

© ВЫХРИСТЕНКО Л.Р., 2013

ПЕРОРАЛЬНАЯ НИЗКОДОЗОВАЯ АЛЛЕРГОВАКЦИНА АВ-1П ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

ВЫХРИСТЕНКО Л.Р.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК

Резюме. Целью работы было изучение эффективности и безопасности гомеопатического лекарственного средства «Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-1П» (ЧУП «Диалек», Минск), содержащего бытовые аллергены, у пациентов с atopической бронхиальной астмой в сравнении со стандартной фармакотерапией.

Проведено рандомизированное открытое проспективное исследование в параллельных группах с участием 55 пациентов с atopической бронхиальной астмой. Пероральную аллерговакцину получали 33 пациента основной группы, стандартную фармакотерапию астмы - 22 пациента группы сравнения.

Прием пероральной аллерговакцины способствовал снижению ($p=0,03$) симптомов бронхиальной астмы (опросник АСТ), сокращению потребности в β_2 -агонистах на 30,5% ($p<0,001$) и ингаляционных глюкокортикостероидах на 50% ($p=0,1$), уменьшению числа обострений астмы, улучшению качества жизни пациентов с астмой (опросник AQ20), ($p<0,001$). Отличные результаты получены у 16% пациентов, хорошие - у 71%, удовлетворительные - у 13%, неудовлетворительных результатов не было. Комплексное лечение, включающее прием аллерговакцины и фармакотерапию астмы, было более эффективным по сравнению с обычной фармакотерапией ($p<0,05$). Доказана безопасность пероральной низкодозовой аллерговакцины.

Пероральная низкодозовая аллерговакцина АВ-1П является эффективным, безопасным и удобным для применения лекарственным средством. Прием пероральной низкодозовой аллерговакцины АВ-1П совместно с фармакотерапией существенно повышает эффективность лечения atopической бронхиальной астмы.

Ключевые слова: низкодозовая пероральная аллерговакцина, atopическая бронхиальная астма, эффективность, безопасность.

Abstract. The main purpose of this research was to study the efficacy and safety of the homeopathic medicinal agent «Low-dose oral allergovaccine AV-1P» (producer – «Dialek», Minsk) containing home dust mite allergens for the use in treatment of patients with atopical bronchial asthma compared with standard pharmacotherapy.

A randomized, open prospective parallel-group study of 55 patients suffering from atopical bronchial asthma was performed. The studied group included 33 patients who received low-dose oral allergovaccine AV-1P, the second group was composed of 22 patients who got standard drug treatment for atopical bronchial asthma.

As a result oral intake of allergovaccine helped reduce ($p=0,03$) bronchial asthma symptoms (inquiry form AST), contributed to the decrease in the need for β_2 -agonists by 30,5% ($p<0,001$) and inhaled glucocorticosteroids by 50% ($p=0,1$), reduction in the quantity of asthma exacerbations, improvement in the quality of asthmatic patients life (inquiry form AQ20), ($p<0,001$). Excellent results were obtained in 16% of cases, good - in 71%, satisfactory - in 13%; there were no unsatisfactory results. Complex treatment, including allergovaccine administration and pharmacotherapy for asthma was more effective than standard pharmacotherapy alone in atopical bronchial asthma ($p<0,05$). The study proved the high safety of low-dose oral allergovaccine.

Thus low-dose oral allergovaccine AV-1P is an effective, safe and convenient drug to be used. The intake of low-dose oral allergovaccine AV-1P combined with pharmacotherapy significantly improves the efficacy of treatment for atopical bronchial asthma.

Key words: low-dose oral allergovaccine, atopical bronchial asthma, efficacy, safety.

В последние десятилетия во всем мире отмечается рост распространенности аллергических заболеваний. По данным ВОЗ, около 300 млн. людей страдают астмой [1]. Наиболее эффективным методом противорецидивного лечения аллергических заболеваний является специфическая аллерговакцинация (САВ) [2]. Для достижения иммунологической толерантности к аллергену используется парентеральное, сублингвальное, реже пероральное введение лечебных аллерговакцин. В сравнении с парентеральной САВ, пероральный метод обладает рядом достоинств: увеличивает безопасность лечения, способствует удешевлению его стоимости, является безболезненным, удобным для больного. Эффективность пероральной САВ значительно варьирует от 55 до 95%, что связано с отсутствием специальных форм пероральных аллерговакцин, приемом их различных доз, недостаточной изученностью механизмов действия [3, 4, 5]. Приоритетным направлением совершенствования САВ является разработка мукозальных аллерговакцин и их дальнейшее исследование в крупных выборках пациентов [2, 6]. В период с 2006 г. по 2011 г. нами проведена работа по созданию низкодозовой пероральной аллерговакцины, результатом которой явилась ее регистрация в 2011 г. Цель исследования - изучение эффективности и безопасности гомеопатического лекарственного средства «Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-1П» у пациентов с аллергической бронхиальной астмой (АБА) в сравнении со стандартной фармакотерапией.

