

# Безопасность и переносимость сверхускоренной (20 минут) сублингвальной иммунотерапии пациентами с аллергическим ринитом и/или астмой

Е. Гаммери<sup>а</sup>, А. Арена<sup>а</sup>, Р.Д'. Аннео<sup>б</sup> и С. Ла Грутта<sup>с</sup>

<sup>а</sup>Центр респираторных заболеваний – USL 5, Мессина, Италия, <sup>б</sup>Госпиталь Папардо, Мессина, Италия, <sup>с</sup>Отделение аллергии, Детская больница «Джи Ди Кристина» - АРНАС Сивико-Палермо

## АННОТАЦИЯ

**Предпосылки:** Давно доказана безопасность и хорошая переносимость сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) пациентами аллергиками, но только в одном исследовании изучалось возникновение побочных реакций немедленного типа у пациентов с аллергией, после 2-часовой сверхускоренной СЛИТ химически модифицированным экстрактом (сублингвальным мономерным алергоидом, Лайс®, Лофарма С.п.А., Милан). Целью данного исследования была оценка возникновения побочных реакций немедленного типа у пациентов с аллергией после СЛИТ по сверхускоренной (20 минут) схеме приема алергоидов.

**Методы и результаты:** Было исследовано 105 пациентов: 28 детей (среди которых 20 мальчиков, средний возраст  $13,3 \pm 2,1$  / лет) и 77 взрослых (из них 29 мужчин, средний возраст  $34,7 \pm 9,9$  лет) с диагнозом интермиттирующего/персистирующего ринита или интермиттирующей/умеренной персистирующей астмы, вызванными клещами домашней пыли ( $n = 56$ ), постенницей ( $n = 34$ ) и тимофеевкой луговой ( $n = 15$ ). Сверхускоренная фаза набора дозы предусматривала сублингвальный прием каждые пять минут возрастающих доз алергоидов. Все пациенты переносили лечение очень хорошо. Только у одного пациента из 105 (0,9 %) наблюдались мягкие местные симптомы (желудочная изжога), которая появилась через 30 минут после приема последней начальной дозы и спонтанно исчезла, когда лечение было продолжено.

**Выводы:** Эти данные показывают отличный профиль безопасности и переносимости сверхускоренной схемы СЛИТ химически модифицированным экстрактом, даже при приеме больших доз в течение экстремально короткой фазы набора дозы (20 минут), подтверждая тем самым ранее опубликованные результаты.

**Ключевые слова:** Алергены. Астма. Сублингвальная иммунотерапия. Ринит. Сверхускоренный.

*Адрес для корреспонденции:*

S. La Grutta  
Allergy Unit, Childrens Hospital  
"G. Di Cristina"-ARNAS Civico-Palermo  
Via Benedettini, 1  
90143 Palermo, Italy  
E-mail: lagruttastefania@tin.it

## ВВЕДЕНИЕ

Роль сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) в качестве приемлемой альтернативы подкожной иммунотерапии экспериментально доказана и подтверждена документально, как отмечалось в согласительном документе Всемирной Организации Здравоохранения и в новом меморандуме ARIA<sup>1-2</sup>. Безопасность и хорошая переносимость сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) пациентами-аллергиками<sup>3-6</sup> уже была доказана большим числом исследований, но пока только в одном из них изучалось возникновение побочных реакций немедленного типа у пациентов с аллергией после СЛИТ по 2-х часовой

сверхускоренной схеме<sup>7</sup>. Целью настоящего исследования была оценка безопасности и переносимости СЛИТ по очень быстрой (20 минут), сверхускоренной, схеме химически модифицированным аллергенным экстрактом (Сублингвальная аллергоидная иммунотерапия), в качестве альтернативы традиционной схемы с постепенным увеличением дозы длительностью несколько недель (Таблица I).

