

Респираторная аллергия, лучший терапевтический выбор: Лайс[®], карбамилированный мономерный алергоид

Respiratory Allergy, the best therapeutical choice: Lais[®] the carbamylated monomeric allergoid

Энрико Компалати¹, Марко Эмануэле Бруно², Джанни Мистрелло²
Enrico Compalati¹, Marco Emanuele Bruno², Gianni Mistrello²

1. Университет Генуи. Отделение аллергии и респираторных заболеваний, Генуя, Италия.
2. Лофарма С.п.А. Медицинский и исследовательский отделы, Милан, Италия.

Аллергенная иммунотерапия с использованием стандартизированных экстрактов является эффективным средством лечения респираторной аллергии, но риск побочных эффектов существует, в основном, для подкожной иммунотерапии (ПКИТ) (1). Для противостояния этому недостатку в последние годы получила большое распространение сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ) каплями или таблетками, имеющая лучший профиль безопасности, однако, и при этом пути введения препарата есть определенный риск тогда, когда препарат содержит нативные аллергены. Известно об одиннадцати случаях анафилаксии связанных с этими традиционными вакцинами (2).

Лайс[®], карбамилированный мономерный алергоид в таблетках для СЛИТ, является химически модифицированным аллергеном, полученным путем замещения ϵ -аминогрупп остатков лизина аллергена, что приводит к снижению IgE-связывающей активности (3). Селективное карбамилирование не влияет на структуру и размеры молекулы аллергена, что делает Лайс[®] единственным алергоидом, подходящим также для сублингвального применения («мономерным»). Другие распространенные на рынке алергоиды («полимерные»), из-за их модификации глутаральдегидом характеризуются полимерной природой, что определяет значительное увеличение молекулярного размера производных экстрактов, препятствующее сублингвальной абсорбции.

Пониженная аллергенная активность Лайс[®] повышает безопасность препарата, о чем свидетельствуют многочисленные исследования взрослых и детей, принимавших препарат по различными схемам и с большим диапазоном дозировок (4-6). Переносимость Лайс[®] была подтверждена пост-маркетинговыми исследованиями, показывающими, что частота побочных реакций в значительной степени ниже, чем при лечении традиционными экстрактами (6). Никаких серьезных эффектов не было зарегистрировано в отношении Лайс[®], даже при сокращенной схеме набора дозы или без фазы набора дозы (7, 8). Следует отметить, в одном из исследований было выявлено, что Лайс[®] также хорошо переносится детьми в возрасте до пяти лет (9).

Химическая модификация, однако, не влияет на иммунологические свойства этого вида вакцин, что было продемонстрировано модуляцией иммунного ответа человека на аллерген: продукцией IL-10 и сокращением Th-2 медиаторов (10). Лайс[®] показал себя как регулятор, понижающий образование специфических IgE (по сравнению с ранним повышением, типичным для нативных аллергенов) и эффекторных клеток (10). Более того, было выявлено, что ранняя иммуносупрессия коррелирует со схемами быстрой индукции (11).

Эти выводы подкреплены доказательствами улучшений клинически значимых параметров. В Меморандуме Всемирной аллергологической организации (12) о СЛИТ отмечены самые первые исследования, проведенные с таблетками для взрослых (Passalacqua, Lancet 1998) и для детей (Caffarelli, Allergy 2000) (13,14); в обоих этих исследованиях применяли Лайс®.

Двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые клинические испытания применения аллергоидов клещей домашней пыли и пыльцы трав в таблетках или каплях продемонстрировали эффективность Лайс® в отношении снижения общих и индивидуальных симптомов, а также потребления лекарств пациентами с аллергическим ринитом и астмой (15-18). Некоторые рандомизированные контролируемые исследования также показали снижение бронхиальной гиперреактивности, наряду с подтвержденными преимуществами других экстрактов (аллергоиды березы, постенницы, кипариса и оливы) (16-23). Долговременные и профилактические (в отношении приступов астмы и новых сенсбилизаций) эффекты Лайс® при аллергическом рините описаны в различных наблюдательных исследованиях (24-26). Было выявлено, что все клинические результаты коррелируют с соответствующими противовоспалительными эффектами.

