ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНО РЪКОВОДСТВО ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА АЛЕРГИЧНИТЕ БОЛЕСТИ

Прието на заседание на НСЦРЛП, проведено на 19.04.2018 г.,

Протокол № 277/03.05.2018 г.

Обща характеристика на алергичните заболявания / състояния.

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Алергичните болести се увеличават драстично в световен мащаб както в развитите, така и развиващите се страни. Това увеличение е особено отчетливо при деца, като на тази възрастова група основно се дължи възходящата тенденция в честотата на алергиите документирана през последните две десетилетия. Разпространението на алергичните болести варира в различните държави в зависимост от специфичните географски и социално-икономически условия . Големи международни епидемиологични проекти показват, че повече от 300 милиона души по света са засегнати от астма и направената консервативна оценка предполага, че от алергичен ринит страдат около 400 милиона души (статистика на Световната здравна организация)[1]. За България данните от направеното единствено досега по-мащабно проучване през 2000-та година при случайна извадка от 10,000 души честотата на бронхиалната астма се оказа 4.7% при лицата между 20 и 44 години и 9.1% при тази под 18 години[2]. Средната честота на алергичния ринит в това проучване беше 15.8%. Бремето на алергичните болести е огромно както за отделния алергичен индивид, така и за обществото като цяло. Това прави алергиите сериозен проблем на общественото здраве.

2. Диагностични критерии.

Алергичните болести са със сложна патогенеза, тъй като както генетични, така и фактори от околната среда влияят върху появата и развитието им. Различни са имунопатологичните механизми, които действат самостоятелно или в комбинации при отделните пациенти. Основни сред тях са класическата *атопия* (генетично детерминираната склонност на даден организъм да произвежда имуноглробулини от клас Е (IgE) в отговор на чуждородови субстанции, попаднали в организма), *цитотоксични* и *имунокомплексни* механизми с участието на имуноглобулини от клас Г (IgG), *клетъчно-медиирани* реакции. Освен това отделните болестни единици имат разновидности, означавани като фенотипи. При почти всички органни прояви на алергози има варианти, при които алергичните механизми не играят водеща роля. Обикновено алерголозите са специалистите, които диагностицират и лекуват и едните и другите варианти, но често „делят" неалергичните варианти с други органни специалисти. Типичен пример в това отношение са алергичния и неалергичен ринит.

Съответно поставянето на диагноза минава през два етапа: поставянето на органната диагноза (например „астма”) и след това уточняване на формата и като „алергична” / „атопична” или не.

3. Нозологични единици.

За разлика от органно-специфичните клинични дисциплини, алергологията разглежда организма като цяло и в течение на неговото онтогенетично развитие търси взаимно свързани прояви от различни органи и системи. От тази гледна точка ареала на алергичните болести е твърде широк с множество възможни комбинации. Организацията на здравеопазването, обаче, налага и алерголозите да се придържат към общоприета Международна класификация на болестите (МКБ-10), която в голяма степен е следва разпределението по органи и системи. Според тяхната честота, социална значимост и сериозни здравни последствия, алергичните болести биха могли да се подредят по следния начин:

- **алергичен ринит** (МКБ-10 код J30.1, J30.3)
    - със или без **конюнктивит** (МКБ-10 кодове H10.-, H16.2)
    - със или без **синуит** (МКБ-10 код J32.-);
- **бронхиална астма** (МКБ код J45.-);
- **анафилаксия** (МКБ кодове T78.0, T78.2, T88.6);
- **атопичен дерматит** (МКБ код L20.-);
- **уртикария** (МКБ кодове L50)
    - със или без **ангиоедем** (МКБ код T78.3)
- **наследствен ангиоедем** (МКБ код D 84.1)

Съществуват още понятия като „хранителна алергия”, „лекарствена алергия”, „професионални алергози”, „контактна алергия”. При тях може да има прояви от различни органи, като основна цел е идентифицирането и отстраняването на причинния алерген, разгадаване на подлежащите имунопатологични механизми (изброени по-горе) и съответно патогенетично и симптоматично лечение.