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было исследовано 28 детей (из них 20 мальчиков, средний возраст  $13,3 \pm 2,1$  лет) и 77 взрослых (среди которых 29 мужчин, средний возраст  $34,7 \pm 9,9$  лет) с диагнозом интермиттирующего/персистирующего ринита или интермиттирующей/умеренной персистирующей астмы, вызванными клещами домашней пыли ( $n = 56$ ), постенницей ( $n = 34$ ) и тимофеевкой луговой ( $n = 15$ ) (таблица 2). Все пациенты (или родители детей) дали добровольное информированное согласие.

**Таблица I**  
**Протокол иммунотерапии пациентов, получивших**  
**4000 АЕ химически модифицированного аллергенного экстракта (мономерного аллергоида).**  
**Таблетки нужно было держать под языком,**  
**по крайней мере, в течение двух минут перед проглатыванием.**

Время	Доза мономерного аллергоида в таблетках, растворимых в полости рта
0 мин	100АЕ
5 мин	300 АЕ
10 мин	600 АЕ
15 мин	1000 АЕ
20 мин	2000 АЕ

АЕ: аллергенные единицы

У пациентов, участвовавших в исследовании, диагноз аллергический ринит был поставлен в соответствии с меморандумом ARIA<sup>2</sup>, а диагноз астма и оценка степени ее тяжести были выполнены в соответствии с руководством «Глобальная инициатива по бронхиальной астме 2003»<sup>8</sup>. Атопический статус оценивали с помощью кожных прик-тестов, проведенных с использованием стандартной панели коммерческих экстрактов (Лофарма С.п.А., Милан, Италия). Панель состояла из аллергенов: *Dermatophagoides pteronyssinus*, пыльцы луговых трав, *Parietaria judaica*, *Phleum pratense*, *Artemisia vulgaris*, оливы, перхоти собаки и кошки, *Alternaria* и *Cladosporium* плюс положительный (гистамин 1 %) и отрицательный (изотонический солевой раствор) контроль.

В исследование были включены пациенты с положительным кожным прик-тестом, т.е. с со средним размером папул  $> 3 \text{ мм}^9$ , и специфическим IgE, титрованным с помощью CAP System® (Pharmacia-Upjohn). До сезона цветения всем, сенсibilizированным к пыльце луговых трав, пациентам была назначена ускоренная терапия.

Пациентам была назначена СЛИТ коммерческим мономерным аллергоидом в виде растворимых в полости рта таблетках (Лайс®, Лофарма С.п.А., Милан, Италия). Продукт титрован в аллергенных единицах (АЕ) и стандартизирован сравнением с внутрифирменным эталонным препаратом. В данном исследовании, начальная доза (100 АЕ) была в несколько раз выше, чем рекомендовано при стандартной схеме приема (25 АЕ) препарата. После приема последней дозы лекарства в соответствии с сверхускоренной схемой СЛИТ, пациенты находились под наблюдением в течение 3 часов. Всем пациентам были даны указания, записывать наличие и степень выраженности респираторных и назальных симптомов в дневники, в течение 14 последовательных дней подряд, после окончания сверхускоренного лечения. Рассматривались следующие симптомы: чихание, зуд в носу и заложенность, ринорея, слезотечение, конъюнктивальный зуд и гиперемия, кашель, свистящее дыхание и стеснение в груди. В случае существенных оральных или системных реакций, возникающих дома, пациентам было рекомендовано принять таблетку цетиризина и немедленно проконсультироваться со своим врачом-аллергологом. Всем пациентам были даны инструкции продолжать лечение поддерживающими дозами препарата, рекомендованными производителем.

