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, карбамилированный мономерный аллергоид**

В статье представлены результаты двух несравнительных проспективных исследований применения карбамилированного мономерного аллергоида Lais® для сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом, вызванным пыльцой злаковых трав и аллергенами клещей домашней пыли. Показана эффективность и хорошая переносимость СЛИТ с использованием Lais® сублингвальных таблеток.

Введение

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) успешно применяется для лечения IgE-зависимых заболеваний уже 100 лет. Все это время ведутся поиски более эффективных и безопасных методов доставки и модификаций аллергенов. За последние несколько десятилетий появились данные, характеризующие сублингвальный метод АСИТ как более безопасный по сравнению с подкожным методом. Проведение АСИТ сублингвальным методом сопряжено с меньшим количеством побочных эффектов, отсутствием страха перед инъекцией, отсутствием болезненности при введении аллергена, что особенно важно в педиатрической практике [1]. Полностью механизмы сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) неясны, но известно, что СЛИТ и подкожная иммунотерапия (ПКИТ) вызывают сходные иммунологические эффекты, в целом заключающиеся в переключении с Th2- на Th1-цитокиновый профиль, прогрессивном увеличении IL-10 продуцирующих клеток [2].

Адрес для корреспонденции

И.В. Данилычева

E-mail: ivdanilycheva@mail.ru

Карбамилированный мономерный аллергоид

Аллергоиды представляют собой очищенные модифицированные аллергены с измененной белковой структурой [3]. Аллергоиды получают путем химического воздействия на нативные аллергены, например, полимеризацией глютаральдегидом или формальдегидом. Это снижает аллергенность при сохранении иммуногенности. Изменение аллергенных свойств связано с тем, что лишь очень незначительное число IgE антител может взаимодействовать с IgE-связывающими центрами вследствие инактивации этих центров, возникшей в результате изменения химической структуры аллергена.

Альтернативным методом получения аллергоидов является карбамилирование в присутствии циановокислого калия при нейтральных значениях pH, приводящее к замещению ε-аминогрупп остатков лизина [4].

Селективное карбамилирование не влияет на структуру и размеры молекулы аллергена, что делает Лайс® единственным мономерным аллергоидом, подходящим для сублингвального применения. Отличием карбамилированного мономерного аллергоида является малый молекулярный вес (12–40 кДа), в то время как молекулярный вес традиционных аллергоидов около 1000 кДа. Это облегчает абсорбцию через слизистые полости рта и повышает

стабильность аллергоида при смешивании с протеолитическими ферментами слюны [3]. Профиль безопасности СЛИТ аллергоидами более высокий по сравнению с ПКИТ, что доказано клиническими исследованиями и постмаркетинговыми исследованиями [1, 5]. Опубликованы данные о клинической эффективности сублингвальных аллергоидов в разных режимах назначения и дозировок [1, 3, 6, 7].

Переносимость мономерного аллергоида Lais® для СЛИТ пациентов с поллинозом, вызванным пыльцой злаков, и пациентов с аллергическим ринитом с сенсибилизацией к клещам домашней пыли подтверждена постмаркетинговыми исследованиями [1]. В процессе лечения с использованием Lais® не отмечено серьезных побочных эффектов даже у детей до 5 лет [8–10].

Материалы и методы

Дизайн исследования

В 2012–2014 гг. в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России проведены исследования в двух группах пациентов: проспективное открытое несравнительное исследование «Оценка безопасности и эффективности химически модифицированного аллергенного экстракта (мономерного аллергоида) из смеси злаковых трав (бухарника шерстистого 33%, тимофеевки луговой 33%, мятлика лугового 33%) и «Оценка безопасности и эффективности химически модифицированного аллергенного экстракта (мономерного аллергоида) из смеси клещей (*Dermatophagoides pteronyssinus* 50%, *Dermatophagoides farinae* 50%) производства «Лофарма С.п.А.», Италия.

