

УДК: 615.375

# ВЫСОКОДОЗНАЯ СУБЛИНГВАЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ: ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

О.М. Курбачева, К.С. Павлова

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

**Ключевые слова:** аллерген-специфическая иммунотерапия, сублингвальная АСИТ, высокодозная АСИТ, аллергический ринит, бронхиальная астма, Сталораль®, Оралейр®

Эффективность аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) в терапии аллергического ринита и бронхиальной астмы доказана многими исследованиями и систематическими обзорами. Более высокий профиль безопасности сублингвальной АСИТ (слАСИТ) относительно подкожной АСИТ (пкАСИТ) определяет предпочтения использования слАСИТ. Хотя первое исследование по применению слАСИТ опубликовано около 25 лет назад и за этот период было создано множество лечебных аллергенных продуктов для слАСИТ, отсутствие доказательной базы, обусловленное недостатком контролируемых прямых сравнительных исследований относительно эффективности слАСИТ и пакАСИТ, поддерживает дискуссию о том, какой способ введения аллергена является более эффективным. Возможно, что меньшая эффективность слАСИТ, 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 дозо-зависимый терапевтический эффект АСИТ, при этом было отмечено, что повышение поддерживающей дозы для подкожной АСИТ (пкАСИТ) увеличивает риск развития побочных реакций, в то время как использование высоких доз при слАСИТ демонстрирует хороший профиль безопасности с существенным повышением эффективности. Возможно, что будущие исследования с использованием высоких доз стандартизированных аллергенов для слАСИТ послужат доказательной базой не только более высокого профиля безопасности слАСИТ, но и ее большей эффективности по сравнению с пакАСИТ.

На сегодняшний день единственным методом лечения аллергических заболеваний, влияющим на все патогенетические звенья аллергического процесса, является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Проведение АСИТ позволяет уменьшить потребность пациента в противоаллергических препаратах; предупредить трансформацию аллергического ринита (АР) в бронхиальную астму (БА); предупредить расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность пациента [1–4].

Исследования, проведенные в последние годы по изучению механизмов действия АСИТ, показали, что после ее проведения происходит реконструкция иммунного ответа на аллерген:

- восстановление активности Т-reg, секретирующих ИЛ-10 и TGF-β;
- ограничение продукции аллерген-специфического IgE;

- увеличение синтеза IgG4 и IgA;
- перестройка представительства Т-лимфоцитов в зоне аллергической реакции;
- индукция Т-клеточной толерантности [5–7].

Баланс IgA, IgE и IgG является решающим для эффективности АСИТ. Увеличение продукции IgG4 после проведения АСИТ не только подавляет аллерген-индуцированное IgE-опосредованное высвобождение гистамина из базофилов и тучных клеток, но также влияет на аллерген-специфический Т-клеточный ответ *in vitro*, подавляя связывание аллерген-IgE комплексов с антиген-представляющими клетками [8].

Риск развития побочных реакций во время проведения инъекционной АСИТ, 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 открыли новую эру применения АСИТ, которая характеризуется высоким профилем безопасности,

*Адрес для корреспонденции*

К.С. Павлова

Email: ksenimedical@gmail.com

сопоставимой с пКАСИТ эффективностью и большей приверженностью к лечению.

Для проведения Кохрейновского мета-анализа эффективности Сублингвальной АСИТ (слАСИТ) было отобрано 49 исследований [4]. Все отобранные публикации соответствовали требованиям, предъявляемым к исследованиям, предназначенным для мета-анализа: они были проспективными двойными слепыми плацебо-контролируемыми (ДСПК). Всего было включено 2333 пациентов, получавших активное лечение и 2256 – плацебо. В данном обзоре была продемонстрирована хорошая эффективность слАСИТ, которая выражалась в снижении индекса симптомов болезни, снижении потребности в медикаментах симптоматической и базисной терапии и улучшении качества жизни пациентов, среднее стандартное отклонение между группами активного лечения и плацебо составило  $-0,49$  (95% CI  $-0,64$ ;  $-0,34$ ,  $p < 0,00001$ ). Эффективность слАСИТ была доказана как для пациентов с АР в сочетании с/без конъюнктивита, так и для пациентов, страдающих БА [4]. В нескольких публикациях представлены результаты изучения воздействия слАСИТ на снижение неспецифической гиперреактивности бронхов у больных атопической БА [9–12], а также продемонстрирован долгосрочный эффект слАСИТ [4, 12].

