

Ф. Агостинис¹, С. Фоглия¹, М.Е. Бруно², П. Фаладжани²

Эффективность, безопасность и переносимость сублингвальных аллергоидов в таблетках, назначаемых без фазы подбора дозы пациентам педиатрических отделений, страдающим ринитами и/или астмой на пыльцу трав.

¹ Педиатрическое отделение, Клиника ринитов, Бергамо; ² Научный отдел, Лофарма С.п.А., Милан

Краткое содержание

Эффективность и безопасность мономерных аллергоидов для взрослых (Лофарма, Милан) уже доказана, однако, пока существует немного исследований, проведенных с участием детей. Данная работа выполнена с целью подтверждения эффективности и безопасности сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) дозой 1000 АЕ 5 раз в неделю минуя фазу подбора дозы. Сорок детей-аллергиков (17 мальчиков и 23 девочки, возраст от 4 до 16 лет, средний возраст 7 лет), 16 с ринитом и 24 с ринитом и астмой, были рандомизированы для СЛИТ или лекарственной терапии. У всех пациентов имелась сенсibilизация к пыльце трав; некоторые были также чувствительны, хотя в меньшей степени, к постеннице, оливе и березе. Пациенты получали пред- и сезонное лечение в течение 2-х лет. Для определения самочувствия пациентов в начале лечения, в конце первого и второго года лечения использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Баллы по ВАШ были значительно выше после первого и второго года СЛИТ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Данное улучшение по сравнению с началом лечения наблюдалось лишь в активной группе. Все 40 детей очень хорошо перенесли терапию. Мономерный аллергоид дозой 5000 АЕ в неделю показал хорошую эффективность и безопасность у детей.

Предисловие

Специфическая иммунотерапия является важным средством для профилактики и лечения респираторной аллергии, и ее клиническая ценность на сегодняшний день получила свое признание (1-3). За последние годы исследованы и внедрены новые способы ее применения. Сублингвальный способ (сублингвальная иммунотерапия – СЛИТ) представляется наиболее многообещающей альтернативой традиционной иммунотерапии – ИТ (3-6). Целый ряд рандомизированных клинических исследований продемонстрировали эффективность и безопасность СЛИТ при лечении респираторной аллергии на пыльцу трав, по крайней мере, у взрослых (7-9).

Десять лет тому назад меморандум ЕААСI - ESPACI не рекомендовал применять СЛИТ в педиатрической практике, поскольку на тот момент существовало мало контрольных клинических испытаний, оценивавших действенность и безопасность этого метода для детей. На сегодняшний день известно намного больше случаев применения метода для лечения детей с ринитами и астмой, в ходе которых подтверждена его эффективность и безопасность (11-16). Тем не менее, некоторые выводы все еще противоречивы с точки зрения результативности, типа аллергена и дозы (17). Настоящее исследование лечения детей с аллергией на пыльцу трав оценивает эффективность, безопасность и переносимость СЛИТ мономерными аллергоидами в течение 2 последовательных сезонов, 5 000 АЕ в неделю без фазы подбора дозы.

Материалы и методы

Проект исследования

В данном проспективном открытом рандомизированном исследовании участвовали две группы пациентов, получавших или СЛИТ или стандартную фармакотерапию, страдающих, по меньшей мере, в течение 2-х лет от прерывистого или устойчивого ринита или риноконъюнктивита, и/или, по крайней мере, в течение года, от легкой прерывистой или легкой устойчивой аллергической астмы (18). Обеим группам было разрешено пользоваться по необходимости лекарствами в течение очень короткого периода (в течение нескольких дней). Фаза подбора дозы СЛИТ отсутствовала. Производилась основная оценка состояния здоровья всех пациентов в начале исследования (см. таб. 1). Проявление симптомов у пациентов из группы получающей лечение и из контрольной группы оценивалось в баллах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в начале (базовый уровень), в конце первого и в конце второго года исследования. Система измерения по ВАШ использовалась для оценки состояния здоровья пациентов до и после терапии, и таким образом, она косвенно отражала изменение тяжести симптомов в ходе СЛИТ. Самое лучшее самочувствие оценивалось в 10 баллов, самое худшее в 0.

