

## Сравнительная оценка эффективности, безопасности и экономических затрат высокодозовой и низкодозовой аллергенспецифической иммунотерпии с фармакотерапией у пациентов с atopической бронхиальной астмой

Л.Р. Выхристенко

Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Беларусь

## Comparative evaluation of the efficacy, safety and economic costs high- dose and low-dose allergen specific immunotherapy with pharmacological therapy in patients with atopical bronchial asthma

L.R.Vykhrystsenka

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

### Аннотация

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности и безопасности пероральных низкодозовых аллерговакцин АВ-1П и АВ-2П с пероральной высокодозовой и подкожной аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) у пациентов с atopической бронхиальной астмой (АБА).

Методы. В исследовании участвовал 213 пациентов с АБА. Лечение в группах проводилось: пероральной высокодозовой аллерговакциной «Домал», пероральными низкодозовыми аллерговакцинами АВ-1П и АВ-2П, подкожной АСИТ, лекарственными средствами согласно протоколу лечения астмы, плацебо. Изучали эффективность терапии по 4-х балльной оценочной шкале, динамике кожной сенсибилизации к аллергену, уровню IgE-антител в сыворотке крови пациентов.

Результаты. Лечение пероральной высокодозовой аллерговакциной «Домал» и низкодозовыми аллерговакцинами АВ-1П и АВ-2П было более эффективным по сравнению с подкожным методом ( $p=0,04$ ,  $p=0,004$ ;  $p=0,04$ ) и фармакотерапией ( $p=0,04$ ;  $p=0,005$ ;  $p=0,01$ ). Во всех группах эффективность лечения была выше плацебо. АСИТ модулировала уровни IgE-антител и снижала индуцированный аллергеном ранний кожный ответ ( $p<0,05$ ). Частота побочных реакций, их выраженность и продолжительность при пероральном приеме высоко- и низкодозовых аллерговакцин ниже по сравнению с подкожной аллергенспецифической иммунотерапией ( $p<0,05$ ). Стоимость курса лечения пероральными низкодозовыми аллерговакцинами в 10 раз меньше пероральной высокодозовой и в 3 раза меньше подкожной АСИТ.

Выводы. Пероральный прием высоких и низких доз аллергенов индуцирует иммунологическую толерантность, высоко безопасен, удобен для применения. Дополнительным преимуществом пероральных низкодозовых аллер-

### Summary

The purpose of research - a comparative evaluation of the efficiency and safety of low-dose oral allergovaccines AV-1P and AV-2P with 1 high-dose oral and subcutaneous allergen specific immunotherapy (ASIT) in patients with atopical bronchial asthma (ABA).

Methods. The study involved 213 patients with ABA. Treatment was carried out in groups: high-dose oral allergovaccine "Domal", low-dose oral allergovaccines AV-1P and AV-2P, subcutaneous ASIT, drugs according to protocol asthma, placebo. We studied the efficiency of the therapy on a 4-point rating scale, the dynamics of skin sensitization to the allergen, the level of IgE-antibodies in the serum of patients.

Results. Treatment of high-dose oral allergovaccine "Domal" and low-dose oral allergovaccines AV-1P and AV-2P was more effective as compared with subcutaneous ASIT ( $r = 0.04$ ,  $p = 0.004$ ,  $p = 0.04$ ) and pharmacotherapy ( $p = 0.04$ ;  $p = 0.005$ ;  $p = 0.01$ ). In all groups, the efficiency of treatment was higher than placebo. ASIT modulated serum level of specific IgE and reduction of allergen-induced early cutaneous responses ( $p < 0,05$ ). The frequency of adverse reactions, their severity and duration of an oral high-dose and low-dose ASIT were lower compared to subcutaneous ASIT ( $p < 0,05$ ). The cost of treatment with low-dose oral allergovaccines 10 times smaller than the oral high-dose allergovaccine "Domal" and 3 times less subcutaneous ASIT.

Conclusions. Oral administration of high and low doses of allergens induces immunological tolerance, highly secure, easy to use. The additional benefit of low-dose oral allergovaccines is their low cost. The use of low-dose oral allergovaccines is an effective method of pathogenetic treatment of atopical bronchial asthma.

говакцин является их низкая стоимость. Применение пероральных низкодозовых аллерговакцин является эффективным патогенетическим методом лечения атопической бронхиальной астмы.

### Ключевые слова

Низкодозовая пероральная аллерговакцина, атопическая бронхиальная астма, эффективность, безопасность.

### Введение

Ведущее место в современной терапии аллергических заболеваний занимает аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), которая несмотря на наличие фармакологических средств является «единственным методом лечения, который дает возможность снизить многолетние затраты и дискомфорт, вызванный аллергией, изменяя естественный ход заболевания» [1].

В последние годы при проведении АСИТ стали шире использовать сублингвальный и пероральные методы введения аллергенов, удобные и безопасные для пациента, эффективность которых доказана в многочисленных рандомизированных исследованиях [2, 3]. Для мукозальных методов АСИТ чаще используют высокие дозы аллергенов (5-20 мкг), которые считаются эффективными [4]. Важно отметить, что прямой зависимости эффекта АСИТ от дозы обычно не наблюдается, в том числе и при сублингвальном и пероральном методах [5]. Существование *низкодозовой* толерантности доказано экспериментальными работами [6, 7, 8] и продемонстрировано в нескольких клинических исследованиях [9, 10, 11]. В основных международных документах, посвященных АСИТ, указывается необходимость дополнительных испытаний, объясняющие подобные эффекты, недостаточная изученность механизмов низкодозовой мукозальной АСИТ, а также сравнительных исследований результатов лечения подкожного и мукозальных методов [1, 2, 3].

В период с 1999г по 2012 г нами проводилась работа по созданию пероральных высоко- и низкодозовых аллерговакцин, их доклинические и клинические испытания. В результате проведенного исследования в промышленное производство внедрены две аллерговакцины: «Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-1П», таблетки, «Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-2П», таблетки гомеопатические, которые являются пер-

### Keywords

Low-dose oral allergovaccine, atopic bronchial asthma, efficacy, safety.

выми импортзамещающими иммуностропными лекарственными средствами для АСИТ, зарегистрированными в РБ.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности и безопасности пероральных низкодозовых аллерговакцин АВ-1П и АВ-2П с пероральной высокодозовой и подкожной АСИТ у пациентов с атопической бронхиальной астмой (АБА), а также экономических затрат высокодозовой и низкодозовой аллергенспецифической иммунотерапии в сравнении с фармакотерапией.

### Материалы и методы

Пероральную *высокодозовую* АСИТ пациентам с АБА проводили аллерговакциной «Домал», разработка которой выполнена нами в 1999-2002гг. Клиническое испытание безопасности и эффективности пероральной высокодозовой аллерговакцины «Домал» проведено на основании разрешения Министерства здравоохранения Республики Беларусь (от 18.12.2000г. № 01-03-09/72-46) в соответствии с решением Фармакологического комитета (протоколы № 8 от 04.10.2000 г. и № 10 от 28.11.2000 г.) по программе, утвержденной МЗ РБ и Комитетом по этике Витебской областной клинической больницы (база испытаний - аллергологическое отделение).

*Дизайн исследования* - сравнительное открытое рандомизированное исследование в параллельных группах. Длительность исследования – 12 месяцев.

*Характеристика пероральной высокодозовой аллерговакцины «Домал».* Желатиновые твердые капсулы содержат порошок аллерговакцины домашней пыли по 50, 100 и 400 PNU. Активный компонент аллерговакцины: водно-солевой экстракт аллергена домашней пыли (ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова, Российская Федерация), вспомогательное вещество: угольный сорбент «Белосорб-П» (производитель ЗАО «Аркуб метра» Несвижского завода медпрепаратов Республики Беларусь).

*Способ применения и рекомендуемые дозы.* Пероральную аллерговакцину «Домал» назначали пациентам внутрь ежедневно натощак или через 2 часа после еды согласно схеме: 50 PNU, 100, 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1600, 2000, 4000, 6000, 8000, 10000 PNU. За курс лечения в 14 дней суммарная доза составила 35 950 PNU. Приём поддерживающей дозы аллерговакцины (1000 PNU) проводили в течение года с постепенно возрастающими интервалами: 1-я неделя – 1 раз в день, 2-я неделя – через день, 3-я-4-я неделя – 2 раза в неделю, 5я-8-я – 1 раз в неделю, далее до года 2 раза в месяц. Суммарная доза аллерговакцины за курс лечения составила 83 450 PNU.