4. Лекарствена терапия.

Съвременният подход изисква лекарския подход към пациентите да се основава на доказателства, получени чрез мащабни клинични проучвания. Създадоха се международни бордове от водещи специалисти, които изработиха регионални и глобални стандарти за поведение при различните болестни единици (”guidelines”). Понастоящем се говори за „менажиране” (управление) на болестта при даден пациент, което обикновено започва с поставяне на точна диагноза и съставяне на лечебен план от тесен специалист, като по-нататък състоянието на пациента може да се контролира от общопрактикуващ лекар (ОПЛ). Обикновено глобалните стандарти съдържат критерии за оценка на ефективността на прилаганата терапия и препоръки към ОПЛ за проследяване на пациентите.

Лечението / мениджмънтът на алергичните болести свързва в едно информиране на пациентите за тяхното конкретно алергични страдание, прилагането на избягване на доказано-причинните алергени, специфична имунотерапия и фармакотерапия. Обект на настоящия справочник е фармакологичното лечение, при назначаване на което трябва да се вземат под внимание ефикасността, безопасността и лекарствените разходи, предпочитанията на пациента, както и наличието на съпътстващи заболявания с възможни нежелани лекарствени взаимодействия.

Предвид разнообразието и комплексността на алергичните болести, основните групи лекарства използвани за лечението им ще бъдат представени според това кога те се изписват като първа, втора или трета линия на фармакотерапия.

а. Първа линия.

Н1-антихистаминови:

Н1-блокерите или Н1-антихистаминовите средства са лекарства, които блокират действието на медиатора на алергичните реакции *хистамин* на нивото на хистаминовите рецептори тип 1 (H_1-рецептори). Това са най-многобройната група противоалергични лекарствени продукти, първото от които е създадено още през 1937 година. Тези от тях, създадени през последните 30 години, имат продължителност на действието покриващ цяло денонощие, като при тях характерният за цялата лекарствена група седативен ефект е сведен до минимум. Те се обозначават като H_1-антихистамини от второ поколение за разлика от H_1-антихистамините от първо поколение, които имат кратка продължителност на действието и значителни странични

ефекти. Някои от пероралните H1-антихистаминови лекарствени продукти са показали, че са безопасни и ефективни и при малки деца.

Оралните H_1-антихистамини са ***първа линия*** на лечение при:

- **алергичен ринит** - интермитентен и персистиращ,
- **уртикария** – остра и хронична.
- **атопичен дерматит**.

Лекарствени продукти:

- Cetirizine – ATC: R06AE07 – филмирани таблетки (10 mg), орален разтвор, сироп.
- Loratadine – ATC: R06AX13 – таблетки (10 mg), сироп, орална суспенсия.
- Levocetirizine – ATC: R06AE09 – филмирани таблетки (5 mg), перорален разтвор.
- Desloratadine – ATC: R06AX27 – филмирани таблетки (5 mg), сироп.
- Fexofenadine– ATC: R06AX26 – филмирани таблетки (120 mg и 180 mg).
- Bilastine – ATC R06AX29 – таблетки (20 mg).
- Chloropyramine– ATC (R06AC03) – ампули 2 ml 1%
- Azelastine– ATC: R01AC03 – спрей за нос, разтвор.
- Azelastine– ATC: S01GX07 – капки за очи, разтвор.

Поради техните седативни и антихолинергични ефекти, оралните H_1-антихистамини от първо поколение не се препоръчват, когато са достъпни лекарства от второ поколение. Интраназалните H_1-антихистамини, са ефективни за бързо локално повлияване на симптомите на алергичен ринит отключени от случаен контакт с причинен алерген.