Таблица 1 – Характеристики пациентов по сравнению с базовым уровнем

	5 000 АЕ в неделю (в течение 12 недель)	Контроль	P
Количество пациентов	20	20	Не существенно
Пол (м/ж)	9/11	8/12	Не существенно
Средний возраст (лет ± SD)	9,1 ± 3,6	4,8 ± 1,5	Не существенно
Вес (кг)	36 ± 14,8	19,6 ± 5,6	Не существенно
Рост (см)	139 ± 22,0	113 ± 11,3	Не существенно
Заболевание:			
Ринит без астмы	9	7	Не существенно
Ринит с астмой	11	13	Не существенно

Пациенты

В исследование были включены сорок детей аллергиков (17 мальчиков и 23 девочки, от 4 до 16 лет, средний возраст 7 лет), 16 только с ринитом и 24 с ринитом и астмой. У большинства пациентов аллергии были вызваны пылью трав. У 40 была чувствительность к пыльце трав, подтвержденная положительной реакцией (>3 мм) на кожный прик-тест (Лофарма С.п.А., Милан) и положительной оценкой (класс 2 или выше) по CAP-RAST (CAP System EIA Pharmacia Uppsala, Швеция). Двадцать процентов пациентов были чувствительны и к другим сезонным аллергенам, таким как постенница, олива и береза, хотя в меньшей степени и без каких-либо иных, связанных с этим симптомов.

Дети с системными или иммунологическими заболеваниями, основными анатомическими изменениями верхних дыхательных путей, почечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, неврологическими или психиатрическими заболеваниями или с заболеваниями, требующими постоянного приема кортикостероидов, были

исключены из исследования. Родители детей были проинформированы и подписали согласие для зачисления детей в исследование.

Исследуемая СЛИТ и сопутствующая фармакотерапия

СЛИТ проводилась мономерными кабамилированными алергоидами (Лайс[®], Лофарма С.п.А., Милан) стандартизованными (19) в АЕ и приготовленными в виде растворимых таблеток для орального применения (аллергоид СЛИТ). Таблетки принимались утром на пустой желудок и держались под языком в течение 1-2 минут, до полного рассасывания, после чего слюна проглатывалась. Фаза подбора дозы отсутствовала. Пациенты получали пред- и сезонное в течение 12 недель в год на протяжении 2 лет подряд. Таблетки, содержащие 1 000 АЕ, принимались 5 раз в неделю на протяжении 12 недель в каждый сезон пыления (суммарная доза составила 60 000 АЕ в год). Лечение начиналось за 8 недель до сезона цветения и продолжалось в течение 4 недель сезона.

В случае необходимости устранения острых побочных симптомов использовались следующие медикаменты: цетиризин или дезлоратадин в таблетках, сальбутамол для ингаляционного применения, и для интраназального - флутиказон. Допускался короткий курс системных стероидов (1 мг/кг ежедневно, 3 суток) в случае если тяжелые симптомы не устранялись стандартной терапией.

Клиническая оценка

Родители пациентов должны были вносить записи о наличии и тяжести симптомов в специальный дневник каждый день в течение сезона цветения. Учитывались следующие симптомы: чихание, насморк, обструкция, слезы, кашель, ночная и дневная астма. Каждый симптом оценивался от 0 (отсутствует) до 3 (тяжелый). Родителей также просили заполнять ВАШ и записывать любые нежелательные явления, которые подразделялись на местные (дискомфорт во рту, отек языка) и системные (астма, ринит, крапивница, внутрибрюшные боли/диарея, анафилактический шок).

Статистический анализ

Для межгруппового сравнения использовался U-критерий Манна-Уитни, позволяющий определить насколько велико отличие двух групп (активной и контрольной) по конкретному параметру от базового уровня. Тест Уилкинсона использовался для оценки различий в баллах по ВАШ в каждой группе, а критерий Манна-Уитни - для анализа этих различий между группами.

Результаты

У группы, принимавшей для лечения алергоиды, баллы по ВАШ были значительно выше, чем у контрольной группы ($p < 0,05$). Данное улучшение в сравнении с базовым уровнем наблюдалось только у группы, использовавшей СЛИТ (см. рис.1). Совокупная величина симптомов активной группы пациентов было немного ниже, однако, эта разница по сравнению с контрольной группой не значительна (см. рис.2). Все 40 детей очень хорошо перенесли терапию, никаких системных или местных неблагоприятных последствий не возникло.

Рис.1 – Средние значения симптомов у 2-х групп пациентов по визуальной аналоговой шкале в начале лечения и спустя 5, 12 и 24 месяца.