*Критерии включения.* В исследование включались пациенты с АБА легкой и среднетяжелой степенью тяжести (по критериям GINA, 1995 [12]), с подтвержденной сенсibilизацией к аллергену домашней пыли, возраст пациентов – 18-55 лет, на основании получения информированного согласия.

*Критерии не включения:* наличие противопоказаний для АСИТ: период обострения на момент включения и тяжелое течение астмы; обострения сопутствующих тяжелых заболеваний, злокачественные новообразования, острые инфекционные заболевания и обострение хронической инфекции; период беременности и лактации.

*Рандомизация.* В зависимости от используемого способа введения аллергена пациенты были разделены на 3 группы методом случайной выборки.

1-я группа (38 пациентов) получала пероральную высокодозовую аллерговакцину «Домал» согласно рекомендованной схеме.

2-я группа (33 пациента) получала подкожно стандартный водно-солевым экстрактом аллергена домашней пыли (производитель ОАО «Биомед», Россия) по классической схеме в модифицированном для стационара ускоренном варианте. Нарращивание дозы аллергена проводили в стационарном режиме в течение 23 дней, начиная с введения аллергена в разведении  $10^{-6}$  1-2 раза в день до достижения разведения  $10^{-2}$ , далее инъекции выполнялись ежедневно, конечная доза аллергена составляла - 0,8-1,0 мл  $10^{-1}$  разведения, суммарная доза за этот период - 4000 PNU. Поддерживающие дозы аллергена (1000 PNU) вводили 1 раз в месяц амбулаторно, общая курсовая доза аллергена за год - 15000 PNU.

3-я группа (25 пациентов) получала плацебо - инертный носитель пероральной высокодозо-

вой аллерговакцины «Домал» угольный энтеросорбент «Белосорб-П» по схеме приема аллерговакцины »Домал».

*Пероральная низкодозовая АСИТ* проводилась аллерговакцинами АВ-1П или АВ-2П, содержащими бытовые и эпидермальные аллергены. В 2006-2011 гг выполнено исследование острой и субхронической токсичности, иммунотоксическое действие пероральных низкодозовых аллерговакцин АВ-1П и АВ-2П, доказавшее их безопасность [13, 14], продемонстрирована их способность индуцировать формирование иммунологической толерантности к аллергенам у сенсibilизированных животных с экспериментальной бронхиальной астмой [8]. Пострегистрационное исследование эффективности и безопасности пероральных низкодозовых аллерговакцин у пациентов с АБА проведено согласно решению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 08.12.2011 №01-03-04/12318 (в соответствии с рекомендациями комиссии по лекарственным средствам, протокол № 12 от 01.12.2011 г). Испытание выполнено в соответствии с системой GCP на базе аллергологического отделения Витебской областной клинической больницы по программе, одобренной комитетом по этике.

*Дизайн исследования:* сравнительное рандомизированное открытое исследование в параллельных группах. Длительность исследования – 7 месяцев.

*Характеристика пероральных низкодозовых аллерговакцин.* Пероральная низкодозовая аллерговакцина АВ-1П (регистрационное удостоверение 1/12/1941, приказ МЗ РБ от 21.12.2011 № 1230, КЛС № 12 от 01.12.2011) имела следующий состав на 1 таблетку: аллерген из домашней пыли D4 - 0,02 мкг; аллерген из пера подушки D4 - 0,01 мкг; аллерген из клеща *D. pteronyssinus* D4 - 0,01 мкг; аллерген из библиотечной пыли D4 - 0,01 мкг (суммарно 0,05 мкг или 5 PNU). Вспомогательное вещество: микрокристаллическая целлюлоза – 120 мг.

Пероральная низкодозовая аллерговакцина АВ-2П (регистрационное удостоверение 1/12/1942, приказ МЗ РБ от 21.12.2011 № 1230, КЛС № 12 от 01.12.2011) имела следующий состав на 1 таблетку: аллерген из домашней пыли D4 - 0,02 мкг; аллерген из шерсти овцы D4 - 0,01 мкг; аллерген из шерсти кошки D4 - 0,01 мкг; аллерген из шерсти собаки D4 - 0,01 мкг (суммарно 0,05 мкг или 5 PNU). Вспомогательное вещество: микрокристаллическая целлюлоза – 120 мг. Аллергены, включенные в состав пероральных ал-

лерговакцин, произведены ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова (Российская Федерация).

**Способ применения и дозы.** Таблетки пероральной низкодозовой аллерговакцины пациенты принимали вне зависимости от приема пищи. Таблетку помещали в ротовую полость для рассасывания на 1-2 минуты, затем проглатывали, осуществляя прием по схеме: 1-й месяц лечения (фаза набора дозы): 1-я неделя - по 1 таблетке в день; 2-я-4-я недели - по 2 таблетки в день; со 2-го по 6-й месяцы лечения (фаза поддерживающих доз) - по 2 таблетки 2 раза в неделю. Суммарная курсовая доза аллерговакцины составила 6,85 мкг (685 PNU).

**Критерии включения в исследование:** наличие АБА легкого персистирующего и среднетяжелого течения, с контролируемыми, частично контролируемыми и неконтролируемыми симптомами (по критериям GINA-2008, 2011 [15, 16]), сенсibilизация к аллергенам, входящим в состав аллерговакцины АВ-1П или аллерговакцины АВ-2П, возраст пациентов - 18-55 лет; получение письменного информированного согласия на добровольное участие в исследовании.

Критерии не включения были аналогичны изложенным выше для перорального высокодозового и подкожного методов АСИТ.

**Рандомизация.** Пациенты с АБА были разделены на 3 группы методом случайной выборки: 1-я группа (33 пациента) получала пероральную низкодозовую аллерговакцину АВ-1П; 2-я группа (40) получала пероральную низкодозовую аллерговакцину АВ-2П, 3-я группа сравне-

ния (22) - стандартную фармакотерапию (ФТ) астмы [12, 15, 16, 17].

**Дозы аллергенов, используемые при различных методах АСИТ.** В таблице 1 представлены дозы аллергенов, используемые для различных методов АСИТ, сравнительная эффективность и безопасность которых являлась предметом настоящего исследования.

Как видно из таблицы 1, общая курсовая доза аллергена при высокодозовой пероральной АСИТ превышала дозу, вводимую подкожно в 5,6 раза. В других клинических испытаниях при высокодозовой сублингвальной или пероральной АСИТ использовали дозы выше подкожной от 5 до 300 раз [2, 5].

Согласно современной градации Американской академии аллергии, астмы и иммунологии дозы меньше двух ежемесячных парентеральных считаются очень низкодозовыми [5]. То есть, АСИТ пероральными низкодозовыми аллерговакцинами являлась очень низкодозовый (или миллинизкодозовой), поскольку ежемесячная кумулятивная доза при ее проведении составила 115 PNU (0,6 мкг) и была меньше в 10,8 раза ежемесячной подкожной.

**Сравнительная характеристика испытуемых.** В таблице 2 представлена клинико-функциональная и аллергологическая характеристика пациентов различных групп.

Распределение пациентов в группах по длительности заболевания, наличию отягощенной наследственности, сопутствующему риниту, числу проведения предыдущих кур-

**Таблица 1. Дозы аллергенов для различных методов АСИТ (PNU/мкг)**

Метод АСИТ	Начальная (в первый месяц лечения) доза	Поддерживающая доза	Ежемесячная кумулятивная доза	Общая курсовая доза	Сравнение ежемесячных курсовых доз	Сравнение общих курсовых доз
Высокодозовый пероральный	35950/179,75	1800/9,0	6950/35,0	83450/450	>5,6х подкожной АСИТ	>5,6х подкожной АСИТ
Низкодозовый пероральный	245/1,23	73,3/0,37	115/0,6	690/3,5	<10,8х подкожной АСИТ; <60,4х в/доз пероральной АСИТ	<21,7х подкожной АСИТ; <120,9х в/доз пероральной АСИТ
Подкожный высокодозовый	4000/20	1000/5	1250/6,25	15000/75	-	-

Примечание: доза аллергена в мкг рассчитана, исходя из данных исследования Metre, 1993г о примерном соответствии 1000-4000 PNU дозе аллергена 5-20 мкг [18].

