



**Способни ли сме да се справим
с
епидемията на 21 век
алергичните заболявания на
дихателните пътища?**

М. Бошева
15.03.2008



Алергия!?

- ❖ **Алергичните заболявания водят до нарушено качество на живот!!!**
 - Britannicus, син на Клавдий бил алергичен към кон и когато яздел не виждал къде язди от сързенето на очите си. Това го лишило от възможността да стане известен пълководец
- ❖ **Алергията може да послужи като оправдание при неясна диагноза**
 - Sir Thomas More описва решението на Richard III да обезглави Lord William Hastings, заради отока и уртикарията които получил по време на визита при него, след консумацията на ягоди
- ❖ **Алергията може да ни накара да бъдем философи**
 - Lucretius описва хранителната алергията чрез философските си разсъждения, че храната за едни е благо, а за други отрова



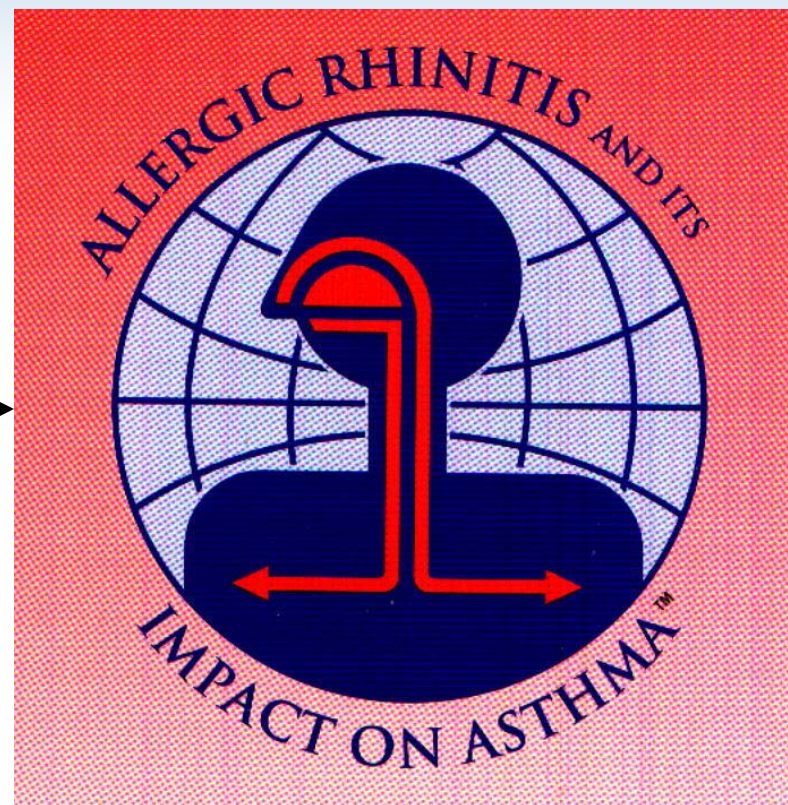
Малко история

- ❖ **1902** – **Charles Richet** и **Paul Portier** въвеждат думата анафилаксия, описвайки клиничната картина на анафилактичния шок
- ❖ **1906** – австрийският педиатър **Clemens von Pirquet** първи използва думата алергия за пациенти които развиват необичайно състояние след инжектиране на дифтериен антитоксин.
 - Думата е от гръцки произход и “aloi” и означава промяна в състоянието от безопасни субстанции.



GINA

Алергичен Ринит и Влиянието му върху Астмата



Глобална Стратегия за Астма

ARIA



Новости в GINA 2006

- ❖ Нова класификация – клинична!
 - Контролирана
 - Частично контролирана
 - Неконтролирана

- ❖ Разместване на пластовете в терапията
- ❖ Предложена нова 5 стъпкова схема на лечение



Изборът на терапия е организиран в пет „стъпки“ отразяващи увеличаващия се интензитет на лечението по отношение на дозиране и/ или брой медикаменти, необходими за постигане на контрол.