Методы

Дизайн исследования – рандомизированное открытое проспективное исследование

в параллельных группах. Исследование проведено в аллергологическом отделении Витебской областной клинической больницы в соответствии с программой, одобренной комитетом по этике. В исследовании приняли участие 55 испытуемых с АБА легкого персистирующего и среднетяжелого течения, с контролируруемыми, частично-контролируемыми и неконтролируемыми симптомами (по критериям GINA-2008, GINA-2011), сенсibilизацией к бытовым и клещевым аллергенам. 1-ю группу составили пациенты, получавшие пероральную аллерговакцину АВ-1П и стандартную фармакотерапию астмы, утвержденную протоколами [7, 8]; 2-ю группу составили пациенты, которым назначалась только стандартная фармакотерапия.

Краткая характеристика программы.

Длительность исследования составила 7 месяцев (из них продолжительность приема пероральной аллерговакцины – 6 месяцев).

Критерии включения в исследование: наличие АБА, сенсibilизации к аллергенам, входящим в состав аллерговакцины АВ-1П, наличие клинико-анамнестического подтверждения релевантности аллергенов; возраст пациентов – 18-55 лет; получение информированного согласия на добровольное участие в исследовании.

Критерии исключения испытуемых: противопоказания для САВ (период обострения и тяжелое течение астмы; обострения сопутствующих тяжелых заболеваний, злокачественные новообразования, острые инфекционные заболевания и обострение хронической инфекции; период беременности и лактации), нарушение испытуемым режима приема аллерговакцины; нежелание пациента продолжать участие в исследовании.

Характеристика аллерговакцины.

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:

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: all-vgmu@mail.ru – Выхристенко Людмила Ростиславна.

Активные компоненты АВ-1П (в соотношении 2:1:1:1): аллерген из домашней пыли D4 - 0,02 мкг; аллерген из пера подушки D4 - 0,01 мкг; аллерген из пылевого клеща *D. pteronyssinus* D4 - 0,01 мкг; аллерген из библиотечной пыли D4 - 0,01 мкг. Вспомогательное вещество: микрокристаллическая целлюлоза – 120 мг. Аллергены, включенные в состав пероральной аллерговакцины, произведены ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова (Российская Федерация).

Способ применения и дозировка. Таблетки принимали вне зависимости от приема пищи. Таблетку помещали в ротовую полость и рассасывали в течение 1-2 минут, 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 (например, понедельник и пятница). Суммарная курсовая доза пероральной низкодозовой аллерговакцины составила 6,85 мкг - 685 PNU.

Оценка эффективности терапии.

Первичные конечные точки: контроль над симптомами астмы (опросник Asthma Control Test - АСТ [9]), снижение потребности в β_2 -агонистах (АСТ) и ингаляционных глюкокортикостероидах (иГКС), включая иГКС+ β_2 -агонисты длительного действия. Использование пациентами иГКС учитывали по разработанной нами шкале: ингаляции по 1-2 дозе 2 раза в день - 3 балла, по 1-2 дозе 1 раз в день - 1,5 балла; иГКС+ β_2 -агонисты длительного действия по 1-2 дозе 2 раза в день - 4 балла, по 1-2 дозе 1 раз в день - 2 балла. Учитывали ежедневную потребность в данных лекарственных средствах (ЛС) в течение месяца наблюдения перед визитом к врачу. Все показатели оценивались в динамике: исходно, через 3, 6 месяцев терапии и спустя 1 месяц после ее окончания.

Вторичные конечные точки: качество жизни (опросник AQ20 [10]), число

обострений астмы в период наблюдения, степень улучшения состояния пациентов по общепринятой 4-балльной шкале оценки эффективности САВ [11]: 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 отсутствуют или имеются незначительные симптомы при контакте с аллергенами.

