



Научный обзор



**Мировые стандарты
аллерген-специфической
терапии**

Мировые стандарты аллерген-специфической иммунотерапии

Научный обзор



Содержание

Аллерген-специфическая иммунотерапия – суть подхода, этапы развития, достоинства	1
Этапы развития АСИТ	1
Протоколы АСИТ	2
Комбинированное использование симптоматического лечения и АСИТ	3
Критерии выбора препарата для АСИТ	3
Стандартизация и качество сырья	3
Адъювантный или безадъювантный экстракт?	4
Натуральный экстракт или аллергоид?	5
Подкожная или сублингвальная иммунотерапия?	6
Показания, противопоказания к АСИТ	8
Лечение аллергии на пыльцу деревьев	11
Мажорные аллергены семейства Betulaceae	11
Препараты, применяемые для лечения аллергии на пыльцу деревьев	13
Система стандартизации, применяемая при производстве	
Фосталь и Сталораль	13
Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев»	14
Показания к применению	14
Фаза начальной терапии (набора дозы)	15
Фаза основного лечения (поддержания дозы)	15
Меры предосторожности при применении	16
Сталораль «Аллерген пыльцы березы»	16
Фаза начальной терапии (набора дозы)	17
Фаза основного лечения (поддержания дозы)	17
Лечение аллергии на клещей домашней пыли	18
Аллергены клещей домашней пыли	18
Сталораль «Аллерген клещей»	19
Качество сырья, соответствие стандартам	19
Эффективность терапии	20
Протоколы ведения пациентов	22
Фаза начальной терапии (набора дозы)	22
Фаза основного лечения (поддержание дозы)	22
Вопросы безопасности и качества медицинской практики при АСИТ ..	23
Сублингвальная терапия	23
Подкожная терапия	25

Аллерген-специфическая иммунотерапия – суть подхода, этапы развития, достоинства

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) – метод лечения IgE-зависимых аллергических заболеваний, состоящий во введении в организм пациента возрастающих доз того аллергена, к которому у больного выявлена повышенная чувствительность и который ответственен за клинические проявления заболевания.

АСИТ является единственным примером противоаллергического лечения, воздействующего на патогенные звенья аллергического процесса и обладающего длительным профилактическим эффектом после завершения лечебных курсов. Целью этого метода является снижение чувствительности к данному аллергену, проявляющееся в уменьшении или в полном отсутствии клинических симптомов при естественной экспозиции аллергена.

Этапы развития АСИТ:

Развитие АСИТ осуществлялось в несколько этапов, результатом этого развития стала возможность использовать в практике современного врача стандартизованные препараты с известной иммунологической активностью, эффективность которых доказана в клинических исследованиях.



К достоинствам АСИТ относятся:

- сохранение длительной ремиссии после завершения курса лечения АСИТ от 3 до 5 лет
- профилактика перехода более легких клинических проявлений аллергии (например, ринит) в более тяжелые (бронхиальная астма)
- уменьшение потребности в симптоматическом лечении аллергии уже после 1-2 лет терапии
- предупреждение полисенсibilизации к другим аллергенам

Протоколы АСИТ

Протоколы/схемы АСИТ не являются универсальными – они уникальны для каждого метода и препарата. Различия в схемах обусловлены различиями в химических и терапевтических свойствах препарата.

Любой протокол состоит из двух фаз:

- фаза набора максимально переносимой дозы
- фаза основной терапии (поддержания дозы).

В зависимости от длительности протокола АСИТ может быть:

- предсезонной
- предсезонно-сезонной
- круглогодичной.

Предсезонные протоколы используются, как правило, для терапии сезонной аллергии водно-солевыми экстрактами и связаны с повышением риска нежелательных реакций при быстром поступлении в кровь аллергена в условиях естественной экспозиции аллергена (подробнее в разделе «Адъювантный или безадъювантный экстракт?» стр. 4). В зависимости от препарата предсезонный протокол начинают за несколько месяцев до начала цветения причинно-значимых растений и заканчивают с началом цветения.

Предсезонно-сезонные протоколы применяются для лечения сезонной аллергии сублингвальными препаратами. При этом терапию начинают за 2–3 месяца до начала цветения причинно-значимых растений и продолжают весь период цветения (напр. Сталораль «Аллерген пыльцы деревьев» стр. 16).

Круглогодичные протоколы применяются для подкожной аллерген-специфической иммунотерапии (пкАСИТ) стандартизованными адъювантными препаратами (напр. Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев» стр. 14) и сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии (слАСИТ) при аллергии с круглогодичными клиническими проявлениями, например лечение аллергии на клещей домашней пыли (напр. Сталораль «Аллерген клещей» стр. 19).

Комбинированное использование симптоматического лечения и АСИТ

АСИТ, воздействуя на причины заболевания, способна полностью изменить течение болезни и снизить сенсibilизацию по отношению к естественной экспозиции аллергена. Благодаря этому АСИТ приводит к уменьшению симптомов аллергии и сокращению потребности в медикаментах.

Следует отметить, что в ряде случаев необходимо использовать комбинацию АСИТ и симптоматического лечения. Это позволяет облегчить симптомы аллергии в момент обострения заболевания и продолжить АСИТ до окончания курса и достижения желаемого эффекта.

Также комбинация симптоматических препаратов и АСИТ позволяет расширить круг пациентов, которым возможно проведение АСИТ. В частности, правильно подобранная симптоматическая терапия у пациентов со среднетяжелым течением бронхиальной астмы позволяет улучшить показатели FEV1>70% и провести АСИТ, что в свою очередь приведет к уменьшению симптомов и сокращению потребности в симптоматических препаратах.

Критерии выбора препарата для АСИТ

Стандартизация и качество сырья

ВОЗ рекомендует использование стандартизованных аллергенов в клинической практике¹

Аллергенная активность препарата в первую очередь обусловлена биологической активностью исходного сырья. Известно, что в разных сериях сырья, в зависимости от времени и места его сбора, возможна вариабельность композиции и концентрации аллергенов.

Процесс стандартизации позволяет сгладить природные вариации и гарантирует стабильность иммунологической активности препарата, что, в свою очередь, дает врачу уверенность в реакциях пациента и эффективности терапии.



В настоящее время не существует универсальной системы стандартизации. Наиболее часто используемые в России лечебные аллергены стандартизируют по содержанию в препарате единиц белкового азота (PNU). Недостатком данного метода является то, что он оценивает лишь общее количество белка в экстракте аллергена без оценки, какая его часть приходится на мажорный аллерген и обладает необходимой аллергенной активностью, а какая присутствует в неактивном состоянии, либо в виде дополнительных неспецифических аллергенов. При применении препаратов, стандартизованных по этому критерию, сложно прогнозировать реакцию пациента и быть уверенным в эффективности терапии. Применяемая для препаратов Фосталь и Сталораль (см. стр. 13) система стандартизации ИР (Индекс Реактивности) позволяет сгладить природные вариации и гарантирует стабильность иммунологической активности. Данная схема стандартизации включает в себя создание референсного препарата (эталоны). Все последующие серии препарата сравниваются с эталоном, в итоге получают препарат с гарантированным постоянством аллергенной активности и соответствием указанным дозам из серии к серии.

