафиксировано системных реакций II степени или выше

Системные аллергические реакции на одного пациента, получающего лечение: после увеличения дозы до 25 000 АЕ, у пациентов были отмечены 6 системных реакций (ринит) I степени тяжести и 6 местных реакции



Зачем нужен аллергоид?



Аллергоид безопаснее и лучше переносится

Сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ)



Временной период

Включенные клетки

1
Прикрепление
аллергена (мин)

Аллерген

2
Захват аллергена
дендритными
клетками
(15 – 30 мин)

Слизистая оболочка

КЛ

КЛ

КЛ:
Клетки
Лангерганса

Собственная пластинка
слизистой

МДК

Подслизистый слой

3
Миграция к
дренирующим
лимфатическим
узлам (12 – 24 ч)

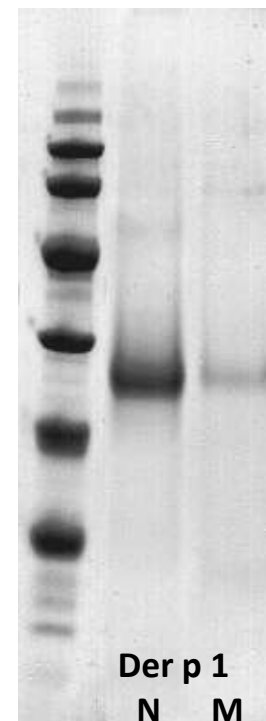
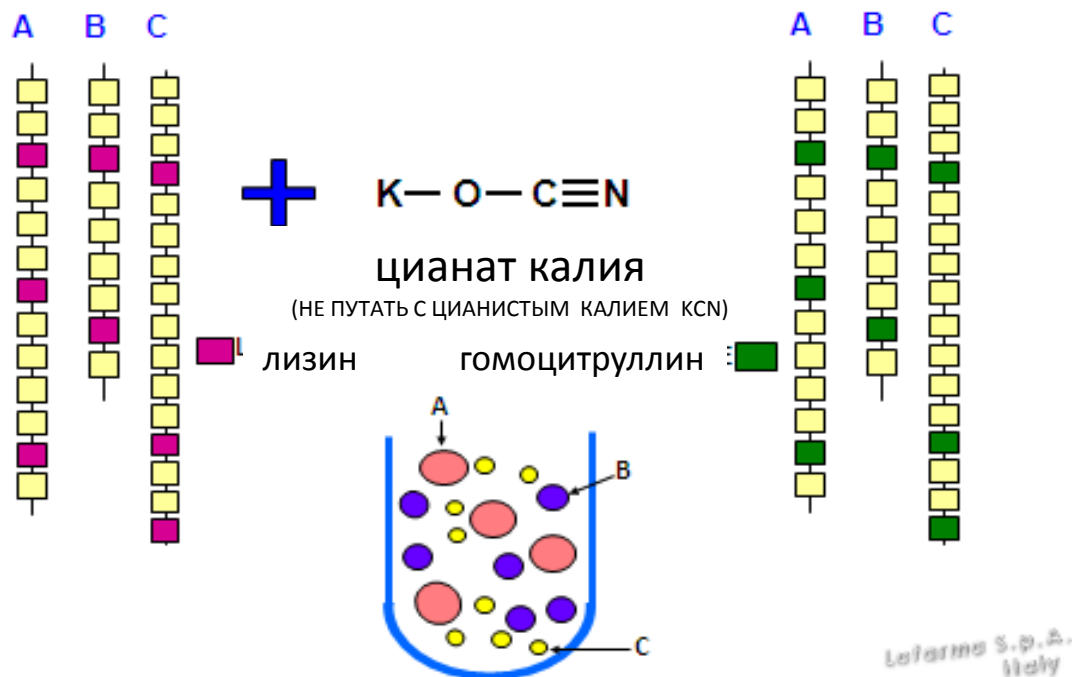
ПДК

Э

ТК

МДК: миелоидные
дендритные клетки
ПДК: плазматодендритные
дендритные клетки
ТК: тучные клетки
Э: эозинофилы

Мономерный Аллергоид



МОНОМЕРНЫЙ



~40 kda



Зачем нужен аллергоид?



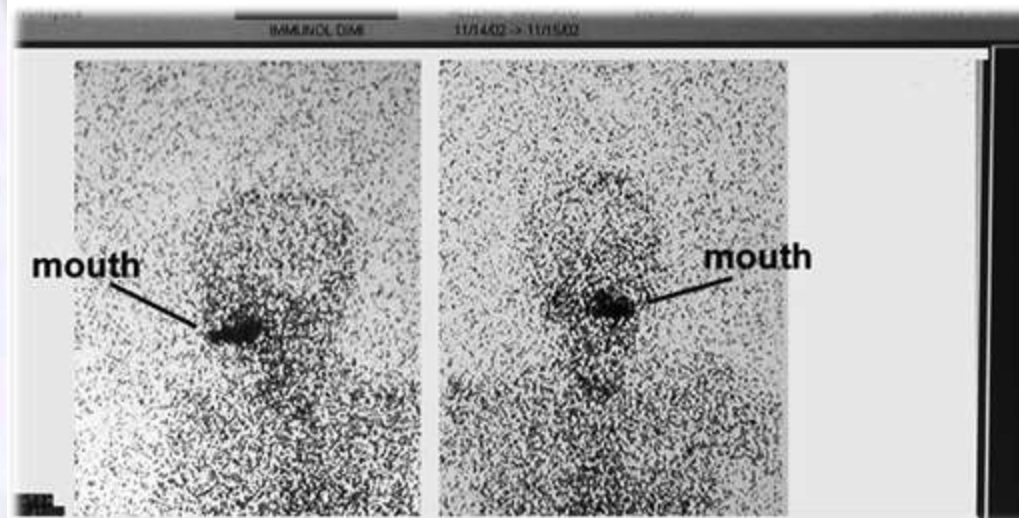
Потому что он подходит для **сублингвального** применения