**Таблица 2. Клинико-anamнестические данные пациентов с АБА**

Показатели	Метод лечения, число пациентов, %					
	Пероральная высокодозовая АСИТ, n=38	Пероральная низкодозовая АСИТ АВ-1П, n=33	Пероральная низкодозовая АСИТ АВ-2П, n=40	Подкожная АСИТ, n=33	Фармакотерапия, n=22	Плацебо, n=25
Длительность заболевания, годы (среднее±SD)	8,7±1,3	10,67±9,6	8,2±8,3	9,7±1,5	7,34±5,8	10,9±1,9
АБА (л)	14 (36,8)	19 (58)	19 (48)	7 (21,2)	10 (45)	8 (32)
АБА (с)	24 (44,8)	14 (42)	21 (52)	26 (42,4)	12 (55)	17 (68)
Сопутствующий аллергический ринит	33 (86,8)	32 (97)	40 (100)	27 (81,8)	16 (68)	18 (72)
Аллергические заболевания у близких родственников	18 (47,4)	14 (42)	22 (55)	14 (42,4)	15 (52)	12 (48)
Предыдущие курсы АСИТ	15 (39,5)	8 (24)	12 (30)	18 (54,5)	4 (14)	7 (28)

сов АСИТ не имело статистических различий. В группе подкожной АСИТ было меньше пациентов с легкой АБА по сравнению с группами, получавшими пероральные низкодозовые аллерговакцины ( $p < 0,05$ ).

*Сопутствующая медикаментозная терапия.* До включения в клиническое испытание и при его проведении любым из методов АСИТ допускалось использование стандартной фармакотерапии бронхиальной астмы [12, 15, 16, 17].

*Сравнительную оценку эффективности различных методов АСИТ проводили:*

- по 4-х балльной шкале [19], учитывая мнение врача и пациента: 0 - неудовлетворительный эффект - состояние пациента не изменилось или ухудшилось; 1 - удовлетворительный эффект, симптомы заболевания уменьшились незначительно; 2 - хороший эффект, симптомы заболевания уменьшились значительно; 3 - отличный эффект, симптомы заболевания полностью отсутствуют или имеются незначительные симптомы;
- по изменению результатов внутрикожных тестов с аллергеном, проведенных по стандартной методике [20];
- по изменению уровня IgE-антител в сыворотке крови пациентов, определенных в иммуноферментном анализе (с использованием иммуноферментной тест-системы для оп-

ределения уровня специфических IgE-антител человека, произведенной ФУГП «Аллерген», г. Ставрополь и тест-систем DR.Fooke, GmbH, Germany).

*Безопасность АСИТ* оценивали в соответствии с международными критериями [2, 3]. Учитывали частоту (в днях) и выраженность побочных реакций (в баллах) при введении лечебных аллергенов. При приеме пероральных аллерговакцин местными реакциями считали: наличие зуда слизистых оболочек ротовой полости, отека губ или языка, боли в животе. Анализировали данные о побочных реакциях в течение первого месяца лечения (ежедневное протоколирование) и далее в течение всего курса лечения при очередном визите пациента к врачу.

*Фармакоэкономическое исследование* включало расчет стоимости различных методов АСИТ на одного пациента с АБА на год (без учета расходов на пребывание пациента в стационаре) и проведение анализа «затраты-эффективность» стандартной фармакотерапии и комбинации фармакотерапии с применением пероральных низкодозовых аллерговакцин. Прямые затраты на лечение персистирующей легкой и среднетяжелой астмы включали стоимость лекарственных средств скорой помощи ( $\beta_2$ -агониста) и препарата поддерживающей терапии - ингаляционного ГКС. Учитывали общее число доз и

средние дозы этих лекарственных средств (ЛС) в течение 6 месяцев. Для оценки эффективности лечения использовали показатели: число дней без симптомов астмы, число и длительность обострений астмы в течение 6 месяцев. Успешность каждого из методов лечения рассчитывали по коэффициенту «затраты-эффективность» по показателю число без симптомов астмы, обострений, использования  $\beta_2$ -агонистов.

### Результаты и обсуждение

Сравнительная оценка эффективности и безопасности высоко- и низкодозовых методов АСИТ проведена на основании сопоставления результатов проведенного нами ранее лечения пациентов с АБА пероральной высокодозовой аллерговакциной «Домал» или подкожным методом АСИТ с пероральной низкодозовой АСИТ новыми аллерговакцинами АВ-1П и АВ-2П.

**Эффективность АСИТ по 4-х балльной шкале.** Оценка эффективности лечения врачом и пациентом при высоко- и низкодозовой АСИТ не различались (рисунок 1).

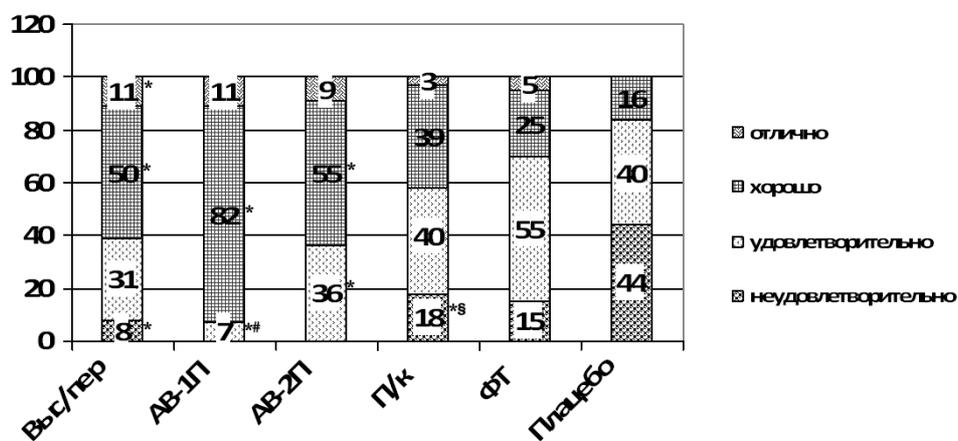
При приеме высокодозовой пероральной аллерговакцины «Домал» отмечалась тенденция к увеличению числа пациентов с отличными (11%) и хорошими (50%) результатами лечения, а также к уменьшению неудовлетворительных исходов (8%) в сравнении с подкожным методом (3%; 39% и 18% соответственно), ( $p < 0,1$ ) [11, 21]. Число удовлетворительных результатов лечения было наименьшим после применения

пероральной низкодозовой аллерговакцины АВ-1П - у 7% пациентов против 31%, 36% и 40% при других методах ( $p < 0,05$ ). Больше число неудовлетворительных результатов лечения отмечено при подкожной АСИТ в сравнении с пероральной низкодозовой АСИТ аллерговакцинами АВ-1П и АВ-2П ( $p < 0,05$ ). В группе АВ-1П было больше отличных, а также хороших результатов по сравнению с группой ФТ ( $p = 0,02$ , критерий Фишера), в группе АВ-2П по этому показателю различия менее существенны ( $p = 0,05$ ), а неудовлетворительных результатов в группах АВ-1П и АВ-2П не наблюдалось в отличие от группы ФТ ( $p = 0,04$  и  $p = 0,03$  соответственно).

Таким образом, по данной оценочной шкале наиболее успешным оказалось лечение пероральной низкодозовой аллерговакциной АВ-1П, в составе которой присутствуют широко распространенные внутрижилищные аллергены домашней пыли, клеща *D. pteronyssinus*, библиотечной пыли и пера подушки.

Итоговая оценка эффективности АСИТ по сумме баллов представлена в таблице 3.

По результатам суммирования баллов между группами выявлены достоверные различия: эффективность лечения пероральной высокодозовой аллерговакциной «Домал» и пероральными низкодозовыми аллерговакцинами АВ-1П и АВ-2П была выше по сравнению с подкожным методом ( $p_{1-4} = 0,04$ ,  $p_{2-4} = 0,004$ ;  $p_{3-4} = 0,04$  соответственно) и выше, чем при монотерапии



\* -  $p < 0,05$  в сравнении с плацебо; # -  $p < 0,05$  в сравнении с высокодозовой пероральной АСИТ, группой АВ-2П и подкожной АСИТ; § -  $p < 0,05$  в сравнении с группами АВ-1П и АВ-2П; » -  $p < 0,05$  в сравнении с группами АВ-1П.

**Рис. 1. Эффективность лечения пациентов с атопической бронхиальной астмой различными методами АСИТ по мнению пациента и врача**

лекарственными средствами ( $p_{1-5}=0,04$ ;  $p_{2-5}=0,005$  и  $p_{3-5}=0,014$ ). Во всех группах, получавших АСИТ, а также в группе пациентов, получавших только фармакотерапию астмы, эффективность лечения была выше плацебо.