Адьювантный или безадьювантный экстракт?

Адьювант (Adjuvant) – вспомогательное средство, вводимое в организм при проведении инъекции препарата вместе с иммуногеном для неспецифической стимуляции иммунного ответа. Адьювант обеспечивает постепенное высвобождение аллергена в организме. В качестве адьюванта используются химические вещества различной природы, нерастворимые или плохо растворимые в воде, в основном гидроксид алюминия и фосфат кальция.

Рис. 1: Варианты диффузии аллергена в организме после инъекции экстракта аллергена

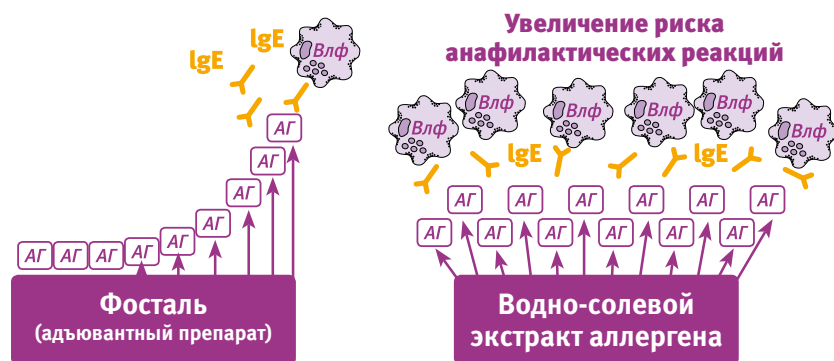


Таблица 1: Основные сравнительные характеристики адьювантных (на примере препарата Фосталь) и водно-солевых аллергенов

	Фосталь	Водно-солевые аллергены
Использование в период цветения	Адьювант обеспечивает депонирование аллергена в месте введения и его постепенную диффузию. В период цветения рекомендуется снижение дозы наполовину.	Уровень концентрации таких аллергенов в крови не стабилен, и при добавлении «естественных» аллергенов возрастает риск нежелательных реакций. Рекомендуется прекращать лечение на время сезона цветения причинно-значимых растений.
Рекомендации ВОЗ, ARIA	Рекомендуют использование депонированных аллергенов для подкожной АСИТ	Не рекомендуют

ГНЦ – Институт Иммунологии ФМБА России рекомендует использовать депонированные/ адьювантные аллерговакцины, в связи с их двойным преимуществом²:

- снижение риска развития тяжелых системных реакций
- менее трудоемкие и более удобные для пациента схемы АСИТ

Натуральный экстракт или аллергоид?

С точки зрения доказательной медицины рекомендовано применение препаратов, эффективность которых доказана в клинических исследованиях.

Препараты, применяемые для АСИТ, делятся на аллергены, содержащие натуральные экстракты аллергенов, и аллергоиды – модифицированные аллергены.

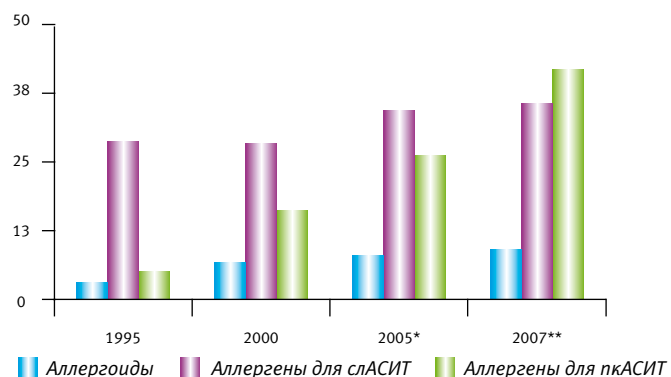
Подкожная АСИТ аллергенами – большое количество доказательств, нет потребности в новых исследованиях

Сублингвальная АСИТ аллергенами – хорошо изученный метод с доказанной эффективностью, исследования продолжаются

Аллергоиды – нет достаточных доказательных данных

Рис. 2: Объем доказательной базы для разных методов АСИТ

(* D.R.Wilson, Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis; 2003
** ARIA update 2007)



Подкожная или сублингвальная иммунотерапия?

Эффективность обоих методов (подкожного и сублингвального) подтверждена рядом клинических исследований, в частности в клиническом исследовании Khinchi M.S., Malling H.J., et al (3). Было установлено:

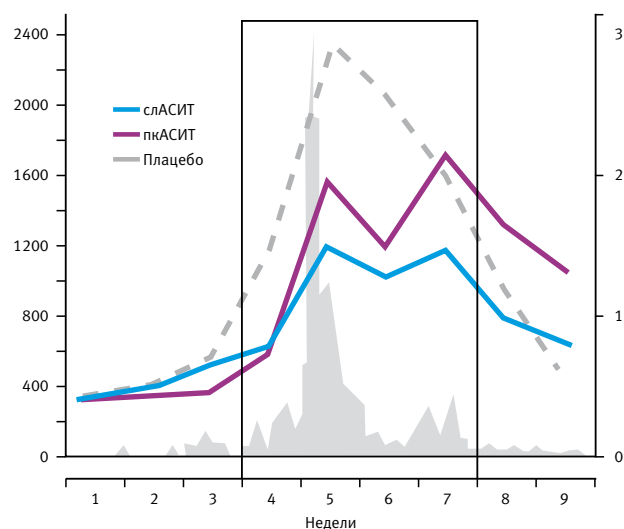
- оба варианта лечения обладают выраженной клинической эффективностью по сравнению с плацебо (рис.3)
- клиническая эффективность обоих методов не имеет статистически значимых различий
- сублингвальный метод демонстрирует лучший профиль безопасности



Таблица 2: Основные сравнительные характеристики сублингвальной и подкожной АСИТ

	слАСИТ	пкАСИТ
Эффективность	Одинаково высокая эффективность подтверждена на основе мета анализа	
Безопасность	Наиболее безопасен	Есть риск развития системных реакций
Профиль пациентов	Рекомендуется: • Дисциплинированным и следующим предписаниям врача пациентам • Детям из-за страха уколов • Пациентам, не имеющим возможности регулярно посещать врача для выполнения инъекций • Пациентам с непереносимостью пкАСИТ	Рекомендуется: • Пациентам, которым необходим более тесный и регулярный контакт с врачом
Концентрация	Высокая концентрация аллергена	Пониженная концентрация аллергена
Наличие специально оборудованного кабинета	Не обязательно. Препарат может применяться в домашних условиях	Обязательно. Инъекция должна проводиться специально обученным персоналом
Удобство использования	Не требует присутствия мед персонала и позволяет значительно сэкономить время и врача и пациента.	Требует присутствия мед персонала и более значительных временных затрат и для пациента и для врача

Рис.3: Khinchi M.S., Malling H.J. Клиническая эффективность сублингвальной и подкожной терапии у пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом, вызванным пылью березы.