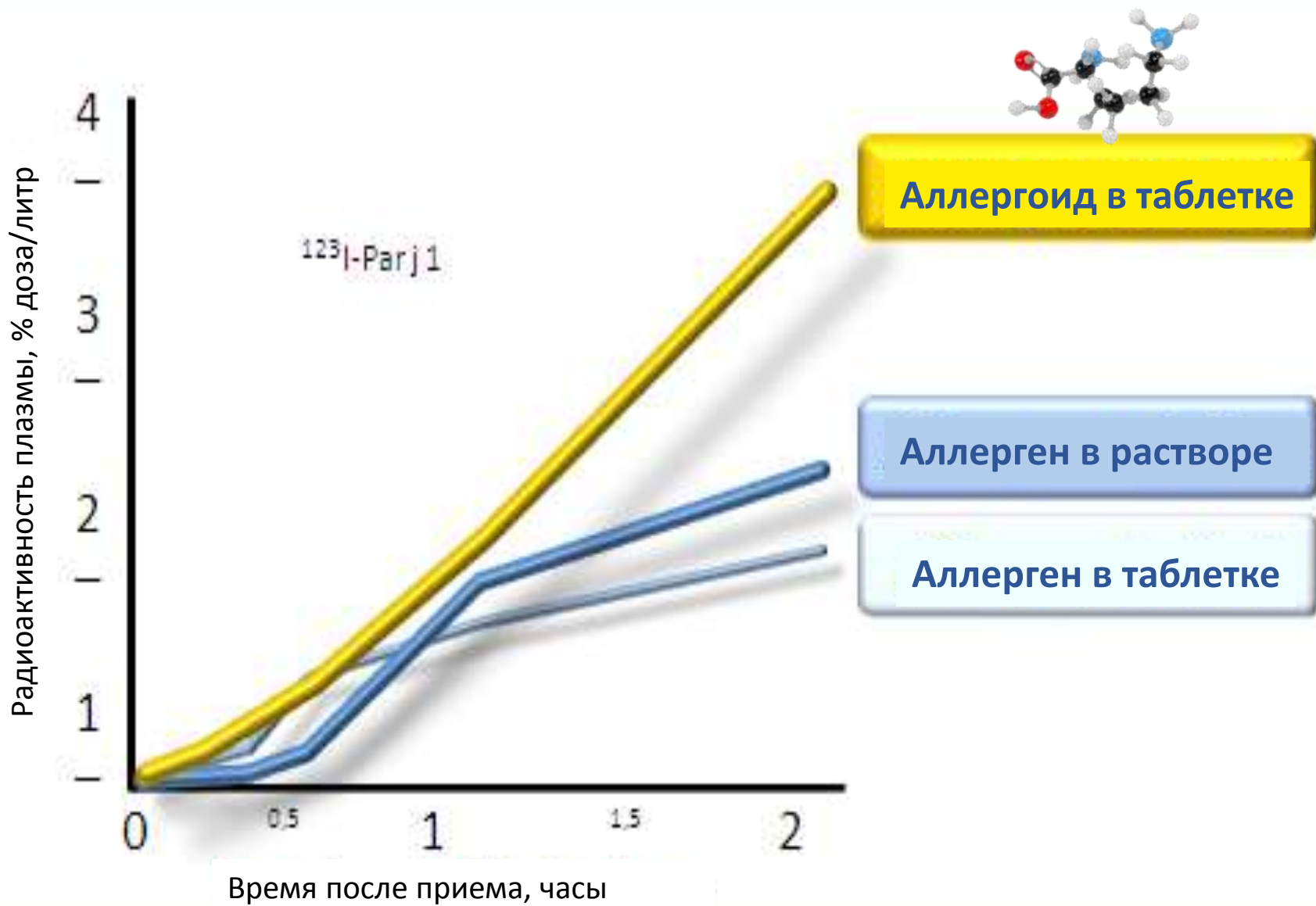
Pharmacokinetics of an allergen and a monomeric allergoid for oromucosal immunotherapy in allergic volunteers

M. BAGNASCO, G. PASSALACQUA*, G. VILLA†, C. AUGERI†, G. FLAMIGNI†, E. BORINI, P. FALAGIANI‡, G. MISTRELLO‡, G.W. CANONICA* and G. MARIANI†

*Allergy and Clinical Immunology and *Allergy and Respiratory Diseases and † Nuclear Medicine Service, Department of Internal Medicine, Genoa, ‡Lofarma S.p.A., Milan, Italy*

Фармакокинетика аллергена и мономерного аллергоида при оромукозальной иммунотерапии у добровольцев-аллергиков



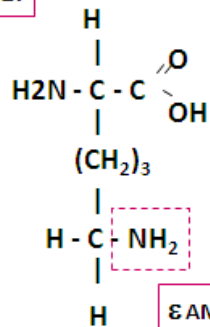


Устойчивость к энзиматической деградации

Природный аллерген



LYSINE:



ε AMINIC
GROUP

Деградация

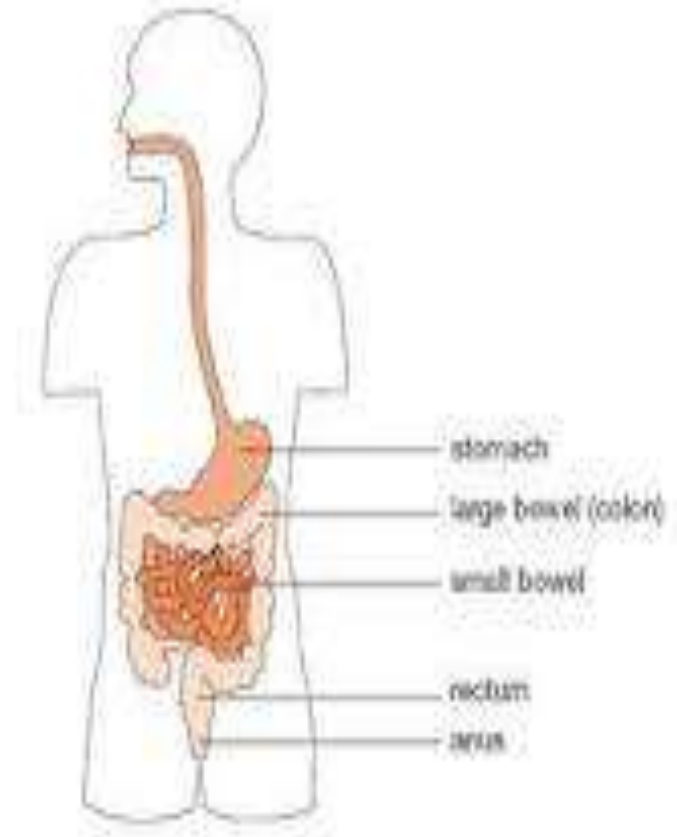
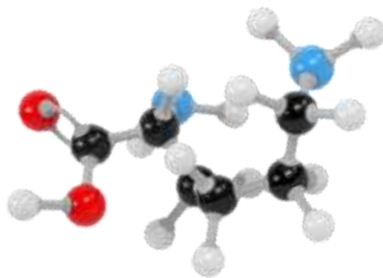


