

УДК: 616-08-039.71

# ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КАРБАМИЛИРОВАННОГО МОНОМЕРНОГО АЛЛЕРГОИДА LAIS® ДЛЯ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНОКОНЪЮНКТИВИТОМ, ВЫЗВАННЫМ ПЫЛЬЦОЙ ЗЛАКОВЫХ ТРАВ

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 несравнительного проспективного исследования применения карбамилированного мономерного аллергоида Lais® для сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом, вызванным пыльцой злаковых трав. Показаны эффективность и хорошая переносимость СЛИТ с использованием Lais® сублингвальных таблеток.

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, болезненностью при введении аллергена, что особенно важно в педиатрической практике [1]. Полностью механизмы сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) не ясны, но известно, что СЛИТ и подкожная иммунотерапия (ПКИТ) вызывают сходные иммунологические эффекты, заключающиеся в переключении с Th2- на Th1-цитокиновый профиль и прогрессивном увеличении IL-10 продуцирующих клеток [2].

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 молекулы аллергена 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 Lais® единственным мономерным аллергоидом, подходящим для сублингвального применения. Отличием карбамилированного мономерного аллергоида является низкая молекулярная масса (12–40 кДа), в то время как молекулярная масса традиционных аллергоидов составляет около 1000 кДа. Относительно низкая молекулярная масса облегчает абсорбцию через слизистую оболочку полости рта и повышает стабильность аллергоида при смешивании с протеолитическими ферментами слюны [3]. Профиль безопасности СЛИТ аллергоидами более высокий, чем ПКИТ, что доказано клиническими испытаниями и постмаркетинговыми исследованиями [1, 5]. Опубликованы данные о клинической эффективности сублингвальных аллергоидов для

*Адрес для корреспонденции*

И.В. Данилычева  
E-mail: ivdaniilycheva@mail.ru

лечения больных поллинозом с разными режимами назначения и дозировок [1, 3, 6, 7].

Переносимость мономерного аллергоида Lais® для СЛИТ пациентов с поллинозом, вызванным пылью злаков, подтверждена постмаркетинговыми исследованиями [1]. В процессе лечения аллергоидом Lais® не отмечено серьезных побочных эффектов даже у детей до 5 лет [8–10].

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

Проведено 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%) производства «Лофарма С.п.А.», Италия. Регистрационное удостоверение № ЛП-001400 от 28.12.2011.

Исследование выполнено в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России в 2013 году.

В исследование включались пациенты с аллергическим ринитом, конъюнктивитом и/или атопической бронхиальной астмой с наличием сенсибилизации к аллергенам пыльцы злаковых трав в соответствии с критериями включения/исключения, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании (см. таблицу).

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 аллерген-специфического IgE), клинический анализ крови (лейкоциты, тромбоциты, лейкоцитарная формула, гемоглобин, скорость оседания эритроцитов), биохимический анализ крови (белок общий, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, ЛДГ, билирубин общий, билирубин прямой, глюкоза), анализ мочи общий, ЭКГ, серологические исследования (антитела к ВИЧ, HBS Ag, HCV, реакция Вассермана), ЭКГ, ФВД.

Таблица 1. Критерии включения/исключения

Критерии включения	Критерии исключения
Мужчины и женщины любой расовой принадлежности	Беременность, лактация
Возраст от 18 до 50 лет	Обострение основного заболевания
Больные с историей сезонного аллергического ринита без или в сочетании с аллергическим конъюнктивитом или бронхиальной астмой не менее 2 лет	Тяжелое декомпенсированное течение бронхиальной астмы (ОФВ <sub>1</sub> менее 70% на фоне адекватно проводимого лечения)
Наличие сенсибилизации к атопическим (пыльцевым) аллергенам (анамнестически) по результатам предшествующего аллергологического обследования (положительные кожные пробы или наличие IgE к аллергенам пыльцы злаковых трав 2-го класса реакции и выше, $\geq 0,70$ кЕд/мл)	Острые интеркуррентные инфекционные заболевания (респираторные заболевания, ангина, пневмония и др.)
Наличие информированного письменного согласия пациента на участие в исследовании	Обострение хронических инфекционных заболеваний (туберкулеза, сифилиса, бруцеллеза и др.)
Способность к адекватному сотрудничеству в процессе исследования	Наличие декомпенсированных заболеваний внутренних органов (печени, почек, органов кровеносной и эндокринной систем, крови)
	Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит, дерматомиозит) в стадии обострения
	Первичный иммунодефицит
	В анамнезе – анафилактический шок при проведении кожного аллергологического тестирования
	Злокачественные образования
	Психические заболевания, при которых невозможен контакт с пациентом
	Непереносимость лактозы
	Участие в любом другом клиническом испытании в течение последних 3 мес
	Нежелание пациента принимать участие в исследовании

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 [консультация аллерголога, клинический (определение лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, гемоглобина, скорости оседания эритроцитов), биохимический анализ крови (белок общий, креатинин, мочевина, АЛТ, АСТ, ЛДГ, билирубин общий, билирубин прямой, глюкоза), анализ мочи общий, ЭКГ, ФВД]. Во время исследования проведено 6 визитов.