Глюкокортикостероиди:

Глюкокортикостероидите или кортикостероиди са най-ефекасните лекарства за справяне с остро- настъпилото или хронично алергично възпаление. Те осъществяват своя ефект като се свързват с интраплазматично разположение глюкокортикоидни рецептори и се намесват в транскрипционните механизми на синтез на цитокини и възпалителни медиатори. Системното им приложение, обаче, е свързано с значими странични ефекти, което ограничава дозите и продължителността на приложението им. Създадените препарати за локално приложение преодоляват този проблем, но все пак съществуват различия между отделните молекули: тези с ниска бионаличност са за предпочитане. Недостатък на локалните кортикостероиди е, че не могат да се справят с остро настъпили изразени алергичните симптоми.

Интраназалните кортикостероидите са най-ефикасно противовъзпалително лечение на разположение за лечението на алергичен и неалергичен ринит. Те появяват своя ефект 7-8 часа след приложение. Понасят се добре и нежеланите ефекти са малко на брой с честота сравнима с плацебо.

При астма, инхалаторните кортикостероиди са първи избор при лечение на персистираща умерена до тежка форма на болестта. Те подобряват белодробната функция и качеството на живот на пациентите, намаляват хиперреактивността на бронхите като потискат възпалението в тях, снижават честотата и тежестта на екзацербациите. Инхалаторните кортикостероиди се считат за най-ефективните лекарства за контрол на астмата (контролери). Според Глобалната инициатива за астма (GINA) инхалаторните кортикостероиди се прилагат в ниски, средни и високи дози за постигане на оптимален контрол на заболяването, като се предлага и таблица , сравняваща приблизително еквивалентните дози на отделните налични препарати [3]. Отделно се прилага и аналогична таблица с дозите, използвани в детска възраст.

Понякога прибавяне на лекарствени продукти от друг клас към инхалаторните кортикостероид може да допринесе за постигане на клиничен контрол по-ефективно отколкото увеличаване на дозата им. Схемата на лечение с оглед поддържане на контрола на астмата е стъпалообразна, като преминаване към по-долна или по-горна стъпка става в зависимост от дневните и нощни симптоми и нуждата от бързодействащ бета-агонист – фигура 1.



Фигура 1. Стъпки при контрола и лечение на астма (адаптация по GINA 2018).

За атопичен дерматит лечение на избор е кортикостероид за локално приложение. Тези лекарствени продукти са много ефективни в краткосрочен план, но те потискат възстановяването на роговия слой на кожата и да променят хистологичната й структура в дългосрочен план. По тази причина те следва да се прилагат паралелно с другите лекарства и хигиенни мерки съставляващи комплексния подход при това състояние.

Парентенално приложените кортикостероиди са ***първа линия*** на лечение при:

- **ангионевротичен оток** – с или без придружаваща уртикария.
- **астма –** при тежък пристъп.
- **уртикария** – при масивен кожен обрив.
- **анафилаксия** – при противопоказания за приложение на адреналин.

Лекарства:

- ***Methylprednisolone*** – ATC: H02AB04 лиофилизат (6,31, 15,78, 40, 125, 250 mg) + разтворител за лиофилизационен иннжекционен разтвор.
- ***Prednisolone*** – ATC: H02AB06 – таблетки (5 mg).

Назалните кортикостероиди са ***първа линия*** на лечение при:

- **алергичен ринит** - интермитентен и перзистиращ, със средно-тежко и тежко протичане, с водещ симптом назална конгестия.

Лекарства::

- ***Mometasone*** - ATC: R01AD09 – спрей за нос, суспензия.
- ***Fluticasone*** - ATC: R01AD08 – спрей за нос, суспензия.
- ***Fluticasone furoate*** - ATC: R01AD12 – спрей за нос, суспензия.
- ***Beclomethasone*** - ATC: R01AD01 – спрей за нос, суспензия.

Инхалаторните кортикостероиди са ***първа линия*** на лечение при:

- **бронхиална астма** – персистираща астма изискваща поддържащо противовъзпалително лечение.

