

УДК 616-022.8

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДКОЖНОЙ И СУБЛИНГВАЛЬНОЙ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И КОНЬЮНКТИВИТА

И.Е. Козулина, К.С. Павлова, О.М. Курбачева

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва

Ключевые слова: аллерген-специфическая иммунотерапия, АСИТ, сублингвальная АСИТ, СЛИТ, подкожная АСИТ, ПКИТ, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма

Цель. Оценить эффективность и безопасность подкожной и сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), провести сравнительный фармакоэкономический анализ.

Материалы и методы. В исследование включены 60 пациентов, страдающих аллергическим риноконъюнктивитом в сочетании или без бронхиальной астмы и повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев. В первой группе пациенты получали подкожную АСИТ препаратом «Фосталь — аллерген пыльцы деревьев», а во второй — сублингвальную АСИТ препаратом «Сталораль — аллерген пыльцы березы».

Результаты исследования. Все пациенты после проведения подкожной АСИТ (ПКИТ) или сублингвальной АСИТ (СЛИТ) уже в первый сезон палинации отметили уменьшение выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов (SMD $-1,93$ [95% CI $-2,39; -1,47$] и $-1,57$ [95% CI $-2,39; -0,75$] для 1-й и 2-й групп соответственно) и уменьшение потребности в медикаментах для снятия симптомов (SMD $-1,98$ [95% CI $-2,57; -1,39$] и $-1,86$ [95% CI $-2,61; -1,11$] для 1-й и 2-й групп соответственно). При этом статистически достоверной разницы между эффективностью ПКИТ и СЛИТ не получено. После проведения АСИТ в обеих группах отмечалось достоверное снижение затрат на лекарственную терапию и медицинские услуги (в среднем в 5 раз). При проведении сравнительного фармакоэкономического анализа «затраты/эффективность» и «затраты/польза» было оценено соотношение между затратами на один курс АСИТ и потребностью в медикаментах симптоматической терапии после лечения и средним процентом эффективности АСИТ в каждой группе пациентов. Фармакоэкономический анализ с позиции «затраты/эффективность» и «затраты/польза» показал сопоставимые результаты двух методов.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является лечением, модифицирующим болезнь с высоким уровнем научной доказательной базы [1–7]. Проведение АСИТ позволяет уменьшить потребность пациента в противоаллергических препаратах, предупредить переход легких форм заболевания в тяжелые, предупредить трансформацию аллергического ринита (АР) в бронхиальную астму (БА), предупредить расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность пациента [1–9].

Риск развития побочных реакций во время проведения подкожной АСИТ (ПКИТ), самой тяжелой из которых является анафилактический шок,

необходимость частых визитов в клинику, боязнь инъекций и некоторые другие причины снижают комплаентность пациентов к этому виду лечения, а несвоевременное проведение АСИТ способствует прогрессированию аллергических заболеваний. Появление сублингвальных лечебных аллергенов открыло новую эру применения АСИТ, которая характеризуется высоким профилем безопасности, сопоставимой с ПКИТ эффективностью и большей приверженностью к лечению.

Хотя первое исследование по применению сублингвальной АСИТ (СЛИТ) опубликовано около 25 лет назад и за этот период создано множество лечебных аллергенных продуктов для СЛИТ, недостаток прямых сравнительных контролируемых исследований относительно эффективности СЛИТ и ПКИТ поддерживает дискуссию о том, какой способ введения аллергена является более эффективным.

Адрес для корреспонденции

И.Е. Козулина

E-mail: ksenimedical@gmail.com

Возможно, что меньшая эффективность СЛИТ, характерная для более ранних исследований, обусловлена использованием препаратов и схем с низкими ежедневными и курсовыми дозами лечебных аллергенов. В недавнем обзоре Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии показан зависимый от дозы аллергена терапевтический эффект АСИТ. При этом было отмечено, что повышение поддерживающей дозы для ПКИТ увеличивает риск развития побочных реакций, в то время как использование высоких доз аллергена при СЛИТ демонстрирует хороший профиль безопасности с существенным повышением эффективности [10]. Сравнительные исследования с использованием новых высокодозных лечебных аллергенов для СЛИТ продемонстрировали сопоставимую эффективность с ПКИТ [11, 12].