Большинство исследователей сообщали о развитии легких и умеренных местных реакций, наиболее часто отмечали: зуд подъязычной области (до 70% среди пациентов активной группы), отек подъязычной области (до 25%), реж – першение в горле, отек губ [4]. Также сообщалось о редких системных реакциях в виде обострения ринита, конъюнктивита, крапивницы. Подавляющее большинство реакций носили легкий характер или средней тяжести и не требовали введения дополнительных препаратов. В обзорах клинических исследований слАСИТ не отмечено ни одной системной реакции, потребовавшей введения эпинефрина (адреналина) [4]. В постмаркетинговых отчетах имеются указания на 12 случаев нефатальной анафилаксии на фоне применения различных лечебных аллергенов, все случаи связаны с нарушением протокола проведения слАСИТ (прием первой дозы в домашних условиях, отсутствие контроля БА, грубое превышение рекомендованных доз). Таким образом, более высокий профиль безопасности слАСИТ относительно пКАСИТ определяет предпочтения использования слАСИТ у пациентов с высоким уровнем приверженности терапии, у детей, а также пациентов с плохой переносимостью пКАСИТ.

Хотя первое исследование по применению слАСИТ было опубликовано около 25 лет назад и за этот период было создано множество лечебных аллергенных продуктов для слАСИТ, отсутствие доказательной базы, обусловленное недостатком контролируемых прямых сравнительных иссле-

дований относительно эффективности слАСИТ и пКАСИТ, поддерживает дискуссию о том, какой способ введения аллергена является более эффективным. Возможно, что меньшая эффективность слАСИТ, характерная для более ранних исследований, обусловлена использованием препаратов и схем с низкими ежедневными и курсовыми дозами лечебных аллергенов. Определенную трудность в проведении систематических обзоров представляет то, что производители аллергенов характеризуют количество аллергенного продукта в своих единицах стандартизации (аллергенные единицы – АЕ, биологические единицы – ВЕ, индекс реактивности – ИР – ИР, единицы белкового азота – РНУ). Недавно было предложено охарактеризовать лечебные аллергены различных производителей по соответствию аллергенных единиц и содержанию основных аллергенов в микрограммах, что позволит сопоставлять результаты исследований по АСИТ, использующих различные лечебные аллергенные продукты [13–15]. Однако необходимо также учитывать модификации аллергенов, направленные на снижение аллергенности и повышение иммуногенности лечебного препарата, присутствие минорных аллергенов и вклад иных компонентов, когда одно и то же содержание основного белка будет потенцировать различный терапевтический ответ.

В недавнем обзоре Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ) показан дозо-зависимый терапевтический эффект АСИТ [16]. Для проведения мета-анализа было отобрано 15 публикаций, посвященных изучению эффективности различных доз лечебных аллергенов, 4 из которых были выполнены для слАСИТ [17–20]. Данные этих исследований отличала высокая гетерогенность, как относительно дизайна, так и относительно конечных точек в оценке эффективности АСИТ. При этом все же было отмечено, что использование более высоких доз, как для пКАСИТ (в 10 исследований из 11), так и для слАСИТ (в 3 исследованиях из 4) сопряжено с повышением эффективности терапии. Повышение поддерживающей дозы для подкожной АСИТ (пКАСИТ) увеличивает риск развития побочных реакций, в то время как использование высоких доз при слАСИТ демонстрирует хороший профиль безопасности с существенным повышением эффективности [16].

