



РААКИ РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕРГОЛОГОВ И КЛИНИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГОВ

РОССИЙСКИЙ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2019 Том 16 № 1

Часть 2

Материалы Национальной конференции

«КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ
И АЛЛЕРГОЛОГИЯ –
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ»

28 февраля - 01 марта 2019, Москва



ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА

www.rusalljournal.ru

БЕЗОПАСНОСТЬ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ КАРБАМИЛИРОВАННЫМ МОНОМЕРНЫМ АЛЛЕРГОИДОМ: ФАРМАКОНАДЗОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ИТАЛИИ

Ф. Фрати², Э. Компалати¹, М. Бруно, С. Урбано, П. Страда

¹ Аллергия и респираторные заболевания, Отделение внутренних болезней, Университет г. Генуя, Италия, Largo Rosanna Benzi 10, 16132, Genoa, Italy

² Магистр прикладной риноаллергологии, факультет медицины и стоматологии, Сапиенца – Римский университет, Италия

SAFETY OF SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY WITH CARBAMYLATED MONOMERIC ALLERGOID: AN ITALIAN PHARMACOVIGILANCE STUDY

F. Frati, E. Compalati, M. Bruno, S. Urbano, P. Strada

¹ Allergy and Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, University of Genoa, Largo Rosanna Benzi 10, 16132, Genoa, Italy

² Master of “Rinoallergologia Pratica”, Faculty of Medicine and Dentistry, Sapienza University of Rome, Italy

Специфическая иммунотерапия (СИТ) – единственный метод лечения респираторной аллергии, воздействующий как на симптомы аллергии, так и на ее причины. Ориентированный на пациента подход, позволяет признать СИТ актуальной с позиций персонализированной медицины [1]. СИТ основана на инъекционном или сублингвальном способе введения, выбор зависит от опыта врача и предпочтений предварительно проинформированного пациента. Эффективность СИТ подтверждается большим числом мета-анализов, в то время как безопасность остается предметом обсуждения [2].

Безопасность

При сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) воздействие системных реакций значительно меньше, чем при подкожной (ПКИТ).

Таблетки для сублингвального применения, содержащие экстракты очень высоких доз нативного аллергена, вызывают недопустимые побочные эффекты, такие как отек полости рта, эозинофильный эзофагит и, редко, анафилаксию [3-4].

Аллергоиды создавались с целью снизить системные реакции ПКИТ, но они могут использоваться и для СЛИТ. Так, карбамили-

рованный мономерный аллергоид, является уникальным аллергоидом и применяется для СЛИТ с 1989 года, получен реакцией карбамилирования, которая, в отличие от модификации альдегидами, сохраняет природную мономерную структуру аллергенов. Карбамилирование, основано на использовании цианата калия (не путать с цианистым калием), избирательно воздействующем на ε-остатки лизина белков [5].

Различные исследования подтвердили высокий профиль безопасности аллергоидов при лечении аллергического ринита и астмы у детей, взрослых, а также у пожилых людей. Аллергоиды охарактеризованы как биологически активные, обладающие физико-химическими свойствами и потенциалом для терапевтического контроля над аллергическими заболеваниями. Гипоаллергенность препарата гарантирует исключительную толерантность для пациентов любого возраста.

Безопасность для детей

В исследовании Агостиниса с соавт. [6] участвовали 433 ребенка 3-18 лет (из них 285 мальчиков); 179 детей лечили одним аллергеном, а 254 ребенка лечили несколькими аллергенами трех производителей, в том числе, мономерным аллергоидом, в равных долях распределенными

среди пациентов. Общее количество полученных доз составило 40169 (из них 17143 дозы препарата с одним аллергеном). Всего было зарегистрировано 178 побочных реакций. 76 из них у тех, кто лечился одним аллергеном (42,46% пациентов, 4,43/1000 доз) и 102 (40,3% пациентов, 4,42/1000 доз) у пациентов лечившихся несколькими аллергенами (число аллергенов не имеет значения); 165 случаев (92,5%) были легкими и самоустраняющимися с равной вероятностью произошедшие обеих группах. 13 случаев - средней степени тяжести, этим пациентам была оказана медицинская помощь. Три пациента прервали СЛИТ, несмотря на то, что местные побочные эффекты были незначительными и экстренного лечения не потребовалось. Исследование показало безопасность СЛИТ карбамилированным аллергоидом как отличную, прием нескольких аллергенов одновременно не увеличивал частоту побочных эффектов.

Каффарелли с соавт. провели двойное слепое рандомизированное исследование лечения 24 детей, страдающих астмой, вызванной аллергией на пыльцу трав, которым была назначена местная аллергоидная иммунотерапия за 3 месяца до сезона пыления [7]. Контрольная группа - 24 пациента, получали плацебо. Иммунотерапия проводилась таблетками карбамилированных мономерных аллергоидов пыльцы трав, которые держали во рту до полного рассасывания, после чего слюна проглатывалась. В дневниках пациентов отмечались симптомы и прием медикаментов. С помощью моноклональных антител EG1 и EG2 определяли уровни назального эозинофильного катионного белка, до, после и во время сезона пыления. В группе активного лечения наблюдалось статистически значимое снижение общей симптоматики ($P < 0,05$), особенно бронхиальной ($P < 0,05$), по сравнению с группой плацебо. Иммунотерапия хорошо переносилась и комплаенс был хорошим.