Лекарства::

Монопрепарати (съдържащи само инхалаторен кортикостероид):

- ***Beclomethasone*** - ATC: R03BA01 – суспезия, разтвор (100, 250 mcg/доза)

- ***Budesonide***- ATC: R03BA02 – суспезия, прах за инхалация (100, 200 mcg/доза)
- ***Fluticasone*** - ATC: R03BA05 – суспезия, разтвор за инхалация (50, 250 mcg/доза)
- ***Ciclesonide*** - ATC: R03BA08 – суспезия, разтвор за инхалация (160 mcg/доза)

Комбинирани продукти:

- ***Budesonide/Formoterol***- ATC: R03AK07– прах (160/4.5, 320/9 mcg/доза)
- ***Fluticasone/Salmeterol*** - ATC: R03AK06 – прах (250/50, 500/50 mcg/доза)
- ***Beclomethasone/Formoterol*** - ATC: R03 AK07 – разтвор (100/6 mcg/доза)
- ***Fluticasone/Formoterol*** - ATC: R03AK07 – суспезия (250/10 mcg/доза)
- ***Fluticasone furoate/ vilanterol*** – ATC: R03AK10 – прах (184/22 mcg/доза)

Кожните кортикостероиди са ***първа линия*** на лечение при:

- **атопичен дерматит** – при екзацербация.

Лекарства:

- ***Betamethasone*** - ATC: D07AC01 – крем, маз.
- ***Hydrocortisone butirate*** - ATC: D07AB02 – крем, маз.
- ***Triamcinolone*** - ATC: D07AB09 – крем, маз.
- ***Mometasone*** -ATC: D07AC13 – крем, маз.

Адреналин:

Анафилаксията е потенциално смъртоносна алергична реакция, която има бързо начало и може да засегне всички органи и системи. Всички случаи на анафилаксия следва да се третират като спешни. Адреналинът е първото средство, което трябва да се приложи (подкожно, мускулно) за да се преодолее разгръщащия се циркулаторен срив. Индивиди, които са с повишен риск от анафилаксия, трябва да могат да си окажат самопомощ със специално пригодени адреналинови автоинжектори. При индивиди с сърдечно-съдови заболявания следва внимателно да се прецени риска от приложението на адреналин.

Адреналинът е ***първа линия*** на лечение при:

- **анафилаксия**.

Лекарства::

- ***adrenaline*** – ATC: C01CA24 – инжекционен разтвор (1 mg/ml).

Бронходилататори:

Бронходилататорите са краткодействащи и дългодействащи β_2-агонисти. Краткодействащите β_2-агонисти се прилагат инхалаторно за купиране на пристъпно настъпил задух при астматици. При лека интермитентна форма на астма те могат да бъдат единственото прилагано при нужда лечение.

β_2-агонистите с кратко действие са ***първа линия*** на лечение при:

- **астма** – интермитентна, с леко протичане

Лекарства::

- ***Salbutamol*** - ATC: R03AC02 - суспензия под налягане за инхалация (100 mcg/доза)

C1 – инхибиторен концентрат

Препаратите на C1 – инхибиторния концентрат са животоспасяващи лекарства на **първа линия** за лечение на брадикинин – медиирания ангиоедем при

наследствен ангиоедем вследствие на дефицит на C1 – инхибитора изявяващ се с периферен ангиоедем на крайници и гениталии, ангиоедем на лицето и оро-фарингеален, ларингеален ангиоедем и ангиоедем на червата изразяващ се с коремни кризи. Ларингеалният ангиоедем носи голям риск от смърт от асфиксия.

Лекарствени препарати:

- c1-inhibitor, plasma derived ATC code: B06AC01 - C1- естеразен инхибитор, човешки (500 IU)
  Прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор

Conestat alfa ATC code: B06AC04 - C1- естеразен инхибитор, рекомбинантен (2100 IU)
Прах за инжекционен разтвор

Icatiband acetate / ATC code: B06AC02 Единична доза, спринцовка с разтвор 30 mg/3ml за субкутанна употреба – антагонист на брадикинина

Втора линия

Анти-левкотриени:

Левкотриеновите рецепторни антагонисти или анти-левкотриени са въведени в последните 15 години. Системното орално им приложение позволява да проявят

противовъзпалителния си ефект във всички тъкани с налична алергична реакция. Те рледу;ират нуждата от бета-агонисти при астматици, имат съпоставим ефект с този на оралните H_1-антихистамини. Въпреки че са по-малко ефективни от инхалираните кортикостероиди, те могат да се използват и като добавъчна към тях терапия за да намалят дневната им поддържаща доза при пациенти с умерена до тежка форма на астма.