Оценка безопасности аллерговакцины. В соответствии с международными стандартами [3, 4] учитывали частоту (в днях) побочных местных и общих реакций, выраженность (в баллах) общих реакций, возникших при приеме пероральной аллерговакцины АВ-1П.

Результаты и обсуждение

Характеристика групп испытуемых.

Лекарственное средство «Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-1П» получала 1-я основная группа, которую составили 33 пациента (10 мужчин и 13 женщин, средний возраст 34,1+11,31). Завершили курс лечения 81,8% (27/33) пациентов 1-й группы, что, учитывая длительность лечения, демонстрирует высокий уровень комплайенса при приеме таблеток аллерговакцины. 2-ю группу сравнения (стандартная фармакотерапия) составили 22 пациента (6 мужчин и 16 женщин, средний возраст 45,6+10,4). Из исследования выбыли 6 пациентов (18,2%, 6/33) 1-й и 2 пациента (9%, 2/22) 2-й группы, с которыми была потеряна связь.

Динамика контроля симптомов АБА.

До лечения в обеих группах преобладали пациенты с неконтролируемым течением АБА (табл. 1). После 3-х месяцев лечения аллерговакциной АВ-1П удалось достичь контролируемого или частично контролируемого течения астмы в 72,4% случаев (у 21 из 29 пациентов) по сравне-

Таблица 1
Динамика уровня контроля над симптомами аллергической бронхиальной астмы (баллы) на фоне терапии АВ-1П по сравнению с фармакотерапией по данным АСТ-теста (медиана, интерквартильный размах 25%-75%)

Группы, метод лечения	Уровень контроля астмы, баллы	Этапы исследования, число пациентов					P _{исх-3}	P _{исх-6}	P _{исх-7}
		исходно	3 месяца	6 месяцев	7 месяцев				
1-я, АВ-1П	Неконтролируемая астма	16,12 (15,0-18,0) n=24	16,63 (15,5-18,0) n=8	17,6 (18,0-18,0) n=10	17,83 (18,0-18,0) n=6	0,03	0,1	0,02	
	Контролируемая и частично контролируемая астма	22,22 (21,0-23,0) n=9	21,71 (21,0-23,0) n=21	22,0 (20,0-24,0) n=17	21,43 (20,0-22,0) n=21	0,03	0,07	0,02	
	Общий результат АСТ	17,79 (16,0-20,0) n= 33	20,31** (18,0-22,0) n= 29	20,37** (18,0-22,0) n= 27	20,62** (20,0-22,0) n= 27				
2-я, фармакотерапия	Неконтролируемая астма	16,94 (16,0-18,5) n=16	18,22 (18,0-18,5) n=8	17,58 (17,0-18,0) n=12	17,67 (16,0-19,0) n=15	0,2	0,4	0,6	
	Контролируемая и частично контролируемая астма	20,7 (20,0-21,0) n=6	24,27 (20,0-22,0) n=12	21,0 (20,0-21,5) n=8	20,6 (20,0-21,0) n=5	0,1	0,4	0,6	
	Общий результат	17,95 (16,0-20,0) n=22	19,9** (18,0-21,5) n=20	18,95* (18,0-20,0) n=20	18,4 (17-19,5) n=20				
Отличие общего результата АСТ между 1-й и 2-й группами		P ₁₋₂ =0,8	P ₁₋₂ =0,23	P ₁₋₂ =0,05	P ₁₋₂ =0,001				

Примечания: P_{исх-3} – различия числа пациентов по показателю контроля над симптомами астмы исходно и через 3 месяца терапии (критерий Фишера); P_{исх-6} – различия того же показателя исходно и через 6 месяцев терапии; P_{исх-7} – различия того же показателя исходно и через 7 месяцев, * - p<0,05 и ** - p<0,001 - различия результата АСТ-теста в группе по сравнению с исходной величиной, P₁₋₂ – различия между группами.

нию с исходным уровнем (27,3%; 9/33), ($p=0,03$). После окончания приема АВ-1П (через 6 месяцев) контролируемое течение АБА наблюдалось в 63% случаев (17/27), ($p=0,07$). Спустя месяц положительные результаты лечения сохранялись в 77,8% случаев (21/27), существенно различаясь с исходным уровнем ($p=0,03$).