Безопасность для пожилых пациентов

Результаты лечения пожилых пациентов с аллергическим ринитом, вызванного клещами домашней пыли, мономерными аллергоидами Лайс в сравнении с фармакотерапией были опубликованы Парком с соавт. [8]. В исследовании участвовали 45 пациентов в возрасте 60 лет и

старше, страдающие ринитом, вызванным клещами домашней пыли, которые имели ≥ 3 А/Н соотношение по кожному прик-тесту и/или $\geq 0,35$ МЕ/л по ImmunoCAP как для *Dermatophagoides farinae* так и для *Dermatophagoides pteronyssinus*. Между двумя группами пациентов не было никаких существенных различий демографических, в показателях общих симптомов, в кожных реакциях на экстракты клещей или в уровнях общих сывороточных/специфических IgE. После 1 года лечения значительно снизились назальные и общие симптомы. Состояние пациентов в обеих группах в заметно улучшилось, но существенных различий в процентном выражении снижения показателей назальных симптомов не выявлено, однако, риноскопические симптомы явно снизились в группе СЛИТ ($p < 0,05$). Уровень специфических IgA в сыворотке крови (не специфический IgE/IgG) и степень экспрессии CD203c на базофилах значительно снизились к концу исследования в группе СЛИТ ($P = 0,011$ и $P = 0,001$, соответственно), а не в контрольной группе. Для снятия симптомов контрольной группе потребовалось больше лекарств по сравнению с группой СЛИТ, но не наблюдалось различий по числу и степени побочных реакций [8].

Для оценки профилей безопасности таблеток химически модифицированных экстрактов клещей домашней пыли и пыльцы злаковых трав, в реальной практике, с целью выявления количества и типа негативных побочных реакций (АДР), мы провели важное фармаконадзорное исследование, представленное на конгрессе во Флоренции (6-9 декабря 2018 года) [9], основанное на анализе спонтанных сведений о безопасности от баз данных итальянских страховых компаний с января 2000 по май 2018. За это время пациентами было принято 10.071.390 доз аллергоидов клещей домашней пыли и 5.096.930 доз аллергоидов пыльцы злаковых трав. Только 2 реакции были серьезными, тахикардия и отек горла, которые полностью устранили, и 59 случаев несерьезных реакций: заболевания глаз (2), желудочно-кишечные расстройства (5), недомогание (1), комок в горле (1), отек лица (2), лекарственная неэффективность (3), конъюнктивит (1), насморк (3), оральная герпес (1), положительный тест на антитела к тиреогло-

булину (1), повышение уровня IgE (1), случай, который изучается (1), отставание роста (1), парестезия (1), респираторные расстройства (13), кожные заболевания (20), гиперемия (1), заболевания периферических сосудов (1).

Число побочных реакций составило 0,0004 % от общего количества назначенных доз - это очень низкое значение. Таким образом, высокая гипоаллергенность мономерных аллергоидов Лайс подтверждена не только контролируемыми исследованиями, но и клинической практикой. Исследование показало огромную диспропорцию между большим количеством назначенных доз и крайне низким числом сведений о неблагоприятных реакциях, причем, очень низкой частотой серьезных реакций, которые по результатам некоторых контролируемых исследований лечения различными нативными аллергенами в таблетках достигали 10% или более.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о ярко выраженном профиле безопасности карбамилированного мономерного аллергоида. Добавляя их к результатам предшествующих международных клинических исследований, можно сделать вывод о том, что карбамилированный мономерный аллергоид в таблетках «Лайс» (LAIS®) является препаратом №1 для лечения респираторной аллергии у взрослых и детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Incorvaia C., Frati F. One century of allergen-specific immunotherapy for respiratory allergy. *Immunotherapy*. 2011 May; 3(5):629-35.

2. Compalati E., Penagos M., Tarantini F., Passalacqua G., Canonica G.W. Specific immunotherapy for respiratory allergy: state of the art according to current meta-analyses. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009 Jan;102(1):22-8.
3. Didier A., Bons B. Safety and tolerability of 5-grass pollen tablet sublingual immunotherapy: pooled analysis and clinical review. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 May;14(5):777-88.
4. Antico A., Fante R. Esophageal hypereosinophilia induced by grass sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 May;133(5):1482-4.
5. 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.
6. Agostinis F., Foglia C., Landi M., Cottini M., Lombardi C., Canonica G.W., Passalacqua G. The safety of sublingual immunotherapy with one or multiple pollen allergens in children. *Allergy*. 2008 Dec;63(12):1637-9.
7. Caffarelli C., Sensi L.G., 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.
8. Kim J.H., Lee J.H., Ye Y.M., Lee J.H., Park J.W., Hur G.Y., Kim J.H., Lee H.Y., Shin Y.S., Yang E.M., Park H.S. Efficacy and Safety of Sublingual Immunotherapy in Elderly Rhinitis Patients Sensitized to House Dust Mites. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018 Nov;10(6):675-85.
9. Compalati E., Bruno M., Urbano S., Strada P., Frati F. Safety of sublingual immunotherapy with carbamylated monomeric allergoid: An Italian Pharmacovigilance study presented at XXXI Congress SIAAIC/WISC 2018-WAO International Scientific Conference; Florence, 6-9 December 2018.