Кроме того, необходимо учитывать, что в мета-анализах сравнение эффективности СЛИТ и ПКИТ проводят относительно эффективности плацебо. При этом эффект сублингвального плацебо ниже эффекта инъекционного плацебо. Оптимальным в данной ситуации было бы проведение двойных слепых перекрестных плацебо-контролируемых исследований. В 2004 г. опубликованы результаты такого исследования, где сравнивали эффективность СЛИТ и ПКИТ у пациентов с сенсibilизацией к пыльце деревьев [13]. В одной группе пациенты получали активное лечение ПКИТ и сублингвальное плацебо, в другой — активное лечение СЛИТ и инъекционное плацебо, в третьей — сублингвальное плацебо и инъекционное плацебо. В упомянутом исследовании продемонстрирована сопоставимая эффективность СЛИТ и ПКИТ, существенно превышающая эффект плацебо [13].

Целью нашей работы было не только проведение сравнительного анализа эффективности СЛИТ и ПКИТ, но и оценка экономической целесообразности двух способов с использованием фармакоэкономического анализа.

Материалы и методы. Для оценки эффективности АСИТ современными лечебными аллергенами в исследование включены 60 пациентов с симптомами аллергического риноконъюнктивита в апреле-мае и с подтвержденной сенсibilизацией к аллергенам пыльцы деревьев. Длительность заболевания составляла не менее 2 лет. Всем пациентам проведено аллергологическое обследование: постановка кожных прик-тестов с аллергенами пыльцы деревьев, а также лабораторная диагностика для выявления сенсibilизации к мажорным (Bet v 1) и минорным (Bet v 2 и Bet v 4) аллергенам пыльцы березы. Далее пациенты случайным образом были разделены на 2 группы: в 1-й группе (30 человек) пациенты получали ПКИТ препаратом «Фосталь — аллерген пыльцы деревьев», во 2-й группе (30 человек) пациенты получали СЛИТ препаратом «Сталораль — аллерген пыльцы березы».

Оценка эффективности АСИТ проведена согласно рекомендациям Европейской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов по определению среднего балла выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов (по 3-балльной шкале) и потребности в медикаментозной терапии для снятия симптомов (также по 3-балльной шкале) [14]. Кроме этого, в сезон палинации причинно-значимых растений до и после проведения АСИТ все пациенты отвечали на вопросы специального опросника Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ), разработанного для больных аллергическим риноконъюнктивитом [15]. Всего в опросник включено 28 вопросов, они разделены на 7 основных групп. Вопросы ориентированы на оценку повседневной активности, активности проявлений симптомов риноконъюнктивита, сна, эмоциональных и практических трудностей в сезон палинации причинно-значимых растений. Оценка производится по 7-балльной шкале от 0 до 6, где 0 — полное отсутствие симптомов и неудобств, 6 — резко выраженные нарушения физического и психоэмоционального состояния. Для оценки производится расчет общего индекса качества жизни (КЖ) и индекс по каждой из выделенных групп. Также с целью получения полноценных данных по эффективности была использована авторская анкета для оценки клинической эффективности АСИТ у больных поллинозом, разработанная в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России [16]. Помимо оценки активности симптомов риноконъюнктивита в этой анкете учитывают потребность в медикаментозной терапии: симптоматической (бронхолитики, деконгестанты), базисной (топические глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты, кромогликаты), антигистаминных препаратов. Анкета заполняется пациентом после проведения курса АСИТ. Она состоит из 20 вопросов, оценка производится по 6-балльной шкале от 0 до 5, где 0 — максимальные проявления, 5 — полное отсутствие симптомов и потребности в медикаментозной терапии.

