

НАРЕДБА № /

за приемане на фармако-терапевтично ръководство за лечение на алергичните болести

Член единствен. С тази наредба се приема фармако-терапевтично ръководство за лечение на алергичните болести, съгласно приложението.

Преходни и заключителни разпоредби

§1. Приложението се публикува като притурка на интернет страницата на Държавен вестник.

§2. Тази наредба се приема на основание чл. 259, ал. 1, т. 4 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина.

§3. Указания по прилагането на тази наредба се дават от Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти.

§4. Контролът по изпълнението на наредбата се осъществява от Изпълнителна агенция „Медицински надзор“ и Националната здравноосигурителна каса.

§5. Наредбата е приета с Решение № на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти.

Фармако-терапевтично ръководство за лечение на алергичните болести

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 години². 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 имуноглобулини 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 органи 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 органи 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 общоприетата 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 **синусит** (МКБ-10 код J32);
- **bronхиална 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 D84.1)

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.

4.1. Първа линия на терапия.

4.1.1. H1-антихистаминови:

H1-антихистамините са лекарства, които блокират действието на медиатора на алергичните реакции *хистамин* на нивото на хистаминовите рецептори тип 1 (H1рецептори). 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 H1-антихистамини от второ поколение за разлика от H1-антихистамините от първо поколение, които имат кратка продължителност на действието и значителни странични ефекти. Някои от пероралните H1антихистаминови лекарствени продукти са показали, че са безопасни и ефективни и при малки деца.

Оралните H1-антихистамини са *първа линия* на лечение при:

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

Лекарствени продукти:

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

Поради техните седативни и антихолинергични ефекти, оралните H1-антихистамини от първо поколение не се препоръчват, когато са достъпни лекарства от второ поколение. Интраназалните H1-антихистамини, са ефективни за бързо локално повлияване на симптомите на алергичен ринит отключени от случаен контакт с причинен алерген.

4.1.2. Глюкокортикостероиди:

Глюкокортикостероидите или кортикостероиди са най-ефикасните 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-ефикасното противовъзпалително лечение на алергичен и неалергичен ринит. Те проявяват 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.

Понякога прибавяне на лекарствени продукти от друг клас към инхалаторните кортикостероиди може да допринесе за постигане на клиничен контрол по-ефективно отколкото увеличаване на дозата им. Инхалаторните кортикостероиди се прилагат във всички стъпки на стъпаловидния подход на GINA. Още при пациенти на стъпка 1 (със симптоми < 2 пъти в месеца и без рискови фактори за екзацербация) се препоръчва приложението на комбиниран лекарствен продукт, съдържащ ICS-formoterol (не е по индикация, като наличните данни са за budesonide-formoterol съдържащи лекарствени

продукти. Схемата на лечение с оглед поддържане на контрола на астмата е стъпалообразна:– фигура 1.



Фигура 1. Стъпки при контрола и лечение на астма (адаптация по GINA 2019).

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.

4.1.3. 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* – АТС: Н02АВ04 лиофилизат (6,31, 15,78, 40, 125, 250 mg) +

разтворител за лиофилизиран инжекционен разтвор.

- **Prednisolone** – АТС: Н02АВ06 – таблетки (5 mg).

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

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

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

Лекарства:

Монопрепарати (съдържащи само инхалаторен кортикостероид):

- **Beclomethasone** - АТС: R03BA01 – суспензия, разтвор (100, 250 mcg/доза)
 - **Budesonide**- АТС: R03BA02 – суспензия, прах за инхалация (100, 200 mcg/доза)
 - **Fluticasone** - АТС: R03BA05 – суспензия, разтвор за инхалация (50, 250 mcg/доза)
 - **Ciclesonide** - АТС: R03BA08 – суспензия, разтвор за инхалация (160 mcg/доза)
- Комбинирани продукти:

- **Budesonide/Formoterol**- АТС: R03AK07– прах (160/4.5, 320/9 mcg/доза)
- **Fluticasone/Salmeterol** - АТС: R03AK06 – прах (**100/50**, 250/50, 500/50 mcg/доза)
- **Beclomethasone/Formoterol** - АТС: R03 AK07 – разтвор (100/6 mcg/доза)
- **Fluticasone/Formoterol** - АТС: R03AK07 – суспензия (250/10 mcg/доза) -
- **Fluticasone furoate/ vilanterol** – АТС: R03AK10 – прах (**92/22**, 184/22 mcg/доза)

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

- **атопичен дерматит** – при екзацербация.

Лекарства:

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

4.1.7. Адреналин:

Анафилаксията е потенциално живото-застрашаваща 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* – АТС: C01CA24 – инжекционен разтвор (1 mg/ml).