В России на сегодняшний день зарегистрированы стандартизованные высокоочищенные лечебные аллергены компании Stallergenes (Франция) из клещей домашней пыли (Сталораль® «Аллерген клещей»), из пыльцы деревьев (Сталораль® «Аллерген пыльцы березы») и из пыльцы луговых трав (Оралейр®). Протокол проведения АСИТ препаратом Оралейр® уже предусматривает применение высоких поддерживающих доз лечебного аллергена (300 ИР/сут). Данная суточная доза была определена как оптимальная в

# АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ И АСТМА<sup>1,2</sup>



## СУБЛИНГВАЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

 **Staloral 300**  
УДОБНО И БЕЗОПАСНО<sup>3,4</sup>

### ИЗБРАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

СТАЛОРАЛЬ «АЛЛЕРГЕН ПЫЛЬЦЫ БЕРЕЗЫ» Капли подъязычные (экстракт аллергена из пыльцы березы)

СТАЛОРАЛЬ «АЛЛЕРГЕН КЛЕЩЕЙ» Капли подъязычные (экстракт аллергена клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* в равных пропорциях)

**ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к одному из вспомогательных веществ (см. перечень вспомогательных веществ); аутоиммунные заболевания, иммунокомплексные заболевания, иммунодефициты; злокачественные новообразования; неконтролируемая или тяжелая бронхиальная астма (объем форсированного выдоха < 70%); терапия бета-адреноблокаторами (включая местную терапию в офтальмологии); тяжелые воспалительные заболевания слизистой оболочки рта, например, эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая, микозы. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** Местные реакции: оральные: зуд в полости рта, отек, ощущение дискомфорта в ротовой полости и гортани, нарушение работы слюнных желез (усиленное слюноотделение или сухость во рту); гастроэнтерологические реакции: боль в животе, тошнота, диарея. Обычно эти симптомы быстро проходят, и нет необходимости изменять дозировку и схему лечения. Общие реакции: проявляются редко, ринит, конъюнктивит, астма, крапивница. В крайне редких случаях возможны генерализованная крапивница, ангионевротический отек, отек гортани, тяжелая астма, анафилактический шок, что требует отмены АСИТ. О всех побочных эффектах следует сообщить лечащему врачу. **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** Пациенты, проходящие курс АСИТ, всегда должны иметь при себе лекарства для снятия симптомов аллергии. Следует немедленно обратиться к врачу при возникновении сильного зуда ладоней, рук, подошв ног, крапивницы, отека губ, гортани, сопровождающегося затрудненным глотанием, дыханием, изменением голоса. В этих случаях врач может порекомендовать прием эпинефрина. При воспалительных процессах в полости рта (микозы, афты, повреждения десен, удаление/выпадение зубов или хирургическое вмешательство) следует прервать терапию до полного излечения воспалений (по крайней мере в течение 7 дней). Иммунотерапию можно проводить взрослым и детям с 5-летнего возраста. Перед назначением препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата СТАЛОРАЛЬ «АЛЛЕРГЕН ПЫЛЬЦЫ БЕРЕЗЫ», СТАЛОРАЛЬ «АЛЛЕРГЕН КЛЕЩЕЙ»

2. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. Allergy. 2009 64 Suppl 91:1-59.

3. M. Marogna. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-year prospective study. J Allergy & Clinical immunology 2011; 126, 5

4. Moisés A. Calderón, Robert J. Boyle et al. Immunotherapy: The Meta-Analyses. What have we learned? Immunology and allergy clinics of North America V. 31, 2, 2011, 159-1731.



ООО Сталлержен Восток  
125319, Москва, ул. Академика Ильюшина, 9  
Тел.: +7 (499) 151 17 05