В исследование включались пациенты с аллергическим ринитом, конъюнктивитом и/или атопической бронхиальной астмой с наличием сенсибилизации к аллергенам пыльцы злаковых трав – в одну группу, и к клещам *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* – в другую группу, в соответствии с принятыми критериями включения/исключения, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе отбирались пациенты для участия в исследовании, все участники были обследованы согласно протоколу – консультация аллерголога с физикальным осмотром пациента до включения в исследование, проведение аллергологического исследования (постановка Prick-тестов, определение специфических IgE), клинический анализ крови (лейкоциты, тромбоциты, лейкоцитарная формула, гемоглобин, скорость оседания эритроцитов), биохимический анализ крови (белок общий, креатинин, мочевина, АЛТ, АСТ, ЛДГ, билирубин общий, билирубин прямой, глюкоза), анализ мочи общий, ЭКГ, серологические исследования (АТ к ВИЧ, HBS Ag, HCV, реакция Вассермана), ЭКГ, ФВД.

На втором этапе проводилось лечение пациента, консультации аллерголога с физикальным осмотром пациента в процессе лечения, анализ переносимости препарата. На завершающем визите участника вновь проводилось обследование: клинический анализ крови (лейкоциты, тромбоциты, лейкоцитарная формула, гемоглобин, скорость оседания эритроцитов), биохимический анализ крови (белок общий, креатинин, мочевина, АЛТ, АСТ, ЛДГ, билирубин общий, билирубин прямой, глюкоза), анализ мочи общий, ЭКГ, ФВД.

В группе пациентов, получавших аллергоид злаков, лечение начиналось за 2–3 мес до начала сезона цветения злаковых трав с фазы набора максимальной терапевтической дозы. Таблетки принимались утром натощак, рассасывались под языком в течение 1–2 мин перед проглатыванием. В течение 4 дней пациенты принимали 10 таблеток по 300 АЕ по следующей схеме:

- день 1: 1 таблетка (экв. 300 АЕ);
- день 2: 2 таблетки (экв. 600 АЕ);
- день 3: 3 таблетки (экв. 900 АЕ);
- день 4: 4 таблетки (экв. 1200 АЕ).

Далее лечение продолжалось таблетками по 1000 АЕ 5 раз в нед до наступления сезона цветения и во время него.

В группе пациентов, получавших аллергоид клещей домашней пыли, лечение начиналось с фазы набора максимальной терапевтической дозы по аналогичной схеме. Далее пациенты принимали таблетки по 1000 АЕ 2 раза в нед в течение одного года.

Характеристика аллергоида из смеси злаковых трав

1 таблетка для сублингвального приема содержит:

- Химически модифицированный аллергенный экстракт (мономерный аллергоид) пыльцы трав: бухарник шерстистый *(Holcus lanatus)* 33%, тимофеевка луговая *(Phleum pratense)* 33%, мятлик луговой *(Poa pratensis)* 33%, в дозировках: 300 АЕ и 1000 АЕ.
- Вспомогательные вещества: лактоза 110 мг; микрокристаллическая целлюлоза 37 мг; диоксид кремния 1 мг; стеарат магния 2 мг.

Характеристика аллергоида из клещей домашней пыли

1 таблетка для сублингвального приема содержит:

- Химически модифицированный аллергенный экстракт Лайс дерматофагоидес® – химически модифицированный аллергенный экстракт (мономерный аллергоид) из смеси клещей (*Dermatophagoides pteronyssinus* 50%, *Dermatophagoides farinae* 50%) в дозировках: 300 АЕ и 1000 АЕ.
- Вспомогательные вещества: лактоза 110 мг; микрокристаллическая целлюлоза 37 мг; диоксид кремния 1 мг; стеарат магния 2 мг.

Активность препарата измеряется в Аллергенных Единицах (АЕ или AU). АЕ – биологическая единица измерения, эквивалентная 1/40 провоцирующей дозы соответствующего немодифицированного аллергена, оцениваемая по назальному провокаци-

онному тесту у добровольцев, страдающих аллергическим ринитом.