ПкАСИТ и слАСИТ входят в стандарты лечения аллергического ринита и атопической бронхиальной астмы, обладают доказанной клинической эффективностью и рекомендованы к применению группой международных экспертов ARIA.

Показания, противопоказания к АСИТ

Иммунотерапия показана только в случаях подтвержденных IgE-зависимых аллергических заболеваний и только с использованием стандартизированных препаратов с подтвержденной клинической эффективностью и безопасностью.

АСИТ назначается⁴:

- Пациентам с аллергическим ринитом (риноконъюнктивитом)
- Пациентам с легкой и среднетяжелой формой бронхиальной астмы, при показателях FEV1 более 70% от должных величин после адекватной фармакотерапии



- Пациентам, у которых симптомы болезни не контролируются в должной степени после элиминации аллергенов или если полноценная элиминация аллергена невозможна
- Пациентам, имеющим как бронхиальные, так и риноконъюнктивальные симптомы
- Пациентам, отказывающимся от длительного (постоянного) приема фармакологических препаратов
- Пациентам, у которых фармакотерапия вызывает нежелательные побочные эффекты

Противопоказания к АСИТ:

- Повышенная чувствительность к одному из вспомогательных веществ
- Тяжелые иммунопатологические состояния (аутоиммунные заболевания, иммунокомплексные заболевания, иммунодефициты)
- Активно протекающее раковое заболевание (опухоль, находящаяся под контролем в течение нескольких лет, не является противопоказанием)
- Тяжелые психические расстройства
- Лечение бета-блокаторами, включая топические формы (местную терапию в офтальмологии)
- Невозможность соблюдения пациентом схемы назначенного лечения
- Тяжелая форма бронхиальной астмы, не контролируемая фармакотерапией (FEV1 менее 70% после проведения адекватной фармакотерапии)
- Сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании адреналина (эпинефрина)
- Наличие в анамнезе анафилактического шока на АСИТ (для подкожного метода)

Временные противопоказания к АСИТ:

- Нестабильная астма
- Любые другие нестабильные аллергические проявления (прогрессирующий ринит, генерализованная крапивница, и т.п.)
- Лихорадка
- Любые интеркуррентные заболевания в стадии обострения – АСИТ начинают после выздоровления/достижения ремиссии. Хронические заболевания вне обострения (за исключением перечисленных выше) не являются противопоказанием к проведению АСИТ
- Вакцинация (не следует проводить инъекцию АСИТ и профилактическую вакцинацию в один день)

Дополнительные противопоказания для сублингвального метода АСИТ:

- Персистирующие повреждения слизистой оболочки ротовой полости: язвы, эрозии
- Персистирующие заболевания пародонта
- Открытая рана в полости рта
- Недавняя экстракция зуба, другие хирургические манипуляции в полости рта
- Гингивит, сопровождающийся кровоточивостью десен
- Тяжелые воспалительные заболевания слизистой оболочки рта, например, эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая, микозы.

Беременность и грудное вскармливание

Беременность

Не следует начинать АСИТ во время беременности.

Если беременность наступила на первом этапе лечения, то следует прекратить терапию. При наступлении беременности в период поддерживающей терапии, врач должен оценить возможную пользу АСИТ, исходя из общего состояния пациентки.

Не рекомендуется применение пкАСИТ в период беременности, если беременность развилась во время проведения лечения, то следует прервать терапию.

Не сообщалось о побочных действиях при использовании АСИТ у беременных женщин.

Грудное вскармливание

Не рекомендуется начинать курс АСИТ в период грудного вскармливания.

Если женщина продолжает проводить АСИТ во время лактации, не ожидается появление каких-либо нежелательных симптомов или реакций у детей.

Не рекомендуется применение пкАСИТ в период грудного вскармливания.

Не существует клинических данных о применении во время лактации.

Лечение аллергии на пыльцу деревьев

Мажорные аллергены семейства Betulaceae

Клинические и иммунохимические наблюдения указывают на высокую степень перекрестной реактивности между аллергенами пыльцы семейства Betulaceae, что является следствием высокой степени гомологии аминокислотных последовательностей⁵

Это объясняет также, почему десенсибилизация экстрактом пыльцы березы обеспечивает эффективную защиту от воздействия пыльцы других представителей Betulaceae. Существенно, что воздействие пыльцы березы доминирует над воздействием пыльцы других видов Betulaceae, особенно в России.

Известно, что пыльца березы содержит несколько аллергенов, обозначаемых с Bet v 1 по Bet v 4, Bet v 6 и Bet v 7 (таблица 3).

Аллерген Bet v1 – это мажорный аллерген, имеющий сходство (до 80%) с аллергенами других деревьев и отвечающий за аллергические реакции у большинства пациентов (таблица 4).

Таблица 3: Варианты аллергенов пыльцы березы

Группа аллергенов		1	2	3	4	6	7
Вид	<i>Corylus avellana</i>	Cor a 1	Cor a 2				
	<i>Alnus glutinosa</i>	Aln g 1	Aln g 2		Aln g 4		
	<i>Betula verruosa</i>	Bet v 1	Bet v 2	Bet v 3	Bet v 4	Bet v 6	Bet v 7
	<i>Carpinus betulus</i>	Carb 1	Car b 2		Car b 4		
Частота распознавания		95 %	22 %	10 %	5-20 %	32 %	20 %
Основной аллерген		Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

Bet v1-положительные пациенты обычно полисенситизированы не только к березе, но и к многим другим видам растений (ольхе, лесному ореху, грабу и др.).

Таблица 4: Частота структурной гомологии аминокислотной последовательности аллергенов деревьев

	Cor a 1(орешник)	Carb 1(граб)	Aln g 1 (ольха)
Гомологичность аминокислотных последовательностей с Bet v 1	71-73%	73-75%	86%

При проведении аллерген-специфической иммунотерапии пациентов с гиперчувствительностью к пыльце семейства березовых возможно использование препаратов как смеси родственных аллергенов (березы, ольхи, орешника, граба), так и препаратов содержащих изолированный аллерген пыльцы березы.

Ряд двойных-слепых плацебо-контролируемых клинических исследований продемонстрировал одинаковую эффективность терапии у пациентов, получающих смесь аллергенов семейства березовых и пациентов получающих терапию изолированным аллергеном пыльцы березы. Результаты этих исследований позволяют рекомендовать применение препаратов, содержащих изолированный аллерген пыльцы березы к проведению АСИТ при чувствительности к пыльце семейства березовых⁶⁻⁸.