4.1.8. Бронходилататори:

Бронходилататорите са краткодействащи и дългодействащи β_2 -агонисти. Краткодействащите β_2 -агонисти се прилагат инхалаторно за купиране на пристъпно настъпил задух при астматици. Липсват доказателства за самостоятелното приложение на краткодействащите β_2 -агонисти при пациенти с астма. Това се дължи на факта, че самостоятелната им употреба увеличава риска от тежки екзацербации, както и добавянето на инхалаторен кортикостероид води до намаляване на този риск. Всички възрастни и подрастващи пациенти с астма трябва да приемат контролиращо лечение, съдържащо ниска доза инхалаторен кортикостероид при симптоми или ежедневно с цел намаляване на риска от сериозни екзацербации.

Лекарства::

- *Salbutamol* - АТС: 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 – медирания 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 продукти:

- c1-inhibitor, plasma derived АТС code: B06AC01 - C1- естеразен инхибитор, човешки (500 IU)

Прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор

Conestat alfa АТС code: B06AC04 - C1- естеразен инхибитор, рекомбинантен (2100 IU)

Прах за инжекционен разтвор

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

4.2. Втора линия

4.2.1. 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. Терледуират нуждата от бета-агонисти при астматици, имат съпоставим ефект с този на оралните H₁-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-левкотриените 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::

- **Montelukast** – АТС: R03DC03 – таблетки (4, 5, 10 mg), гранули (4 mg).

4.2.2. 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).

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

- **астма** – атопична и неатопична

Лекарства:

- **Budesonide/Formoterol** - АТС: R03AK07 – прах (160/4.5, 320/9 mcg/доза)
- **Fluticasone/Salmeterol** - АТС: R03AK06 – прах (**100/50**, 250/50, 500/50 mcg/доза)
- **Beclomethasone/Formoterol** - АТС: R03 AK07 – разтвор (100/6 mcg/доза)
- **Fluticasone/Formoterol** - АТС: R03AK07 – суспензия (250/10 mcg/доза)
- **Fluticasone furoate/ vilanterol** – АТС: R03AK10 – прах (**92/22**, 184/22 mcg/доза)

Алергенни екстракти (Allergen extracts)

В лечението на алергичния ринит и атопичната бронхиална астма се използват **Алергенни препарати (Allergen extracts) и химически модифицирани алергенни препарати (Chemically modified allegen extracts)** за специфична имунотерапия, хипосенсибилизация или алергенна ваксинация.

Тя се назначава при пациенти с доказана етиологична връзка между сенсibiliзиращия алерген (сезонен или целогодишен) и развитието и персистирането на алергичното възпаление при алергичния ринит и/или бронхиалната астма.

Тази терапия единствено променя естествения ход на болестта и повлиява и придружаващия алергичен ринит.

Обикновено алерген-специфичната имунотерапия се прилага на втора стъпка от лечението на алергичния ринит и/или бронхиалната астма, като GINA 2017 въвежда това лечение и при пациенти с екзацербации на астмата при положение, че ФЕО1 е над 70%.

Днес алерген-специфичната имунотерапия се провежда по два основни начина:

подкожна имунотерапия (SCIT), класическа форма, при която алергенните екстракти се въвеждат в организма чрез подкожни инжекции и **сублингвална имунотерапия (SLIT)**, при която алергенните екстракти се въвеждат под формата на капки или таблетка под езика.

Лекарствени продукти:

- *Allergen extract* - АТС: V01AA20
- *Алергени за SCIT*
- **набор флакони, 5 ml инжекционен разтвор 0,1 – 1000 BU/ml (Алерген от домашен прах; микрокърлежи; плесени; животински епителни образувания; бактерии).**

НАЧАЛЕН КУРС: Инжекциите се правят строго подкожно на ръката в областта на делтоидния мускул, по определената схема, последователно по реда на флаконите. След поставяне на последната доза от най-високата концентрация на алергена (обикновено 0,4 ml от 1000 BU/ml), лечението продължава по 0,4 ml от същата концентрация най-често, 1 път седмично до края на алергена.

ПОДДЪРЖАЩО ЛЕЧЕНИЕ: То се провежда с най-високата достигната концентрация на алергена (обикновено 1000 BU/ml) както следва:

- 2 - 4 месеца по 0,4 ml един път седмично;
- 10 - 14 месеца по 0,4 ml един път на 10 дни;

В случай на много добро клинично повлияване интервалът между инжекциите може да се увеличи на 14 - 20 дни.