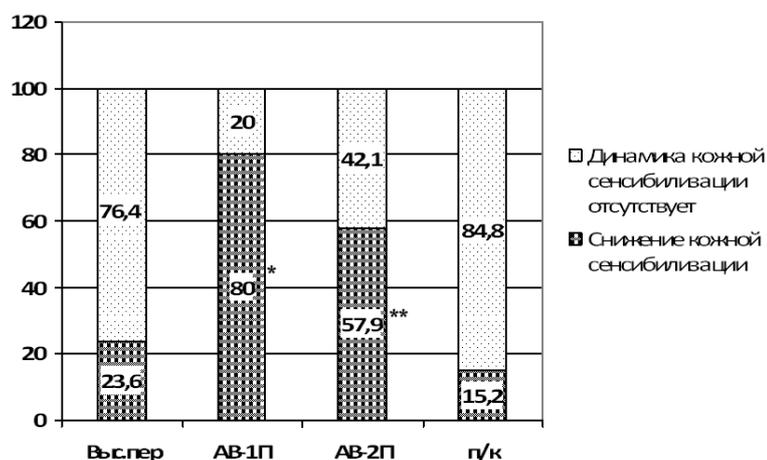
*Изменение кожной сенсibilизации к аллергену домашней пыли у пациентов с АБА после АСИТ.* Кожная сенсibilизации к аллергену домашней пыли изучалась нами до лечения и пос-

ле завершения курса АСИТ. Результаты тестирования представлены на рисунке 2.

Уменьшение интенсивности кожной пробы на 1 «+» или 2 «+» отмечалось у 23,6% (9/38) пациентов после высокодозовой пероральной АСИТ и у 15,2% (5/33) после подкожной АСИТ [11, 21], тогда как после приема низкодозовой пероральной аллерговакцины АВ-1П у 80% (12/15) пациентов ( $p=0,02$  и  $p=0,005$  соответствен-

**Таблица 3. Оценка эффективности лечения высоко-и низкодозовых методов АСИТ в сравнении с плацебо (сумма баллов по 4-х балльной шкале)**

Метод АСИТ	Баллы (Me, 25%-75%)	p-значение
1. Высокодозовый пероральный	1,63 (1,0; 2,0)	$p_{1-2} = 0,16$
2. Низкодозовый пероральный АВ-1П	1,93 (2,0; 2,0)	$p_{1-3} = 0,4$
3. Низкодозовый пероральный АВ-2П	1,76 (1,0; 2,0)	$p_{1-4} = 0,04$
4. Подкожный	1,27 (1,0; 2,0)	$p_{1-5} = 0,04$
5. Фармакотерапия	1,20 (1,0; 2,0)	$p_{1-6} < 0,001$
6. Плацебо	0,72 (0,0; 1,0)	$p_{2-3} = 0,3$ $p_{2-4} = 0,004$ $p_{2-5} = 0,005$ $p_{2-6} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,04$ $p_{3-5} = 0,014$ $p_{3-6} < 0,001$ $p_{4-5} = 0,67$ $p_{4-6} = 0,02$ $p_{5-6} = 0,03$



\* - различия со всеми группами, \*\* - различия с подкожной АСИТ

**Рис. 2. Динамика кожной сенсibilизации к аллергену домашней пыли у пациентов с АБА после различных методов АСИТ**

но). При лечении пероральной низкодозовой аллерговакциной АВ-2П снижение кожной сенсibilизации отмечено у 33,3% (11/19), что существенно различалось с подкожной АСИТ ( $p=0,02$ ), и в меньшей степени – с высокодозовой пероральной АСИТ ( $p=0,07$ ).

Проведенный корреляционный анализ не выявил связи между снижением кожной сенсibilизации в группах высокодозовой пероральной и подкожной АСИТ и эффективностью лечения ( $r=-0,42$  и  $r=-0,54$  соответственно;  $p>0,05$ , коэффициент Спирмена). Аналогично, корреляции между динамикой кожной сенсibilизации к аллергенам и эффективностью лечения пероральными низкодозовыми аллерговакцинами АВ-1П и АВ-2П не выявлено ( $r=-0,6$ ;  $p=0,1$  и  $r=-0,3$ ;  $p=0,4$ , соответственно) [22]. В группах плацебо и фармакотерапии кожная сенсibilизация к аллергену не изменялась.

Таким образом, полученные нами данные показали, что после высокодозовой пероральной или подкожной АСИТ у небольшого числа пациентов наблюдалось снижение кожной сенсibilизации к аллергену домашней пыли. Пероральный прием низких доз аллергенов в режиме 2 раза в неделю в оказывал существенное влияние на снижение специфической кожной гиперчувствительности у пациентов с АБА.

**Уровни IgE-антител к аллергену после аллерговакцинации.** Анализ данных исследования показал, что усредненные показатели уровня IgE-антител отражали его динамику в процессе лечения, но не всегда соответствовали индивидуальным колебаниям, которые носили разнонаправленный характер (рисунок 3).

Снижение уровня IgE-антител отмечено у 65,8% (25/38) пациентов после пероральной высокодозовой АСИТ, у 72,7% (24/33) после подкожной АСИТ [23], у 40% (6/15) после приема пероральной низкодозовой аллерговакцины АВ-1П и у 61% (11/18) пациентов после лечения пероральной низкодозовой аллерговакциной АВ-2П, без статистически значимых различий между группами ( $p>0,05$ ). Число пациентов с повышением или отсутствием динамики уровня IgE-антител между группами также не различалось ( $p>0,05$ , критерий Фишера). В группе ФТ и плацебо уровень IgE-антител не претерпел изменений ( $p>0,05$ ).

Поскольку механизм действия и клиническую эффективность АСИТ наиболее часто связывают со снижением уровня IgE-антител, нами был проведен анализ эффективности лечения в группах пациентов с повышением или отсут-

ствием динамики IgE-антител после лечения. Взаимосвязи эффективности пероральной высокодозовой и подкожной АСИТ с уровнем IgE-антител были недостоверными ( $r=-0,12$ ,  $p=0,4$  и  $r=-0,2$ ,  $p=0,4$ ). При пероральной низкодозовой АСИТ корреляционной связи между динамикой IgE-антител и эффективностью лечения аллерговакциной АВ-1П выявлено не было ( $r=-0,28$ ;  $p=0,4$ ,  $n=16$ ), как и в случае применения аллерговакцины АВ-2П ( $r=-0,17$ ;  $p=0,64$ ,  $n=18$ ), то есть, даже при отсутствии понижения уровня IgE-антител самочувствие пациентов улучшалось [22].

**Сравнительный анализ дополнительных конечных исходов для оценки эффективности высоко- и низкодозовой АСИТ.** В ранее проведенных исследованиях высокодозовой пероральной и подкожной АСИТ [11, 21, 23] мы изучали динамику клинического индекса, который рассчитывали по разработанной шкале учета дневных и ночных симптомов астмы; потребность в  $\beta_2$ -агонистах в неделю. Через 3 месяца после начала АСИТ выявлялась достоверно большая положительная динамика дневных и ночных симптомов астмы при приеме пероральной высокодозовой аллерговакцины «Домал» в сравнении с подкожным введением аллергена ( $1,3\pm 0,2$  против  $1,9\pm 0,2$  балла;  $p<0,05$ ). В последующем через 6 и 12 месяцев сходные ( $p<0,1$ ) результаты эффективности этих методов были связаны с самостоятельным прерыванием в связи с прекращением приступов удушья или нерегулярным приемом пациентами поддерживающих доз пероральной аллерговакцины «Домал».

Потребность в  $\beta_2$ -агонистах уменьшилась в группе высокодозовой пероральной АСИТ с  $3,9\pm 0,3$ /неделю до  $1,4\pm 0,6$ /неделю ( $p<0,05$ ), при подкожной АСИТ - с  $4,1\pm 0,6$ /неделю до  $1,6\pm 0,3$ /неделю ( $p<0,05$ ) без существенных различий между группами ( $p>0,05$ ), различия с группой плацебо достоверны ( $p<0,05$ ).