Для оценки экономической целесообразности различных методов проведен анализ 60 амбулаторных карт включенных в исследование пациентов. Анализ затрат проводился с точки зрения плательщика как независимой организации. Оценивались только прямые затраты, в частности:

- затраты на амбулаторные визиты к врачу-аллергологу, все медицинские манипуляции согласно тарифам Московского фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС) на 01.04.2014 г.;
- затраты на консультации смежных специалистов (по тарифам ФОМС на 01.04.2014 г.;
- затраты, связанные с покупкой необходимых противоаллергических препаратов (по данным сети аптек «Самсон-фарма» на 05.07.2014 г.).

При оценке затрат на лекарственные препараты учитывались следующие группы: антигистаминные препараты (пероральные, топические, инъекционные формы), препараты для симптоматической терапии (деконгестанты, бронхолитические препараты – топические, пероральные, инъекционные), средства для базисной терапии (глюкокортикостероиды топические и инъекционные, кромогликаты, антилейкотриеновые препараты).

При проведении сравнительного фармакоэкономического анализа «затраты/эффективность» и «затраты/польза» было оценено соотношение между затратами на один курс АСИТ и потребностью в медикаментах симптоматической терапии после лечения и средним процентом эффективности АСИТ в каждой из групп пациентов. В данной работе использованы следующие виды клинико-экономического анализа:

1. Анализ «затраты/эффективность» – сравнительная оценка результатов и затрат при двух и более вмешательствах, измеренные в одинаковых единицах, но эффективность которых различна.

Расчет производится по формуле:

$$CEA = (DC + IC) / EF, \text{ где}$$

CEA – соотношение «затраты/эффективность», показывает затраты на единицу эффективности на одного вылеченного больного; DC – прямые затраты; IC – не прямые затраты; EF – эффективность лечения.

2. Анализ «затраты/польза» – результаты вмешательства оцениваются в единицах полезности с независимой стороны (потребителя).

Расчет производится по формулам:

$$CUA = (DC + IC) / UT \text{ или } CUA = ((DC1 + IC1) - (DC2 + IC2)) / (UT1 - UT2), \text{ где}$$

CUA – показатель разницы затрат; DC1 и IC1 – прямые и не прямые затраты при применении первого метода; DC2 и IC2 – прямые и не прямые затраты при применении второго метода; UT1 и UT2 – полезность (утилитарность) при применении первого и второго метода.

Результаты и обсуждение

Оценка распространенности сенсibilизации к мажорным (Bet v 1) и минорным (Bet v 2 и Bet v 4) аллергенам пыльцы березы среди пациентов, страдающих риноконъюнктивитом, обусловленным сенсibilизацией к аллергенам пыльцы деревьев

У всех пациентов, имеющих анамнез сезонного аллергического риноконъюнктивита, обусловленного пылением деревьев (ежегодные обострения в апреле-мае для московского региона), в 100% случаев были получены положительные кожные пробы с аллергенами пыльцы деревьев семейства березовых. Сенсibilизация к Bet v 1 была выявлена у 100% больных, к Bet v 2 – у 8 (14,3%) больных, к Bet v 4 – ни у одного пациента. Была проведена оценка

влияния наличия сенсibilизации к минорным аллергенам на развитие оральное аллергического синдрома (ОАС) и в последующем на эффективность АСИТ натуральными экстрактами пыльцы деревьев у данной категории больных.

Наличие ОАС подтверждено у 36 (60%) из 60 больных. Не было выявлено ассоциации между наличием сенсibilизации к минорным аллергенам (Bet v 2) и наличием ОАС (RR=0,581; 95% CI [0,232; 1,4555]; $\phi^*=1,438$, табл. 1).