- **набор флакони, 5 ml инжекционен разтвор 1 – 5000 PNU/ml (Алерген от тревни, дървесни полени)**

Специфичната хипосенсибилизация с поленови алергени се провежда целогодишно, като се започва през м. декември (пред сезонно) по определената схема.

НАЧАЛЕН КУРС: Инжекциите се поставят строго подкожно на ръката в областта на делтоидния мускул 2 пъти седмично по реда на флаконите, като се започва от флакона с най-ниска концентрация на алергена (обикновено 1 PNU/ml). След поставяне на последната доза от най-високата концентрация на алергена (обикновено 5000 PNU/ml), лечението продължава по следния начин:

до края на м. май - по 0,4 ml от достигнатата концентрация - 1 път на 10 дни

м. юни и юли - по 0,4 ml - 1 път на 15 дни

от м. август до м. декември - по 0,4 ml - 1 път на 20 - 30 дни.

- **набор флакони, 5 ml инжекционен разтвор 0,1 – 500 BU/ml (Алерген от инсекти)**

НАЧАЛЕН КУРС: Инжекциите се правят строго подкожно на ръката в областта на делтоидния мускул 2 пъти седмично, по определената схема, последователно по реда на флаконите. След поставяне на последната доза от най-високата концентрация на алергена (обикновено 0,4 ml от 500 BU/ml), лечението продължава по 0,4 ml от същата концентрация 1 път седмично до края на алергена.

ПОДДЪРЖАЩО ЛЕЧЕНИЕ: То се провежда с най-високата достигната концентрация на алергена (обикновено 500 BU/ml) както следва:

2 - 4 месеца по 0,4 ml един път седмично;

10 - 14 месеца по 0,4 ml един път на 10 дни;

В случай на много добро клинично повлияване интервалът между инжекциите може да се увеличи на 14 - 20 дни.

- **набор флакони , 5 ml инжекционна суспензия с:**
0,01; 0,1; 1 или 10 IR/ml (стандартизирани алергенни екстракти);
0,01; 0,1; 1 или 10 IC/ml (нестандартизирани алергенни екстракти).

НАЧАЛЕН КУРС: Алергените се прилагат веднъж седмично с прогресивно покачване на дозите до достигане на максималната концентрация.

ПОДДЪРЖАЩО ЛЕЧЕНИЕ: Прилагане на максимално поносимата доза на всеки 15 дни, на всеки месец, като интервалът между инжекциите не бива да надвишава 6 седмици.

– *Алергени за SLIT*

- **набор флакони , 10 ml сублингвален разтвор с:**

10; 100 или 300 IR/ml (стандартизирани алергенни екстракти);

10; 100 IC/ml (нестандартизирани алергенни екстракти).

НАЧАЛЕН КУРС: Лечението стартира с 10 IR/ml като за 6 дни се стига от 1 доза до 10 дози. През втората седмица от ден 7 до ден 11 се продължава с 2 до 8 дози от 100 IR/ml (животински, плевелни, тревни, дървесни алергени) или 300 IR/ml (домашни микрокърлежи, плевелни, тревни и дървесни алергени).

ПОДДЪРЖАЩО ЛЕЧЕНИЕ: Прилагане на максимално поносимата доза ежедневно или три пъти седмично. Препоръчителната дозировка е най-малко 4 дози/ден или 8 дози/три пъти седмично, използвайки концентрация 300 IR/ml.

- **сублингвални таблетки 100 IR или 300 IR (Алергенен екстракт от 5 тревни полена)**

НАЧАЛЕН КУРС: Лечението стартира с една таблетка от 100 IR като за 3 дни се стига от 1 таблетка от 300 IR.

ПОДДЪРЖАЩО ЛЕЧЕНИЕ: По една 300 IR сублингвална таблетка на ден до края на поленовия сезон.

Специфичната хипосенсибилизация трябва да се провежда не по-малко от 3 - 5 години.

Терапията е противопоказана при пациенти с тежък имунен дефицит, злокачествени заболявания, автоимунни заболявания и нестабилна астма.

4.3. Трета линия, където е приложимо.

4.3.1. Антихолинергици:

Антихолинергичните лекарствени продукти притежават бронходилататорно действие проявяващо се чрез блокиране на парасимпатиковия 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 β_2 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 преобладаваща секреция.

Лекарства:

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

Theophylline:

Теофилин може да облекчи астматичните симптоми, 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** - АТС: R03DA04 – таблетки със забавено освобождаване (300 mg) - **theophylline** - АТС: R03DA05 – таблетки (100 mg)

4.4. 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 неблагоприятия. Препоръката на GINA като контролер на избор в стъпка 5 (т.нар. “add-on” или допълващо лечение) е да се включи tiotropium inh. или биологично лечение, а в

графата други възможности е добавена употребата на ниски дози ОКС, при внимателно обсъждане на нежеланите лекарствени реакции.