Число пациентов 2-й группы, достигших контроля симптомов астмы через 3 месяца от начала лечения, также возросло и составило 60% случаев по сравнению с исходным уровнем (27,3%), ($p=0,1$). Но в дальнейшем уровень контроля симптомов астмы снижался (через 6 месяцев - 40% случаев контролируемой или частично-контролируемой астмы) и через 7 месяцев был близок к исходному уровню ($p>0,05$) и составил 25%. Анализ причин, вызвавших снижение контроля над проявлениями астмы у пациентов 2-й группы, выявил низкую приверженность пациентов к применению ЛС базисной терапии (иГКС, кромонов, антагонистов лейкотриеновых рецепторов). Значительная часть пациентов 2-й группы (33,3%, 9/27) получала только β_2 -агонисты короткого действия. Полученные данные демонстрируют недостаточный объем и продолжительность базисной терапии в реальной клинической практике, не соответствующий современным клиническим рекомендациям [7, 8].

Отмечено возрастание общего результата АСТ на фоне приема АВ-1П: с 17,85 исходно до 20,43 балла через 6 месяцев ($p<0,001$). У пациентов 2-й группы уровень контроля над симптомами АБА также увеличился: с 17,95 исходно до 19,9 балла ($p<0,001$) через 3 месяца от начала лечения, через 6 месяцев – до 18,95 балла ($p<0,05$), однако через 7 месяцев снизился до 18,4 балла, существенно не различаясь от исходного значения ($p>0,05$). На этапе 7 месяца наблюдения выявлялись существенные различия между 1-й и 2-й группами: в группе АВ-1П АСТ - 21,61 балла, в группе сравнения - 18,4 балла ($p_{1,2}=0,001$).

Динамика потребности в β_2 -агонистах, иГКС, частота обострений астмы.

Прием аллерговакцины в течение 6 месяцев способствовал уменьшению потребности в β_2 -агонистах ($p<0,001$) на 30,5% (-25,0-0,0). Худшие результаты получены в группе сравнения - потребность в β_2 -агонистах снизилась на 1,7% (0,0-0,0), ($p=0,7$), различия между 1-й и 2-й группами достоверны ($p_{1-2}=0,03$). Доза иГКС снизилась через 6 месяцев терапии в 1-й группе на 50% (50,0-50,0) по сравнению с исходной ($p=0,1$), во второй - на 35,7% (0,0-100,0), ($p=0,1$), межгрупповых различий выявлено не было ($p_{1,2}=0,46$).

Выявлено, что в группе АВ-1П реже регистрировались обострения астмы: 5 из 27 против 12 из 20 пациентов группы сравнения ($p_{1,2}=0,04$), что подтверждает профилактический эффект САВ, доказанный в многочисленных многоцентровых исследованиях [2, 3, 6].

Динамика качества жизни пациентов с атопической бронхиальной астмой.

Самый высокий показатель качества жизни по опроснику AQ20 равен 0 баллов, а самый худший – 20 баллов. До лечения качество жизни пациентов оценивалось в 9-14 баллов (табл. 2). После лечения в группе пациентов АВ-1П качество жизни значительно улучшилось ($p<0,001$), примерно на 4 балла (с 11 до 7). Во 2-й группе (фармакотерапия) через 3 месяца качество жизни также возросло примерно на 3 балла ($p<0,001$), но в дальнейшем приближалось к исходному уровню и через 6 и 7 месяцев было существенно ниже в сравнении с группой АВ-1П ($p_{1,2}=0,02$ и $p_{1,2}=0,005$ соответственно).

Степень улучшения состояния пациента после САВ пероральной аллерговакциной АВ-1П по оценке врача и пациента составила: отличный результат достигнут у 3-х пациентов (11%; 3/27), хороший – у 22 (82%; 22/27), удовлетворительный – у 2-х пациентов (7%; 2/27).

Таблица 2

Изменения показателей качества жизни пациентов с аллергической бронхиальной астмой по вопроснику AQ20 в баллах (медиана, интерквартильный размах 25%-75%)

Группы	Этапы исследования, число пациентов			
	До лечения	3 месяца	6 месяцев	7 месяцев
1-я, аллерговакцина АВ-1П	11,39 (9,0-14,0) n= 33	8,0* (5,0-10,0) n= 30	6,96* (4,0-10,0) n= 27	7,30* (5,0-10,0) n= 27
2-я, фармакотерапия	10,95 (8,0-14,0) n=22 p ₁₋₂ =0,8	7,60* (5,0-10,0) n=20 p ₁₋₂ =0,6	9,0** (7,0-11,0) n=20 p ₁₋₂ =0,017	9,99 (8,0-12,0) n=20 p ₁₋₂ =0,005

Примечания: * - $p < 0,001$, ** - $p < 0,01$ – различия в сравнении с исходной величиной, p_{1-2} – различия между группами.