многоцентровом ДСПК исследовании, в котором приняло участие 559 пациентов с сенсibilизацией к пыльце луговых трав, где сравнивали эффективность и безопасность 100 ИР/сут, 300 ИР/сут, 500 ИР/сут и плацебо [17]. В этом исследовании эффективность в группах, получавших 300 и 500 ИР/сут, была статистически выше, чем в группе 100 ИР/сут. Достоверной разницы в эффективности между группами, получавшими 300 и 500 ИР/сут получено, однако частота нежелательных явлений в группе 500 ИР/сут была выше. Поэтому в дальнейшем доза 300 ИР/сут использовалась практически во всех исследованиях по изучению эффективности этого препарата. Эффективность и безопасность Оралеяра® в дозе 300 ИР/сут в педиатрической практике была продемонстрирована в мультицентровом ДСПК исследовании, в котором приняли участие 278 детей и подростков в возрасте от 5 до 17 лет [21]. Частота развития побочных реакций была сопоставима с результатами исследований, проводимых у взрослых. В пятилетнем мультицентровом ДСПК исследовании оценивали долгосрочный эффект слАСИТ с применением Оралеяра® в дозе 300 ИР/сут на протяжении 3 лет активного предсезонно-сезонного лечения и двухлетнего периода последующего наблюдения [22]. Показано, что после прекращения слАСИТ препарата Оралеяра® в течение 2 лет продолжалось уменьшение выраженности симптомов и потребности в медикаментах.

Инструкция по применению препаратов Сталораль® («Аллерген пыльцы березы», «Аллерген клещей домашней пыли») предусматривает два режима поддерживающей терапии: 8 нажатий из флакона 300 ИР/мл 3 раза в неделю или 4–8 нажатий из флакона 300 ИР/мл ежедневно. В первом случае среднесуточная доза аллергенного препарата составляет 120 ИР, а месячная – 3600 ИР. Аналогичные среднесуточные и месячные дозы аллергенного препарата составляют при использовании режима 4 нажатия из флакона 300 ИР/мл, в то время как оптимальная доза для Оралеяра® была определена как 300 ИР/сут.

С целью повышения эффективности терапии и определения оптимальной дозы для слАСИТ препаратом Сталораль® «Аллерген пыльцы березы» было проведено ДСПК с использованием суточной дозы 300 ИР (10 нажатий из флакона 300 ИР/мл ежедневно) в режиме предсезонно-сезонной терапии (около 5 мес активного лечения) на протяжении 2 лет [23]. В данное исследование было включено 574 пациента (284 в активной группе и 290 в группе плацебо), из которых 496 (86,4%) завершили исследование в соответствии с протоколом. В конце второго сезона палинации средний скорректированный балл симптомов риноконъюнктивита с учетом приема медикаментов в группе, получавших Сталораль®

300 ИР/сут, снизился на 30,6% (среднее стандартное отклонение между группами активного лечения и плацебо составило -2,04 (95% CI -2,69; -1,40,  $p < 0,0001$ ). Сходная эффективность и безопасность слАСИТ Сталораль® «Аллерген пыльцы березы» 300 ИР/мл была продемонстрирована как у пациентов с наличием орального синдрома (перекрестной пищевой непереносимости), так и без него. Системных анафилактических реакций в ходе исследования не зарегистрировано.

Данные последних исследований позволяют сделать вывод, что при хорошей переносимости слАСИТ препаратами Сталораль® необходимо стремиться к использованию наиболее высокой поддерживающей дозы – 8 нажатий 300 ИР/мл ежедневно (240 ИР/сут) в предсезонно-сезонном протоколе (в случае использования пыльцевых аллергенов) и круглогодичном протоколе (в случае использования аллергенов клещей домашней пыли).

Возможно, что будущие исследования с использованием высоких доз стандартизированных аллергенов для слАСИТ послужат доказательной базой не только более высокого профиля безопасности слАСИТ, но и ее большей эффективности перед пкАСИТ.

Высокоочищенные аллергены, используемые для проведения слАСИТ, обладают значительной антигенной стандартностью и большой стабильностью. Дозы аллергена, получаемые пациентами в процессе слАСИТ, более чем в 100 раз превышают суммарные дозы при пкАСИТ. За 20-летний период наблюдений проведения слАСИТ во всем мире не зарегистрировано ни одной фатальной системной реакции. Использование высоких доз при слАСИТ демонстрирует хороший профиль безопасности с существенным повышением эффективности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гушин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллерген-специфическая 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. Eifan A.O., Calderon M.A., Durham S.R. Allergen immunotherapy for house dust mite: clinical efficacy and immunological mechanisms in allergic rhinitis and asthma. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2013, v. 13, p. 1543-1556.
4. Radulvic S., Calderon M.A., Wilson D., Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010, Issue 12, CD002893.
5. Akdis M., Schmidt-Wéber C., Jutel M. et al. Mechanisms of allergen immunotherapy. *Allergy Clin. Immunol Int. J. World Allergy Org.* 2004, v. 16, p. 65-69.
6. Ozdemir C. An immunological overview of allergen specific immunotherapy – subcutaneous and sublingual routes. *Ther. Adv. Resp. Dis.* 2009, v. 3, p. 253-262.
7. Akdis M., Verhagen J., Taylor A. et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T-regulatory 1 and T-helper 2 cells. *J. Exp. Med.* 2004, v. 199, p. 1567-1575.