Таблица 1. Анализ взаимосвязей между наличием сенсibilизации к минорным аллергенам (Bet v 2) и наличием оральное аллергического синдрома (ОАС) у больных поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев

	ОАС+	ОАС–
Bet v 2+	3 (37,5%)	5 (62,5%)
Bet v 2–	31 (64,6%)	17 (35,4%)

Оценка эффективности АСИТ

Все пациенты случайным образом были разделены на две группы по 30 человек, исходно сопоставимых по степени выраженности симптомов поллиноза и потребности в лекарственных средствах. В 1-й группе (30 человек) пациенты получали ПКИТ препаратом «Фосталь – аллерген пыльцы деревьев», во 2-й группе (30 человек) пациенты получали СЛИТ препаратом «Сталораль – аллерген пыльцы березы». Уже в первый сезон палинации после проведения ПКИТ и СЛИТ все пациенты отметили уменьшение выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов (SMD –1,93 [95% CI –2,39; –1,47] и –1,55 [95% CI –2,39; –0,75] для 1-й и 2-й групп соответственно) и уменьшение потребности в медикаментах для снятия симптомов (SMD –1,93 [95% CI –2,57; –1,39] и –1,84 [95% CI –2,61; –1,11] для 1-й и 2-й групп соответственно). При этом статистически достоверной разницы между эффективностью ПКИТ и СЛИТ не получено (табл. 2).

После проведения АСИТ в обеих группах отмечено улучшение показателей качества жизни по всем 7 доменам, отражающим основные аспекты нормальной жизнедеятельности человека: ограничение активности, сон, назальные и конъюнктивальные симптомы, общие симптомы, практические проблемы, эмоциональный фон. Индекс КЖ пациентов до проведения АСИТ в среднем составил $1,6 \pm 0,5$, после проведения АСИТ в 1-й группе пациентов, получавших ПКИТ, он составил $0,4 \pm 0,3$, во 2-й группе, получавших СЛИТ, – $0,6 \pm 0,35$ (табл. 3).

С целью получения полноценных данных по эффективности была также использована анкета для оценки клинической эффективности АСИТ у больных поллинозом. Полученные данные продемонстрировали высокий уровень эффективности

Таблица 2. Оценка эффективности АСИТ согласно рекомендациям Европейской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов по определению среднего балла выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов и потребности в медикаментозной терапии для снятия симптомов

Критерии оценки	ПКИТ			СЛИТ		
	До АСИТ	После АСИТ	Δ	До АСИТ	После АСИТ	Δ
TSS	2,7±0,7	0,7±0,3	1,9±0,3	2,6±0,7	0,8±0,4	1,9±0,4
MS	2,2±0,4	0,7±0,4	1,5±0,4	2,4±0,5	0,6±0,3	1,8±0,4
TSS+MS	4,9±1,7	1,4±0,8	5,5±1,2	4,9±1,5	1,4±0,9	5,5±1,5

Примечание. TSS – средний балл выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов; MS – средний балл потребности в медикаментах симптоматической терапии; TSS+MS – скорректированный балл назальных и конъюнктивальных симптомов с учетом потребности в медикаментах симптоматической терапии.

Таблица 3. Оценка качества жизни до и после проведения АСИТ

Критерии оценки	ПКИТ			СЛИТ		
	До АСИТ	После АСИТ	Δ	До АСИТ	После АСИТ	Δ
Суммарный индекс КЖ	1,5±0,6	0,4±0,1	1,1±0,3	1,6±0,5	0,6±0,4	1,2±0,2
Индекс КЖ, отражающий назальные симптомы	2,9±0,3	0,8±0,4	2,1±0,4	2,8±0,4	0,8±0,5	2,0±0,4
Индекс КЖ, отражающий глазные симптомы	2,3±0,5	0,5±0,3	1,8±0,3	2,4±0,5	0,6±0,3	1,8±0,3

АСИТ в обеих группах. Так, в 1-й группе пациентов, получавших ПКИТ, коэффициент эффективности составил 71,6%, а в группе пациентов, получавших СЛИТ, – 71,2%. Не обнаружено статистически достоверной разницы в эффективности терапии между двумя группами.

Полученные данные продемонстрировали, что ПКИТ препаратом «Фосталь – аллерген пыльцы деревьев» и СЛИТ препаратом «Сталораль – аллерген пыльцы березы» имеют сходную эффективность и достоверно улучшают КЖ больных с поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев.