Безопасность применения аллерговакцины.

Побочные реакции наблюдались у 9% пациентов (у 3 из 33 пациентов) на первой неделе приема аллерговакцины АВ-1П. Местные реакции (зуд слизистых оболочек ротовой полости, першение в горле) зарегистрированы у 2-х пациентов (6,0%), были типичными для сублингвальной и пероральной САВ [4], сохранялись в течение 2-х дней. Системная аллергическая реакция (зуд кожи) наблюдалась у 1-го пациента (3,0%), ее степень тяжести была минимальной и оценивалась в 1 балл, продолжительность составила 2 дня. Ни в одном случае не потребовалась отмена аллерговакцины, все симптомы купированы антигистаминными ЛС.

Таким образом, проведенное исследование доказывает эффективность и безопасность нового импортзамещающего лекарственного средства «Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-1П». Доказано преимущество комплексной терапии, включающей стандартную фармакотерапию и прием аллерговакцины АВ-1П, которая оказывала более эффективное действие на симптомы АБА по сравнению с обычной фармакотерапией. Полученные данные согласуются с признанием САВ как единственного метода медицинского вмешательства, который потенциально

может влиять на естественный ход аллергического заболевания [6], и доказывают целесообразность включения новой пероральной аллерговакцины в протоколы лечения атопической бронхиальной астмы при наличии сенсibilизации к бытовым аллергенам.

Заключение

Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-1П повышала ($p=0,03$) уровень контроля над симптомами астмы, который достигался в 77,8% случаев (исходно – в 27,3%), снижала потребность в ЛС неотложной терапии (β_2 -агонистах) на 30,5%, ($p < 0,001$), и поддерживающей терапии (иГКС) на 50% ($p=0,1$), повышала качество жизни пациентов ($p < 0,001$). Комплексное лечение, включающее прием аллерговакцины и фармакотерапию, было более эффективным по сравнению со стандартной фармакотерапией астмы.

Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-1П обладала противорецидивной, профилактической эффективностью, поскольку уменьшила число обострений бронхиальной астмы, потребность в госпитализации и оказании неотложной помощи.

Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-1П обладала высокой без-

опасностью, так как зарегистрированные побочные реакции в 9% случаев (у 3-х из 33 пациентов) были местными или легкими системными и не требовали отмены лечения.

Литература

1. World Health Organization (WHO): Fact sheet No. 307 on Asthma. - 2011.
2. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. - Allergy. - 1998. - Vol. 53. - Suppl.1. - P.1-42.
3. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update / L. Cox [et al.] // J Allergy Clin Immunol. - 2007. - №120. - P. 25-85.
4. Sublingual Immunotherapy. World Allergy Organization Position Paper / J. Philippe [et al.] // WAO Journal. - 2009. - P. 233-281.
5. Новиков, Д.К. Современные методы специфической иммунотерапии аллергических заболеваний / Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р. // Аллергология и иммунология. - 2003. - Т. 4, №2. - С. 37-50.
6. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy // Clinical and Translational Allergy. - 2012. -P. 2-20.
7. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2011 (update). The GINA reports are available : www.ginasthma.org. - 106 p.
8. Клинический протокол диагностики и лечения бронхиальной астмы: приложение 3 к приказу М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 05.07.2012, № 768. - 20 с.
9. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control / R.A. Nathan [et al.] // J Allergy Clin Immunol. - 2004. - Vol. 113, № 1. - P. 59-65.
10. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire / E.F. Juniper [et al.] // Chest. - 1999. -Vol. 115, № 5. - P.1265-1270.
11. Адо, А.Д. Бронхиальная астма // Частная аллергология / А.Д. Адо, Н.В. Адрианова. - М.: Медицина, 1976. - С. 57-210.

Поступила 07.03.2013 г.

Принята в печать 05.09.2013 г.

Сведения об авторах:

Выхристенко Л.Р. – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ».
