

LÉČBA ALERGIÍ V PRŮBĚHU ČASU

***29.Lékárnické dny ČFS
Kadaň, 5. 10.2013***

***Václav Špičák
Immuno-flow Praha, ČIPA o.p.s.***



PÉČE O ALERGIKY

- ◀ První linie - praktičtí lékaři
- ◀ Druhá linie - orgánoví specialisté
- ◀ Třetí linie – Alergologové a kliničtí imunologové
- ◀ *LÉKÁRNY ??? - na všech úrovních ???*



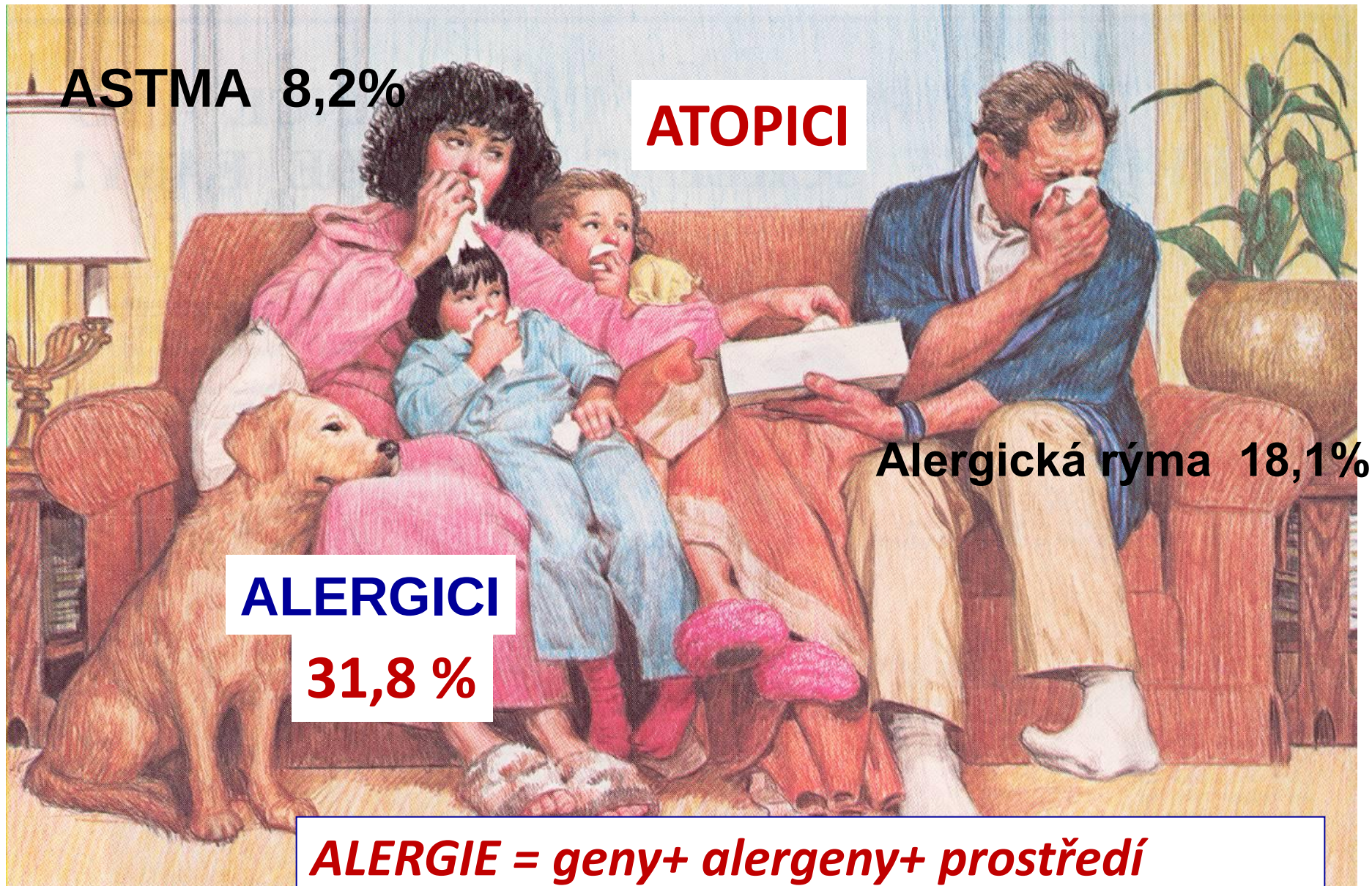
ALERGIE JE VEŘEJNÝ ZDRAVOTNICKÝ PROBLÉM

20 - **30** - 40 %

Česká republika 32 %

Bílá kniha o alergii 2011

ČR- 4,000 000 nositelů genů alergie



ASTMA 8,2%

ATOPICI

Alergická rýma 18,1%

ALERGICI

31,8 %

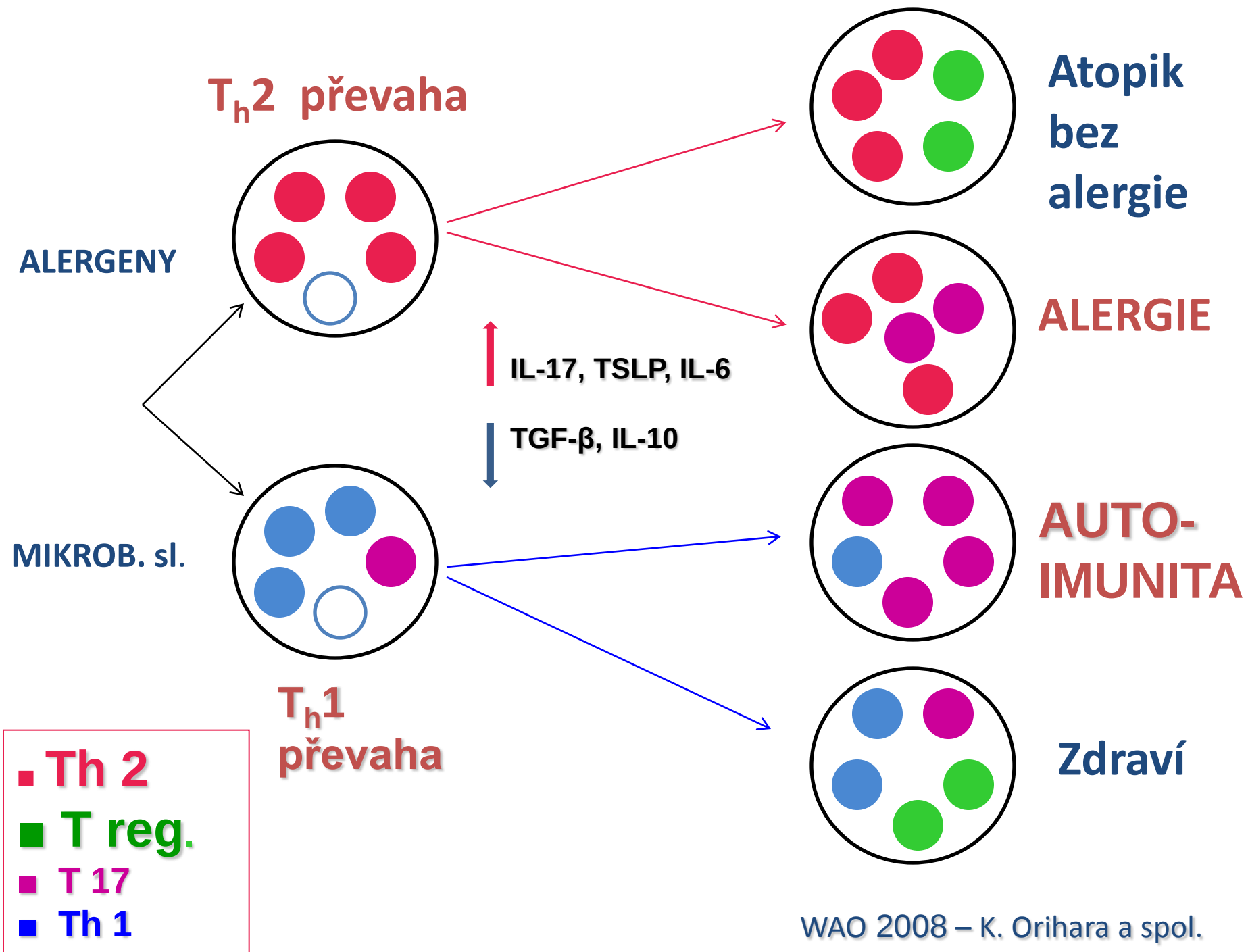