Оценка эффективности и безопасности препарата

Оценка безопасности проводилась с помощью дневника самонаблюдения, в котором пациент отмечал нежелательные явления, оценки результатов клинического и биохимического анализа крови. Оценка эффективности проведена после сезона цветения злаковых трав на основании анализа данных дневника самонаблюдения и субъективной оценки больным состояния во время фазы наборы дозы, лечения и состояния в сезон цветения злаковых трав. Больным предлагали произвольно оценивать эффективность проведенной терапии в % изменения состояния по визуальной аналоговой шкале (от 0 до 100%). Оценивались приверженность пациента к лечению, субъективная оценка пациентом переносимости препарата, его эффективности и желания продолжить лечение

Результаты исследования

В исследовании эффективности и безопасности мономерного аллергоида Lais® для СЛИТ пациентов с поллинозом, вызванным пыльцой злаков, приняли участие 30 пациентов. Из них 17 мужчин (57%), 13 женщин (43%). Средний возраст пациентов 34,97±9,47 года. Длительность заболевания 15,63±9,97 года. Изолированный аллергический ринит выявлен у 1 больного (3,30%), аллергический риноконъюнктивит (АР) – у 17 больных (65,7%), аллергический ринит и бронхиальная астма (БА) – у 11 больных (36,7%), аллергический риноконъюнктивит и атопический дерматит (АД) – у 1 одного пациента (3,30%).

Моносенсибилизация к пыльце злаковых трав выявлена у 3 пациентов, дополнительная сенсибилизация к другим аллергенам выявлена у остальных пациентов: два спектра аллергенов – у 13, три – у 12, более трех – у 3 пациентов. У пациентов с полисенсибилизацией аллергия к пыльце злаковых трав была клинически значимой. Сопутствующая сенсибилизация не вызывала ограничений по выбору лечебного аллергена и не влияла на проведение АСИТ. Курсы АСИТ в анамнезе не анализировались. Все больные имели проявления сезонных симптомов поллиноза в сезон 2012 года. Все больные обследованы по плану и начали лечение. Закончили лечение 27 пациентов. Трое пациентов не закончили исследование по причинам, не связанным с применением исследуемого препарата. Все пациенты принимали препарат в соответствии с требованиями протокола, отмечая в дневнике самонаблюдения прием препарата, его переносимость, а в сезон – проявления поллиноза. Все больные дали субъективную оценку эффективности и переносимости препарата. В фазу набора дозы 8 пациентов (26,7%) отмечали явления, связанные с приемом препарата (у 1 пациентки кратковременная тошнота в первый день приема; у 3 – слабый кратковременный зуд слизистых рта, у 3 – кратковременное слабое чихание, у 1 – кратковременное першение в горле). Все явления носили кратковременный характер, не требовали отмены препарата и специального лечения. Значимых изменений данных лабораторных и функциональных методов обследования не отмечено.

В связи с невозможностью сравнения состояния больных в сезоны цветения злаковых трав 2012 и 2013 гг. (дизайн исследования носил характер проспективного открытого несравнительного) мы сравнили пыльцевую нагрузку в 2012 и 2013 гг. в Москве по данным пыльцевого мониторинга, проводимого ежегодно с 2001 г. при участии компании «Никомед-Такеда», биологического факультета МГУ и Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов.

В 2012 г. средняя концентрация пыльцы злаков с 16.05.2012 по 07.08.2012 составила 14,40±14,63 пыльцевых зерен/м^3 (п.з./м^3), минимальная концентрация – 1 п.з./м^3, максимальная концентрация – 73 п.з./м^3.

В 2013 г. средняя концентрация пыльцы с 15.05.2013 по 05.08.2013 составила 15,43±20,77 пыльцевых зерен/м^3 (п.з./м^3), минимальная концентрация – 1 п.з./м^3, максимальная концентрация – 112 п.з./м^3 (рис. 1).

Рис. 1. Концентрация пыльцевых зерен злаков в сезон 2012–2013 гг. (Москва)

Существенных различий в интенсивности цветения злаков в сезоны 2012 и 2013 гг. не отмечено.

По оценке больных, улучшение состояния отмечено у 20 пациентов (74,1%), отсутствие эффекта – у 5 (18,5%), ухудшение – у 2 пациентов (7,4%) (рис. 2).

Пациенты, отметившие улучшение состояния, распределились следующим образом в зависимости от степени улучшения.