Бързо действащ β_2 -агонист според нуждата	Бързо действащ β_2 -агонист според нуждата			
	Изберете едно	Изберете едно	Добавете едно или повече	Добавете едно или повече
Възможности за контрол	Ниска доза ИКС ⁺	Ниска доза ИКС плюс β_2 агонист с продължително действие	Средна или висока доза ИКС плюс β_2 агонист с продължително действие	Орален кортикостероид (най-ниска доза)
	Левкотриенов модификатор \bar{U}	Средна или висока доза ИКС	Левкотриенов модификатор	Лечение с анти-IgE
		Ниска доза ИКС плюс Левкотриенов модификатор	Теофилин с продължително освобождаване	
		Ниска доза ИКС плюс теофилин с продължително освобождаване		

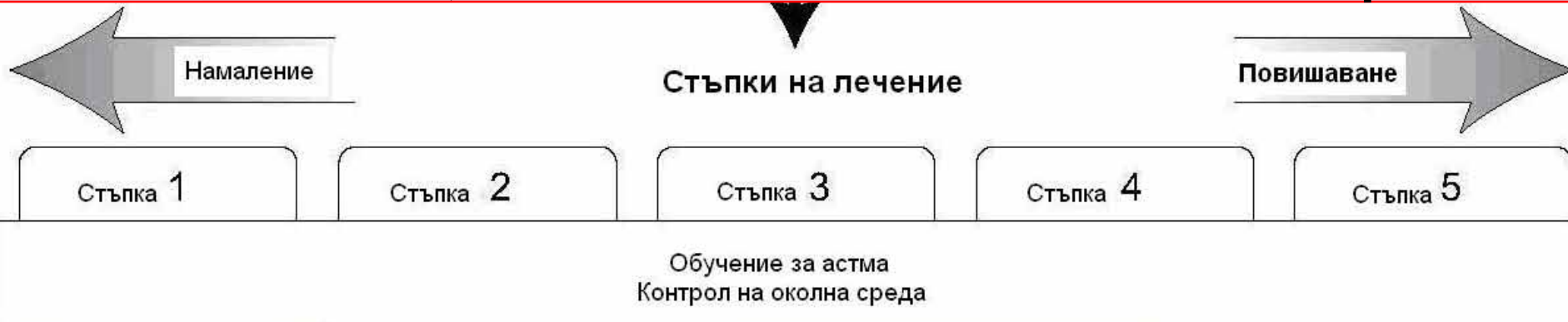


SABA

- ❖ 1961 от Engelhardt и Hoefke, а на пазара от 1969
- ❖ Средство на избор за контрол на бронхиалната обструкция
- ❖ Salbutamol, Ventolin, Buto asthma, Ecosal
- ❖ Пероралните средства остават само за пациенти които не могат да инхалират правилно
- ❖ **НО!**
 - Странични ефекти
 - Тремор
 - Тахикардия
 - аритмии



Изборът на терапия е организиран в пет „стъпки“ отразяващи увеличаващия се интензитет на лечението по отношение на дозиране и/ или брой медикаменти, необходими за постигане на контрол.



Бързо действащ β_2 -агонист според нуждата	Бързо действащ β_2 -агонист според нуждата			
	Изберете едно	Изберете едно	Добавете едно или повече	Добавете едно или повече
Възможности за контрол	Ниска доза ИКС ⁺	Ниска доза ИКС плюс β_2 агонист с продължително действие	Средна или висока доза ИКС плюс β_2 агонист с продължително действие	Орален кортикостероид (най-ниска доза)
	Левкотриенов модификатор \bar{U}	Средна или висока доза ИКС	Левкотриенов модификатор	Лечение с анти-IgE
		Ниска доза ИКС плюс Левкотриенов модификатор	Теофилин с продължително освобождаване	
		Ниска доза ИКС плюс теофилин с продължително освобождаване		



- ❖ **1948 – Philip Hench and Edward Kendall** откриват и въвеждат кортикостероидите в клиника Мейо, Рочестър, за което получават Нобелова награда





- ❖ За момента най-ефективното противовъзпалително средство!!!
- ❖ Първите публикации 1969 и 1970, а от 1972 широка употреба
 - Beclomethasone /Aldecin, Becotide, Clenil, Ecobec/
 - Budesonide /Pulmicort/
 - Fluticasone /Flixotide/
 - Triamcinolone /Azmacort/
 - Ciclesonide