Полученные нами результаты не представляется корректно спроектировать на оценочные тесты эффективности низкодозовой АСИТ, при проведении которой для расчета динамики симптомов астмы и потребности в  $\beta_2$ -агонистах мы использовали другие шкалы (валидизированный опросник АСТ). Тем не менее, данные исследований продемонстрировали, что как высокодозовая аллерговакцина, так и низкодозовые пероральные аллерговакцины уменьшали симптомы астмы и потребность в лекарственных средствах неотложной помощи -  $\beta_2$ -агонистах у пациентов с АБА. Выявлено, что аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-1П уменьшала частоту симптомов бронхиальной астмы на

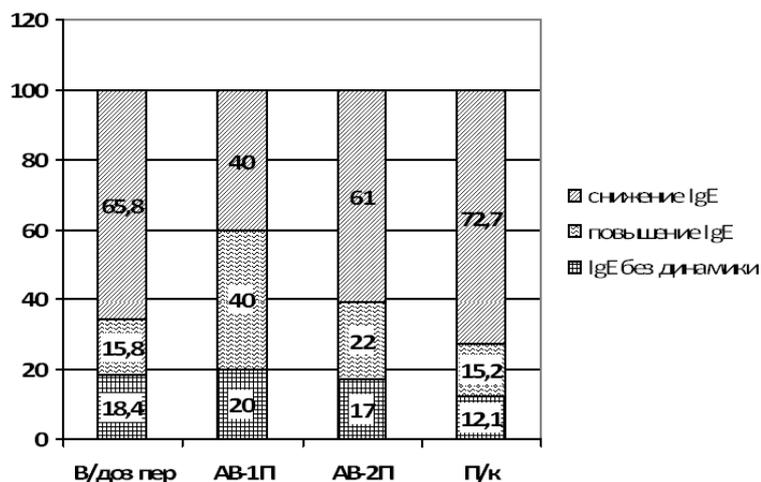
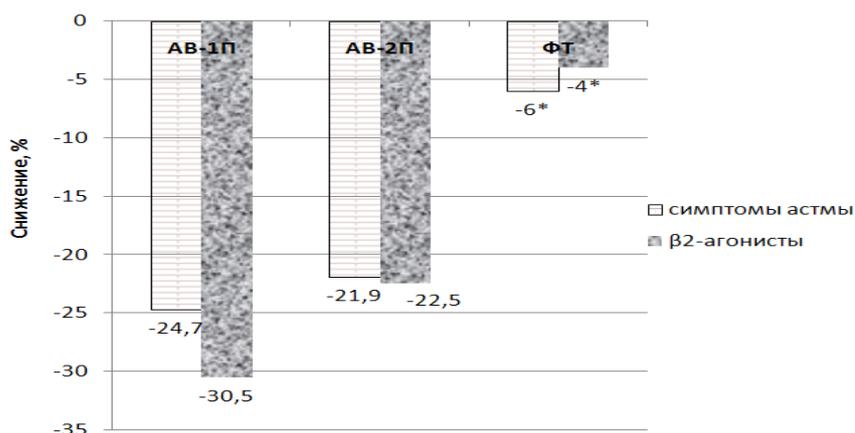


Рис. 3. Динамика уровня IgE-антител у пациентов с атопической бронхиальной астмой после различных методов АСИТ



\* - различия с пероральными низкодозовыми аллергвакцинами АВ-1П и АВ-2П

Рис. 4. Снижение симптомов АБА и потребности в β<sub>2</sub>-агонистах у пациентов с АБА после пероральной низкодозовой АСИТ и фармакотерапии

24,7% (p=0,001), аллергвакцина АВ-2П – на 21,9% (p<0,001) (рисунок 4).

Частота симптомов астмы после лечения пероральными низкодозовыми аллергвакцинами была существенно ниже, чем после стандартной фармакотерапии (p<sub>1-3</sub>=0,01 и p<sub>2-3</sub>=0,01). Достигнутое снижение симптомов АБА превышало 20%, что согласно международным стандартам оценивается, как доказанный эффект АСИТ [24].

Потребность в β<sub>2</sub>-агонистах снизилась после приема пероральной низкодозовой аллергвак-

цины АВ-1П на 30,5% (p<0,001), после аллергвакцины АВ-2П – на 22,5% (p=0,02), что существенно различалось со стандартной фармакотерапией (p<0,05) (рисунок 2).

При высокодозовой пероральной и подкожной АСИТ нами изучено изменение специфической и неспецифической гиперреактивности бронхов по результатам ингаляционного теста с аллергеном домашней пыли и ацетилхолином [25]. После приема пероральной высокодозовой аллергвакцины «Домал» у пациентов существенно повысилась пороговая доз аллергена,

вызывающая снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) более 10%: с  $164,8 \pm 18,7$  PNU до  $301,3 \pm 41,5$  PNU ( $p < 0,05$ ), после подкожной – с  $185,7 \pm 29,8$  PNU до  $297,3 \pm 48,5$  PNU ( $p < 0,01$ ), межгрупповых различий не отмечалось. В обеих группах повысился порог специфической чувствительности бронхов к аллергену домашней пыли: коэффициент бронхообструкции, вычисленный по изменению показателя  $MEF_{75}$  по сравнению с исходным (до ингаляции аллергена) после пероральной АСИТ снизился на 8,4% ( $p > 0,05$ ), после подкожной – на 4,3% ( $p > 0,05$ ), и имелись достоверные различия между пероральной и подкожной АСИТ ( $p < 0,05$ )

Изменения провокационной концентрации ацетилхолина, вызывающей снижение  $ОФВ_1$  более 20% в группах были сходными: отмечалось повышение показателя после курса пероральной АСИТ с 0,17 до 0,41 мг/мл, после подкожной – с 0,2 до 0,43 мг/мл, то есть в 2,4 и 2,2 раза соответственно по сравнению с исходным.

В группе пациентов, принимавших пероральную высокодозовую аллерговакцину, после окончания стационарного курса лечения выявлено достоверное повышение уровня *sIgA-антител* на  $108,1\% \pm 12,3\%$ ,  $p < 0,05$ ), тогда как после подкожного введения аллергена изменения показателя были незначительными ( $35,7\% \pm 13,5\%$ ,  $p > 0,05$ ). Больше повышение уровня *sIgA-антител* (примерно в 2 раза) отмечалось после приема пероральной высокодозовой аллерговакцины в сравнении с подкожной АСИТ ( $p < 0,05$ ). Обнаружена значимая взаимосвязь ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,05$ ) между уровнем активности *sIgA-антител* и эффективностью пероральной высокодозовой АСИТ. Через 12 месяцев АСИТ пероральной высокодозовой аллерговакциной «Домал» и после подкожного введения аллергена домашней пыли мы наблюдали повышение *титров IgG-антител* в сыворотке крови пациентов ( $p < 0,05$ ) без существенных различий между группами [23].

Как известно, пероральные антигены стимулируют регуляторные Т-клетки кишечника, которые способны стимулировать синтез *sIgA* посредством секреции иммуносупрессивных цитокинов IL-10 и TGF- $\beta$ , что, в свою очередь, переключает изотипы иммуноглобулинов в В-клетках на  $IgG_4$  и  $IgA$  [26, 27]. В нашем исследовании после приема низких доз пероральных аллерговакцин АВ-1П и АВ-2П уровни иммуносупрессивных цитокинов в сыворотке крови повысились ( $p < 0,05$ ): IL-10 у 38,6% (6/16) и у 36,8% (7/19) пациентов соответственно,

TGF-I у 43,8% (7/16) и у 50% (10/20) пациентов соответственно, тогда как после ФТ достоверного повышения уровней этих цитокинов не наблюдалось. У некоторых пациентов в обеих группах выявлено снижение уровня IL-10 и TGF-I, однако эти изменения не оказывали влияния на эффективность лечения пероральными низкодозовыми аллерговакцинами.

Таким образом, выявленные нами изменения клинических, функциональных и иммунологических параметров доказывают возможность достижения как высокодозовой, так и низкодозовой толерантности к перорально вводимым аллергенам.

**Безопасность высоко- и низкодозовой АСИТ.** Как известно, безопасность лечения является ключевым фактором для выбора метода АСИТ. Полученные нами результаты изучения безопасности высоко- и низкодозовой АСИТ отражены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, при пероральной высокодозовой АСИТ местных побочных реакций отмечено не было ни в одном случае, системные побочные эффекты отмечены у 5 пациентов (13,1%; 5/38). В основном они наблюдались в первые 4-7 дней лечения аллерговакциной «Домал», затем лечение доводилось до конца без осложнений, все реакции относились к категории легких. На рисунке 5 продемонстрирован спектр системных реакций при различных методах АСИТ.

При приеме пероральной низкодозовой аллерговакцины АВ-1П местные реакции со стороны слизистой оболочки полости рта (зуд, першение в горле) зарегистрированы в 2-х (6,1%; 2/33) случаях, их легкие проявления сохранялись у пациентов в течение 2-3-х дней. Системная аллергическая реакция в виде зуда кожи наблюдалась у 1-го (3%; 1/33) пациента с атопическим дерматитом, ее степень тяжести была минимальной и оценивалась в 1 балл, продолжительность составила 2 дня.