Лечение начиналось за два-три месяца до начала сезона цветения злаковых трав с фазы достижения 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 неделю до наступления сезона цветения и во время него.

#### Характеристика препарата

1 таблетка для сублингвального приема содержит:

- Химически модифицированный аллергенный экстракт (мономерный аллергоид) пыльцы трав: бухарника шерстистого (*Holcus lanatus*) 33%, тимфеевки луговой (*Phleum pratense*) 33%, мятлики лугового (*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.

Активность препарата измеряется в Аллергенных Единицах (АЕ или АУ). АЕ – биологическая единица измерения, эквивалентная 1/40 провоцирующей дозы соответствующего немодифицированного аллергена, оцениваемая по назальному провокационному тесту у добровольцев, страдающих аллергическим ринитом.

#### Оценка эффективности и безопасности препарата

Оценка безопасности проводилась с помощью дневника самонаблюдения, в котором пациент отмечал нежелательные явления, анализа исследований клинического и биохимического анализа крови. Оценка эффективности проведена после сезона цветения злаковых трав на основании анализа данных дневника самонаблюдения в сезон цветения злаковых трав и субъективной оценки больным своего состояния во время фаз набора дозы, лече-

ния и в сезон цветения злаковых трав. Оценивались приверженность пациента к лечению, субъективная оценка пациентом переносимости препарата, его эффективности и желания продолжить лечение.

#### Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 30 пациентов. Из них 17 мужчин (57%), 13 женщин (43%). Средний возраст пациентов  $34,97 \pm 9,47$  года. Длительность заболевания  $15,63 \pm 9,97$  года. Изолированный аллергический ринит выявлен у одного 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 (АтД) у 1 одного пациента (3,30%) (рис. 1).

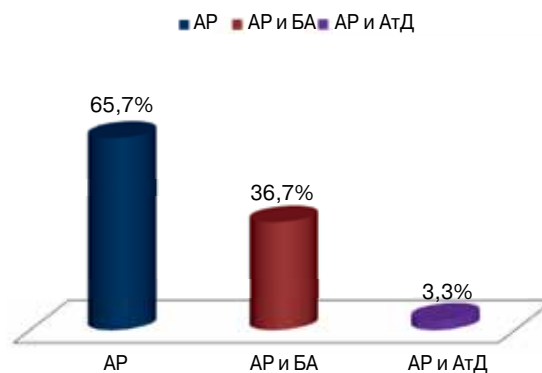


Рис. 1. Распределение пациентов, принявших участие в исследовании, по нозологическим формам.

АР – аллергический ринит; БА – бронхиальная астма; АтД – атопический дерматит

Моноенсибилизация к пыльце злаковых трав выявлена у 3 пациентов, дополнительная сенсibilизация к пыльце злаков выявлена у остальных пациентов: два спектра аллергенов – у 13, три – у 12, более 3 – у 3 пациентов. У пациентов с полиенсибилизацией аллергия к пыльце злаковых трав была клинически значимой. Сопутствующая сенсibilизация 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. Эти пациенты были на 6 визитах. Трое пациентов не закончили исследование по причинам, не связанным с исследуемым препаратом. Одна пациентка по рекомендации терапевта начала прием блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов по поводу гипертонии, два пациента не продолжили участие в исследовании по семейным обстоятельствам (перемена места жительства). Эти пациенты были на 3 первых визитах каждый. Все пациенты принимали препарат в соответствии с требованиями протокола, отмечая в дневнике самонаблюдения прием препарата, его пе-

реносимость, 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 оболочек ротовой полости, 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 годов (дизайн исследования носил характер проспективного открытого несравнительного) мы сравнили пыльцевую нагрузку в 2012 и 2013 годах в Москве по данным пыльцевого мониторинга, проводимого ежегодно с 2001 года при участии биологического факультета МГУ и Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов.

В 2012 году средняя концентрация пыльцы злаков с 16.05.2012 по 07.08.2012 составила  $14,40 \pm 14,63$  пыльцевых зерен в  $1 \text{ м}^3$  (п.з./ $\text{м}^3$ ), минимальная концентрация — 1 п.з./ $\text{м}^3$ , максимальная концентрация — 73 п.з./ $\text{м}^3$ .

В 2013 году средняя концентрация пыльцы с 15.05.2013 по 05.08.2013 составила  $15,43 \pm 20,77$  п.з./ $\text{м}^3$ , минимальная концентрация 1 п.з./ $\text{м}^3$ , максимальная концентрация 112 п.з./ $\text{м}^3$  (рис. 2).



Рис. 2. Концентрация пыльцевых зерен злаков в Москве в сезоны 2012 и 2013 годов

Существенных различий в интенсивности цветения злаков в сезоны 2012 и 2013 годов 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. 3).