ALERGIE = geny+ alergen+ prostředí



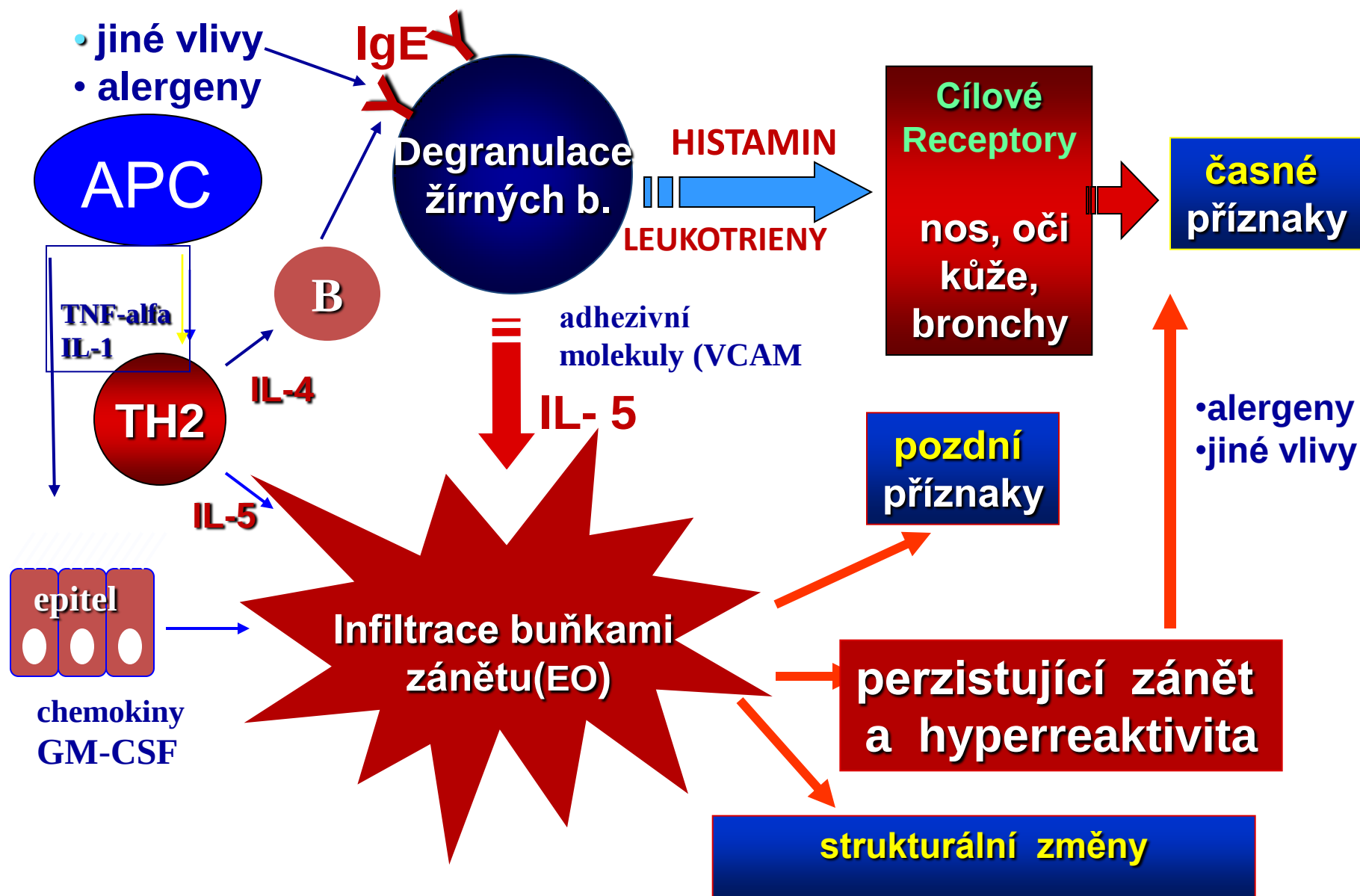
- ◀ Stoupající prevalence, zvyšující se počet lidí, kteří jsou postižení souběžně několika alergickými stavy
- ◀ Významný podíl dětí a mladých
- ◀ Polysenzibilizace
- ◀ Změny prostředí, škodliviny v ovzduší