**Таблица 2. Демографические характеристики субъектов**

	Астма		Ринит	
	Интермиттирующая/умеренная персистирующая		Интермиттирующий/персистирующий	
	Дети (10)	Взрослые (31)	Дети (18)	Взрослые (46)
Пол, м/ж	9/1	17/14	11/7	12/34
Возраст ( $\pm$ SD)	12 $\pm$ 0	34,1 $\pm$ 7,8	13,1 $\pm$ 2,1	35,07 $\pm$ 11,1
HDM - положительные	3	23	8	22
Постенница – положительные	2	7	5	20
Луговые травы – положительные	5	1	5	4

Данные выражены в виде среднего значения  $\pm$  SD, если не указано иное

HDM – клещи домашней пыли

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты перенесли лечение очень хорошо. Только у одного пациента из 105 (0,9 %) наблюдались мягкие местные симптомы (желудочная изжога), которая появилась через 30 минут после приема последней начальной дозы и спонтанно исчезла, когда лечение было продолжено. Это исследование подтверждает концепцию, что СЛИТ высокими дозами аллергена по сверхускоренной схеме безопасна и хорошо переносится, при очень маленьком уровне возникновения умеренных нежелательных явлений. Сверхускоренная схема позволит клиницистам назначать немедленную поддерживающую терапию даже в том случае, если пациенты приходят с симптомами аллергии, вызванными пылью. В проведенном ранее подобном исследовании<sup>7</sup> наблюдалось заметное отсутствие побочных реакций у 91 пациента аллергика, получавших СЛИТ по сверхускоренной схеме с использованием нативного или химически модифицированного аллергенов в течение 2-часового периода набора дозы при увеличении дозировки каждые двадцать минут

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании через 20 минут кумулятивная доза была в несколько раз выше дозы, принимаемой по традиционной схеме. Несмотря на это, большинство больных не испытывали увеличения нежелательных явлений, только у одного пациента мы наблюдали умеренную неблагоприятную реакцию желудочно-кишечного тракта. Она возникла через 30 минут после приема последней начальной дозы и самопроизвольно исчезла в течение одного часа, подтверждая то, что период наблюдения в течение трех часов является достаточным. Как ранее было показано Lombardi<sup>4</sup>, подтвердилась безопасность и хорошая переносимость сублингвального мономерного алергоида. По факту, в нашем исследовании лишь один из 105 пациентов сообщил о побочных эффектах во время лечения.

Один из основных выводов наших клинических наблюдений заключается в том, что при сверхускоренной СЛИТ, побочных реакций, по-видимому, как это ни парадоксально, меньше, чем при других традиционных схемах СЛИТ. Мы можем заключить, что, в целом, профиль безопасности и переносимости этой сверхускоренной схемы СЛИТ является очень обнадеживающим. Более того, он был хорошо воспринят пациентами, так как он значительно упрощает и сокращает начальную фазу СЛИТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Allergen immunotherapy: specific vaccines for allergic diseases. WHO position paper. Bousquet J, Lockey RF, Malling H-J, editors. Allergen immunotherapy: specific vaccines for allergic disease. WHO position paper. Allergy. 1998;53 Suppl:1-42.
2. Lockey RF. "ARIA". Global guidelines and new forms of allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2001 ;108:497-9.
3. Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S, Passalacqua G, Canonica GW. Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in children. Allergy. 1999;54:1110-3.
4. Lombardi C, Gargioni S, Melchiorre A, Tiri A, Falagiani P, Canonica G W, Passalacqua G. Safety of sublingual immunotherapy with monomeric allergoid in adults: multicenter post-marketing surveillance study. Allergy. 2001 ;56:989-92.
5. Troise C, Voltolini S, Canessa A, Pecora S, Negrini AC. Sublingual immunotherapy in Parietaria pollen induced rhinitis: a double-blind study. J Invest Allergol Clin Immunol. 1995;5:25-30.
6. Bousquet S, Scheinmann, Perrin-Fayolle M, Sauvaget J, Tonnel AB, et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. Allergy. 1999;54:249-60.
7. Rossi RE, Monasterolo G. Safety of ultra-rush (two hours) sublingual-swallow immunotherapy in allergic patients. Giorn It Immunol Clin. 2002;12:221-6.
8. Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report. In: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Publication Number. 1995. p. 95-3659.
9. Dreborg S, Frew A. Position Paper: Allergen standardization and skin tests. Allergy. 1993;48 Suppl 14:49-82.