Улучшение состояния на 10–30% – у 10 пациентов; на 30–50% – у 6 пациентов; на 50–70% – у 2 пациентов; на 70–90% – у 2 пациентов (рис. 3). Двадцать шесть пациентов (96%) выразили желание

Lais

Сублингвальная иммунотерапия аллергоидами в таблетках для лечения аллергии

Опыт применения в Европе 20 лет

Лайс Лофарма

Единственные в мире!

Лайс Дерматофагоидес

Dermatophagoides pteronyssinus, D. farinae

Лайс Грасс

Holcus l, Phleum p, Poa p.

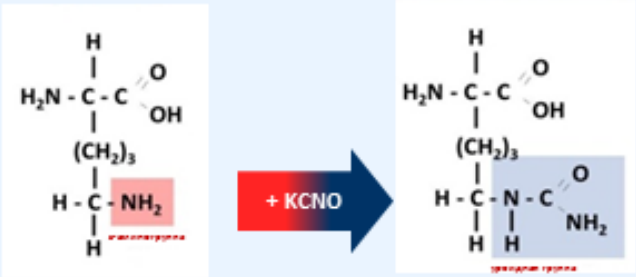
Аллергоиды для сублингвальной иммунотерапии получают путем химической модификации аллергенов с помощью реакции «карбамилирования».

В результате реакции карбамилирования снижается сродство к:

- специфическим IgE-антителам, ответственным за аллергические реакции,
- протеолитическим ферментам, отвечающим за деградацию аллергенов.

Это существенно повышает безопасность, переносимость и приводит к полной биодоступности препаратов.

От аллергена **к аллергоиду**



Лизин Гомоцитруллин

Lofarma

Призводитель: «Лофарма», Италия
E-mail: commer@lofarma.it
Сайт: www.lofarma.it/en

Дополнительная информация
по телефонам: 8-916-806-96-57
8-916-573-56-67
E-mail: info@allergen.ru
Сайт: www.allergen.ru

АЛЛЕРГЕН
ТОРГОВЫЙ ДОМ

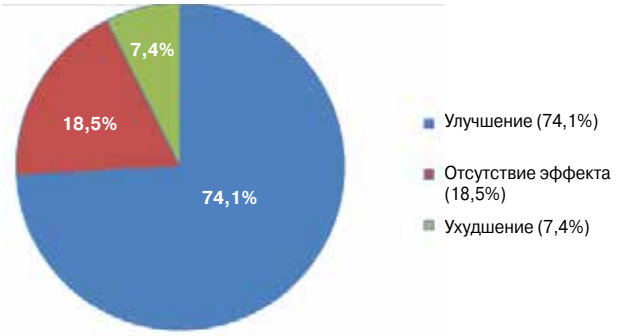


Рис. 2. Эффективность СЛИТ аллергоидом Лайс® (злаковые травы)

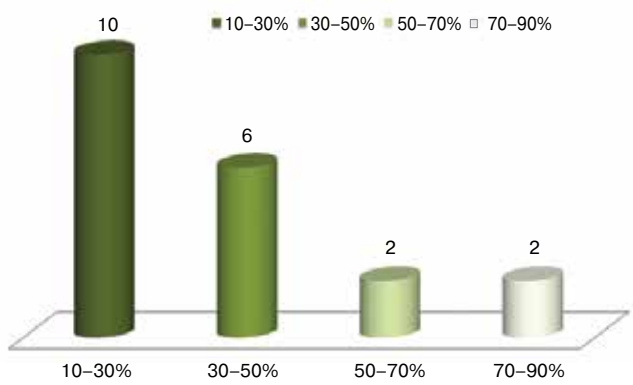


Рис. 3. Субъективная оценка пациентами эффективности СЛИТ аллергоидом ЛАЙС® (злаковые травы)

продолжить лечение в следующем году. Одна пациентка сомневается.