ALERGIE

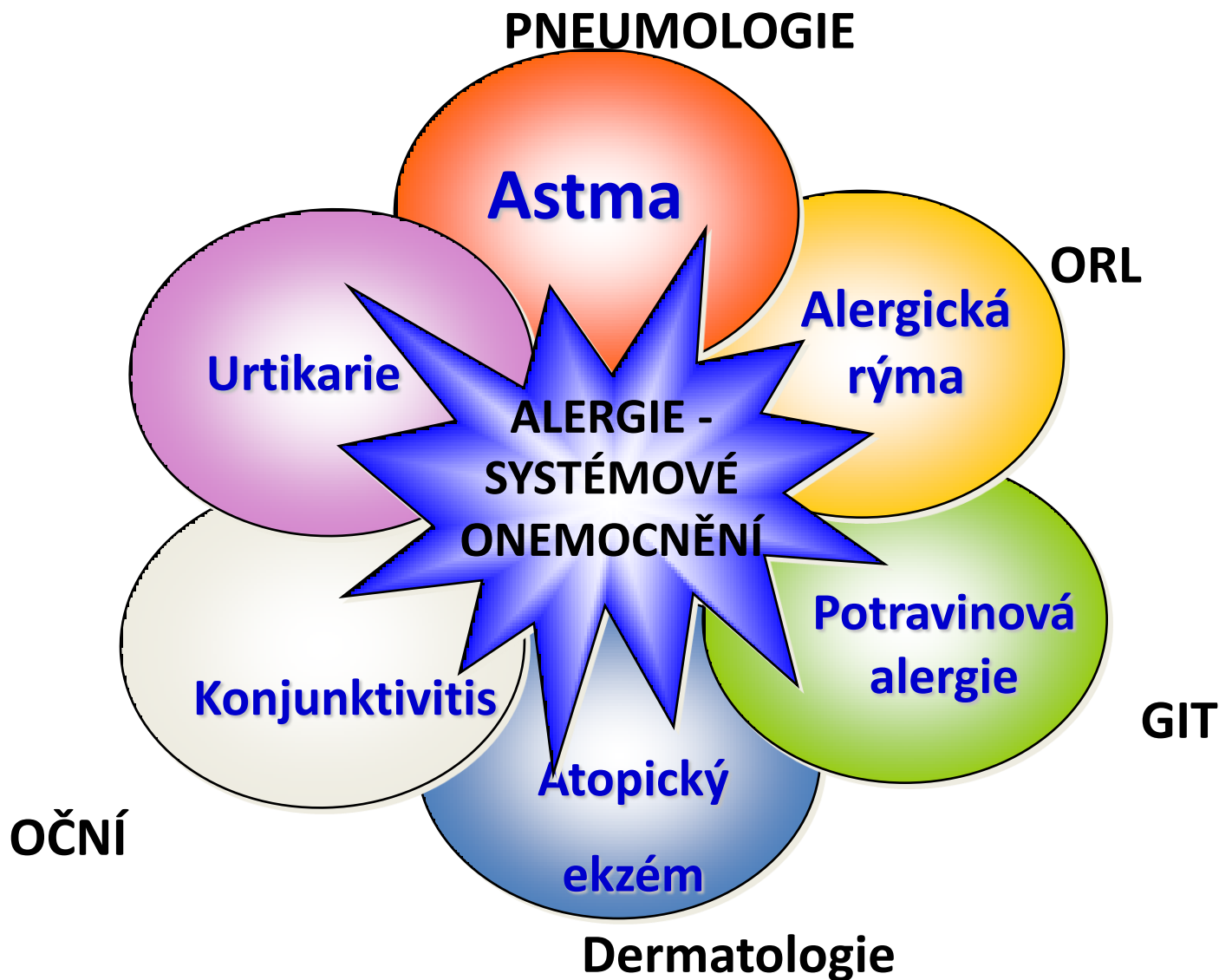
- ◀ podkladem porucha imunoregulačních mechanismů
- ◀ systémové onemocnění s místními projevy
- ◀ vznik z interakce genů s faktory prostředí
- ◀ od orgánové disciplíny k celkovému pojetí a průniku do všech oborů