Проведено изучение наличия/отсутствия корреляции между эффективностью АСИТ лечебными

аллергенами на основе натуральных экстрактов и наличием сенсibilизации к мажорным и минорным аллергенам (Bet v 1, Bet v 2 и Bet v 4).

Поскольку все пациенты имели сенсibilизацию к Bet v 1 и ни у одного пациента не обнаружено сенсibilизации к Bet v 4, данные корреляции не изучались. Не выявлено ассоциации между наличием сенсibilизации к минорным аллергенам (Bet v 2) и эффективностью АСИТ натуральными экстрактами пыльцы деревьев (OR=0,706; 95% CI [0,2057; 8,7]; $p=0,054$).

При изучении влияния наличия ОАС на эффективность АСИТ не получено существенной разницы между эффективностью АСИТ у больных с наличием или без ОАС (табл. 4).

Таблица 4. Эффективность АСИТ у больных с наличием или отсутствием орального аллергического синдрома (ОАС) у больных поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев

Шкала симптомов	До проведения АСИТ	После АСИТ все пациенты (n=60)	После АСИТ ОАС+ (n=36)	После АСИТ ОАС– (n=24)
Назальные симптомы	7,75±0,52	2,0±0,45	1,67±0,32	2,13±0,36
Конъюнктивальные симптомы	6,23±0,34	1,0±0,25	0,99±0,35	1,05±0,46
Общая шкала симптомов	7,98±0,28	3,12±0,34	3,06±0,21	3,19±0,42

Оценка безопасности различных способов АСИТ

В группе пациентов, получавших ПКИТ препаратом «Фосталь — аллерген пыльцы деревьев», местные реакции в виде гиперемии, зуда, отека отмечены у 10 (33%) человек из 30, у 1 (3%) пациента отмечено развитие системной реакции в виде крапивницы при введении дозы 10 ИР 0,8 мл (максимально допустимая доза). Данная реакция была купирована введением системных глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов.

В группе, получавшей СЛИТ препаратом «Сталораль — аллерген пыльцы березы», развитие легких местных реакций отмечали 7 (23,3%) человек из 30. Наиболее часто отмечали зуд подъязычной области (23,3%), отек подъязычной области (до 6,6%), реже — першение в горле (3,3%). Подавляющее большинство реакций носили легкий характер и не

нии или без бронхиальной астмы и с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев. В результате проведенного исследования показано преобладание затрат на лекарственную терапию (78,7%), из которых 5,5% составляют затраты на симптоматическую терапию, 38,9% — на базисную терапию и 29,4% — на антигистаминные препараты. Затраты на медицинские услуги составили 21,3%, а полная стоимость лечения в общей группе была в среднем 1898,7 руб в расчете на 1 человека в сезон обострения. После проведения АСИТ отмечено достоверное снижение затрат на лекарственную терапию и медицинские услуги (табл. 5).

До проведения АСИТ одному пациенту требовалась госпитализация в связи с тяжелым состоянием в сезон палинации деревьев, шести пациентам требовалось внутримышечное введение дексаме-

Таблица 5. Затраты на лечение пациентов с поллинозом до и после проведения АСИТ разными методами в рублевом эквиваленте

АСИТ	n	Симптоматическая	Базисная	Антигистаминные препараты	Медицинские услуги	Итого
До АСИТ	60	103,5±24,5	738,3±678,5	558,1±434,9	404,7±348,2	1898,7±1070,8
После ПКИТ	30	114,8±87,4	329,3±309,9	135,2±113,7	128,4±54,1	370,4±333,0
После СЛИТ	30	23,9±9,13	97,2±21,6	173,2±124,1	111,6±22,7	402,2±329,7

требовали введения дополнительных препаратов. Системных реакций во время проведения СЛИТ не отмечено.