Химическая модификация экстракта имеет еще одно очень важное свойство. Это устойчивость к протеолитической активности желудочно-кишечных ферментов, таким образом, улучшается биодоступность вакцины. Фармакокинетические исследования на добровольцах, свидетельствуют о том, что при сублингвальном введении радиоактивно меченного очищенного карбамилированного аллергоида часть молекулы после проглатывания способна достичь системы кровообращения, в отличие от нативных немодифицированных аллергенов, которые, в большинстве своем, перевариваются ферментами на уровне желудочно-кишечного тракта (27-30). У мышей внутрижелудочное введение карбамилированного аллергоида стимулировало иммунные изменения лимфотетивкулярной ткани кишечника, вызывая системный толерогенный ответ (31). Недавнее клиническое сравнение трех способов приема (сублингвальное с последующим выплевыванием /оральное/ сублингвальное с последующим глотанием) подтвердило, что преимущества Лайс® являются результатами и оромукозальной, и желудочно-кишечной абсорбции. Эти наблюдения позволяют предположить, что терапевтический эффект Лайс® может достигаться за счет двух сопутствующих воздействий, первого - с участием местных механизмов (в силу длительного присутствия в ротовой полости), а другого - через системные механизмы (в силу попадания в кишечник и абсорбции). Устойчивость Лайс® к протеолитической активности позволяет принимать оптимальную эффективную дозу, не вызывающую побочных эффектов, что повышает общую эффективность лечения и способствует четкому соблюдению пациентами схемы лечения.

Подводя итог вышесказанному, характеристики мономерного аллергоида: приемлемые для сублингвального применения сохраненные размеры его молекул, отвечающая за оптимальный профиль безопасности сниженная аллергенная активность, отвечающая за клиническую эффективность сохраненная иммунологическая активность, улучшенная биодоступность, которая позволяет оптимизировать безопасную и эффективную дозировку, - все это делает Лайс® уникальной вакциной, подходящей также для очень раннего лечения детей с аллергией, против прогрессирования «аллергического марша».

Литература

1. Malling H, Weeke B, eds. Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. 1993;48(Suppl 14):9 –35.

2. Calderon MA, Simons FER, Malling H-J, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* 2011; DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02761.x.
3. Mistrello G, Brenna O, Roncarolo D, Zanoni D, Gentili M, Falagiani P. Monomeric chemically modified allergens: immunologic and physicochemical characterization. *Allergy*. 1996 Jan;51(1):8-15.
4. Rossi RE, Monasterolo G. Safety of ultra-rush (two hours) sublingual swallow immunotherapy in allergic patients. *Giorn it allergolimmunolclin* 2002;12:221-226.
5. Efficacy, safety and tolerability of sublingual monomeric allergoid in tablets given without up-dosing to pediatric patients with allergic rhinitis and/or asthma due to grass pollen. Agostinis F, Foglia C, Bruno ME, Falagiani P. *EurAnnAllergyClinImmunol* 2009;Vol 41, (6): 177-180.
6. Lombardi C, Gargioni S, Melchiorre A et al. Safety of sublingual immunotherapy in adults: a post marketing surveillance study. *Allergy* 2001; 56: 889-892.
7. Passali, Mosges et al. Safety, tolerability, and efficacy of sublingual allergoid immunotherapy with three different shortened up-dosing administration schedules. *ActaOtorhinolaryngologicaItalica* 2010;30:131-137.
8. Giordano T, Quarta C, Bruno ME et al. Safety, tolerability and efficacy of sublingual allergoid immunotherapy with a 4-day shortened build-up phase. *Eur Ann Allergy ClinImmunol*. 2006 Nov;38(9):310-2.
9. Agostinis F, Tellarini L, Canonica GW, Falagiani P et al. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children. *Allergy*. 2005 Jan;60(1):133
10. Cosmi L, Santarlasci V, Angeli R et al. Sublingual immunotherapy with Dermatophagoides monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon-gamma- and interleukin-10-production. *ClinExpAllergy*. 2006 Mar;36(3):261-72.
11. Di Gioacchino M, Perrone A, Petrarca C et al. Early cytokine modulation after the rapid induction phase of sublingual immunotherapy with mite monomeric allergoids. *Int J ImmunopatholPharmacol*. 2008 Oct-Dec;21(4):969-76.
12. Canonica GW, Bousquet J, Casale T et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy*. 2009 Dec;64 Suppl 91:1-59.
13. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, Pronzato C, Mela GS, Canonica GW. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *Lancet*. 1998 Feb 28;351(9103):629-32.
14. Caffarelli C, Sensi LG, Marcucci F, Cavagni G. Preseasonal local allergoid immunotherapy to grass pollen in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Allergy* 2000 Dec;55(12):1142-7.