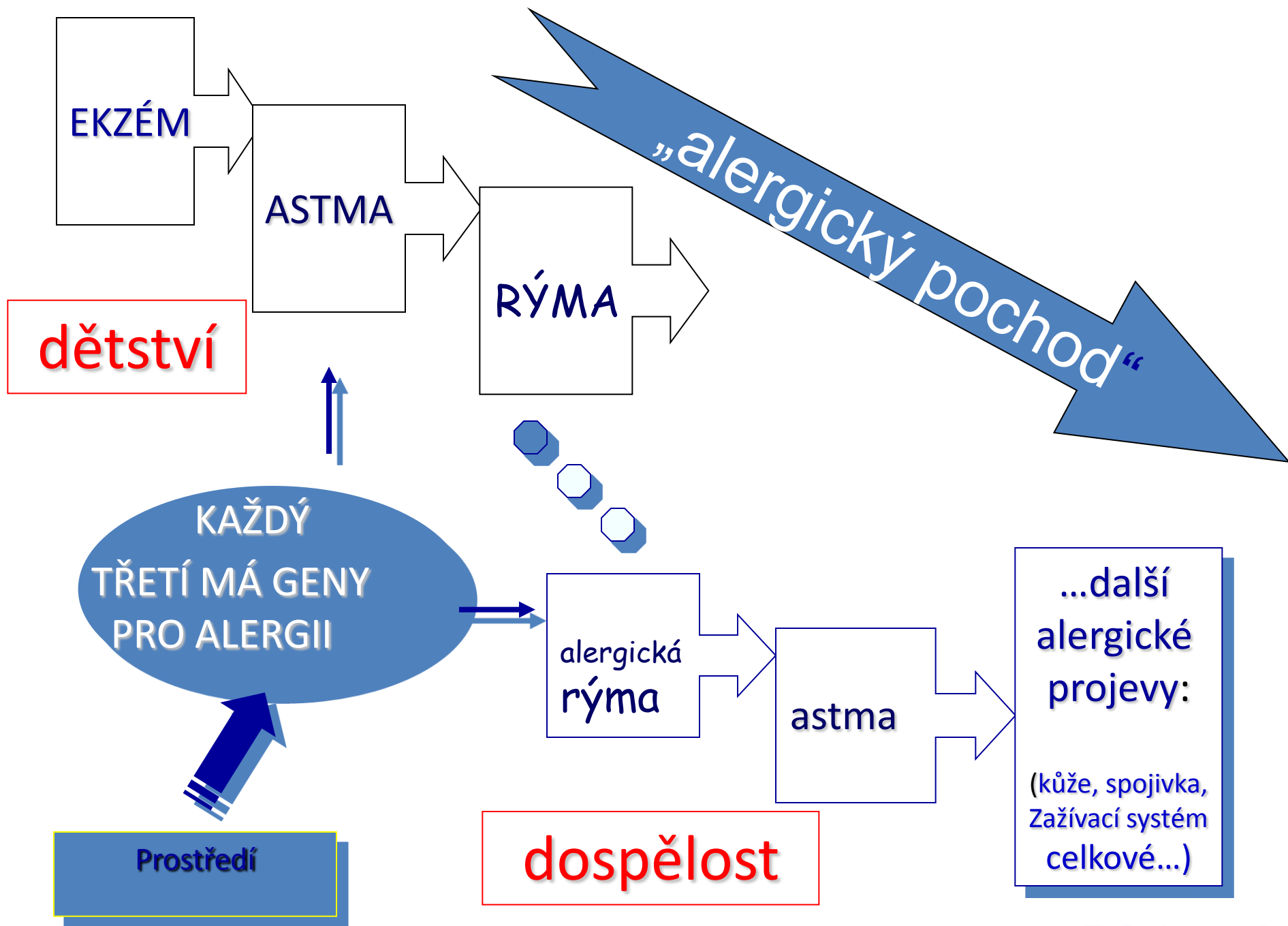


Alergická reakce



POSELSTVÍ PRO PRAXI :
ALERGIE je systémové onemocnění





ALERGICKÝ POCHOD ATOPIKA

- Ekzém je rizikem pro vznik astmatu
50 %
- Alergická rýma je rizikem pro astma
35 – 40 %
- Astma je rizikem pro alergickou rýmu
30 %