Энзимы

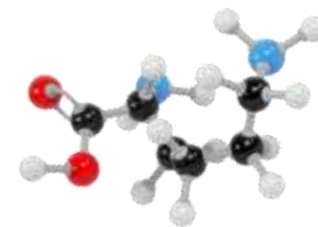
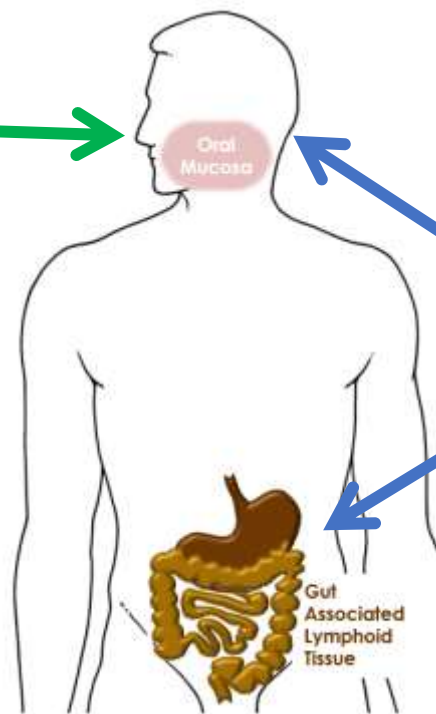
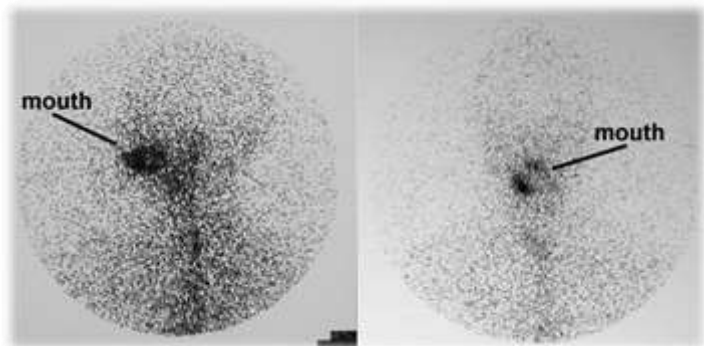


Энзимы

Низкая деградация



Биологически активная доза



Зачем нужен аллергоид ?



Потому что его доза более **эффективная**

ORIGINAL PAPER

Sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides* monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon- γ - and interleukin-10-production

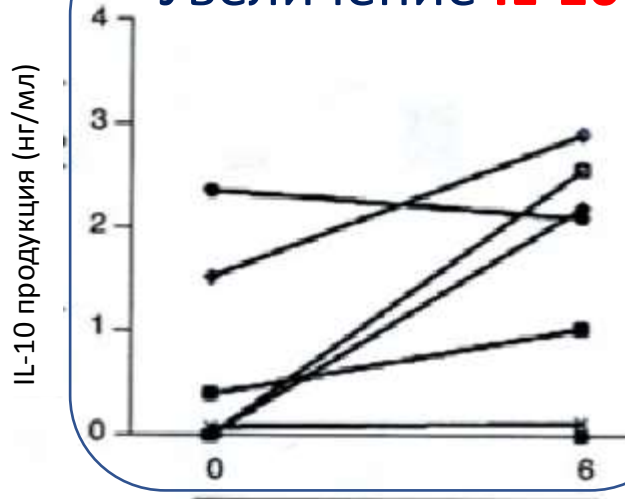
L. Cosmi¹*, V. Santarlasci¹*, R. Angelini², F. Liotta²*, L. Maggi²*, F. Frosali²*, O. Rossi²*, P. Falagiani²*, G. Riva¹*, S. Romagnani²*, F. Annunziato² and E. Maggi²*

¹Center of Research, Transfer, High Education 'DENOthe', University of Florence, Firenze and ²Loforma Allergeni, SpA, Milano, Italy



Сублингвальная иммунотерапия мономерным аллергоидом *Dermatophagoides* снижает уровень аллергенспецифических IgE и увеличивает продукцию γ -интерферона и интерлейкина-10

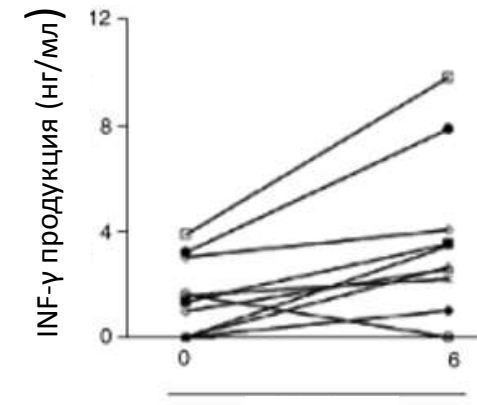
Увеличение IL-10



Месяцы



Увеличение γ -IFN



Месяцы

Эффект сублингвальной иммунотерапии мономерными аллергоидами трав на пролиферацию аллерген-специфических Т-клеток и продукцию интерлейкина-10



Effect of sublingual immunotherapy with grass monomeric allergoid on allergen-specific T-cell proliferation and interleukin 10 production

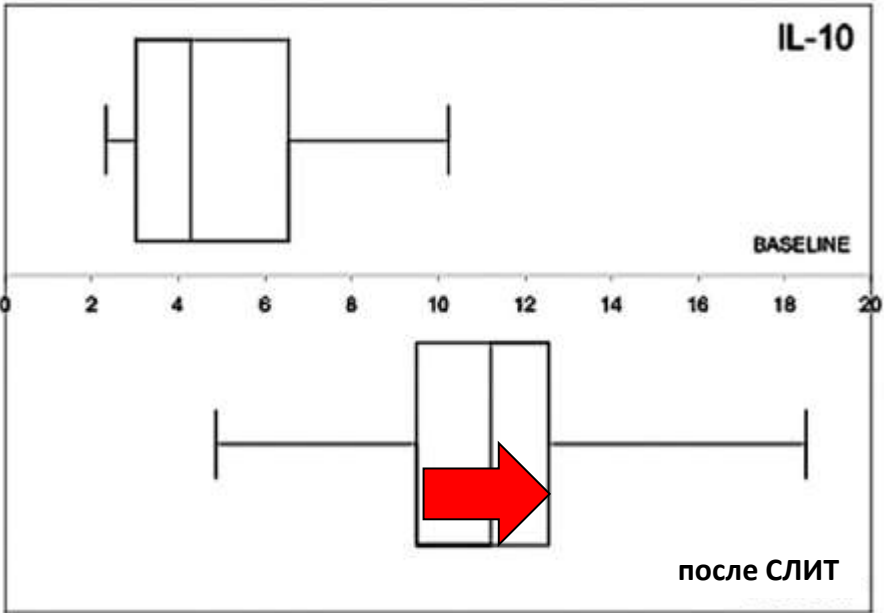
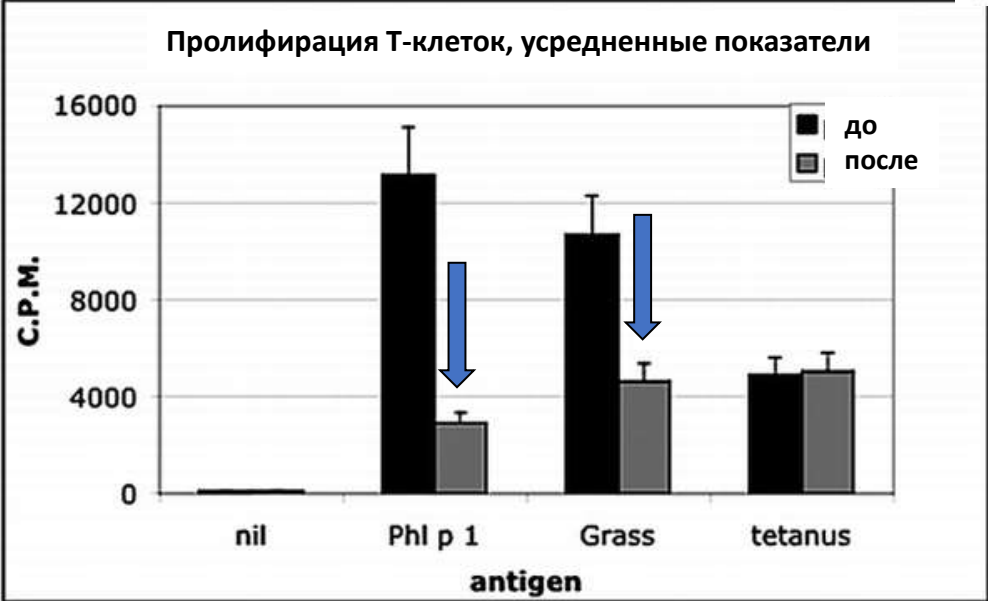