За такива случаи като лечебна алтернатива на системните кортикостероиди се явяват биологичните терапии: omalizumab (анти-IgE хуманизирано моноклонално антитяло), mepolizumab (анти-IL-5 хуманизирано моноклонално антитяло) и benralizumab (хуманизирано анти-IL5 рецептор алфа моноклонално антитяло).. 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

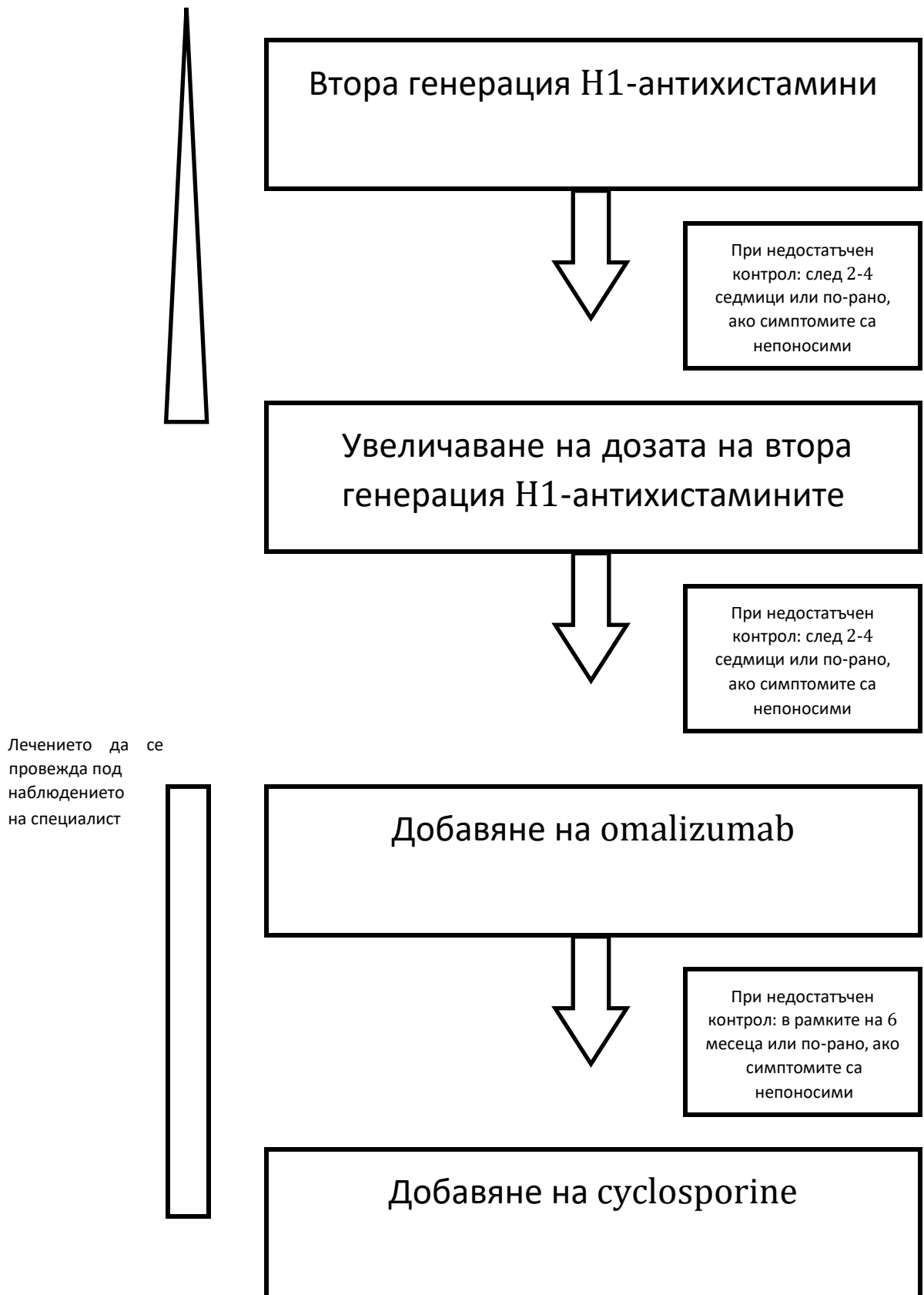
Лекарства:

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

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

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

- **Omalizumab** - АТС: 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.

5. 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.