Высокая безопасность СЛИТ, продемонстрированная в нашем исследовании, совпадает с данными многочисленных международных контролируемых исследований. В обзорах клинических исследований СЛИТ не отмечено ни одной системной реакции, потребовавшей введения эпинефрина (адреналина). В постмаркетинговых отчетах имеются указания на 13 случаев несмертельной анафилаксии на фоне применения различных лечебных аллергенов, все случаи были связаны с нарушением протокола проведения СЛИТ (прием первой дозы в домашних условиях, отсутствие контроля БА, грубое превышение рекомендованных доз). Таким образом, более высокий профиль безопасности СЛИТ по сравнению с ПКИТ делает предпочтительным использование СЛИТ у пациентов с высоким уровнем приверженности к терапии, у детей, а также у пациентов с плохой переносимостью ПКИТ.

Сравнительный фармакоэкономический анализ различных способов АСИТ

Первым этапом сравнительного фармакоэкономического анализа является оценка прямых затрат. В исследование включены 60 пациентов, страдающих аллергическим риноконъюнктивитом в сочета-

тазона в амбулаторных условиях для купирования обострения.

После проведения АСИТ в обеих группах отмечалось достоверное снижение затрат на лекарственную терапию и медицинские услуги. Так, в группе, получавшей ПКИТ препаратом «Фосталь», затраты уменьшились в 5,1 раза, а в группе СЛИТ препаратом «Сталораль» затраты снизились в 4,7 раза.

При проведении анализа «затраты/эффективность» в качестве критерия эффективности использовали индекс КЖ (RQLQ). Индекс КЖ пациентов до проведения АСИТ составлял $1,6 \pm 0,5$, после проведения АСИТ в 1-й группе он составил $0,4 \pm 0,3$, во 2-й группе — $0,6 \pm 0,35$. Для анализа «затраты/эффективность» значение КЖ было пересчитано в процентном выражении (рис. 1).

Согласно полученным данным, можно сделать вывод, что уровень эффективности СЛИТ препаратом «Сталораль» и ПКИТ препаратом «Фосталь» у больных поллинозом с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев в течение 1-го сезона сопоставимы.

Стоимость проведения 1-го курса АСИТ препаратом «Фосталь» составляет 8293,39 руб. Стоимость 1-го курса лечения препаратом «Сталораль» составляет 10 405,15 руб. Расчеты проведены с учетом предсезонно-сезонного лечения, что для препарата «Фосталь» составляет 17 нед (фаза набора дозы пре-

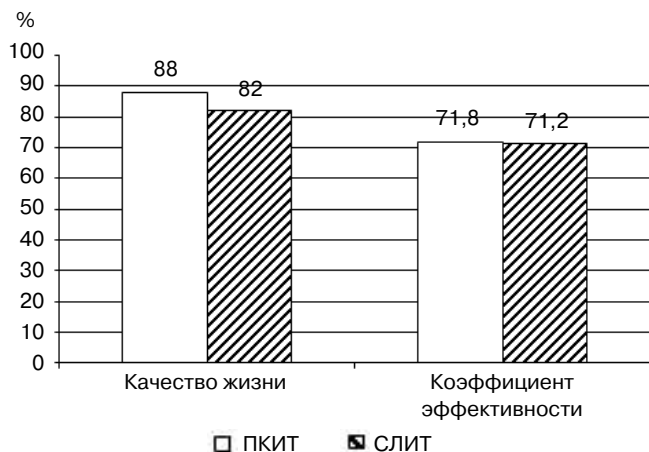


Рис. 1. Сравнительный анализ эффективности АСИТ различными способами. Пояснения в тексте

парата), для препарата «Сталораль» — 4 мес с учетом коммерческих расценок на препараты, по данным сети аптек «Самсон-фарма» на 05.07.2014 г., а также расценок на медицинские услуги по данным ФОМС на 01.04.2014 г.

Соотношение «затраты/эффективность» в 1-й группе пациентов, получавших лечение ПКИТ, составило 98, а во 2-й группе, получавшей лечение СЛИТ, составило 105. Таким образом, анализ «затраты/эффективность» показал сопоставимые результаты в обеих группах АСИТ (рис. 2).