В настоящее время в России зарегистрировано и успешно используется два стандартизированных препарата для лечения аллергии на пыльцу семейства Betulaceae:

Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев» для пКАСИТ

Сталораль «Аллерген пыльцы березы» для сЛАСИТ

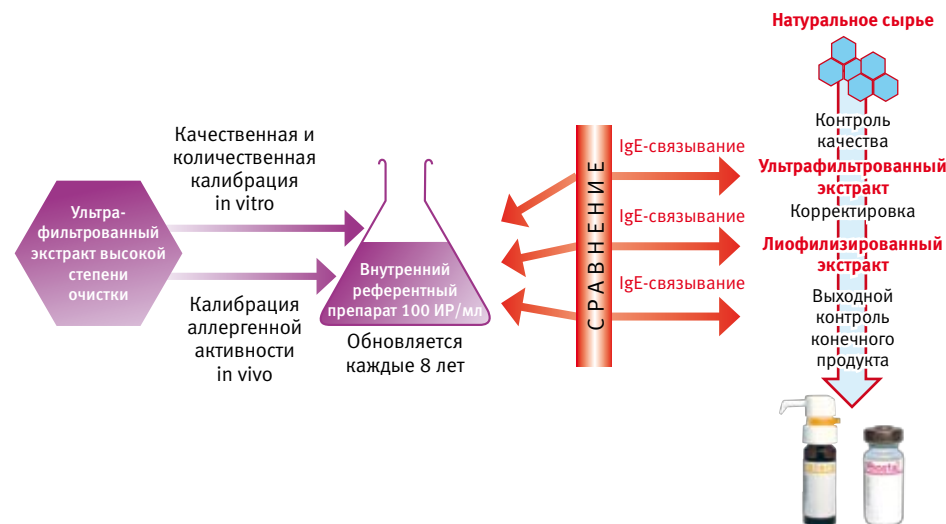
Эффективность обоих препаратов (Фосталь и Сталораль) подтверждена в клиническом исследовании Khinchi M.S., Mallig H.J., et al. (подробнее стр. 6-8)

Препараты для лечения аллергии на пыльцу деревьев Фосталь и Сталораль производятся в соответствии со всеми европейскими требованиями к производству аллергенов/аллерговакцин.

Благодаря высоко эффективному и научно обоснованному процессу стандартизации в отношении Фосталь и Сталораль гарантируется константность аллергенной активности препаратов и их соответствие указанным дозам.

Система стандартизации, применяемая при производстве препаратов Фосталь и Сталораль, ИР (индекс реактивности):

экстракт аллергена описывается значением 100ИР/мл, когда он вызывает кожную реакцию на скарификационную пробу (прик-тест) площадью 38,5 мм² или диаметром 7 мм.



Фосталь

«Аллерген пыльцы деревьев»

Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев» (Phostal betulaceae) представляет собой стандартизованную смесь в равных пропорциях экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства Betulaceae (березовых).

Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев» является адъювантной аллерговакциной – смесь адсорбирована на фосфате кальция, что обеспечивает стабильность активных субстанций in vitro и концентрации препарата in vivo, а также – удобство режима дозирования, что немаловажно для точного выполнения рекомендаций (повышения комплаенса) и обеспечения полного прохождения терапии пациентом.



Показания к применению

АСИТ пациентов, страдающих сезонным аллергическим ринитом, риноконъюнктивитом, atopической бронхиальной астмой, имеющих повышенную чувствительность к пыльце деревьев (ольха, береза, граб, орешник).

Иммунотерапию можно проводить взрослым и детям с 5 летнего возраста

Только для подкожного применения.

Форма выпуска – флаконы по 5 мл.

Имеющиеся концентрации (терапевтические протоколы – см. далее):

Цвет крышки	Серый*	Желтый	Зеленый	Голубой
Номер флакона	0	1	2	3
Концентрация в ИР/мл	0.01	0.1	1	10

*Только для высокочувствительных пациентов

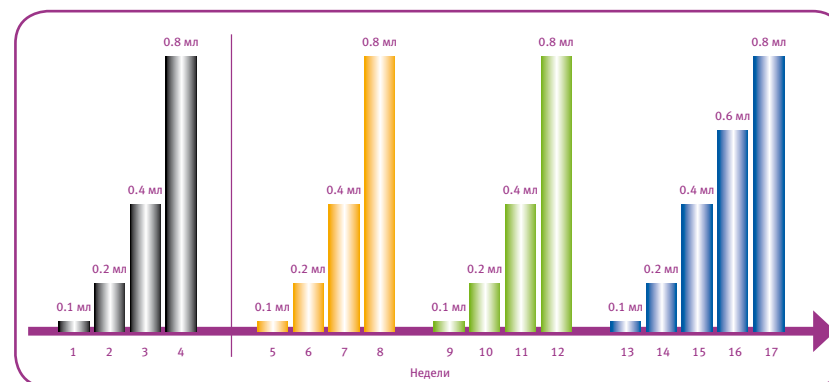
В случае гиперчувствительности пациента, набор дозы начинается с концентрации 0.01 ИР/мл

Фаза начальной терапии (набор дозы) продолжается до достижения максимальной переносимой дозы – дозы, при введении которой не наблюдается выраженных вторичных местных или системных реакций

- Незначительные местные реакции не являются показанием к изменению дозы
- При первом/ единичном проявлении нежелательной реакции рекомендуется во время следующей инъекции: повторить предшествующую, хорошо переносимую дозу и при отсутствии нежелательных реакций, во время последующих инъекций, продолжить увеличение дозы

Всегда начинайте фазу начальной терапии (набор дозы), как минимум за 4 месяца до начала сезона цветения деревьев, вызывающих аллергию.

Фаза начальной терапии (набора дозы)



Фаза основного лечения (поддержания дозы)

На этапе основного лечения (поддержания дозы) используется максимально переносимая данным пациентом доза (максимально – до 0,8 мл концентрации 10 ИР/мл).

- Фазу основного лечения (поддержания дозы) начинают через 15 суток после окончания начального курса
- Первые две инъекции основного (поддерживающего) курса вводят с интервалом в 2 недели, затем препарат вводится 1 раз в месяц или реже
- Промежуток между двумя инъекциями не должен превышать 6 недель
- АСИТ препаратом Фосталь рекомендуется проводить в течение 3-5 лет

Когда следует снизить основную дозу?

Начиная новый флакон для основной терапии: ввести только половину от стандартной дозы и, при хорошей переносимости, во время следующей инъекции ввести полную дозу

В период сезона цветения причинно-значимых растений: ввести только половину от стандартной дозы и вернуться к полной дозе по окончании сезона поллиноза

Меры предосторожности при применении:

Перед каждой инъекцией убедитесь в том, что:

- срок годности не истек
- активность препарата во флаконе, который вы используете, соответствует схеме применения
- соблюдены правила асептики, используются туберкулиновые шприцы
- доза введения набрана максимально точно

Срок годности: не используйте экстракт по истечении срока годности, который четко указан на упаковке

Хранение: храните флаконы при температуре от +2°C до +8°C. Не замораживать препарат – возможна десорбция.

Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев» – более 1 миллиона пациентов в мире (около 40 стран) пролечено за последние 10 лет

Сталораль «Аллерген пыльцы березы»

Представляет собой стандартизированный экстракт аллергена пыльцы березы. Предназначен для проведения аллерген-специфической иммунотерапии пациентов с аллергической реакцией 1 типа (Ig E опосредованной), страдающих ринитом, конъюнктивитом, легкой или среднетяжелой формой бронхиальной астмы сезонного характера, имеющих повышенную чувствительность к пыльце березы.