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 паци-



Рис. 3. Эффективность СЛИТ аллергоидом Lais® (злаковые травы)

ентов, на 50–70% у — 2 пациентов, на 70–90% у 2 пациентов (рис. 4).

Двадцать шесть пациентов (87%) выразили желание продолжить лечение в следующем году. Одна пациентка сомневается.

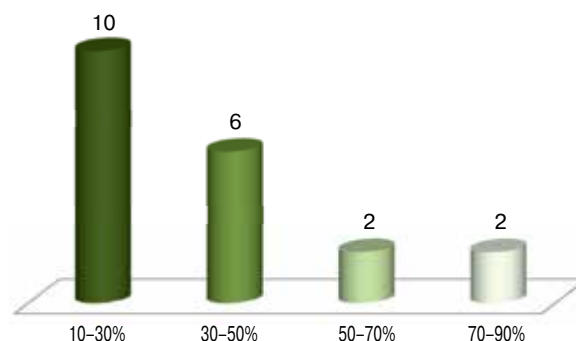


Рис. 4. Субъективная оценка пациентами эффективности СЛИТ аллергоидом Lais® (злаковые травы). Над столбиками указано абсолютное число пациентов

На основании анализа результатов исследования безопасности и эффективности химически модифицированного аллергенного экстракта (мономерного аллергоида) из смеси злаковых трав Lais® (бухарника шерстистого 33%, тимopheевки луговой 33%, мятлика лугового 33%) производства «Лофарма С.п.А.» (Италия) сделано заключение о том, что:

1. Препарат является высокоэффективным средством для лечения пациентов с аллергическим ринитом и конъюнктивитом с сенсibilизацией к пыльце злаковых трав.
2. Обладает хорошим профилем безопасности.
3. Обеспечивает высокую приверженность к лечению.

Исследованный препарат может быть рекомендован для широкого использования в лечении пациентов с аллергическим ринитом и конъюнктивитом с сенсibilизацией к пыльце злаковых трав.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Lombardi C., Gargioni S., Melchiorre A. et al. Safety of sublingual immunotherapy with monomeric allergoid in adults:



## Аллергоиды в таблетках для лечения аллергии

### Лайс Грасс

для лечения аллергии на пыльцу злаковых трав  
Рег. уд. № ЛП-001400 от 28.12.2011 г.

### Лайс Дерматофагоидес

для лечения аллергии на клещей домашней пыли  
Рег. уд. № ЛП-001303 от 29.11.2011 г.



**Не просто устраняют симптомы аллергии, а лечат её!**

Лайс Грасс и Лайс Дерматофагоидес — **мономерные аллергоиды**, полученные путем карбамилрования, **имеют значительные преимущества перед аллергенами:**

- ✓ **Аллергенная нагрузка на организм снижена без потери иммуногенности** (антигенная детерминанта не изменена), а значит — **безопасность**;
- ✓ **Усвояемость 100%:**
  - небольшой молекулярный вес позволяет молекулам аллергоида легко проникать через слизистые оболочки ЖКТ;
  - двойной механизм усвоения: **локальный** (длительное рассасывание во рту под языком) и **системный** (кишечное всасывание);
  - достигает кровяного русла без структурных изменений.
- ✓ **Сохраняется размер молекулы, устойчивость структуры**, а значит — **стандартизация** — гарантирует известную иммунологическую активность препарата, что позволяет врачу быстро и оптимально подобрать схему лечения и легко менять ее в зависимости от состояния пациента.
- ✓ **Удобство применения в любой ситуации:** таблетка, лучше чем инъекция, надежнее, чем капля, нет необходимости часто посещать врача.



#### Длительный опыт применения в Европе:

в Италии — с 1991 года, в Португалии — с 1993 года, в Греции — с 1993 года, в Венгрии — с 1996 года, в Германии — с 1998 года, в России — с 2011 года, в Швейцарии — с 2013 года, в Албании — с 2013 года, в Южной Корее — с 2013 года, в Мексике — с 2013 года.

#### С начала продаж до 1 октября 2013 года:

..... Лайс Грасс .....	..... Лайс Дерматофагоидес
Продано: .....	228875 упаковок .....
Пролечено: .....	170000 пациентов .....
Побочных реакций: .....	8 несерьезных .....



Производитель: «Лофарма», Италия.

Дополнительная информация по телефонам: **8-916-806-96-57, 8-916-573-56-67,** e-mail: **info@allergen.ru**, сайт: **www.allergen.ru**



- 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 (6), 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 (3), p. 3-10.
  4. Гущин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллерген-специфическая 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 (9103), 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 (6), p. 177-180.
  8. Passali, Mosges 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 (9), p. 310-312.
  10. Agostinis F., Tellarini L., Canonica G.W., Falagiani P. et al. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children. *J. Allergy.* 2005, v. 60 (1), p. 133.

Статья поступила 12.11.2013 г., принята к печати 02.12.2013 г.  
Рекомендована к публикации Т.В. Латышевой

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

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

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

The article presents the results of a prospective noncomparative study use 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 form of treatment.