Анти-левкотриени са ефективни при лечението на пациенти със съчетани астма и ринит. Левкотриеновите антагонисти са безопасни и се понася добре, особено при деца.

Антилевкотриените са ***втора линия*** на лечение при:

- **астма** – атопична и неатопична

Лекарства::

- ***Montelucast*** – ATC: R03DC03 – таблетки (4, 5, 10 mg), гранули (4 mg).

Бронходилататори:

Дългодействащите β_2-агонисти не трябва да се използват като монотерапия при астма поради маскиращия върху възпалението ефект. Те се прилагат основно като комбинация с инхалаторните кортикостероиди с цел намаляване на тяхната доза (виж текста за инхалаторните кортикостероиди по-горе). Комбинираните препарати съдържащи β_2-агонист с бързо начало на действието могат да се използват и и за купиране на пристъпен задух, така регулирайки в зависимост от обстроятелствата противовъзпалителното лечение.

Бета2-агонистите с дълго действие са ***втора линия*** на лечение при:

- **астма** – атопична и неатопична

Лекарства::

- ***Budesonide/Formoterol - ATC: R03AK07– прах (160/4.5, 320/9 mcg/доза)***
- ***Fluticasone/Salmeterol - ATC: R03AK06 – прах (250/50, 500/50 mcg/доза)***
- ***Beclomethasone/Formoterol - ATC: R03 AK07 – разтвор (100/6 mcg/доза)***
- ***Fluticasone/Formoterol - ATC: R03AK07 – суспезия (250/10 mcg/доза)***
- ***Fluticasone furoate/ vilanterol – ATC: R03AK10 – прах (184/22 mcg/доза)-***

В лечението на атопична бронхиална астма се използват препарати за специфична имунотерапия с **Allergen extracts.** Тя се назначава при пациенти с доказана

етиологична връзка между сенсибилизиращия алерген (сезонен или целогодишен) и развитието и персистирането на алергичното възпаление при бронхиална астма. Тази терапия единствено променя естествения ход на болестта и повлиява и придружаващия алергичен ринит. Обикновено се започва на втора стъпка от лечението на бронхиалната астма като GINA 2017 въвежда това лечение при пациенти с екзацербации на астмата при положение, че ФЕО1 над 70%.

Лекарствени продукти:

Allergen extract - ATC code: V01AA20, фл. от 10 мл. Съдържа 10 IR/ml или 100 IR/ml или 300 IR/ml.

Лечението стартира с 10 IR/ml като за 5 дни се стига от 1 доза да 5 дози като след това се продължава с 2 до 4 дози от 100 IR/ml (животински алергени, плевелни, тревни, дървесни алергени) или 300 IR/ml (домашни микрокърлежи, плевелни, тревни и дървесни алергени). Терапията е противопоказана при пациенти с тежък имунен дефицит, злокачествени заболявания, автоимунни заболявания и нестабилна астма.

б. Трета линия, където е приложимо.

Антихолинергици:

Антихолинергичните лекарствени продукти притежават бронходилататорно действие проявяващо се чрез блокирне на парасимпатикусовия тонус на дихателните пътища. Те също биват с кратко и дълго действие. Прилагат се инхалаторно за постигане на допълнителен бронходилататорен ефект при пациенти с недобре контролирана астма на високи дози инхалаторни кортикостероиди и β_2-симпатомиметици. Подходящи са и при пациенти с противопоказание за лечение с β2-агонисти. Не се препоръчват за дългосрочно лечение при деца. Те могат също така да се предписва за намаляване на водниста секреция при пациенти с ринит.