Иммунотерапию можно проводить взрослым и детям с 5-летнего возраста.

Сталораль «Аллерген пыльцы березы» предназначен для сезонной терапии.



Лечение целесообразно начинать не позднее, чем за 2-3 месяца до начала сезона цветения и продолжать в течение всего периода цветения

Форма выпуска – флаконы по 10 мл.

Указанные протоколы могут быть адаптированы к индивидуальной реактивности каждого пациента.

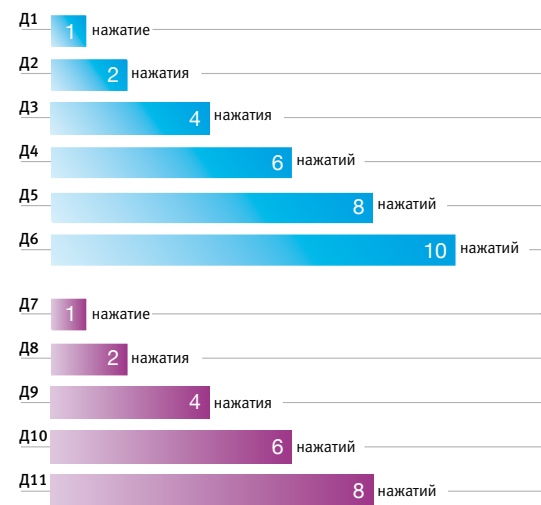
При переходе на Сталораль «Аллерген пыльцы березы» с любого другого препарата необходимо проводить набор дозы с самого начала.

Фаза начальной терапии (набора дозы)

Рис. 6: Схема проведения наращивания дозы при проведении сЛАСИТ препаратом Сталораль «Аллерген пыльцы березы»

Начало

Кол-во нажатий в день



10 ИР/мл



300 ИР/мл

Фаза основного лечения (поддержание дозы)

- На этапе поддержания дозы препарат вводится в концентрации 300 ИР/мл
- Рекомендованная схема приема: 4-8 нажатий/день или 8 нажатий 3 раза в неделю
- Лечение должно проводиться до окончания сезона цветения
- Рекомендуется проводить лечение как минимум 3 сезона подряд⁹

Лечение аллергии на клещей домашней пыли

Аллергены клещей домашней пыли

В России сенсibilизация к бытовым аллергенам выявляется у 15-45% больных, страдающих аллергическими заболеваниями. Основным источником аллергенов домашней пыли являются клещи рода *Dermatophagoides* - *D. pteronyssinus*, *D. farina*, для которых домашняя пыль является средой обитания.

Наибольшей значимостью у лиц с повышенной чувствительностью к аллергенам клещей домашней пыли обладают основные белки *D. pteronyssinus* Der p 1 и Der p 2 и, соответствующие им у *D. farina* - Der f 1 и Der f 2. Частота сенсibilизации к этим белкам у лиц, имеющих сенсibilизацию к клещам домашней пыли, проживающих на территории России, варьирует от 70 до 100% в зависимости от региона проживания¹⁰⁻¹⁸

На сегодняшний день в России для лечения бытовой аллергии могут использоваться стандартизированный препарат Сталораль «Аллерген клещей» для сублингвального использования и водно-солевые экстракты (ВСЭ) аллергенов домашней пыли и клещей домашней пыли для подкожного применения.



ВОЗ в своем руководстве по проведению АСИТ не рекомендует проводить АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов домашней пыли, т.к. они являются многокомпонентными препаратами, имеющими различный состав в зависимости от серии и флакона, а следовательно, и различную аллергенную активность, что не может не влиять на качество препарата и результат лечения¹⁹⁻²⁰

Сталораль

«Аллерген клещей»

Качество сырья

Соответствие требованиям европейских норм является наиважнейшим критерием при производстве сырья для клещевых аллергенов. Как и для всякого сырья животного происхождения, согласно Нормам Европейской Фармакопеи гарантия отсутствия вирусов и прионов должна быть тщательно соблюдена.

В составе Сталораль «Аллерген клещей» использован аллерген на основе запатентованной культуры *Stalmite*® APF, разработанной французской компанией Сталлержен

- Культура *Stalmite*® APF полностью соответствует директивам Европейской Фармакопеи во избежание риска заражения вирусами и прионами
- Питательная среда не содержит элементов животного происхождения, состоит из аминокислот и растительного субстрата и идеально подходит для выращивания культуры клещей
- *Stalmite* APF® гарантирует полное отсутствие остаточной аллергенности
- *Stalmite* APF® – стабильная культура, полностью адаптированная для выращивания клещей



Сталораль «Аллерген клещей» доказал свою эффективность при лечении аллергического риноконъюнктивита и астмы

Симптомы, вызываемые клещами домашней пыли	Тип исследования/длительность	Количество пациентов	Основные результаты
Клиническое исследование Tonnel, 2004			
Аллергический ринит	Двойное слепое рандомизированное исследование в сравнении с плацебо 24 месяца	32 пациента от 7 до 45 лет (15 человек в группе с активным лечением, 17 – в группе плацебо)	Значительное снижение суммарного балла симптомов ринита, начиная с первого года лечения и до окончания второго года ($p < 0,02$) Значительное уменьшение симптомов заложенности носа ($p < 0,01$) и зуда в носу ($p < 0,01$) (Рис. 7) Побочные эффекты были ограничены только одним случаем зуда в полости рта среди 15 пациентов
Клиническое исследование Mortemousque, 2003			
Аллергический конъюнктивит	Двойное слепое рандомизированное исследование в сравнении с плацебо 24 месяца	60 пациентов от 6 до 60 лет (30 в группе плацебо, 30 в группе с активным лечением)	Увеличение порога концентрации аллергена при позитивном провокационном тесте. ($p = 0,04$) Значительное улучшение суммарного балла симптомов при длительности терапии 18 и 24 месяца. ($p < 0,01$ и $p < 0,007$)
Клиническое исследование Bousquet J, 1999			
Аллергическая астма	Двойное слепое рандомизированное исследование в сравнении с плацебо 25 месяцев	85 пациентов от 7 до 42 лет (43 в группе плацебо, 42 в группе с активным лечением)	Значительное улучшение суммарного балла симптомов астмы (площадь под кривой, рис. 8) Значительно улучшение качества жизни пациентов (рис. 9)

Рис. 7 Динамика изменений симптоматики ринита у пациентов получающих терапию Сталораль «Аллерген клещей» по сравнению с плацебо по результатам исследования Tonnel