- ❖ Предпочитаната доза е около еквивалента на 400 mg Budesonide, и около 200 за деца под 5 години
 - Започва се с минимални дози
 - Повишаването на дозата по време на пристъп намалява необходимостта от перорални КС
 - Екстремното повишаване на дозата не подобрява ефектите на ИКС върху астмата с изключение на
 - Пациенти с отклонения в отговора на КС
 - Пушачи
 - Циклизонид не дава известните локално дразнещи ефекти
 - Системни ефекти не се наблюдават
- ❖ **НО!**
 - Ефектите се проявяват след 1-2 седмици
 - Симптомите се завръщат при спиране на лечението
 - Липсва ефект в/у вирус индуцираните пристъпи в малката възраст



Левкотриен рецепторните антагонисти



1982 Нобелова награда

За откриване на левкотриените от
Бенгт Самуелсон и сътр.
(Каролински институт в Стокхолм)

1988 Наградата Гален

Присъдена MSD (Великобритания) за
SINGULAIR





Левкотриенови модификатори

- ❖ Цистеинил левкотриени1 /Montelukast, Pranlukast, Zafirlucast/
- ❖ Инхибитори на 5-липооксигеназата – Zileuton
- ❖ Намаляват възпалението, екзацербациите на астмата имат бронходилататорен ефект
- ❖ Индикации:
 - Астма и ринит
 - Астма и дерматит
 - Астма от усилие
 - *Може като монотерапия при астма*

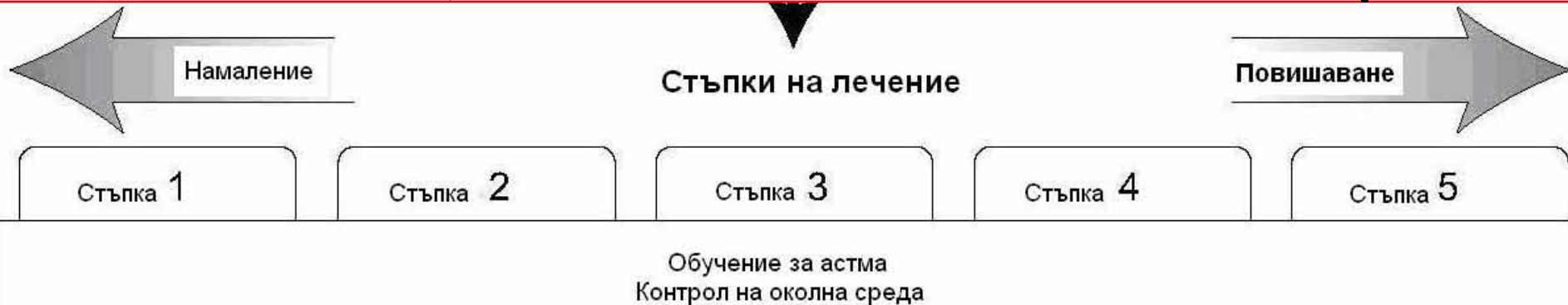


Левкотриенови модификатори

- ❖ Намаляват възпалението, екзацербациите на астмата имат бронходилататорен ефект
- ❖ Намаляват дозата на ИКС
- ❖ Удачни за предпазване на бронхообструкция от физическо усилие
- ❖ Самостоятелно с SABA, но ефект не по-добър от ниски дози ИКС
- ❖ Удачни за предпазване от вирус индуцирани пристъпи във възрастта под 5 години
- ❖ бевредни
- ❖ **НО!**
 - След спирането им симптомите се **възвръщат**



Изборът на терапия е организиран в пет „стъпки“ отразяващи увеличаващия се интензитет на лечението по отношение на дозиране и/ или брой медикаменти, необходими за постигане на контрол.