Табл. 2 Число IL-10-положительных клеток среди CD3+ Т-лимфоцитов (%)

Донор	до СЛИТ	после СЛИТ
1	0.68	1.22
5	0.71	3.29
7	2.18	4.63
8	0.90	2.98
11	1.42	5.49
Среднее	0.90	3.29
Вероятностный диапазон	0.71–1.42	2.98–4.63

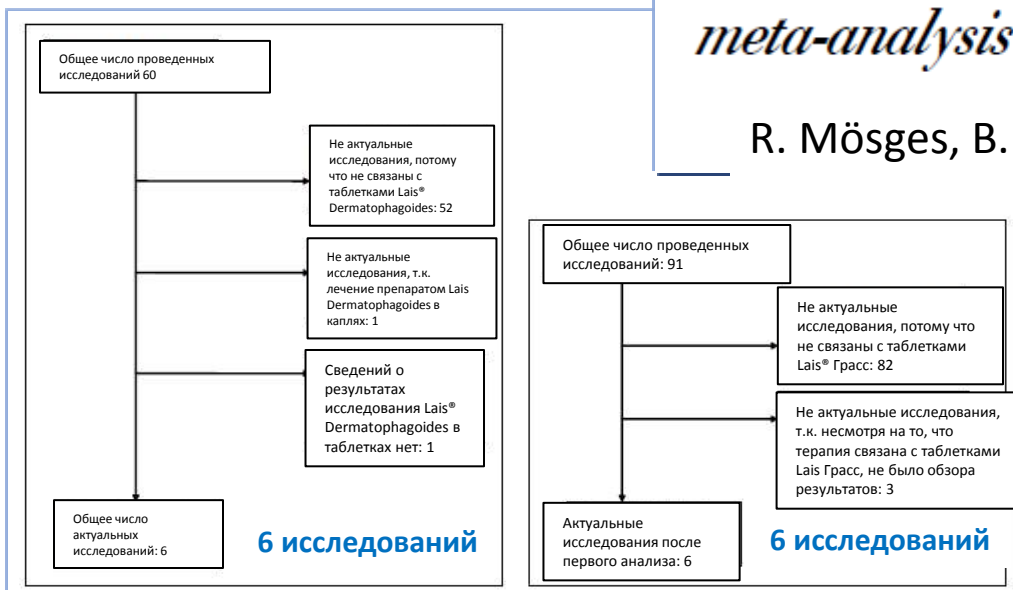
Ключевые положения

- Мономерный Аллергоид Laïs® наилучшим образом влияет на соотношение риск/польза
- Laïs® обладает заметно сниженной аллергенной реактивностью
- Laïs® сохраняет размеры молекул нативных аллергенов
- Laïs® обладает улучшенным профилем биодоступности
- Laïs® оказывает на иммунную систему про-толерогенное влияние

Карбамилированные мономерные аллергоиды как средство для сублингвальной иммунотерапии риноконъюнктивитов, вызываемых клещами домашней пыли и пылью трав: систематический обзор опубликованных исследований лечения таблетками Лайс® с мета-анализом

Carbamylated monomeric allergoids as a therapeutic option for sublingual immunotherapy of dust mite- and grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review of published trials with a meta-analysis of treatment using Lais® tablets

R. Mösges, B. Ritter, G. Kayoko, and S. Allekotte



Двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, наблюдательные исследования, рандомизированные контролируемые исследования и ретроспективные исследования

Мономерные алергоиды трав Vs Плацебо:

- 34% снижение симптомов
- 48% снижение потребности в медикаментах



Опубликованные исследования лечения аллергических риноконъюнктивитов, индуцированных пылью трав

Author	Method	Study participants				Outcomes	
		Allergoid tablets	Placebo, control	Duration	Intervention	Relative improvement in symptom score	Relative improvement in medications score
V Bordignon (1994)	Double-blind, placebo-controlled trial	30	30	3 yrs	SLIT vs. placebo	38.5% ($p < 0.05$)	74.60% ($p < 0.001$)
C Caffarelli (2000)	Double-blind, placebo-controlled trial	24	20	1 yr	SLIT vs. placebo	31.66% ($p < 0.01$)	n.s.
G Cavagni (1996)	Double-blind, placebo-controlled trial	24	20	2 yrs	SLIT vs. placebo	30.45% ($p < 0.01$)	22.63% ($p < 0.05$)
C Lombardi (2001)	Open controlled trial	26	25	3 yrs	SLIT vs. control	Rhinitis: 17.27% ($p=0.01$) Asthma: 60.47% ($p=0.01$)	Rhinitis: 55.55% ($p = 0.01$) Asthma: 68.43% ($p = 0.01$)
ML Pacor (1996)	Observational study	34		2 yrs	SLIT	$p < 0.001$	n.s.
AG Palma-Carlos (2006)	Double-blind, placebo-controlled trial	17	16	2 yrs	SLIT vs. Placebo	$p < 0.03$	$p < 0.02$

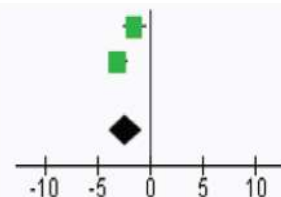
Мономерные аллергоиды клещей Vs Плацебо:

-22% снижение симптомов

-24% снижение потребности в медикаментах

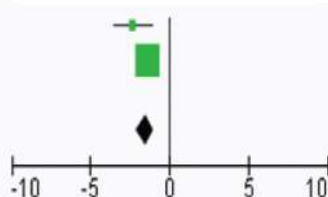


Стандартное отклонение



А: первый год лечения

Стандартное отклонение



В: второй год лечения

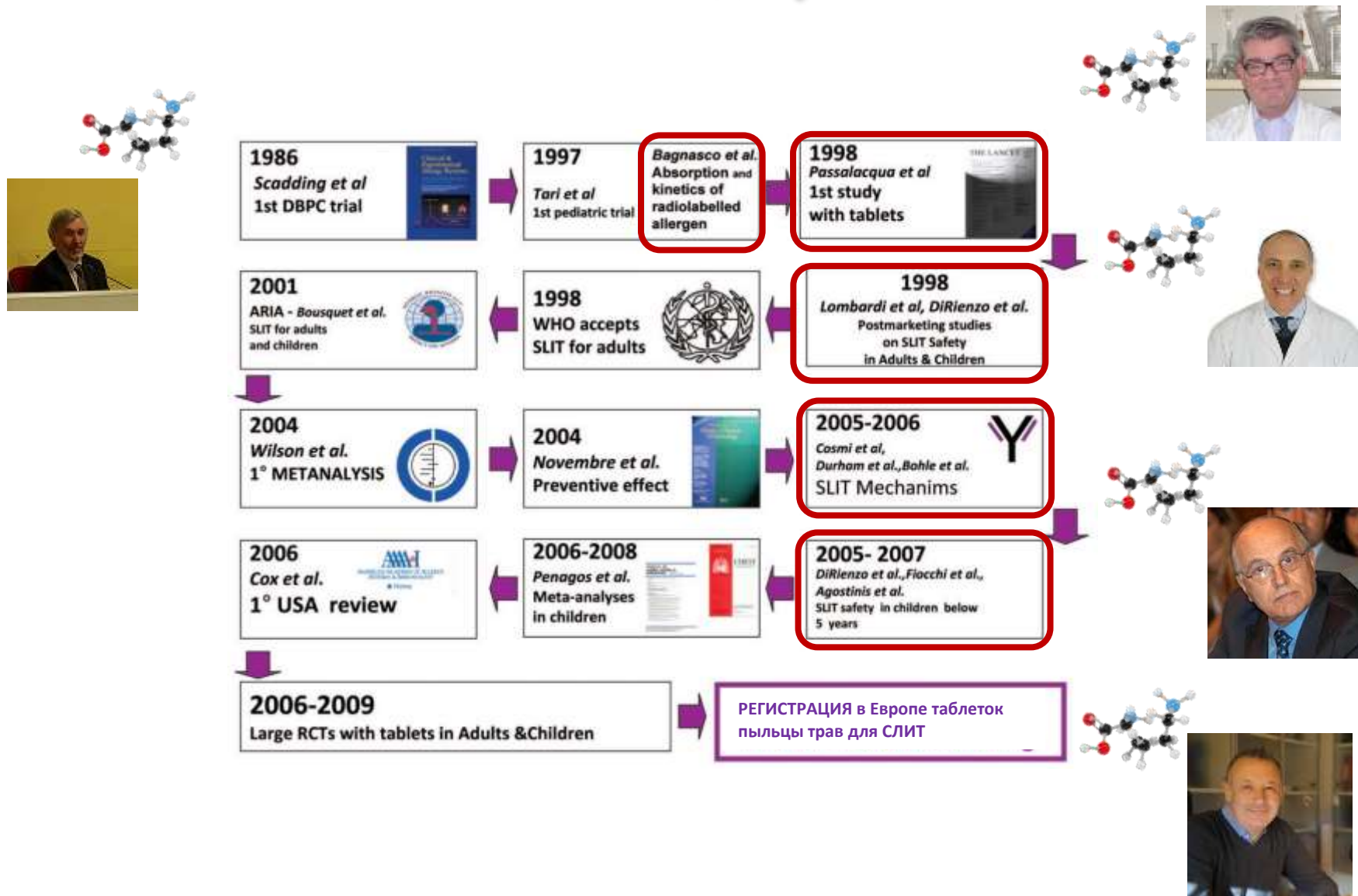
Опубликованные исследования лечения аллергических риноконъюнктивитов, вызванных клещами домашней пыли

Author	Method	Study participants		Duration	Intervention	Outcomes	
		Allergoid tablets	Placebo, control			Relative improvement in symptom score	Relative improvement in medications score
L Cosmi (2006)	Open, parallel group design	11	9	2 yrs	SLIT vs. control	2.44% ($p < 0.05$)	39.51% ($p < 0.05$)
M La Rosa (1996)	Randomized trial, parallel group design	30	21 SCIT	19 mos	SLIT vs. SCIT	n.s.	n.s.
M Marogna (2007)	Retrospective trial	53	12	1–4 yrs	SLIT vs. control	$p < 0.001$	$p < 0.001$
ML Pacor (1995)	Open observational study	14		2 yrs	SLIT	n.s.	n.s.
G Passalacqua (1998)	Double-blind, placebo-controlled trial	10	9	23 mos	SLIT vs. placebo	48.4% ($p < 0.0002$)	n.s.
G Passalacqua (2006)	Double-blind, placebo-controlled trial	28	28	3 yrs	SLIT vs. placebo	13.9% ($p < 0.05$)	7.83% ($p = 0.036$)

Note: n.s. = not specified

Всемирная аллергологическая организация

Согласованный документ





Регистрационное удостоверение
лекарственного препарата для сублингвальной иммунотерапии

Лайс Грасс
для сублингвальной иммунотерапии

Наименование лекарственного препарата, действующее вещество, лекарственная форма, торговое наименование	Лайс Грасс, 300 АЕ / 1000 АЕ
Сторона, осуществляющая разработку	ООО «Лофарма», 40-0000, Москва, Россия
Держатель регистрационного удостоверения	ООО «Лофарма»
Дата окончания срока действия регистрационного удостоверения	2011.08.01
Сторона, выполняющая исследования	Лофарма
Дата окончания срока действия регистрационного удостоверения	2011.08.01
Сторона, осуществляющая исследования	Лофарма
Дата окончания срока действия регистрационного удостоверения	2011.08.01
Сторона, осуществляющая исследования	Лофарма
Дата окончания срока действия регистрационного удостоверения	2011.08.01
Сторона, осуществляющая исследования	Лофарма
Дата окончания срока действия регистрационного удостоверения	2011.08.01

Внесены изменения в регистрационное удостоверение № 010/00-01/01

Лофарма

Регистрационное удостоверение
лекарственного препарата для сублингвальной иммунотерапии

Лайс Грасс
для сублингвальной иммунотерапии

Лофарма



Регистрационное удостоверение
лекарственного препарата для сублингвальной иммунотерапии

Лайс Дерматофагоидес
для сублингвальной иммунотерапии

Наименование лекарственного препарата, действующее вещество, лекарственная форма, торговое наименование	Лайс Дерматофагоидес, 1000 АЕ
Сторона, осуществляющая разработку	ООО «Лофарма», 40-0000, Москва, Россия
Держатель регистрационного удостоверения	ООО «Лофарма»
Дата окончания срока действия регистрационного удостоверения	2011.08.01
Сторона, выполняющая исследования	Лофарма
Дата окончания срока действия регистрационного удостоверения	2011.08.01
Сторона, осуществляющая исследования	Лофарма
Дата окончания срока действия регистрационного удостоверения	2011.08.01
Сторона, осуществляющая исследования	Лофарма
Дата окончания срока действия регистрационного удостоверения	2011.08.01
Сторона, осуществляющая исследования	Лофарма
Дата окончания срока действия регистрационного удостоверения	2011.08.01