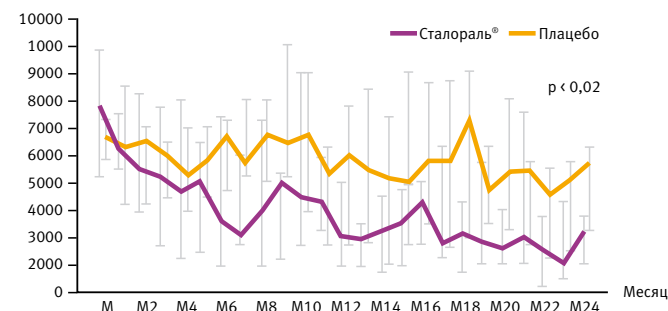


Рис. 8 Динамика симптомов астмы пациентов получающих терапию Сталораль «Аллерген клещей» в сравнении с плацебо по результатам исследования Bousquet J

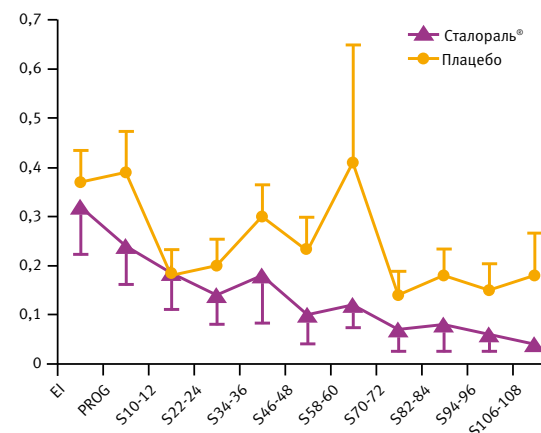
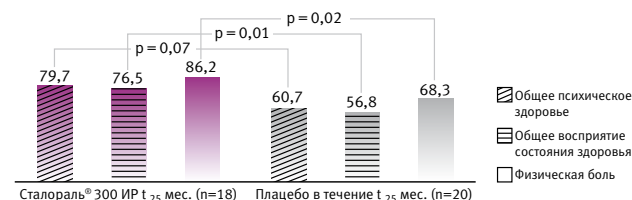


Рис. 9 Динамика критериев, определяющих качество жизни у пациента с бронхиальной астмой, получающих терапию Сталораль «Аллерген клещей» в сравнении с плацебо по результатам исследования Bousquet J



Протоколы ведения пациентов

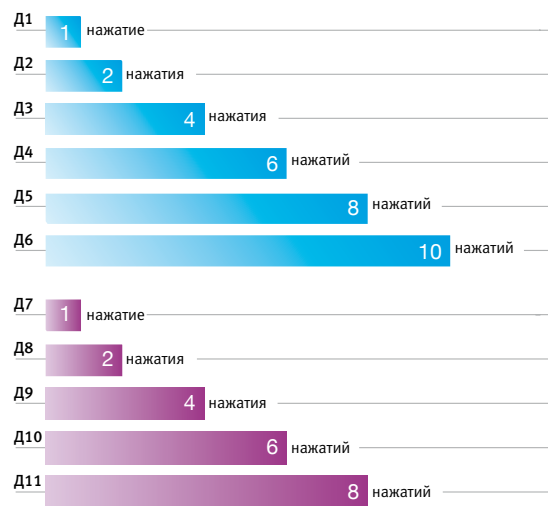
Сталораль «Аллерген клещей» предназначен для круглогодичной терапии.

Протокол лечения состоит из 2-х фаз: фазы начальной терапии (набора дозы) и фазы основного лечения (поддержания дозы)

Фаза начальной терапии (набора дозы)

Начало

Кол-во нажатий в день



300 ИР/мл

Фаза основного лечения (поддержание дозы)

- На этапе поддержания дозы препарат вводится в концентрации 300 ИР/мл
- Рекомендованные дозировки 4-8 нажатий/день или 8 нажатий 3 раза в неделю
- Лечение должно продолжаться весь год

Для успешного лечения необходимы регулярные визиты к врачу-специалисту каждые 3-6 месяцев:

- Для оценки эффективности лечения
- Для проверки возникновения толерантности к аллергену
- Для наблюдения за состоянием пациента

ВОЗ рекомендует лечение в течение 3 лет подряд*

Вопросы безопасности и качества медицинской практики при АСИТ

Сублингвальная АСИТ

Так как терапия проводится в домашних обстановке, должны быть приняты следующие меры предосторожности:

- Пациенту (или родителям, если проводится лечение ребенка) должны быть предоставлены четкие письменные инструкции о действиях в случае развития нежелательной реакции
- Капли аллергена должны храниться в безопасном недоступном для детей месте, при температуре от +2°C до +8°C
- Необходимо обучить пациента (родителей, если проводится лечение ребенка) правильной технике приема препарата
- Важно, чтобы пациент посещал врача как минимум три раза в год для подтверждения эффективности лечения и выявления возможных нежелательных эффектов

Техника приема препарата при сЛАСИТ



- Препарат принимается сублингвально, следует капать раствор непосредственно под язык, подержать раствор под языком 2 минуты и затем проглотить
- Препарат рекомендуется принимать утром перед завтраком
- После приема аллерген-содержащих капель помыть руки, чтобы избежать попадания аллергена в глаза или назальных симптомов из-за непреднамеренного контакта с аллергеном

Побочные эффекты слАСИТ

А – Местные реакции

Местные реакции возникают чаще всего на начальном этапе слАСИТ и проявляются как:

- зуд в полости рта и /или губ;
- ощущение жжения, дискомфорта в ротовой полости или вокруг губ;
- отек под языком или на губах;
- гастро-энтерологические реакции: боль в животе, тошнота, диарея.
- усиленное слюноотделение или сухость во рту

В – Системные реакции

- Риноконъюнктивит
- Астма
- Крапивница

Частота и характеристики симптомов одинаковы у взрослых и детей

При проявлении побочных эффектов следует придерживаться следующих рекомендаций:

1. При слегка или умеренно выраженных местных реакциях, проявившихся впервые, и симптомы которых исчезли без применения симптоматической терапии, следует продолжать лечение без изменения схемы. Если те же симптомы появились вторично, следует вернуться к предыдущей хорошо переносимой дозе и продолжить постепенное увеличение дозы.
2. При слегка или умеренно выраженных общих реакциях вернуться к предыдущей хорошо переносимой дозе, повторить её в течение 2 дней, а затем продолжить наращивание дозы.
3. При сильном проявлении местных или общих реакций прекратить прием препарата в течение 48 часов. Если через 48 часов состояние значительно улучшилось, возобновить прием препарата, сократив дозу в 2 раза по сравнению с последней принятой дозой.

Если через 48 часов не наступило улучшение, следует обратиться к врачу, назначившему слАСИТ и провести дополнительный анализ возможных причин проявления симптомов, так как проявление симптомов может быть не связано с приемом препарата.

В крайне редких случаях требуется отмена АСИТ.

При сильном проявлении местных или общих реакций необходимо симптоматическое лечение антигистаминными препаратами, бета-2-миметиками или кортикостероидами (перорально).