8. Francis J.N., Till S.J., Durham S.R. Induction of IL-10+C-D4+CD25+ T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2003, v. 11, p. 1255-1261.
9. 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.
10. Pichler C.E., Marquardsen A., Sparholt S. et al. Specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae* results in decreased bronchial hyperreactivity. *Allergy.* 1997, v. 52, p. 274-283.
11. Zielen S., Kardos P., Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2010, v. 126, p. 942-949.
12. Di Rienzo V., Marcucci F., Pucinelli P. et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy.* 2003, v. 33, p. 206-210.
13. Van Ree R., Chapman M.D., Ferreira F. et al. The CREATE project: development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification. *Allergy* 2008, v. 63, p. 310-326.
14. Larenas-Linnemann D., Esch R., Plunkett G. et al. Maintenance dosing for sublingual immunotherapy by prominent European allergen manufacturers expressed in bioequivalent allergy units. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011, v. 107, p. 448-458.
15. Chapman M.D., Ferreira F., Villalba M. et al. The European Union CREATE project: a model for international standardization of allergy diagnostics and vaccines. *J Allergy Clin Immunol.* 2008, v. 122, p. 882-889.
16. 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.
17. Didier A., Malling H.J., Worm M. et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007, v. 120, p. 1338-1345.
18. Durham S.R., Yang W.H., Pedersen M.R. et al. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006, v. 117, p. 802-809.
19. Skoner D., Gentile D., Bush R. et al. Sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis caused by ragweed pollen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010, v. 125, p. 660-666.
20. Valovirta E., Jacobsen L., Ljorring C. et al. Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children. *Allergy.* 2006, v. 61, p. 1177-1183.
21. Wahn V., 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, v. 123, p. 160-166.
22. Didier A., Worm M., Horak F. et al. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunology.* 2011, v. 128, p. 559-566.
23. 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.

Статья поступила 19.04.2014 г., принята к печати 29.04.2014 г.  
Рекомендована к публикации Е.С. Феденко

## HIGH-DOSE SUBLINGUAL ALLERGEN IMMUNOTHERAPY: ADVISABILITY AND SAFETY

Kurbacheva O.M., Pavlova K.S.

Institute of Immunology, Moscow, Russia

**Key words:** allergen immunotherapy, sublingual AIT, high-dose AIT, allergic rhinitis, bronchial asthma, Staloral®, Oralair®

Efficacy of the allergen immunotherapy (AIT) in the treatment of allergic rhinitis and asthma has been proved in many studies and systematic reviews. Higher safety profile of sublingual AIT (SLIT) relative subcutaneous AIT (SCIT) defines preferences of SLIT. Although the first study of SLIT use was published about 25 years ago, and during this period there have been appeared a lot of allergenic products for SLIT, poor of evidence base due to a lack of direct comparative controlled studies on the efficacy SLIT vs SCIT supports debate about what way of allergen administration is more effective. It is possible, that lower efficacy SLIT characteristic in earlier studies was because of use of regimes with low daily and courses doses of allergens. In a recent review of the EAACI is shown dose-dependent therapeutic effect of AIT, it was noted that an increase in the maintenance dose for SCIT increases the risk of adverse events, while high doses SLIT demonstrate good safety profile with a significant increase of efficacy. It is possible that future studies using high doses of standardized allergen for SLIT will serve not only more high profile of SLIT safety, but also its higher efficacy vs SCIT.