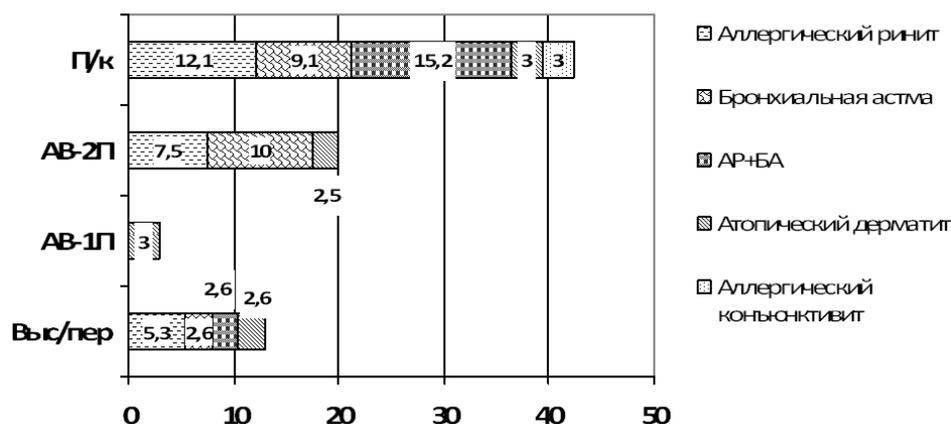
При приеме пероральной низкодозовой аллерговакцины АВ-2П местных реакций зарегистрировано не было, системные реакции у 3-х (7,5%; 3/40) пациентов были легкими и непродолжительными.

При подкожной АСИТ местные реакции (гиперемии, зуд, отек) у 13 (39,4%) пациентов наблюдались вне зависимости от степени кожной сенсibilизации к аллергену, но имели большую интенсивность и продолжительность у пациентов с поздней реакцией на аллерген.

**Таблица 4. Побочные реакции при проведении АСИТ пациентам с АБА**

Метод АСИТ	Местная реакция, n (%)	Системная реакция, n (%)	Интенсивность (баллы), Me (25-75%)	Продолжительность (дни), Me (25-75%)
Высокодозовый пероральный аллерговакциной «Домал», n=38	0*	5* (13,1)	1,0* (1,0; 1,0)	2,8* (2,0; 3,0)
Низкодозовый пероральный аллерговакциной АВ-1П, n=33	2* (6,1)	1* (3,0)	1,0* (1,0; 1,0)	2,75* (1,0; 3,0)
Низкодозовый пероральный аллерговакциной АВ-2, n=40	0*	8 (20,0)	1,0* (1,0; 1,0)	2,75* (1,0; 3,0)
Подкожный, n=33	13 (39,4)	13 (39,4)	1,5 (1,0; 2,0)	3,1 (1,0; 3,0)

Примечание - \*- p<0,05 по сравнению с подкожной АСИТ.



АР+БА – сочетание симптомов аллергического ринита и бронхиальной астмы, АД – атопический дерматит; АК – аллергический конъюнктивит.

**Рис. 5. Спектр системных реакций при различных методах АСИТ у пациентов с АБА**

Частота возникновения местных и системных реакций при подкожной АСИТ была выше, чем при приеме пероральной высокодозовой аллерговакцины и низкодозовых аллерговакцин. Только при приеме пероральной низкодозовой аллерговакцины АВ-2П число системных реакций достоверно не отличалось от таковых при подкожной АСИТ (20% и 39,4%,  $p>0,05$ ), что было связано с высокой степенью сенсibilизации к эпидермальным аллергенам, входящим в состав аллерговакцины АВ-2П, у боль-

шинства (60%; 24/40) пациентов. В специальных исследованиях также получены свидетельства того, что безопасность АСИТ может варьировать в зависимости от степени сенсibilизации пациента [28]. Как правило, системные побочные реакции у пациентов всех групп проходили самостоятельно или под действием симптоматической терапии, в нескольких случаях потребовалась коррекция схемы и кратковременное прерывание курса АСИТ. Важно отметить, что выраженность и продолжительность

системных реакций при пероральном приеме высоких или низких доз аллерговакцин выгодно отличались от подкожной АСИТ ( $p < 0,05$ ).

**Оценка стоимости АСИТ.** Нами рассчитана стоимость перорального высоко- и низкодозового методов АСИТ, а также стоимость подкожного метода на одного пациента на год лечения (без учета расходов на пребывание пациента в стационаре). Расчеты проведены по данным Национального банка Республики Беларусь о курсе валют на 1-е полугодие 2012г: курс белорусского рубля по отношению к доллару США составил 8230 бел.руб.

Стоимость АСИТ рассчитана по статьям расходов в 2012 году, представленным планово-экономическим отделом УЗ «ВОКБ» г. Витебска. Затраты включали: стоимость аллергена для лечения – 429351 бел.руб. = 52,17\$; себестоимость подкожных инъекций - 18658 руб. = 2,27\$; себестоимость труда аллерголога и медсестры (0,3 часа на пациента) – 25 757 бел.руб. = 3,13\$, стоимость пероральной низкодозовой аллерговакцины - 67500 бел.руб.=8,20\$. Расчеты отражены в таблице 5.

Наиболее дешевым методом АСИТ оказался низкодозовый пероральный, стоимость которого составила 405000 бел.руб., наиболее затратным – подкожная АСИТ (1 720301 бел.руб.), в основном, из-за стоимости визитов к аллергологу (875738 бел.руб.) и выполнения инъекций (701446 бел.руб.), которые составили 92% от общей стоимости подкожного метода АСИТ. Стоимость перорального низкодозового метода АСИТ была в 2,9 раза ниже перорального высокодозового и в 4,3 раза ниже подкожного метода иммунотерапии.

С учетом того, что при подкожной АСИТ фазу наращивания дозы аллергена проводили в условиях аллергологического стационара в течение 23 дней, реальная стоимость лечения возрастала. Себестоимость 1 койко-дня пребывания пациента в аллергологическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница» (на основании «Экономических расходов по структурным подразделениям УЗ «Витебская областная клиническая больница», 2012 год, 3 часть») составила 178108 бел.руб. (21,64\$). Соответственно, стоимость 23-х дней пребывания в стационаре составила 4 096484 бел.руб. или 497,75\$. Таким образом, с учетом стоимости пребывания пациента в стационаре, общие затраты на подкожную АСИТ составили 5 816785 бел.руб. (706,78\$).

Стационарный период лечения при пероральной высокодозовой АСИТ составил 14 дней, стоимость пребывания пациента за этот период была равна 2 493512 бел.руб. (302,98\$). Общая стоимость пероральной высокодозовой АСИТ (стоимость лечения + стоимость пребывания в стационаре) составила 3 650317 бел.руб. (443,54\$). Таким образом, в сравнении с подкожной АСИТ стоимость курса пероральной высокодозовой АСИТ с учетом сокращения стационарного периода лечения пациента дешевле на 2 166468 бел.руб. (263,24\$). Учитывая, что при подкожной АСИТ увеличивается зависимость пациента от врача, при каждом визите пациента затрачивается время врача-аллерголога и медсестры, инъекции аллергена болезненны, безопасность метода ниже, чем при пероральной АСИТ, и при этом эффективность лечения не выше, чем при пероральной высоко- или низкодозовой АСИТ, преимущества последних методов очевидны.

**Клинико-экономическая оценка фармакотерапии и комбинации фармакотерапии с пероральными низкодозовыми аллерговакцинами.** Во всех группах пациентов расчет стоимости ЛС был унифицирован: в качестве приоритетного  $\beta_2$ -агониста для купирования приступа удушья использован сальбутамол (аэрозоль для ингаляций, 100 мкг/доза, 400 доз), в качестве ингаляционного глюкокортикостероида - будесонид (аэрозоль для ингаляций, 200 мкг/доза, 200 доз), для чего дозы всех ИГКС были пересчитаны в эквивалентные дозы будесонида. Учитывали ежемесячную реальную потребность пациентов в  $I_2$ -агонистах (по данным АСТ-теста) и ИГКС по разработанной шкале учета: 1-2 дозы 2 раза в день - 3 балла; 1-2 дозы 1 раз в день - 1,5 балла; ИГКС+ $I_2$ -агонисты длительного действия по 1-2 дозе 2 раз в день - 4 балла или 1 раз в день - 2 балла. Стоимости сальбутамола и будесонида приведены в таблице 6 согласно Республиканскому формуляру, утвержденному приказом МЗ РБ от 04.03.2013 № 257. Расчеты произведены на 1-е полугодие 2013г: курс белорусского рубля по отношению к доллару США по данным Национального банка Республики Беларусь составил 8641 бел. руб.