„Fenomen sněhové koule“ –
jednoduchá alergie se rozšiřuje do
mnohočetné

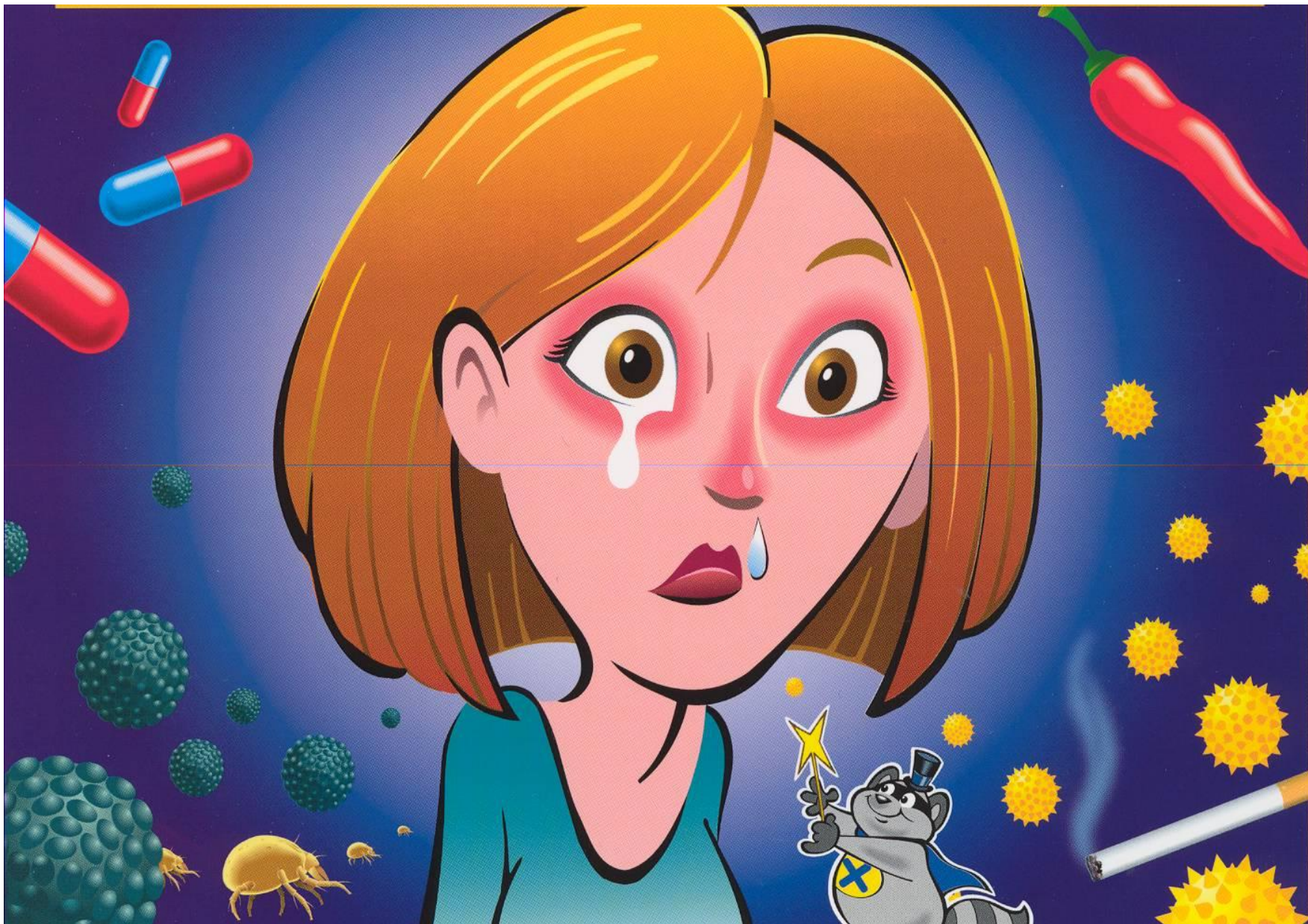
RINOVIRY

- Hlavní receptor **ICAM-1**
- Infikování buněk epitelu –tvorba a sekrece prozánětlivých cytokinů a chemokinů
- **Epitel cílovou oblastí i místem spouštějícím zánět**
- **Rinoviry zvyšují infiltraci dýchacích cest eozinofily**
- **Rinoviry zvyšují tvorbu leukotrienů**
- **Alergenová senzibilizace zvyšuje citlivost k rinovirové infekci**

◀ **Vlivy prostředí jsou odpovědné za vznik a průběh alergie z více než 30%**

◀ **Variabilita nemoci je vázaná na interakce genů a faktorů prostředí**

ČR - 1, 810 000 lidí s alergickou rýmou



NOVÁ KLASIFIKACE ALERGICKÉ RÝMY

s ohledem na ovlivnění kvality života pacienta

intermitentní

symptomy

< 4 dny v týdnu

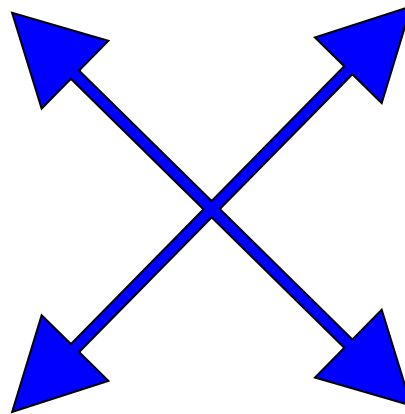
nebo < 4 týdny

perzistující

symptomy

> 4 dny v týdnu

a > 4 týdny



mírná

bez narušení spánku

bez narušení denních aktivit,
sportu, zábavy

bez problémů ve škole a zaměstnání

bez přítomnosti obtěžujících příznaků

středně silná/silná

(platí 1 nebo více údajů)