Бързо действащ β_2 -агонист според нуждата	Бързо действащ β_2 -агонист според нуждата			
	Изберете едно	Изберете едно	Добавете едно или повече	Добавете едно или повече
Възможности за контрол	Ниска доза ИКС ⁺	Ниска доза ИКС плюс β_2 агонист с продължително действие	Средна или висока доза ИКС плюс β_2 агонист с продължително действие	Орален кортикостероид (най-ниска доза)
	Левкотриенов модификатор \bar{U}	Средна или висока доза ИКС	Левкотриенов модификатор	Лечение с анти-IgE
		Ниска доза ИКС плюс Левкотриенов модификатор	Теофилин с продължително освобождаване	
		Ниска доза ИКС плюс теофилин с продължително освобождаване		



- ❖ Formoterol /Foradil, Oxis/ по-бързо действие от Salmeterol /Serevent/
- ❖ Удачни за предпазване на бронхообструкцията от физическо усилие
- ❖ Удачна е комбинацията им с ИКС
- ❖ **НО!**
 - Не оправдаха предполагаемия им противовъзпалителен ефект
 - Не се препоръчват в детската възраст
 - Не се използват като монотерапия
 - Странични ефекти
 - Кардиоваскуларна стимулация
 - Хипокалемия
 - Тремор, неспокойствие
 - Salmeterol – смърт по време на пристъп



Комбинирани препарати ИКС+LABA

- ❖ Fluticasone propionate+salmeterol = Seretide
- ❖ Budesonide+formoterol=Symbicort
- ❖ Удобни за приложение
- ❖ **НО!**
 - Не проучени при деца под 4 години
 - Трудна за регулация доза



Теофилини

- ❖ 1956
- ❖ Може в комбинация с ИКС
- ❖ За деца в редовна употреба предпазва от БОС при физическо усилие
- ❖ Добри препарати с удължено действие /Theotard/ – рядко в педиатрията и то в по-голямата възраст
- ❖ **НО!**
 - Липсва противовъзпалителен ефект
 - Личната терапевтична доза може да е до 10 пъти по-различна при отделните пациенти
 - Ефектите им са по-слаби от LABA
 - Странични ефекти
 - Гастроинтестинални оплаквания
 - Диария
 - гърчове
 - Аритмии и дори смърт



Изборът на терапия е организиран в пет „стъпки“ отразяващи увеличаващия се интензитет на лечението по отношение на дозиране и/ или брой медикаменти, необходими за постигане на контрол.



Бързо действащ β_2 -агонист според нуждата	Бързо действащ β_2 -агонист според нуждата			
	Изберете едно	Изберете едно	Добавете едно или повече	Добавете едно или повече
Възможности за контрол	Ниска доза ИКС ⁺	Ниска доза ИКС плюс β_2 агонист с продължително действие	Средна или висока доза ИКС плюс β_2 агонист с продължително действие	Орален кортикостероид (най-ниска доза)
	Левкотриенов модификатор \bar{U}	Средна или висока доза ИКС	Левкотриенов модификатор	Лечение с анти-IgE
		Ниска доза ИКС плюс Левкотриенов модификатор	Теофилин с продължително освобождаване	
		Ниска доза ИКС плюс теофилин с продължително освобождаване		



Перорални кортикостероиди

- ❖ Перорални, не инжекторни!
 - Намаляват минералкортикоидните ефекти
 - Краткият курс обикновено не дава странични ефекти
- ❖ Деца 1 mg/kg 3-5 дни
 - Не се препоръчват в детската възраст с изключение на тежък пристъп
- ❖ Възрастни – 40-50 mg 5-10 дни
 - Тежък пристъп
 - Ефектът се проявява 4-6 часа



❖ **1967 – Kimishige и Teruko Ishizaka** откриват ролята на **IgE** като главен медиатор на алергичното възпаление





Анти IgE моноклонално антитяло

- ❖ 1999 – създадено е моноклонално антитяло IgE от серум на мишка инжектирана с човешки IgE
- ❖ 2001 – Omalizumab на пазара
 - Свързва се с IgE C3 домена и по този начин не се свързва с базофили и мастоцитите
- ❖ Пациенти с неконтролирана от ИКС тежка астма
- ❖ Хранителна алергия
- ❖ Алергия към инсекти, в съчетание с SLIT



Антихолинергични средства

- ❖ Ipratium Bromide /Atrovent/,
- ❖ Oxitropium bromate /Tiotropium, Spiriva/
- ❖ Удачни при пациенти, проявяващи страничните ефекти на SABA
- ❖ Комбинацията Salbutamol + Ipratium Bromide при пристъп намалява хоспитализациите
- ❖ **НО!**
 - Не се препоръчват в ранната детска възраст