Внесены изменения в регистрационное удостоверение № 010/00-01/01

Лофарма

Регистрационное удостоверение
лекарственного препарата для сублингвальной иммунотерапии

Лайс Дерматофагоидес
для сублингвальной иммунотерапии

Лофарма



УДК: 616-08-039.71

Опыт применения карбамилированного мономерного аллергоида LAIS® для сублингвальной иммунотерапии пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом, вызванным пылью злаковых трав

И.В. Данилычева, Н.И. Ильина, А.Е. Шульженко
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва

Ключевые слова: аллергический риноконъюнктивит, сублингвальная иммунотерапия, карбамилированный мономерный аллергоид



ТРАВЫ

РОССИЙСКИЙ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ № 6, 2013

В номере:

- Кожный барьер, хсероз и купероз
- Золотистый стафилококк и полипозный риносинусит
- Бронхиальная астма: коморбидные состояния, небулайзерная терапия
- Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей. Часть 2

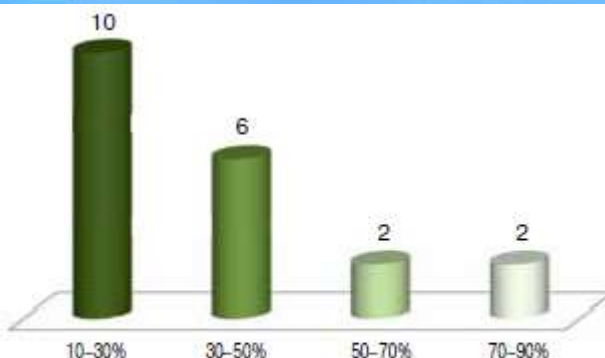


Рис. 4. Субъективная оценка пациентами эффективности СЛИТ аллергоидом Lais® (злаковые травы). Над столбиками указано абсолютное число пациентов

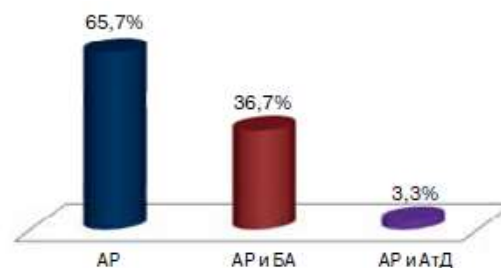


Рис. 1. Распределение пациентов, принявших участие в исследовании, по нозологическим формам. АР — аллергический ринит; БА — бронхиальная астма; АД — атопический дерматит

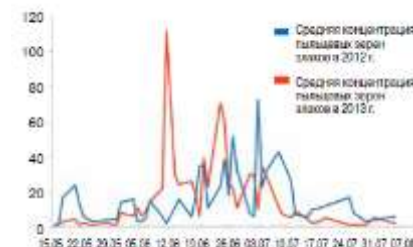


Рис. 2. Концентрации пылевых зерен злаков в Москве в сезоны 2012 и 2013 годов

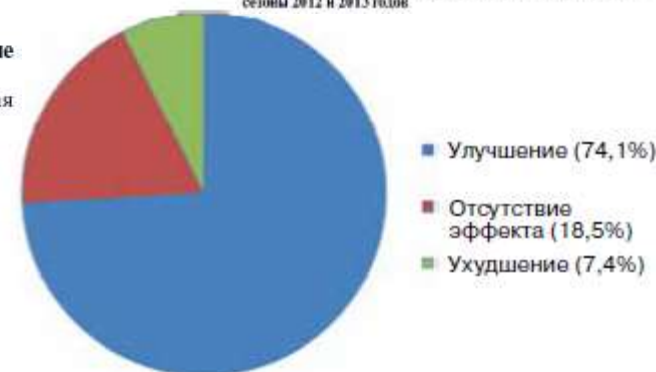


Рис. 3. Эффективность СЛИТ аллергоидом Lais® (злаковые травы)

РОССИЙСКИЙ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ № 1, 2015

В номере:

- Иммуный ответ при атоическом дерматите
- Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких
- Диагностика лекарственной аллергии
- Первичные иммунодефициты у взрослых: создание клинических рекомендаций
- Пищевая анафилаксия



ФАРМАРС ПРЕПРЕМ, ООО
www.rusalljournal.ru

УДК: 616.211-002

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КАРБАМИЛИРОВАННОГО МОНОМЕРНОГО АЛЛЕРГОИДА LAIS® ДЛЯ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНОКОНЪЮНКТИВИТОМ, ВЫЗВАННЫМ ПЫЛЬЦОЙ ЗЛАКОВЫХ ТРАВ И КЛЕЩАМИ *DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS* И *DERMATOPHAGOIDES FARINAE*

И.В. Данилычева, Н.И. Ильина, А.Е. Шульженко
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва

Ключевые слова: аллергический риноконъюнктивит, сублингвальная иммунотерапия, карбамиллированный мономерный аллергоид



КЛЕЩИ

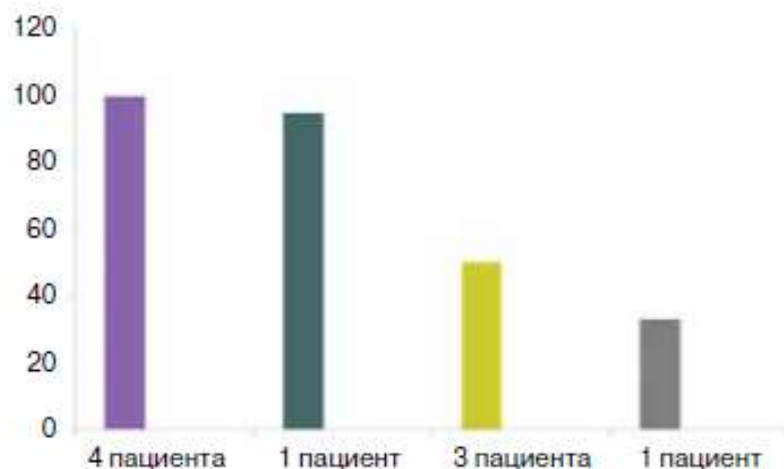


Рис. 5. Снижение потребности в деконгестантах (%)