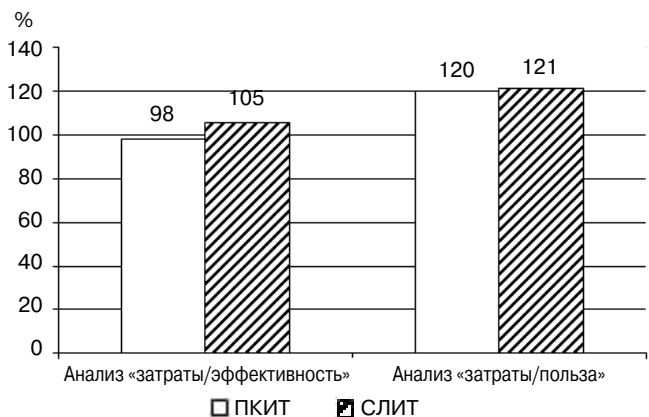


Рис. 2. Фармакоэкономический сравнительный анализ различных способов АСИТ. Пояснения в тексте

При проведении анализа «затраты/польза» было оценено соотношение между затратами на один курс АСИТ и средним процентом эффективности после проведения лечения в каждой из групп пациентов. В 1-й группе коэффициент эффективности составил 71,8%, а в группе, получавшей СЛИТ, — 71,2%. Соотношение «затраты/польза» в 1-й группе пациентов, получавших лечение ПКИТ, составило 120, а во 2-й группе, получавшей лечение СЛИТ, составило 121.

Таким образом, сравнительный фармакоэкономический анализ «затраты и эффективность» и «затраты/польза» показал сопоставимую экономическую целесообразность проведения ПКИТ и САСИТ.

Развитие фармацевтической промышленности и создание новых аллерговакцин для проведения подкожной или сублингвальной АСИТ расширяет возможности этого высокоэффективного метода терапии аллергических заболеваний. Появление сублингвальных лечебных аллергенов открыло новую эру применения АСИТ, которая характеризуется высоким профилем безопасности, сопоставимой с инъекционной АСИТ эффективностью и большей приверженностью к лечению.

Подкожный метод АСИТ требует регулярного посещения врача, проведения специальных медицинских манипуляций, нахождения в отделении после постановки инъекции. Так формируется более тесный контакт с врачом и снижение уровня личной ответственности за прием препарата, а соответственно и психологический комфорт пациента. Для некоторых больных поллинозом этот факт является очень важным и способствует повышению уровня приверженности к терапии.

СЛИТ является более современным методом лечения, при этом требует большей ответственности от пациента. Прием препарата осуществляется самостоятельно, контакт с врачом происходит в рабочем порядке или по необходимости, не требуется дополнительного посещения лечебного учреждения. Для ряда пациентов такой метод лечения неприемлем в силу отсутствия личной готовности к самостоятельному приему препарата, боязни развития тяжелых реакций. У молодых людей и подростков уровень личной мотивации к лечению снижен, что может влиять на уровень приверженности лечению. В такой ситуации требуется внимательное отношение родственников и своевременное напоминание о приеме препарата. По этой причине некоторые пациенты отказываются от приема СЛИТ в пользу ПКИТ, несмотря на очевидную экономию личного времени и отсутствие потребности в дополнительном посещении лечебного учреждения и консультации врача.

При сопоставимой эффективности и экономической целесообразности ПКИТ и СЛИТ выбор лечебного метода должен основываться на наличии/отсутствии дополнительных противопоказаний к проведению сублингвального метода; индивидуальных характерологических особенностях пациента с учетом приверженности к терапии; возможности соблюдения протокола; наличии/отсутствии и выраженности побочных реакций в ходе проведения лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гущин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. М., «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА». 2010, 228 с.
2. Bousquet J., Lockey R., Malling H.J. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy. 1998, v. 53, p. 1-42.