Еволюция на антиастматичната терапия

Широка употреба

SABA

ICS
1972

Salbutamol
1968

1975

Контрол върху
Астматичното възпаление

1980

Увеличена
употреба на ICS

Комбинирана
терапия

1985

>2000

1990
LABA

1995
LTRA

■ Бронхоконстрикция

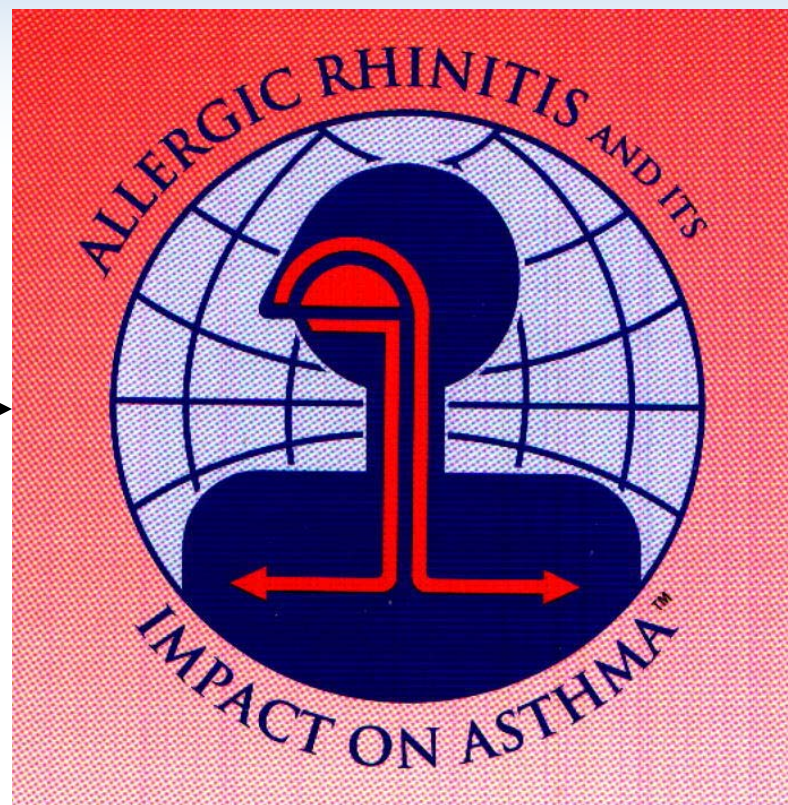
■ Възпаление

■ Ремоделиране



GINA

Алергичен Ринит и Влиянието му върху Астмата

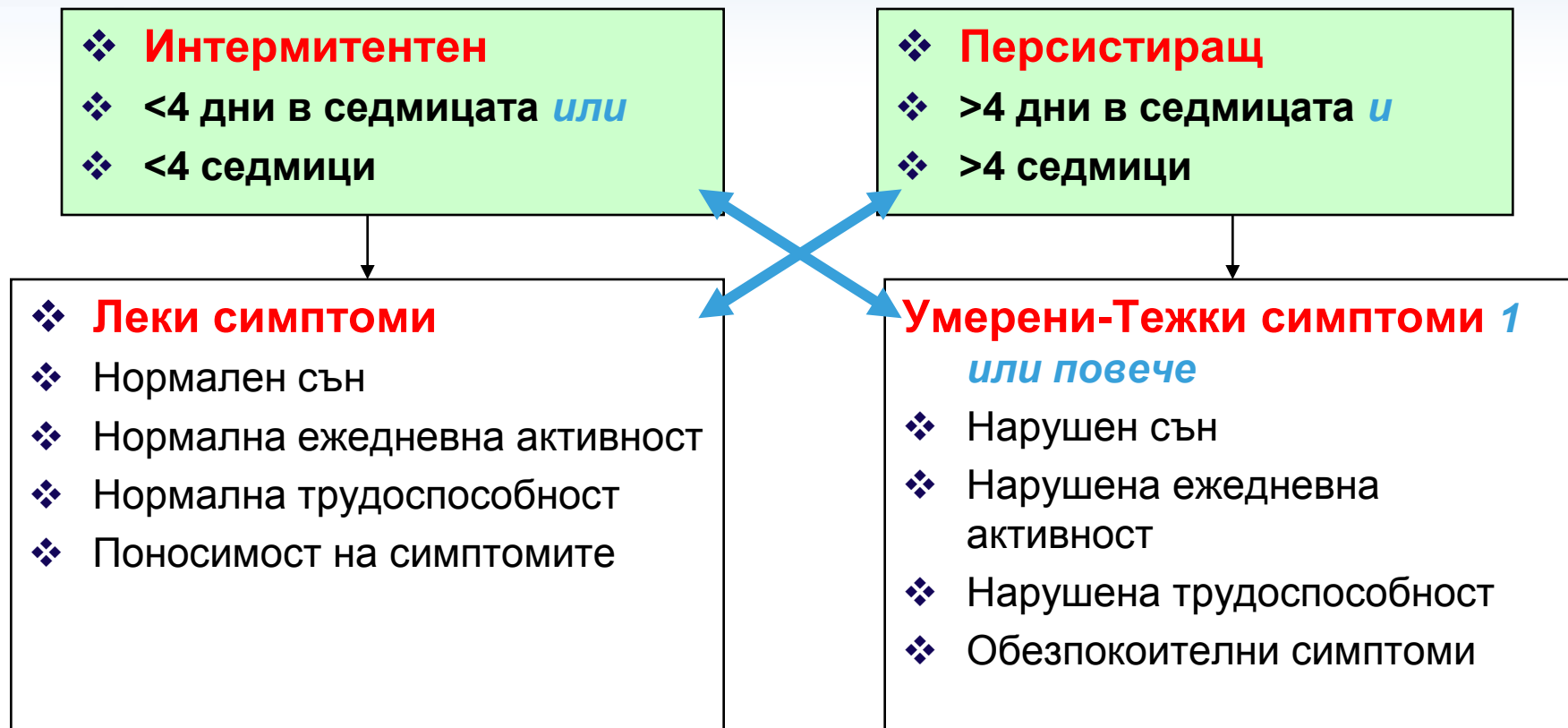


Глобална Стратегия за Астма

ARIA



Класификация на АР





Малко история

- ❖ **1819 – Dr. John Bostock** първи описва сенната хрема. На никой не е ясно защо той я нарича **hay fever**
- ❖ **1869 – Charles Blakely**, изследвайки сенната хрема и прави първия кожен тест с полен и уточнява времето за отчитането му
- ❖ **1953 – James F. Riley and Geoffrey B. West** откриват мастоцитите и ги определят като главен извор на хистамин



Лечение на АР





Интраназални деконгестанти

- ❖ Бърз ефект
- ❖ Тонизират уморения от безсъние пациент
- ❖ **НО!**
 - Не се използват в детската възраст под 12 години
 - Често предизвикват безсъние и нервност, тахикардия
 - Смятат се за допинг в спорта
 - Не се използват повече от 10 дни – атрофия на лигавицата, липса на ефект