В таблице 7 представлены показатели эффективности разных методов лечения, используемые нами при проведении фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность».

Выявлены достоверные различия между группами ФТ и группами, принимавшими пероральные низкодозовые аллерговакцины в

**Таблица 5. Затраты на АСИТ при различных методах введения аллергенов на одного пациента на год лечения (без учета расходов на пребывание пациента в стационаре)**

Метод АСИТ	Стоимость на год (бел.руб./\$)	Сравнение стоимости
Пероральный высокодозовый	стоимость аллергена $796207,6/96,74\$ + (14 \text{ визитов к аллергологу} * 25757 = 360598/43,81\$) = 1\ 156805,6/140,56\$$	>2,9х низкодозовой АСИТ
Пероральный низкодозовый	$67\ 500 * 6 \text{ упаковок} = 405000/49,21\$$	-
Подкожный	стоимость аллергена $143117,0/17,39\$ + (34 \text{ визита к аллергологу} * 25757 = 875738/106,4\$) + (37 \text{ инъекций} * 18958 = 701446/85,23\$) = 1\ 720301,0/209,0\$$	>4,3х низкодозовой АСИТ

**Таблица 6. Стоимость лекарственных средств скорой помощи (сальбутамола) и иГКС (будесонида) согласно Республиканскому формуляру**

Лекарственное средство	Доза	Число доз в упаковке	Стоимость упаковки, \$	Стоимость дозы, \$
Сальбутамол	100 мкг	400	1,68	0,0042
Будесонид аэрозоль	200 мкг	200	7,7	0,039

**Таблица 7. Показатели эффективности лечения пациентов с АБА в течение 6 месяцев для каждого вида терапии**

Группы, число пациентов	Число доз $\beta_2$ -агониста, среднее число доз (Me, 25-75%)	Число доз иГКС, среднее число доз (Me, 25-75%)	Число дней без симптомов астмы	Число случаев обострений астмы	Продолжительность обострений астмы (дни, Me, 25%;75%)
ФТ, n=20	1384 69,2 (40; 120)	3600 514,29 (120;720)	670	12	10,5 (8,0; 13,0)
ФТ+АВ-1П, n=27	1192 44,15 (16; 80)	3960 565,7 (480; 720)	986	5	7,0 (6,0; 8,0)
ФТ+АВ-2П, n=33	1368 41,15 (16; 64)	6900 405,9 (360; 540)	1207	10	6,7 (5,0; 8,0)
p-значение	$p_{1-2}=0,003$ $p_{1-3}=0,04$	$p_{1-2}=0,76$ $p_{1-3}=0,34$	$p_{1-2}=0,03$ $p_{1-3}=0,02$	$p_{1-2}=0,04$ $p_{1-3}=0,14$	$p_{1-2}=0,04$ $p_{1-3}=0,09$

Примечания:

- $p_{1-2}$  - различия между группами фармакотерапии и фармакотерпии в комбинации с применением пероральной низкодозовой аллерговкцины АВ-1П;
- $p_{1-3}$  - различия между группами фармакотерапии и фармакотерпии в комбинации с применением пероральной низкодозовой аллерговкцины АВ-2П.

комбинации с ФТ, по числу доз  $I_2$ -агониста, которое было меньшим при комбинированной терапии АБА ( $p_{1-2}=0,003$  и  $p_{1-3}=0,04$ ). Дозы иГКС, применявшиеся пациентами в течение 6 меся-

цев наблюдения, между группами существенно не различались ( $p_{1-2}=0,76$  и  $p_{1-3}=0,34$ ).

Число дней без симптомов астмы в группе ФТ было меньшим по сравнению с группами,

в которых пациенты получали комбинированную терапию: 670 против 986 ( $p_{1-2}=0,03$ ) и 670 против 1207 ( $p_{1-3}=0,02$ ) соответственно. В группе, получавшей пероральную низкодозовую ллерговакцину АВ-1П, зарегистрировано минимальное число обострений и наименьшая их продолжительность по сравнению с группой ФТ ( $p_{1-2}=0,04$ ).

На основании данных, представленных в таблицах 5 и 6, нами рассчитана стоимость ЛС в группах пациентов, получавших стандартную ФТ, и ФТ в комбинации с применением пероральных низкодозовых аллерговакцин АВ-1П и АВ-2П (таблица 8). Поскольку различий по числу пациентов с легкой и АБА и среднетяжелой АБА между группами не было, мы рассчитывали затраты на ЛС в целом по каждой группе. Стоимость 1 упаковки (50 таблеток) пероральной низкодозовой аллерговакцины в аптечной сети в 1-м полугодии 2013 г составила 67500 бел. руб. (7,81\$), на 1 пациента на курс лечения продолжительностью 6 месяцев (3 упаковки) - 23,43\$.

По данным нашего исследования наиболее затратным методом лечения была ФТ в комбинации с пероральными аллерговакцинами АВ-1П или АВ-2П за счет дополнительной стоимости препаратов аллерговакцин.

После оценки эффективности и затратности для каждого метода лечения расчи-

тан коэффициент «затраты/эффективность» по формуле [29]:

Коэффициент «затраты/эффективность» (CER) = стоимость ЛС/число дней без симптомов астмы, обострений, использования  $\beta_2$ -агонистов.

Произведен расчет инкрементального показателя для оценки дополнительных затрат на увеличение единицы добавочной эффективности терапии АБА от применения более дорогостоящих методов лечения по сравнению с менее дорогостоящими. В нашем исследовании это количество денежных единиц затраченных на один дополнительный день без приступов астмы:

Инкрементальный показатель эффективности затрат (ICER) = (затраты на ФТ+АВ - затраты на ФТ) / (эффективность ФТ+АВ - эффективность ФТ).

Данные расчета приведены в таблице 9.

В соответствии с полученными данными минимальный коэффициент эффективности затрат (CER) составил 0,22\$ при применении стандартной фармакотерапии астмы. Для осуществления прироста результатов лечения АБА пероральными низкодозовыми аллерговакцинами требуются дополнительные вложения (ICER) - 2,04\$ при приеме АВ-1П и 1,68\$ при приеме АВ-2П. Дополнительные затраты (1,86\$ в среднем) на пероральную низкодозовую

**Таблица 8. Показатели затратности лечения пациентов с АБА в течение 6 месяцев для каждого вида терапии (стоимость ЛС, \$)**

Группы, число пациентов	Стоимость применения $\beta_2$ -агонистов	Стоимость применения иГКС	Стоимость пероральной низкодозовой аллерговакцины	Общие затраты на ЛС
ФТ, n=20	5,81	140,4	-	146,21
ФТ+ АВ-1П n=27	5,06	154,44	632,61	792,11
ФТ+АВ-2П n=33	5,75	269,1	773,19	1048,04

Примечание: различия по числу пациентов с легкой персистирующей и среднетяжелой астмой между группами не достоверны ( $p>0,05$ ).

**Таблица 9. Анализ эффективности затрат при применении различных методов терапии АБА**

Группы, число пациентов	CER	ICER
ФТ	0,22\$	-
ФТ + пероральная низкодозовая аллерговакцина АВ-1П	0,80\$	2,04\$
ФТ + пероральная низкодозовая аллерговакцина АВ-2П	0,87\$	1,68\$

АСИТ привели к увеличению эффективности лечения: уменьшению симптомов астмы, снижению потребности в ЛС неотложной терапии и увеличению количества бессимптомных дней.

При интерпретации полученных результатов клинико-экономического анализа следует учитывать, что персонализированный подход к лечению различных форм (вариантов) астмы предполагает обязательное проведение при АБА аллергенспецифической иммунотерапии. Это единственно правильная стратегия лечения, способная изменить иммунный ответ пациента путем формирования иммунологической толерантности к аллергену, что предотвращает прогрессирование АБА. В противоположность этому, фармакотерапия АБА топическими глюкокортикостероидами (или другими противовоспалительными ЛС) не позволяет достичь стойкой ремиссии, а необходимость их длительного применения нарастающими дозами вызывает побочные эффекты. Прием пероральных низкодозовых аллерговакцин в нашем исследовании пациенты осуществляли в течение 6 месяцев, что привело к положительным клинико-иммунологическим результатам, при этом известно, что максимальная эффективность любого из методов АСИТ наблюдается после 3-5 лет непрерывного лечения [1-4]. Следовательно, для окончательной оценки клинико-экономического эффекта пероральной низкодозовой АСИТ требуется дальнейшее лечение пациентов. В противоположность этому, при лечении пациентов с АБА только симптоматическими и противовоспалительными средствами без использования АСИТ, фармакологическая зависимость к ним прогрессивно увеличивается.