Инхалаторните антихолинергици са **трета** линия на лечение при:

- астма – атопична и неатопична.
- алергичен ринит с преобладяваща секреция.

Лекарства::

- **Ipratropium** - ATC: R03BB01 - суспензия под налягане за инхалация (20 mcg/доза)
- **Tiotropium** - ATC: R03BB04 – суспенция (18 mcg/доза)
- Tiotropium - ATC: R03BB04 - 2,5 микрограма, разтвор за инхалация

Theophylline:

Теофилин може да облекчи астмтичните симптомите, но има потенциално значителни неблагоприятни ефекти. В ниски дози теофилинът проявява и някои противовъзпалителни свойства. Може да се използва в допълнение на другите обсъдени вече противоастматични лекарства.

Theophylline е **трета** линия на лечение при:

- **астма –** тежко протичане**.**

Лекарства:

- **theophylline -** ATC: R03DA04 – таблетки със забавено освобождаване (300 mg)
- **theophylline -** ATC: R03DA05 – таблетки (100 mg)

5. Лекарствени продукти, които са важни за ограничена група пациенти, неподдаващи се на стандартна терапия и условия за предписването им.

При около 5% от астматиците в България възпалението на дихателните пътища и свързаната с него обструкция не се поддават на контрол с максимални дози от стандартните противоастматични лекарствени продукти – инхалаторни кортикостероиди и дълго-действащи бета-агонисти, което налага постоянно приложение на системни кортикостероиди с произхождащите от това здравни неблагополучия.

За такива случаи като лечебна алтернатива на системните кортикостероиди се явяват биологичните терапии: omalizumab (анти-IgE хуманизирано моноклонално антитяло), mepolizumab (хуманизирано моноклонално антитяло) и benralizumab (хуманизирано анти-IL5 моноклонални антитела).. За да бъдат включени на лечение с биологична терапия, пациентите трябва да покриват строги включващи и изключващи критерии, с които се цели да се максимализира шанса за успех на това скъпоструващо лечение.

Omalizumab се прилага при ограничена група пациенти с:

- **астма –** атопична, тежко протичане, нужда от системен кортикостероид.

Mepolizumab се прилага при ограничена група пациенти с:

- **астма – еозинофилна, тежко протичане, нужда от системен кортикостероид**

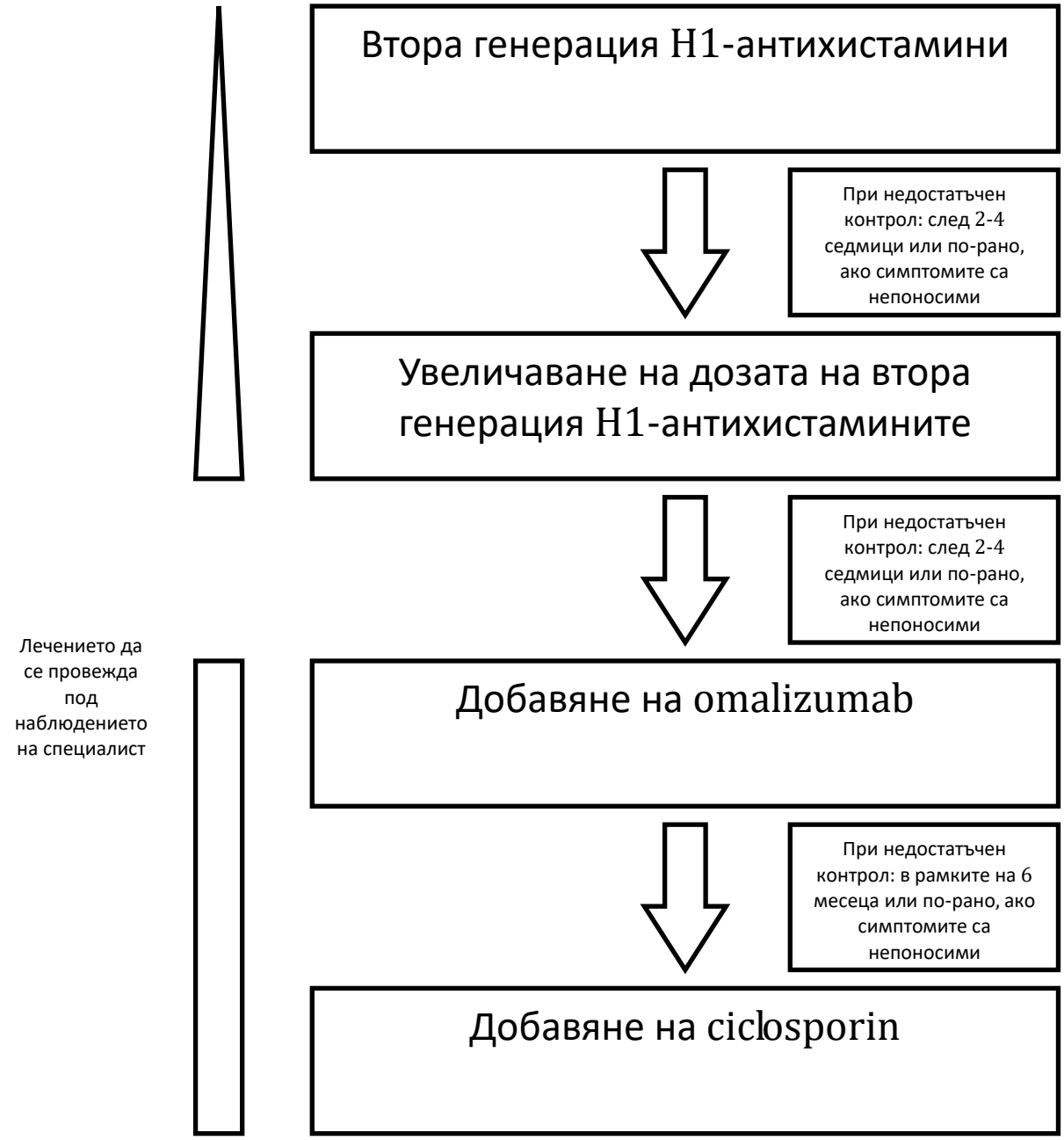
Бенрализумаб се прилага при ограничена група пациенти с тежка еозинофилна астма, недостатъчно контролирана, въпреки високите дози инхалаторни кортикостероиди плюс дългодействащи β-агонисти

Лекарства:

- **Omalizumab -** ATC: R03DX05 – прах за инжекционен разтвор (150 mg)
- Mepolizumab - ATC code: R03DX09 - Прах за инжекционен разтвар (100 mg)
- Benralizumab - ATC code: R03DX10 - предварително напълнена спринцовка (30 mg/1 ml разтвор).

При тежка уртикария и неуспех на лечението с антихистамини се предлага включване на трета линия лекарствени продукти:

- **Omalizumab -** ATC: R03DX05 - прах за инжекционен разтвор (150 mg). При хронична уртикария, при която не може да се постигне контрол с антихистамини се използва като алтернатива на системните КС. Дозата не зависи от килограмите на пациента и е 300 IU веднъж месечно.



Фиг. 2 Стъпки при контрола и лечение на хронична уртикария.

6. Критерии за оценка на ефективността на прилаганата терапия.

Критериите за ефективност на прилаганата фармакотерапия са предимно субективни при повечето форми на алергичните болести, при пациентите с бронхиална астма има и обективни измервания, които помагат да се оцени ефекта от лечението и нуждата от промяна, така както е описано в секцията „а. Първа линия - Кортикостероиди".

Забележка:Лечението с неразрешени за употреба лекарствени продукти се извършва при условията и по ред, определени с Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (обн. ДВ бр.95 от 2.12. 2011г., доп. ДВ бр.24 от 12.03. 2013г.) на министъра на здравеопазването.