В исследование эффективности и безопасности аллергоида Lais® для СЛИТ пациентов с аллергическим ринитом с сенсибилизацией к клещам домашней пыли включены 30 пациентов. Из них 11 мужчин (36,7%), 19 женщин (63,3%). Средний возраст пациентов 29,53±9,82 года. Длительность заболевания 11,73±7,79 года. Изолированный аллергический ринит выявлен у десяти (10) пациентов (33,33%), аллергический ринит и аллергический риноконъюнктивит – у семи (7) пациентов (23,33%), аллергический ринит и бронхиальная астма – у семи (7) пациентов (23,33%), аллергический риноконъюнктивит и бронхиальная астма – у шести (6) пациентов (20%). Пациенты с бронхиальной астмой имели FEV_1 не менее 80% от должных величин. У 3 пациентов выявлена сенсибилизация к клещам домашней пыли рода *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*, аллергенам домашней пыли, у остальных пациентов – дополнительная сенсибилизация к эпидермальным и/или пыльцевым аллергенам: два спектра аллергенов – у 9, более трех спектров у остальных пациентов. Курсы АСИТ аллергенами клещей домашней пыли и аллергенами домашней пыли в анамнезе не анализировались. Все больные имели клинические проявления аллергического ринита, из них у 17 (56,67%) – интермиттирующая, у 13 (43,33%) – персистирующая форма. Ограничений по интенсивности проявлений симптомов (в соответствии с балльной оценкой) не было. Все больные обследованы по плану и начали лечение. Закончили лечение 25 пациентов. Пять пациентов не закончили исследование по причинам, не связанным с участием в исследовании. Все пациенты принимали препарат в соответствии с требованиями протокола, отмечая в дневнике самонаблюдения дату приема препарата, его переносимость, свое состояние. Все больные дали субъективную оценку эффективности и переносимости препарата. В фазу набора дозы у 3 пациентов (10%) отмечались явления, связанные ими с приемом препарата (у одной пациентки – возникновение дерматита кисти; у одной пациентки – усиление заложенности носа, у одного – чихание). Все явления носили кратковременный характер, не требовали отмены препарата и дополнительного лечения. Значимых изменений данных лабораторных и функциональных методов обследования не отмечено.

По субъективной оценке больных, улучшение состояния отмечено у 16 пациентов (64%), отсутствие эффекта – у 8 (32%), ухудшение – у 1 пациентки (4%) (рис. 4).

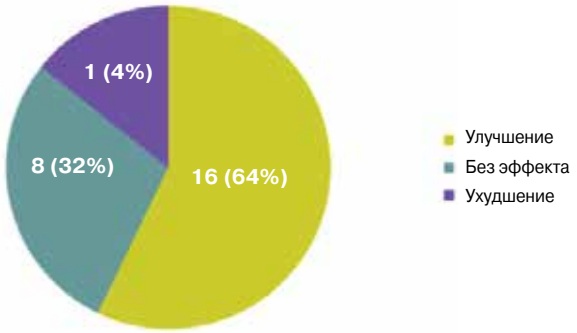


Рис. 4. Эффективность СЛИТ аллергоидом Лайс® (клещи домашней пыли)

Пациенты, отметившие (субъективно) улучшение состояния, распределились следующим образом в зависимости от степени улучшения.

Улучшение состояния по ВАШ на 20% – у 4 пациентов; на 40% – у 6 пациентов; на 50% – у 2 пациентов; на 60% – у 3 пациентов, на 70% – у 1 пациента, на 80% – у 1 пациента, на 100% – у 1 пациента. Эти пациенты выразили желание продолжить лечение. У 9 (36%) пациентов снизилась потребность в деконгестантах (рис. 5): у 4 пациентов – на 100%, у 1 – на 95%, у 3 – вдвое, у 1 – на треть. Две (8%) пациентки отметили появление возможности проводить уборку дома. Все пациенты с улучшением на фоне АСИТ отметили снижение интенсивности симптомов и снижение частоты обострений аллергического ринита. У одной пациентки с бронхиальной астмой исчезла потребность в β-адреномиметиках, один