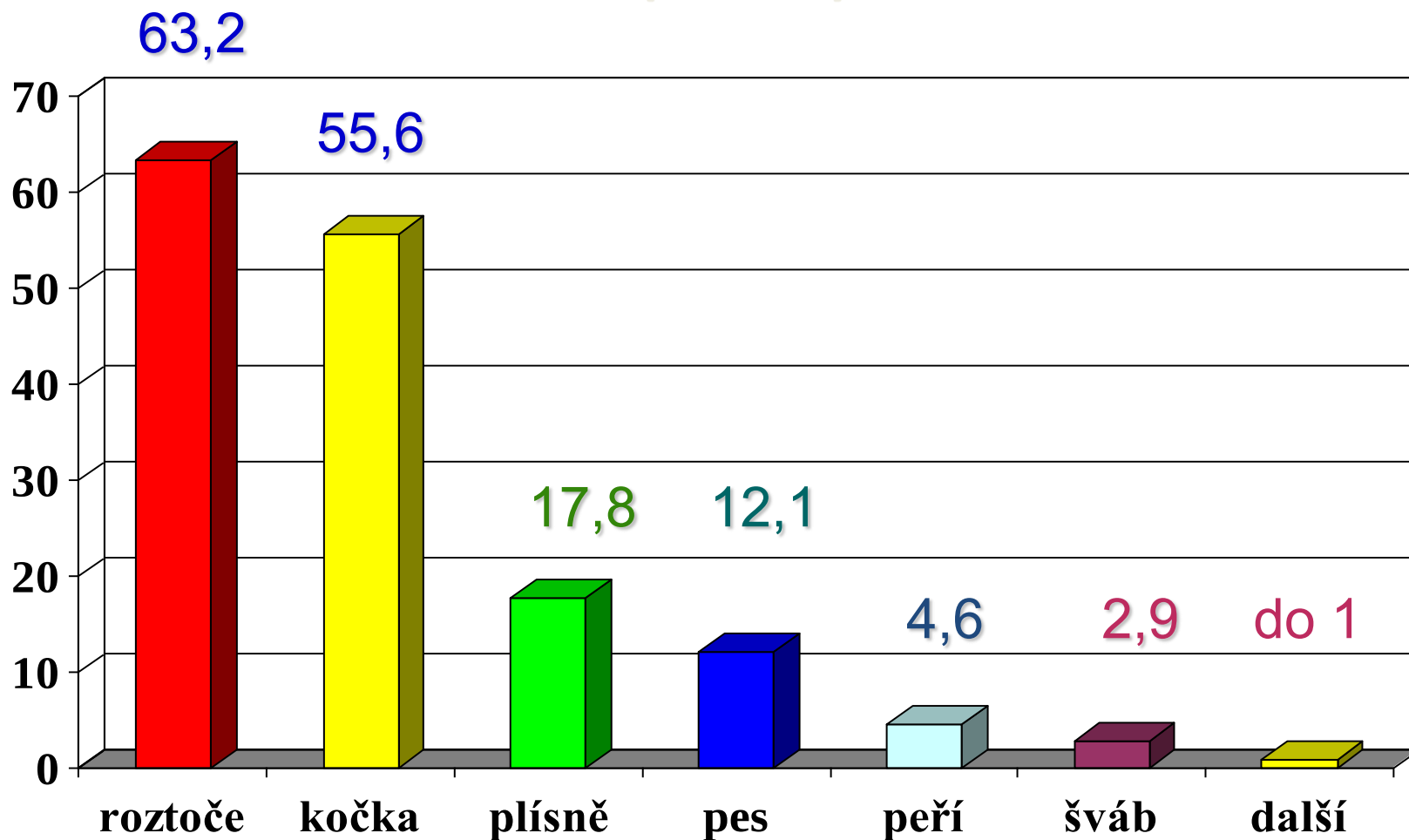
symptomy narušující spánek
narušeny běžné denní aktivity,
sport, zábava