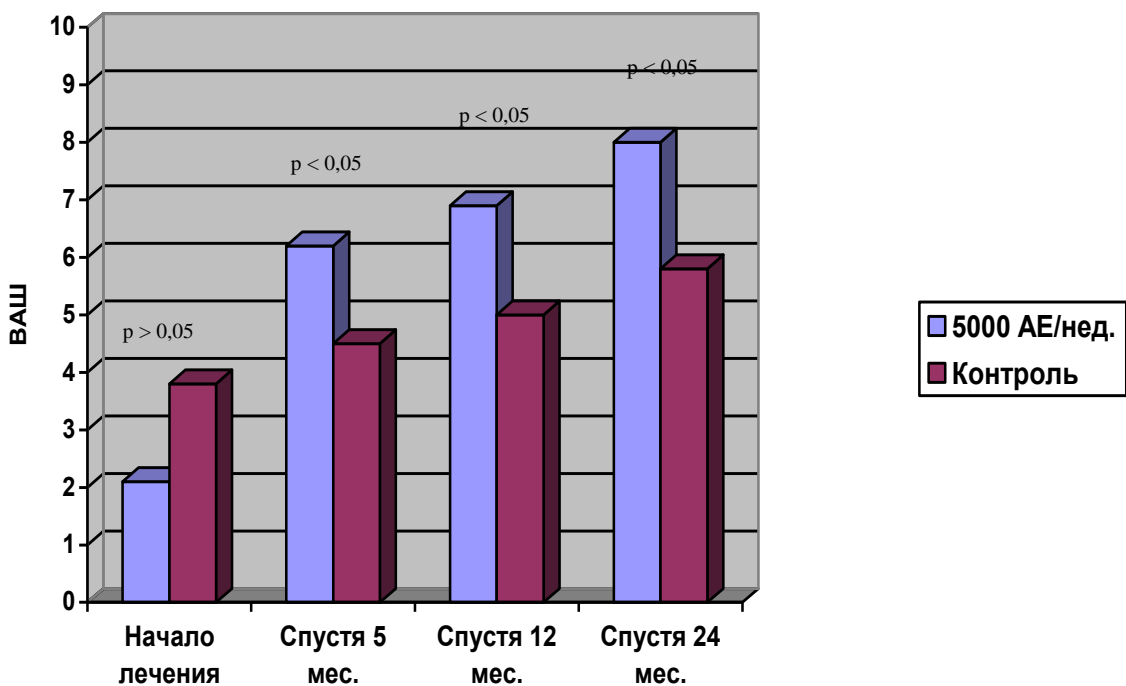
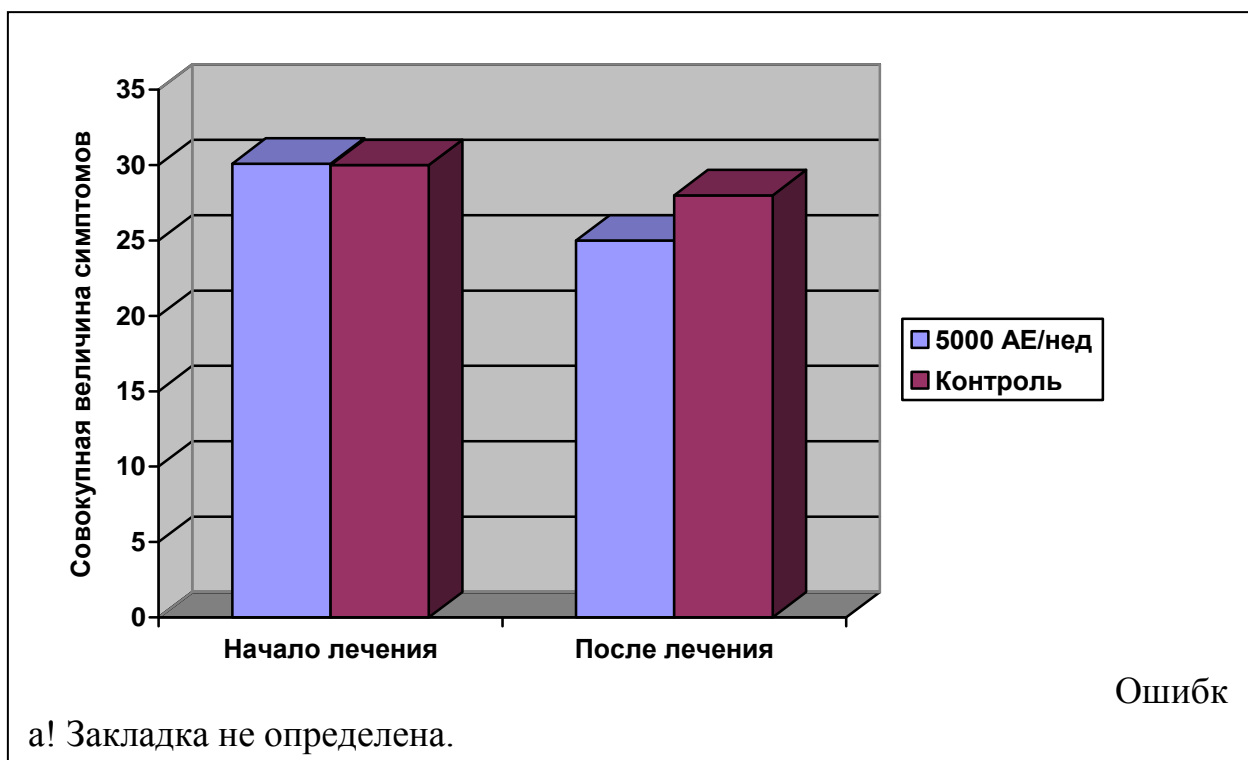


Рис.2 – Совокупная величина симптомов у 2-х групп пациентов до и после лечения.