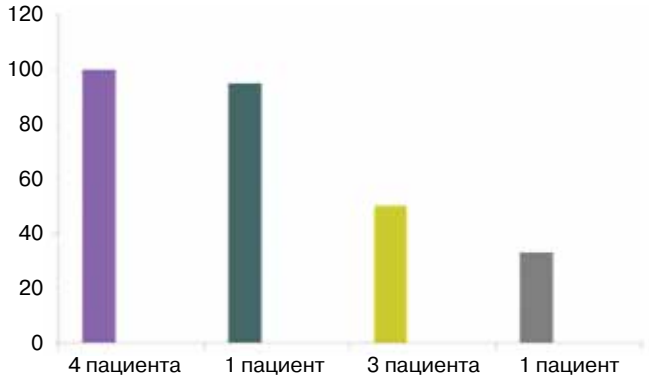


Рис. 5. Снижение потребности в деконгестантах (%)

пациент с бронхиальной астмой отметил отсутствие бронхиальной обструкции во время ОРЗ.

Заключение

Проведя два несравнительных проспективных исследования применения карбамилированных мономерных аллергоидов Lais® из смеси злаковых трав (бухарника шерстистого 33%, тимофеевки луговой 33%, мятлика лугового 33%) и мономерного аллергоида из смеси клещей (*Dermatophagoides pteronyssinus* 50%, *Dermatophagoides farinae* 50%) производства «Лофарма С.п.А.» (Италия), мы сделали следующие выводы:

1. препараты является высокоэффективными для лечения пациентов с аллергическим ринитом и конъюнктивитом с сенсибилизацией 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 сенсибилизацией к пыльце злаковых трав и ринитом у пациентов с сенсибилизацией к клещам домашней пыли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lombardi C., Gargioni S., Melchiorre A. et al. Safety of sublingual immunotherapy with monomeric allergoid in adults: Multicenter post-marketing surveillance study. J. Allergy. 2001, v. 56, p. 989-992.
2. Quercia O., Bruno M.E., Compalati E. et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass monomeric allergoid: comparison between two different treatment regimens. J. Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. 2011, v. 43, p. 176-183.
3. Mösges R., Ritter B., Kayoko G. et al. 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. J. Acta Dermatoven. APA. 2010, v. 19, p. 3-10.
4. Гущин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. М., «Фармарус Принт Медиа». 2010, 228 с.
5. Passalacqua G., Albano M., Fregonese L. et al. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. J. Lancet. 1998, v. 351, p. 629-632.
6. Rossi R.E., Monasterolo G. Safety of ultra-rush (two hours) sublingual swallow immunotherapy in allergic patients. J. Giorn. it allergol. immunol. clin. 2002, v. 12, p. 221-226.
7. Agostinis F., Foglia C., Bruno M.E., Falagiani P. 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. Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. 2009, v. 41, p. 177-180.
8. Passali D., Mosges R., Passali G.C. et al. Safety, tolerability, and efficacy of sublingual allergoid immunotherapy with three different shortened up-dosing administration schedules. J. Acta Otorhinolaryngologica Italica. 2010, v. 30, p. 131-137.
9. Giordano T., Quarta C., Bruno M.E. et al. Safety, tolerability and efficacy of sublingual allergoid immunotherapy with a 4-day shortened build-up phase. J. Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. 2006, v. 38, p. 310-312.
10. Agostinis F., Tellarini L., Canonica G.W. et al. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children. J. Allergy. 2005, v. 60, p. 133.

Статья поступила 16.12.2014 г., принята к печати 22.01.2015 г.
Рекомендована к публикации О.М. Курбачевой

EXPERIENCE WITH THE CARBAMYLATED MONOMERIC ALLERGOID LAIS® FOR SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH GRASS POLLEN AND MITE-INDUCED ALLERGIC RHINOCONJUNCTIVITIS

Danilycheva I.V., Ilina N.I., Shulzhenko A.E.
Institute of Immunology, Moscow, Russia

Key words: **allergic rhinoconjunctivitis, sublingual immunotherapy, carbamylated monomeric allergoid**

The article presents the results of a prospective noncomparative study of carbamylated monomeric allergoid Lais® for sublingual immunotherapy (SLIT) in patients with allergic rhinoconjunctivitis caused by pollen grasses. We suggest that SLIT using Lais® sublingual tablets is an effective and well-tolerated method of treatment.