Лечение на АР





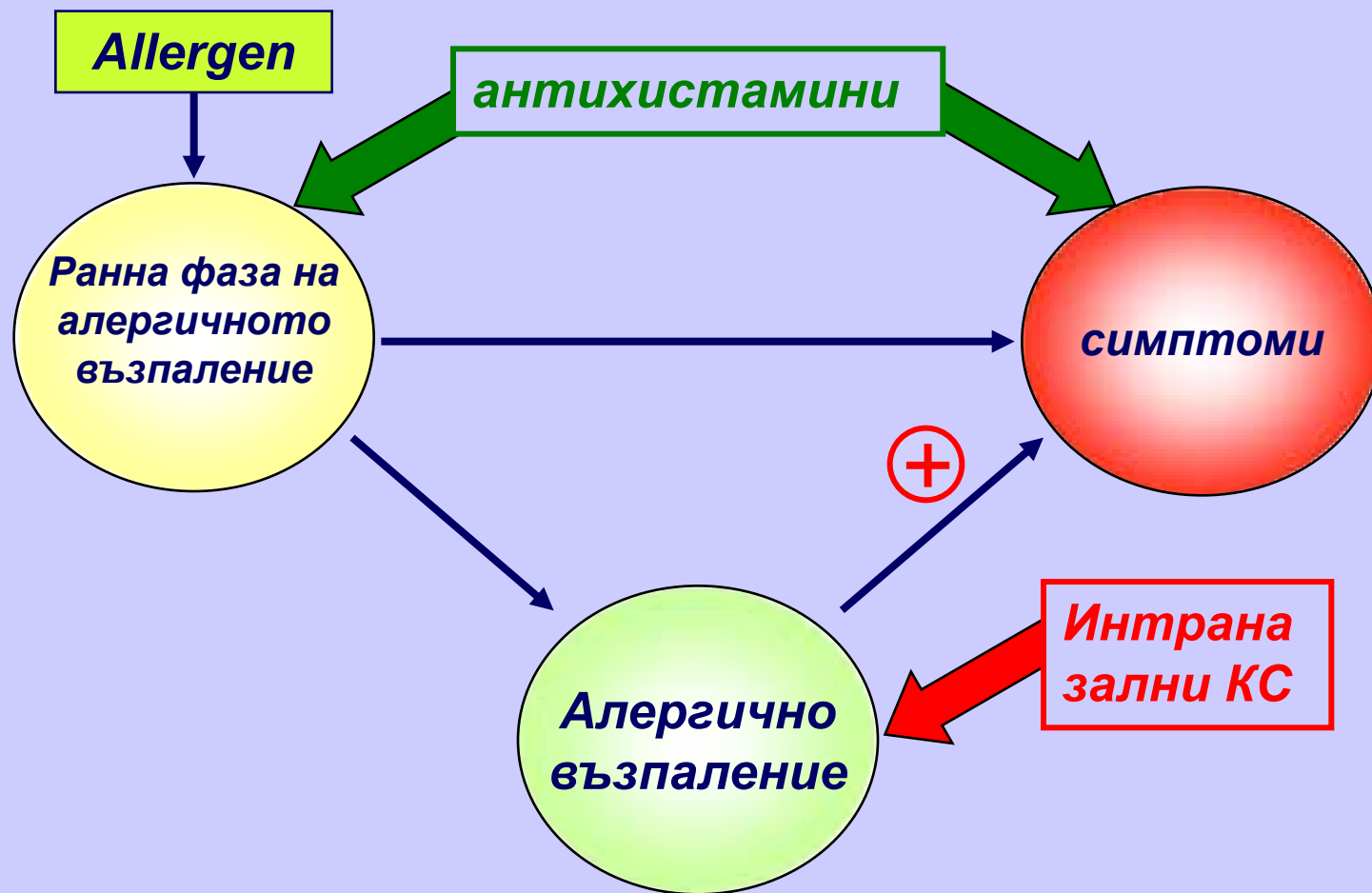
Малко история

- ❖ **1937** – Швейцарецът **Daniel Bovet** синтезира първия антихистамин, отново в Меуо и получава Нобелова премия





Терапевтични възможности





АНТИХИСТАМИНИ

- ❖ Повлияват симптомите на ранната фаза на алергичното възпаление – кихане, сърбеж, ринорея
- ❖ Удачни за предпазване от вирус индуцирани пристъпи на БОС – влияят върху адхезионните молекули
- ❖ При II и III генерации не се развива тахифилаксия
- ❖ **НО!**
 - Липсва ефект върху конгестията
 - Ефективни само по време на получаването си
 - Не са нужни в лечението на пристъп от бронхиална астма
 - Неудачни за бременни и кърмачки
 - Някои от тях не са разрешени при деца под 12 г Telfast, Fexofast
 - Метаболизират се чрез цитохром P450 – II поколение и не се препоръчва съвместна употреба с еритро и кларитромицини, кетоконазол, грейпфрут



Лечение на АР





Кромони

- ❖ Имат известно значение в превенцията на конюнквит при лек ринит в началните стадии
- ❖ Безвредни при кърмачки и бременни
- ❖ **НО!**
 - Неизвестен механизъм на действие
 - Сравним с плацебо противовъзпалителен ефект
 - Не се използват като монотерапия
 - Не участват в съвременните схеми на лечение
 - Затруднения при приложение - 4 до 6 пъти дневно
 - Кашлица и “раздразнено гърло”