Подкожная АСИТ

Международными рекомендациями и руководством по качественной медицинской помощи предусмотрено, что инъекция экстракта аллергена должна производиться врачом или медицинской сестрой под наблюдением врача. При себе всегда следует иметь набор для оказания первой помощи

Оборудование, рекомендуемое для учреждений, в которых проводится подкожная иммунотерапия:

1. Адреналина хлорид раствор для инъекций, 1 мг/мл
2. Оборудование для оксигенотерапии
3. Оборудование для внутривенных инъекций и инфузий
4. Антигистаминные препараты для приема внутрь и для инъекций
5. Сальбутамол или тербуталин: в виде аэрозоля (+спейсер) или в виде раствора для небулайзера (+ небулайзер)
6. Кортикостероиды для приема внутрь и в виде растворов для внутривенного введения

Правильное применение этих препаратов и оборудования квалифицированным персоналом позволяет обеспечить эффективную неотложную помощь на начальном этапе при абсолютном большинстве (если не при всех) системных реакций на введение аллергенов (аллерговакцин). Важным моментом при этом является быстрое выявление системных реакций и немедленное введение при таковых адреналина

Перед инъекцией

Проверить набор для оказания первой помощи (подробности представлены выше)

Проверить состояние пациента – выяснить:

- Любые реакции, которые могли быть следствием предыдущей инъекции;
- Любые реакции, которые могли бы считаться относящимися к терапии (инфекция, или приступ бронхиальной астмы, или обострение симптомов аллергии);
- Любые препараты, принимавшиеся в перерыве между принятием АСИТ. Пациенты, принимающие β-адреноблокаторы (включая местное лечение), не должны получать иммунотерапию;
- Убедиться, что у пациентов с бронхиальной астмой пиковая скорость выдоха >70% от «наилучшего личного» показателя

Проверить лечебный препарат (аллерген):

- Уточнить состав, концентрацию и срок годности аллергена;
- Проверить дозу, которая должна быть введена, путем сравнения ее с предшествующей дозой и с графиком введения доз

Инъекция

- Уточнить период времени с момента последней инъекции
- Использовать одноразовый шприц 1 мл (с градуировкой 1/100)
- Встряхнуть флакон и с соблюдением правил асептики набрать в шприц точный объем раствора, который подлежит введению
- Введение производится путем точной глубокой подкожной инъекции в нижнюю дельтовидную область руки. Всегда оттягивать поршень шприца назад, чтобы убедиться, что игла не попала в кровеносный сосуд

После инъекции

- **Понаблюдать за пациентом в течение 30-60 минут после инъекции:** Для пациентов из группы высокого риска (например, с высокой степенью сенсибилизации) требуется более длительный период наблюдения
- Перед тем, как пациент покинет кабинет врача или клинику, следует проверить место инъекции
- Посоветовать пациенту до окончания дня избегать интенсивной физической нагрузки, горячей ванны и сауны
- Посоветовать пациенту проконсультироваться с врачом или обратиться за неотложной помощью в случае развития отсроченной реакции

Записывать все подробности инъекции в карту или дневник проведения десенсибилизации

Фаза основного лечения (поддержания дозы), как правило, сопровождается меньшим количеством системных реакций, чем фаза начальной терапии (набор дозы)

Основные текущие риски при применении подкожной иммунотерапии

- Ошибки в дозировке;
- Наличие симптомов бронхиальной астмы;
- Высокая степень сенсибилизации;
- Инъекции из новых флаконов;
- Инъекции, выполненные в периоды обострения симптомов.

Когда откладывают инъекцию? (См. также раздел «Временные противопоказания»)

- При интеркуррентном заболевании: Провести курс лечения сопутствующей патологии, после чего вернуться к проведению АСИТ (после выздоровления)
- При вакцинации: Вакцинацию против инфекционных заболеваний следует планировать на день, не совпадающий с днем проведения инъекции АСИТ

Побочные эффекты

А – Местные реакции

Местные реакции возникают в месте инъекции:

- Гиперемия и отек;
- Подкожные уплотнения (узлы) (только при введении экстрактов, адсорбированных на гидрохлориде алюминия).

Местные реакции можно разделить на те, которые возникают в течение 20-30 минут и на реакции, которые развиваются позднее, чем через 30 минут после инъекции. Местные реакции могут доставлять пациенту дискомфорт.

Выраженные местные реакции не означают начало последующей системной реакции.

В – Системные реакции

Системные реакции характеризуются генерализованными проявлениями и/или симптомами, возникающими вне места инъекции. Эти реакции, как правило, начинаются в течение нескольких минут после инъекции и редко – в течение 30-40 минут.

Классификация Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI)²¹:

1. Неспецифические реакции:

Реакции, вероятно, не опосредованные IgE, то есть дискомфорт, головная боль, боли в суставах и т.д.

2. Системные реакции средней степени тяжести:

Ринит средней степени тяжести и/или бронхиальная астма средней степени тяжести (ПСВ – Пиковая скорость выдоха – превышает 60% от должных значений или от наилучших личных показателей пациента), адекватно отвечающие на антигистаминные препараты или на ингаляционные β-адреноблокаторы.

3. Тяжелые системные реакции не угрожающие жизни:

Крапивница, ангионевротический отек или бронхиальная астма тяжелой степени (ПСВ не превышает 60% от должных значений или от наилучших личных показателей пациента), отвечающие на терапию.

4. Анафилактический шок:

Быстро нарастающие реакции – зуд, гиперемия, эритема, бронхоспазм и т.д., требующие интенсивной терапии.

Что делать в случае появления нежелательной реакции при проведении подкожной АСИТ адъювантными аллергенами?

	Тип реакции	Лечение нежелательной реакции	Будет ли продолжена АСИТ?
РЕАКЦИИ В МЕСТЕ ВВЕДЕНИЯ	НЕЗНАЧИТЕЛЬНЫЕ МЕСТНЫЕ РЕАКЦИИ (диаметр <5 см у взрослых или <3 см у детей)	Пузырь со льдом на область местной реакции	Продолжить АСИТ без каких-либо изменений
	ВЫРАЖЕННЫЕ РЕАКЦИИ (диаметр ≥5 см у взрослых или ≥3 см у детей)	Отек и гиперемия: Пероральные антигистаминные препараты (блокаторы H1-гистаминовых рецепторов) Пероральные кортикостероиды: от 2 мг/кг до 60 мг/сут в течение 2-3 дней	Фаза начальной терапии (набор дозы): Во время следующей инъекции: повторить предшествующую хорошо переносимую дозу и, если не наблюдается нежелательная реакция, то во время последующих инъекций продолжить увеличение дозы Фаза основного лечения (поддержания дозы): Во время следующей инъекции: ввести только половину стандартной дозы и, при хорошей переносимости, во время последующих инъекций, вернуться к полной дозе
РЕАКЦИИ ВНЕ МЕСТА ИНЪЕКЦИИ	СИСТЕМНЫЕ РЕАКЦИИ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ	Ринит средней степени тяжести / крапивница средней степени тяжести: Пероральные кортикостероиды: от 2 мг/кг до 60 мг/сут в течение 2 или 3 дней; Пероральные антигистаминные препараты (блокаторы H1-гистаминовых рецепторов). Бронхиальная астма средней степени тяжести (бронхоспазм или снижение ≥ 20% должных значений ПСВ (пиковая скорость выдоха), сопровождающиеся или не сопровождающиеся кашлем или респираторным дистресс-синдромом): 2 ингаляции β2- агониста короткого действия (повторяются через 5-10 минут); или распыление через небулайзер β2- агониста (сальбутамола в дозе 0,02 мл/кг 0,5%-ного раствора или одного флакона тербуталина).	Фаза начальной терапии (набор дозы): Контроль симптомов; Во время следующей инъекции: повторить предшествующую, хорошо переносимую дозу и при отсутствии нежелательных реакций, во время последующих инъекций, продолжить увеличение дозы. Фаза основного лечения (поддержания дозы): Контроль симптомов Во время следующей инъекции: ввести только половину стандартной дозы и, при хорошей переносимости, во время последующих инъекций вернуться к полной дозе