При выборе метода АСИТ для пациента с АБА следует учитывать, что стоимость пероральной низкодозовой АСИТ существенно ниже по сравнению с подкожным введением аллергена, а эффективность и безопасность выше. Дополнительным преимуществом перорального низкодозового метода является то, что он является наиболее удобным для пациента, увеличивает приверженность к лечению, поэтому длительное лечение пероральными таблетированными аллерговакцинами представляется легко осуществимым, в то время как при подкожном методе АСИТ только 30% пациентов завершают рекомендованный Всемирной организацией здравоохранения минимальный трехлетний курс лечения [2].

## Выводы

1. Пероральная высокодозовая и низкодозовая аллергенспецифическая иммунотерапия, а также подкожный метод введения аллергенов являются эффективными для профилактики обострений атопической бронхиальной астмы. По мнению пациента и врача наиболее эффективным было лечение пероральной высокодозовой и пероральными низкодозовыми аллерговакцинами АВ-1П и АВ-2П в сравнении с подкожным методом ( $p=0,04$ ,  $p=0,004$ ;  $p=0,04$ ) и фармакотерапией ( $p=0,04$ ;  $p=0,005$ ;  $p=0,01$ ). После высоко- и низкодозовой аллергенспецифической иммунотерапии уменьшились симптомы атопической бронхиальной астмы ( $p<0,05$ ), снизилась потребность в  $\beta_2$ -агонистах ( $p<0,05$ ), после пероральной высокодозовой и подкожной АСИТ снизилась неспецифическая и специфическая чувствительность бронхов, после пероральной высокодозовой АСИТ достигнуто более значимое повышение порога специфической чувствительности бронхов к аллергену.
2. Аллергенспецифическая пероральная высоко- и низкодозовая, а также подкожная иммунотерапия модулируют уровни IgE-антител и снижают индуцированный аллергеном ранний кожный ответ ( $p<0,05$ ). После пероральной высокодозовой и подкожной АСИТ наблюдалось повышение титров IgG-антител, после пероральной высокодозовой АСИТ - повышение секреторных IgA-антител, последнее являлось прогностическим критерием клинической эффективности лечения. Пероральные низкодозовые аллерговакцины АВ-1П и АВ-2П после 6 месяцев применения оказывали иммуномодулирующее влияние на уровни иммуносупрессивных цитокинов - IL-10 и TGF- $\beta$  в сыворотке крови пациентов, увеличивая их низкие уровни и понижая более высокие ( $p<0,05$ ).
3. Пероральная высокодозовая и низкодозовая АСИТ высокобезопасны. Частота побочных реакций, их выраженность и продолжительность при пероральном приеме высоко- и низкодозовых аллерговакцин существенно ниже по сравнению с подкожной аллергенспецифической иммунотерапией ( $p<0,05$ ).
4. Преимуществами пероральной низкодозовой аллергенспецифической иммунотерапии аллерговакцинами АВ-1П и АВ-2П являются: безопасность лечения и удобство применения таблеток аллерговакцин, что способствует приверженности пациентов к лечению и уменьшает зависимость от врача; относительно дешевая стоимость курса лечения - в 3 раз ниже пероральной высокодозовой и в 4

## Литература

1. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. *Clinical and Translational Allergy* 2012; 2-20.
2. Philippe J, Bousquet, Linda S. Cox et al. Sublingual Immunotherapy. *World Allergy Organization Position Paper. WAO Journal* 2009; 233-281.
3. Cox L, Nelson H, Lockey R. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* January 2011; v. 127, № 1, (Suppl.):1-55.
4. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; v. 53 (Suppl.1): 1-42.
5. Cox S, Linnemann L, Nolte H et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *Allergy Clin. Immunol* 2006; v.117, № 5: 1021-1035.
6. Rask C, Holmgren J, Fredriksson M et al. Prolonged oral treatment with low doses of allergen conjugated to cholera toxin B subunit suppresses immunoglobulin E antibody responses in sensitized mice. *Clin. Exp. Allergy* 2000; v. 30, № 7: 1024-1032.
7. Sato M.N., Carvalho A.F., Silva A.O. et al. Low dose of orally administered antigen down-regulates the T helper type 2-response in a murine model of dust mite hypersensitivity. *Immunology* 1998; v. 3: 338-344.
8. Выхристенко Л.Р., Новиков Д.К., Янченко В.В. Исследование безопасности и эффективности низкодозовых пероральных алерговакцин для лечения бронхиальной астмы. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2011; № 2:70-81.
9. TePas E.C., Hoyte E.G., McIntire J.J. et al. Clinical efficacy of microencapsulated timothy grass pollen extract in grass-allergic individuals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; v. 92, 1:1-2.
10. Scadding G.K., Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin. Allergy* 1986; v. 16: 483-491.
11. Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р. Современные методы специфической иммунотерапии аллергических заболеваний. *Аллергология и иммунология* 2003; Т. 4, 2:37-50.
12. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. NYLB / WHO Workshop Report 1993; (NIH Publ. 95-3659), Bethesda, 1995:1-176.
13. Выхристенко Л.Р., Янченко В.В., Дудко Н.В. Доклинические исследования безопасности и влияния на систему иммунитета пероральной низкодозовой алерговакцины. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2009; № 4:45-51.
14. Выхристенко Л.Р., Янченко В.В., Пленина Л.В. Разработка низкодозовой пероральной алерговакцины для лечения и профилактики рецидивов аллергических заболеваний. *Медицина* 2010; № 4:73-78.
15. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2008 (update)*. The GINA reports are available on [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). 92p.
16. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2011 (update)*. The GINA reports are available on [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). - 106p.
17. Клинический протокол диагностики и лечения бронхиальной астмы/ Приложение 3 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.07.2012, № 768, 20с.
18. Metre T.E., Adkinson N.F. *Immunotherapy for aeroallergen disease. Allergy: principles and practice*, 4th ed. Eds. E. Jr. Middleton, C.T. Reed, E.F. Ellis et al. St. Louis: Mosby 1993:1489-1509.
19. Адо А.Д., Адрианова Н.В. Бронхиальная астма. Частная аллергология. М.: Медицина, 1976:57-210.
20. Lieberman P.L., Crawford L.V. *Management of the Allergic Patient*. New York; 1982:38-82.
21. Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р., Новиков П.Д., Янченко В.В., Смирнова О.В. Специфическая мукозальная алерговакцинация для создания высокодозовой и низкодозовой толерантности к аллергенам у больных с аллергическими заболеваниями. *Аллергология и иммунология* 2005; т.6, № 2:130-133.
22. Выхристенко Л.Р., Новиков Д.К. Эффективность и безопасность пероральной низкодозовой алерговакцины при атопической бронхиальной астме. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2013; № 1:26-40.
23. Новиков П.Д., Выхристенко Л.Р. Анализ спектра антител к бытовым аллергенам после пероральной алерговакцинации больных бронхиальной астмой. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2005; №3:50-61.
24. Canonica G.W., Baena-Cagnani C.E., J. Bousquet et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007; v. 62 (3):317-324.
25. Садовская Т.М., Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р. Применение провокационных тестов с физическими факторами в диагностике бронхиальной астмы. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2003; № 1:63-71.
26. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. *Имунология*. пер.с англ. М.: Мир, 2000, 592с.
27. Moingeon P, Batard T, Fadel R et al. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61(2):151-165.
28. Lombardi C, Gargioni S, Cottini M, Canonica GW, Passalacqua G. The safety of sublingual immunotherapy with one or more allergens in adults. *Allergy* 2008; 63:375-376.
29. Голубев С.А. Основы практической фармакоэкономики. Под ред. Д. Мэлоун. Мн., УП «Минск-типпроект» 2004, 236с.

### Сведения об авторах:

Выхристенко Людмила Ростиславна, к.м.н., доцент  
210602 Беларусь, Витебск, пр-т Фрунзе, 27. Витебский государственный медицинский университет, кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК  
Тел.: (80212) 575-380; факс (80212) 372-107; 575-380. E-mail: [all-vgmu@mail.ru](mailto:all-vgmu@mail.ru).

Поступила 29.08.2013 г.