Лечение на АР





Интраназални КС

- ❖ Намаляват броя и съдържанието на мастоцитите
- ❖ Не влияят върху ефектите на хистамина
- ❖ Намаляват назалната обструкция
- ❖ **НО!**
 - Нужни са седмици за да достигнат ефекта си
 - Локално дразнещо действие с атрофия на лигавицата или кървене
 - Склонност към вирусни и бактериални инфекции

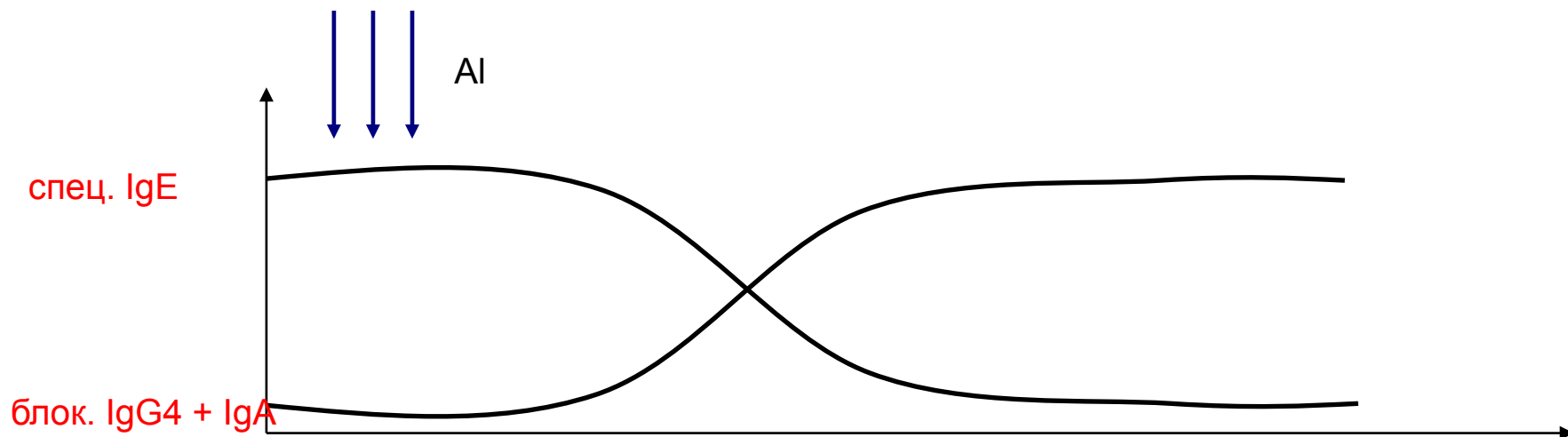


Лечение на АР





- ❖ **1911-1914 – Leonard Noon и John Freeman**
въвеждат имуноterapiaта
- ❖ *От имунологична гледна точка това е най-логичното лечение*
- ❖ Субкутанна имуноterapia – 1960 въведена на пазара, но 1986 в Англия ...
- ❖ Неинжекционни методи за имуноterapia:
 - Интраназално
 - Сублингвално - 1998
 - Перорална
 - Бронхиална





Индикации за СХС

❖ Индикации

- АР
- Контролирана бронхиална астма + АР
- Контролирана бронхиална астма
- 2005 – хранителна алергия
- 2001 – алергия към инсекти
- 2004 – латекс алергия

❖ НЕ!

- Тежка астма
- Лек АР



Специфична имунна терапия

- Изисква прецизна диагностика
- Може да се назначава и контролира само от специалисти
- Предпочитат се пациенти с моноалергия, при полиалергия рискове от неуспех
- Избира се внимателно сезон за започване. По време на самото приложение изявата на симптомите трябва да е минимална
- Дълга продължителност
- Локални и генерализирани реакции вкл. анафилактичен шок
- Икономически затруднения



Обобщение

- ❖ Въпреки познанието ни в етиопатогенезата на алергичните заболявания на дихателната система
- ❖ Въпреки ежедневната поява на нови лекарствени форми
- ❖ Лекарите все още не сме способни да се справим дефинитивно, а само можем да променяме хода на алергичните заболявания на дихателните пътища, които са епидемия на 21 век



Благодаря за вниманието!