	Тип реакции	Лечение нежелательной реакции	Будет ли продолжена АСИТ?
РЕАКЦИИ ВНЕ МЕСТА ИНЪЕКЦИИ	СИСТЕМНЫЕ РЕАКЦИИ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ	Крапивница тяжелой степени/ ангионевротический отек: Пероральные кортикостероиды: от 2 мг/кг до 60 мг/сут в течение 2 или 3 дней; Пероральные антигистаминные препараты (блокаторы H1-гистаминовых рецепторов). Бронхиальная астма тяжелой степени: Распыление через небулайзер β2- агониста (сальбутамола в дозе 0,02 мл/кг 0,5%-ного раствора или одного флакона тербуталина). или ингаляции β2- агониста короткого действия (повторяются через 5-10 минут); Метилпреднизолон: 2 мг/кг в/в; Кислород интраназально	Пролечить реакцию и убедиться, что симптомы полностью исчезли; Вопрос, продолжать ли подкожную АСИТ в более низких дозах или прекратить АСИТ решается индивидуально для каждого пациента
	АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК	Генерализованная реакция (крапивница + бронхиальная астма ± снижение АД): Уложить пациента на спину так, чтобы его/ее ноги находились выше головы, или на бок (безопасное положение при рвоте); Адреналин в/м: 0,01 мг/кг, можно повторить через 15-30 минут (при массе тела <20 кг - доза 0,15 мг; при массе тела >20 кг – доза 0,30 мг; при массе тела 75-80 кг – 2 дозы по 0,30 мг); Кислород интраназально; Антигистаминные препараты в/в; Метилпреднизолон: 2 мг/кг в/в; Введение жидкости в/в, если у пациента артериальная гипотензия. Обратиться за неотложной помощью	Прекратить подкожную АСИТ

Список литературы

1. Меморандум ВОЗ: Иммуноterapia аллергенами: лечебные вакцины для аллергических заболеваний. Bousquet J., Lockey R.F., Malling H.J. et al. Allergy. 1998; 44, vol.53
2. Федосеева В.Н., доктор биологических наук, профессор, ГНЦ-Институт иммунологии Минздрава РФ. Аллергены окружающей среды. Российский аллергологический журнал. №1, 2003, стр. 21-34
3. Клиническая эффективность сублингвальной и подкожной терапии у пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом, вызванным пылью березы. Плацебо-контролируемое, двойное слепое, с двойной имитацией. Khinchi M.S., Malling H.J., et al Allergy 2004; v.59
4. Аллерген-специфическая иммуноterapia. О.М. Курбачева. Российский аллергологический журнал. №2, 2004, стр.32-54
5. «Феномен перекрестной реактивности аллергенов и аллерген-специфическая иммуноterapia», О.М. Курбачева, Ф. Муажон, К.С. Павлова, М. Храбина. Российский Аллергологический Журнал, №1, 2010, стр.32-39
6. Muller C. & Dreborg, S. Cross-reactivity between deciduous tree pollen during immunotherapy. I. in vivo results. Clin Allergy. 1986, p.135-143.
7. Muller C., Dreborg S., Einarsson R. Immunotherapy to deciduous tree pollen: specific IgE and IgG antibody patterns. Clin Allergy. 1987, v.17 (6), p.551-562
8. Balda B.R., Wolf H., Baumgarten C., et al. Tree-pollen allergy is efficiently treated by short-term immunotherapy (STI) with seven pre-seasonal injections of molecular standardized allergens. Allergy. 1998, v.53 (8), p.740-748
9. WHO 1998. Mark WHO consensus paper on immunotherapy 1998; 102(4 Pt 1) : 558-62.
10. Желтикова Т.М., Антропова А.Б., Петрова-Никитина А.Д., Мокеева В.Л., Биланенко Е.Н., Чекунова Л.Н. Экология жилых помещений и аллергия. // Аллергология. - 2004. - №3. - с.37-39.
11. Желтикова Т.М., Петрова-Никитина А.Д., Антропова А.Б., Биланенко Е.Н., Мокеева В.Л., Чекунова Л.Н. Клещи домашней пыли и плесневые грибы – источник бытовых аллергенов. ЖМЭИ, 2001, №6 с.94-99.
12. Zheltikova T., Gervazieva V., Mokronosova M. Seasonal dynamic of mite allergens exposure (Der 1, Der 2) and house dust mites in Moscow's apartments. // Problems of infections and parasitic diseases. - 2002. - v.30. - N 2. - p.26-28.
13. Зарицкая Л.В., Желтикова Т.М., Черняк Б.А. Клещи домашней пыли в жилых помещениях г. Иркутска // Аллергология. – 2002. - № 1. – с.21-25.
14. Петрова Т.И., Гervазиева В.Б., Желтикова Т.М. Обнаружение клещей домашней пыли в квартирах у детей с аллергическими заболеваниями // ЖМЭИ. – 1999. - №4. – с.85-87.
15. Петрова А.Д., Желтикова Т.М. Многолетняя динамика и структурная организация акарокомплекса домашней пыли в г. Москве // Зоол. журнал. – 2000. – Т.79, №12. – с.1402-1408.
16. Zheltikova TM, Ovsyannikova IG, Gervazieva VB, et al. Comparative detection of mite allergens in house dust of homes in Moscow by enzyme-linked immunosorbent assay and acarologic analysis. Allergy. 1994;49:816-9.
17. Желтикова Т.М., Ипатов В.П. Синантропные сообщества в жилых помещениях и здоровье человека. Дезинфекционное дело, 2008, №1, с.67-69.
18. Желтикова Т. М., Манжос М.В., Антропова А.Б., Митерева Д.Е., Архипова Н.В., Петрова-Никитина А.Д. Клещи домашней пыли жилых помещений г. Пензы. // Мед. паразитол. и паразит. болезни, 2007, №4, с.44-48.
19. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases, 1998.
20. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Position statement. The use of standardized allergen extracts, 1997.
21. Источник: Malling H-J., Weeke B. EAACI Position Paper. Immunotherapy. Allergy. 1993; 14, vol. 48: 9 -30



119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-69-11, факс: (495) 411-69-10
E-mail: info@abbott.ru