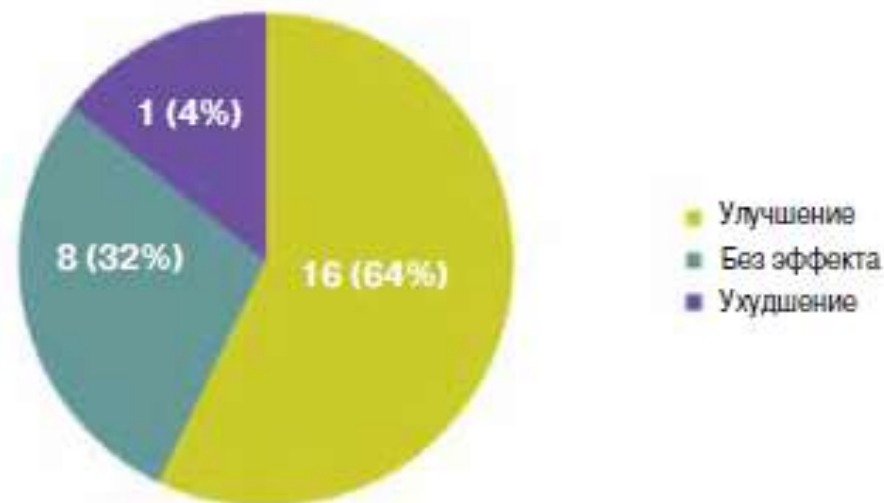


Рис. 4. Эффективность СЛИТ аллергоидом Лайс® (клещи домашней пыли)

1. Препараты являются высокоэффективными для лечения пациентов с аллергическим ринитом и конъюнктивитом с сенсibilизацией к пыльце злаковых трав и клещам домашней пыли;
2. Обладают хорошим профилем безопасности;
3. Обеспечивают высокую приверженность к лечению.

Препараты могут быть рекомендованы для широкого использования в лечении пациентов с аллергическим ринитом и конъюнктивитом с сенсibilизацией к пыльце злаковых трав и ринитом у пациентов с сенсibilизацией к клещам домашней пыли.

Ключевые положения

- Мономерные алергоиды Laïs® показали клиническую эффективность при лечении аллергических ринита и астмы у взрослых и детей
- Laïs® внес большой вклад в международные исследования СЛИТ
- Laïs® доступен в России для лечения аллергии на пыльцу трав и клещей домашней пыли
- Laïs® Грасс и Laïs® Дерматофагоидес успешно применяются в России

Зачем нужен аллергоид ?



**Безопасный, хорошо переносимый,
эффективный,
с положительной динамикой применения**

Часто задаваемые вопросы



- ☐ Содержит ли Laïs® все значимые аллергены?
- ☐ Каким пациентам необходим Laïs®?
- ☐ Нужны ли специальные меры предосторожности?
- ☐ Какой способ применения лучше?
- ☐ Предлагаемый график лечения?
- ☐ Поддерживающие дозы?
- ☐ Как управлять редкими побочными эффектами?
- ☐ Как долго лечить пациентов?

Влияет ли химическая модификация на свойства аллергенов в вакцине?



Allergen identification and characterisation of lysine modification in monomeric allergoids

Waschl, CC¹; Steiner, M¹; Mistrello, G²; Briza, P¹;
Ferreira-Briza, F¹; Himly, M¹

¹Molecular Biology, Paris Lodron University of Salzburg, Salzburg, Austria; ²Lofarma spa, Research and Development, Milan, Austria

Идентификация аллергенов и характеристика модификации лизина у мономерных аллергоидов

Масс спектрометрия +
жидкостная хроматография



Большинство остатков лизина
модифицированных экстрактов были
карбамилированы



Phleum pratense (Тимофеевка луговая)
Holcus lanatus (Бухарник шерстистый)
Poa pratense (Мятлик луговой)



Phl p1-2-4-5-6-7-11-12-13
Hol l1-5
Poa p1-5



Dermatophagoides pteronyssinus,
Dermatophagoides farinae



Der f 1-2-3-7-10-11-14-18
Der p 1-2-3-7-9-10-11

Аллергены, обнаруженные после модификации

Каким пациентам необходим LAIS®?



Мономерный Аллергоид для СЛИТ : признаки для показания к назначению

- **Экстракт трав**

(*Phleum pratense* (timoфеевка луговая) 33%, *Holcus lanatus* (бухарник шерстистый) 33%, *Poa Pratensis* (мятлик луговой) 33%)

- **Экстракт клещей домашней пыли**

(*Dermatophagoides pteronissinus* 50%, *Dermatophagoides farinae* 50%)



Астма

Рино-конъюнктивит

Каков предлагаемый план лечения?



План лечения

Традиционная схема наращивания дозы:



День	Доза	
1-ый	1 таблетка	300 AU
2-ой	2 таблетки	300 AU
3-ий	3 таблетки	300 AU
4-ый	4 таблетки	300 AU
поддержка	1 таблетка	1000 AU

Схема без наращивания дозы:

День	Доза	
1-ый	1 таблетка	1000 AU

Схема лечения*

За 2 месяца до начала сезона цветения и во время него.
Таблетки держат под языком до полного рассасывания (1-2 минуты).

- Фаза определения максимальной терапевтической дозы:



1-й день — 1 табл. (300 АЕ), 2-й день — 2 табл. (600 АЕ),
3-й день — 3 табл. (900 АЕ), 4-й день — 4 табл. (1200 АЕ).

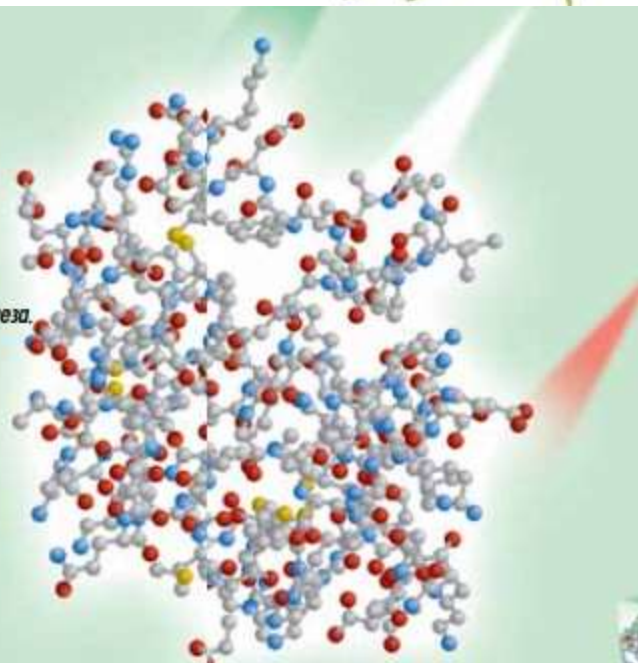
- Фаза лечения:



по 1 табл. (1000 АЕ) в день 5 раз в неделю (например, с понедельника по пятницу).

АСИТ рекомендовано проводить от 3 до 5 лет.

* Предложенные схемы лечения приведены исключительно в качестве рекомендаций.
Схему приема препарата определяет врач-аллерголог на основании наблюдений и анамнеза.



Лофарма

Производитель: «Лофарма С.п.А.»
20143, Италия, Милан, Виале Кассала, д. 40.