Обсуждение

Клиническая эффективность и безопасность СЛИТ растворимыми во рту таблетками, без фазы подбора дозы, была продемонстрирована большим числом недавних плацебо контролируемых, рандомизированных клинических исследований взрослых страдающих аллергией на пыльцу трав (7-9). СЛИТ способна улучшить качество жизни пациентов (6) и может предотвратить развитие астмы у детей с аллергическими риноконъюнктивитами (20). То, что СЛИТ эффективна для пациентов педиатрических отделений, было показано с помощью двух мета-анализов, проведенных Пенагос с соавт. (Penagos et al.) при лечении детей с ринитами и астмой (15,16), а также Воном с соавт. (Whan et al.) при лечении 278 детей и подростков с ринитами на пыльцу трав с применением таблеток для СЛИТ. В них отмечалось значительное снижение аллергических симптомов в течение сезона цветения и отсутствие нежелательных явлений (14).

Настоящее исследование, хотя и не демонстрирует существенное снижение аллергических симптомов у получавших СЛИТ пациентов, однако по визуальной аналоговой шкале имеется существенный прирост баллов, что является подтверждением эффективности лечения аллергических ринитов, по недавнему сообщению Баскета с соавт. (Bousquet et al.) (21).

Побочные эффекты, которые всегда были сдерживающим фактором применения СЛИТ для детей, по результатам большинства исследований встречались крайне редко, особенно тех из них, в которых использовались мономерные алергоиды (5, 6, 8-12). Это можно приписать низкой IgE –связывающей активности действующих ингредиентов (19), которая предотвращает IgE-опосредованную презентацию аллергена дендритными клетками Th2 клеткам, являющуюся ключевым механизмом, объясняющим большое увеличение аллерген специфического IgE, наблюдаемое в ходе проведения СЛИТ с природными аллергенами трав (8-10). В настоящем же исследовании, нежелательные явления не наблюдались, несмотря на отсутствие фазы подбора дозы. Это позволяет нам предположить, что в будущем возможно лечение детей младше 5 лет, с расчетом на возможные выгоды от предотвращения «аллергического марша» и новых сенсбилизаций.

References

1. World Health Organization Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ eds. *Allergy* 1998; 53 suppl.
2. Malling HJ. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 43-6.
3. Abramson MJ, Puy RM, Weiner J. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4):CD001186.
4. Wilson DM, Torres Lima I, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD002893.
5. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, Pronzato C, Mela GS. Randomized controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *The Lancet* 1998; 351: 629-32.
6. Lombardi C, Gargioni S, Melchiorre A, et al. Safety of sublingual immunotherapy with monomeric allergoid in adults: multicenter post-marketing surveillance study. *Allergy* 2001; 56: 989-92.
7. Dahl R, Kapp A, Colombo G, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 434-40.
8. Dahl R, Kapp A, Colombo G, et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 512-8.
9. Durham SR, Riis B. Grass allergen tablet immunotherapy relieves individual seasonal eye and nasal symptoms, including nasal blockage. *Allergy* 2007; 62: 954-7.
10. Malling HJ, Abreu-Noguera J, Alvarez-Cuesta E, et al. Local immunotherapy position paper. *Allergy* 1998; 53: 933-44.
11. Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S, Passalacqua G, Canonica GW. Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in pediatric patients. *Allergy* 1999; 54: 1110-3.
12. Agostinis F, Tellarini L, Canonica GW, Falagiani P, Passalacqua G. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children. *Allergy* 2005; 60: 133.
13. Rodriguez-Perez N, Penagos M, Portnoy JM. New types of immunotherapy in children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8: 484-92.
14. Whan U, Tabar A, Kuna P, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 160-5.
15. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 141-8.
16. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Bacna Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, Canonica GW. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in paediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008; 133: 599-609.
17. Roeder E, Berger MY, de Groot H, van Wijk RG. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 197-207.
18. GINA. Global initiative for asthma. - Guidelines, 2005. www.ginasthma.com
19. 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.
20. Novembre E, Galli E, Landi F, et al. Co-seasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 851-7.
21. Bousquet PJ, Combescure C, Klossek JM, Daurès JP, Bousquet J. Changes in visual analogue scale in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1349-54.