3. Calderon M.A., Alves B., Jacobson M. et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007, v. 24, CD001936.
4. Jutel M., Agache I., Bonini S. et al. International Consensus On (ICON) Allergy Immunotherapy (AIT). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015, v. 136, p. 556-568.
5. Normansell R., Kew K.M., Bridgman A.L. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015, v. 28, DOI: 10.1002/14651858.
6. Radulvic S., Calderon M.A., Wilson D., Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010, v. 8, DOI: 10.1002/14651858.
7. Tam H., Calderon M.A., Manikam L. et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016, v. 12, 10.1002/14651858.
8. Novembre E., Galli E., Landi F. et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004, v. 114, p. 851-857.
9. Pichler C.E., Marquardsen A., Sparholt S. et al. Specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farina* results in decreased bronchial hyperreactivity. *Allergy.* 1997, v. 52, p. 274-283.
10. Calderon M.A., Larenas D., Kleine-Tebbe J. et al. European academy of allergy and clinical immunology task force report on 'dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy'. *Allergy.* 2011, v. 66, p. 1345-1359.
11. Nelson H., Cartier S., Allen-Ramey F. et al. Network meta-analysis shows commercialized subcutaneous and sublingual grass products have comparable efficacy. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2015, v. 3, p. 256-266.
12. Worm M., Rak S., De Blay F. et al. Sustained efficacy and safety of a 300IR daily dose of a sublingual solution of birch pollen allergen extract in adults with allergic rhinoconjunctivitis: result of a double-blind, placebo-controlled study. *Clinical and Translational Allergy.* 2014, v. 4, p. 1-11.
13. Khinchi M.S., Poulsen L.K., Carat F. et al. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen AIT: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy.* 2004, v. 59, p. 45-53.
14. Pfaar O., Demoly P., Gerth van Wijk R. et al. EAACI. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2014, v. 69, p. 854-867.
15. Juniper E.F., Guyatt G.H., Griffith L.E., Ferrie P.J. Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996, v. 98, p. 843-845.
16. Курбачева О.М., Павлова К.С. Оценка клинической эффективности аллерген-специфической иммунотерапии при лечении больных атопическими респираторными заболеваниями. *Физиол. и патол. иммунной системы.* 2005, № 5, с. 3-6.

Статья поступила 24.11.2016 г., принята к печати 05.12.2016 г.
Рекомендована к публикации Л.В. Луск

CLINICAL EFFICACY OF SUBCUTANEOUS AND SUBLINGUAL ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY OF ALLERGIC RHINITIS AND CONJUNCTIVITIS

Kozulina I.E., Pavlova K.S., Kurbacheva O.M.

Institute of Immunology of Russia, Moscow

Key words: allergen-specific immunotherapy, AIT, sublingual AIT, SLIT, subcutaneous AIT, SCIT, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, asthma

Objective. To evaluate the efficacy and safety of subcutaneous and sublingual allergen-specific immunotherapy (AIT), a comparative pharmaco-economic analysis.

Materials and methods. The study included 60 patients with allergic rhinitis and conjunctivitis with or without asthma induced by birch pollen. In the first group patients received subcutaneous AIT (SCIT) by «Phostal – allergen of trees pollen», in the second group – sublingual AIT (SLIT) by «Staloral – allergen of birch pollen».

Results. All patients after the SCIT or SLIT in the first pollen season noted a decrease in the severity of nasal and conjunctival symptoms (SMD $-1,93$ [95% CI $-2,39; -1,47$] and $-1,57$ [95% CI $-2,39; -0,75$] for groups 1 and 2, respectively) and a decrease in the rescue medication requirement (SMD $-1,98$ [95% CI $-2,57; -1,39$] and $-1,86$ [95% CI $-2,61; -1,11$] for groups 1 and 2, respectively). There were no statistically significant differences between the SCIT and SLIT efficacy. After AIT in both groups there was a significant reduction in the cost of medication and medical services (on average 5 times). In a comparative pharmaco-economic analysis «cost/efficacy» and «cost/utility» was showed comparable results of SCIT and SLIT.