Схема лечения*

Таблетки держат под языком до полного рассасывания (1-2 минуты).

- Фаза определения максимальной терапевтической дозы:



1-й день — 1 табл. (300 АЕ), 2-й день — 2 табл. (600 АЕ),
3-й день — 3 табл. (900 АЕ), 4-й день — 4 табл. (1200 АЕ).

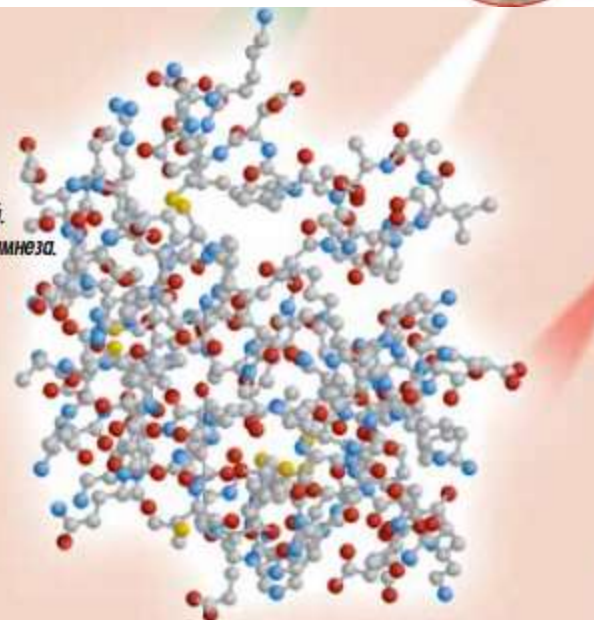
- Фаза лечения:



по 1 табл. (1000 АЕ), от 2 до 5 раз в неделю по усмотрению врача.

АСИТ рекомендовано проводить от 3 до 5 лет.

** Предложенные схемы лечения приведены исключительно в качестве рекомендаций.
Схему приема препарата определяет врач-аллерголог на основании наблюдений и анамнеза.*



Производитель: «Лофарма С.п.А.»
20143, Италия, Милан, Виале Кассала, д. 40.

Факторы, которые необходимо учитывать для корректного назначения



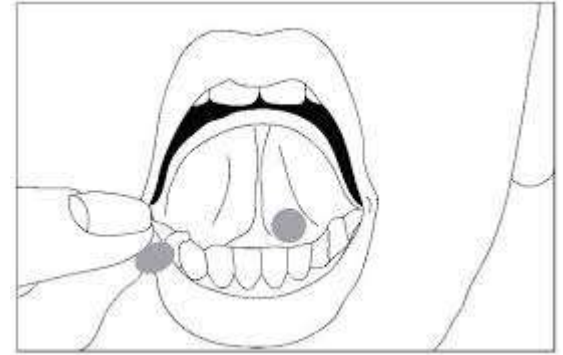
1. IgE опосредованный механизм (скин тест/САР сыворотки)
2. Четкая взаимосвязь симптомов с причиной и следствием
3. Исключение других причин
4. Влияние симптомов на качество жизни, трудоспособность и учебу
5. Слабый эффект от стандартной фармакотерапии
6. Побочные явления от фармакотерапии
7. Отказ от инъекций (ПКИТ)
8. Готовность к длительному лечению
9. Отсутствие противопоказаний

Противопоказания

- Непереносимость лактозы,
- Серьезные системные заболевания,
- Аутоиммунные заболевания в активной фазе,
- Иммунодефицит,
- Хронические воспалительные заболевания,
- Сердечная недостаточность,
- Неоплазия,
- Вирусные инфекции,
- Сильно выраженная неконтролируемая астма,
- ОФВ1 <70%
- Противопоказания к адреналину



Способы приема



Сублингвальный с проглатыванием

- Подержите таблетку под языком пару минут на голодный желудок, затем проглотите остатки
- Не принимать с едой
- Первую дозу можно принять под наблюдением врача
- Пациент должен быть проинструктирован о том, что, в случае серьезных системных реакций, нужно обратиться к врачу и приостановить прием препарата

Особенности применения

Избегайте прием
алкоголя и сильных
физических нагрузок



После приема возможно чувство
усталости

С осторожностью при вождении и
использовании механизмов



Особенности применения

Не начинайте прием во время беременности или вскармливания



Сопутствующие острые заболевания (лихорадка, грипп..): временно прекратить прием до выздоровления



Воспаления ротовой полости: у пациентов с серьёзными воспалениями ротовой полости (красный плоский лишай, язвы, стоматиты), ранами в ротовой полости, после операций в ротовой полости, включая удаление зубов или потерю зуба, необходимо отложить начало лечения



Особенности применения

Антибактериальная вакцинация:
прекратить за 1 неделю до
и возобновить через 2 недели после



Рассмотрите альтернативные препараты или
соотношение риск/польза



До начала специфической иммунотерапии
симптомы аллергии должны быть
стабилизированы соответствующим
фармакологическим лечением



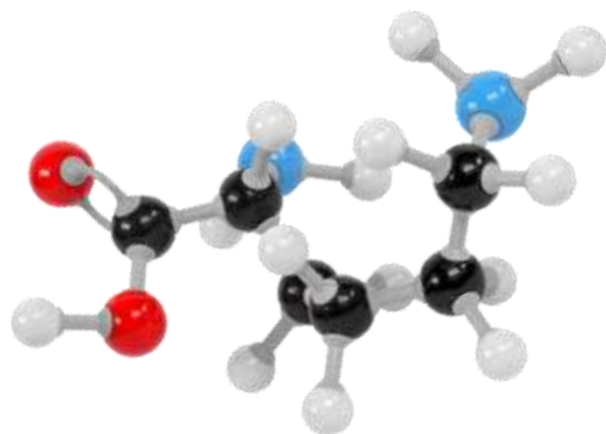
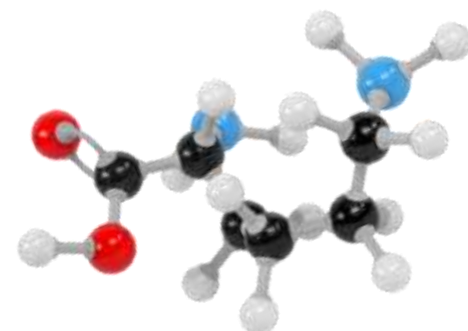
Особенности применения

У пациентов с астмой, на первом этапе, СЛИТ должна применяться в дополнение к фармакологической терапии против астмы, а не в качестве замещающей по отношению к предшествующей терапии

Рекомендуется **не прерывать внезапно прием препарата, используемого для контроля астмы**

Прием препарата для контроля астмы должен **сокращаться постепенно**, под наблюдением врача, и в соответствии с протоколом лечения астмы





Thank you
for your attention!

Спасибо за внимание!

д-р Энрико Компалати
Dr. Enrico Compalati
compalati@lofarma.it