15. Palma-Carlos AG, Santos AS, Branco-Ferreira M, Pregal AL et al. Clinical efficacy and safety of preseasonal sublingual immunotherapy with grass pollen carbamylated allergoid in rhinitic patients. A double-blind, placebo-controlled study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006 Sep-Oct;34(5):194-8
16. Passalacqua G, Pasquali M, Ariano R et al. Randomized double-blind controlled study with sublingual carbamylated allergoid immunotherapy in mild rhinitis due to mites. *Allergy*. 2006 Jul;61(7):849-54.
17. Ariano R, Panzani RC, Augeri C. Efficacy and safety of oral immunotherapy in respiratory allergy to parietaria judaica pollen. A double blind study. *Invest Allergol Clin Immunol* 1998; 8(3):155-160.
18. Mezei G, Magyar P, Cserhati E, Mark Z. A double blind placebo controlled parallel study to assess the efficacy of preseasonal sublingual ragweed specific immunotherapy. *Notiziario Allergologico* 1996; suppl.vol. 15, pag. 40-44.
19. Marogna M, Colombo F, Cerra C, Bruno M, Massolo A, Canonica GW, Falagiani P, Passalacqua G. The clinical efficacy of a sublingual monomeric allergoid at different maintenance doses: a randomized controlled trial. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010; 23(3):937-45.
20. Lombardi C, Gargioni S, Venturi S et al. Controlled study of preseasonal immunotherapy with grass pollen extract in tablets: effect on bronchial hyperreactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2001;11:41-45
21. Leonardi S, Arena A, Bruno ME et al. Olea sublingual allergoid immunotherapy administered with two different treatment regimens. *Allergy Asthma Proc*. 2010 Mar;31(2):e25-9.
22. D'Anneo RW, Arena A, Gammeri E et al. Parietaria sublingual allergoid immunotherapy with a co-seasonal treatment schedule. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008 Mar-Apr;36(2):79-84.
23. Burastero SE, Mistrello G, Paolucci C et al. Clinical and immunological correlates of pre-co-seasonal sublingual immunotherapy with birch monomeric allergoid in patients with allergic rhinoconjunctivitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009 Apr-Jun;22(2):343-52.
24. Marogna M, Falagiani P, Bruno M et al. The allergic march in pollinosis: natural history and therapeutic implications. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004 Dec;135(4):336-42
25. Marogna M, Bruno M, Massolo A et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial hyperreactivity: A long-term (13-year) retrospective study in real life. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;142(1):70-8.
26. Arena A, Barbatano E, Gammeri E, Bruno M, Riva G. Specific immunotherapy of allergic diseases: a three years perspective observational study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2003 Sep-Dec;16(3):277-82

27. Passalacqua G, Altrinetti V, Mariani G et al. Pharmacokinetics of radiolabelled Par j 1 administered intranasally to allergic and healthy subjects. *ClinExp Allergy*. 2005 Jul;35(7):880-3.
28. Bagnasco M, Altrinetti V, Pesce G et al. Pharmacokinetics of Der p 2 allergen and derived monomeric allergoid in allergic volunteers. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005 Nov;138(3):197-202.
29. Bagnasco M, Passalacqua G, Villa G et al. Pharmacokinetics of an allergen and a monomeric allergoid for oromucosal immunotherapy in allergic volunteers. *ClinExp Allergy*. 2001 Jan;31(1):54-60.
30. Bagnasco M, Morbelli S, Altrinetti V et al. Allergen biodistribution in humans. *ChemImmunol Allergy*. 2003;82:33-43.
31. Petrarca C, Lazzarin F, Pennelli T et al. Monomeric allergoid intragastric administration induces local and systemic tolerogenic response involving IL-10 producing CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells in mice. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010; 23(4): 1021-31