problémy ve škole a zaměstnání
obtěžující nosní příznaky

Senzibilizace dalšími alergeny

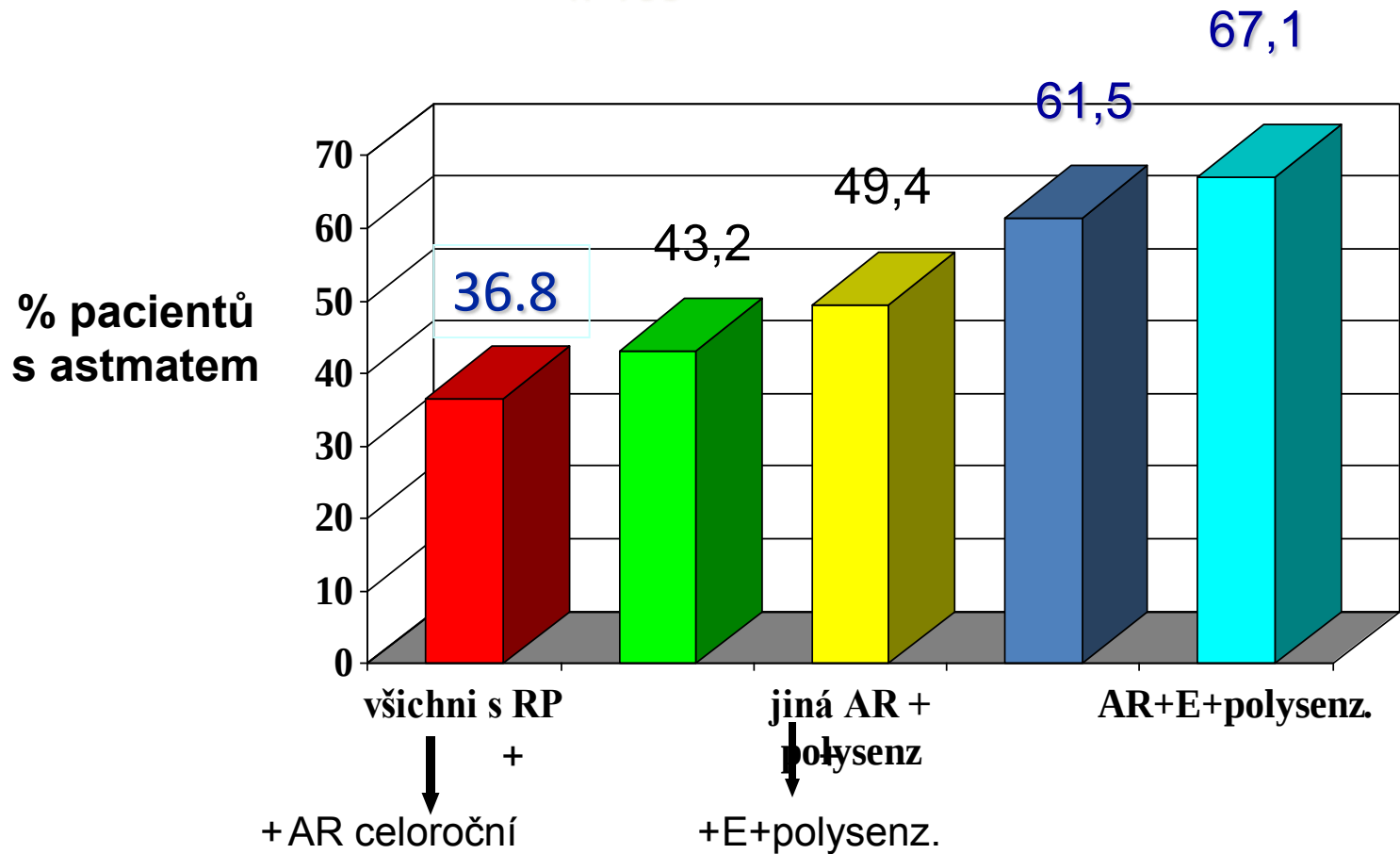
(n=361)

%



Výskyt astmatu u polinotiků ve vztahu k dalším nálezům

n=795



**Riziko polysenzibilizace a kombinované
alergie**

Seberová, Alergie 2005

Omyly neléčených pacientů

- **Mírné nosní obtíže považují za normální a tolerují je**
- **Při zhoršení zakoupí volně prodejný lék – bez vyšetření**
- **Inklinují k alternativním způsobům léčby**
- **Dlouhodobě se sami léčí a odkládají návštěvu lékaře**
- **Lékaře vyhledávají, když je stav neúnosný a léčbou špatně ovlivnitelný (někdy i rhinitis medicamentosa)**
- **Neudají nosní příznaky při vyšetření pro jiné obtíže (někdy i komplikace neléčené rýmy)**

RÝMA A ASTMA

- **Alergická rýma = preastmatický stav**
 - ve 20% symptomy bronchiálního astmatu
 - alergická rýma u astmatiků až v 80%

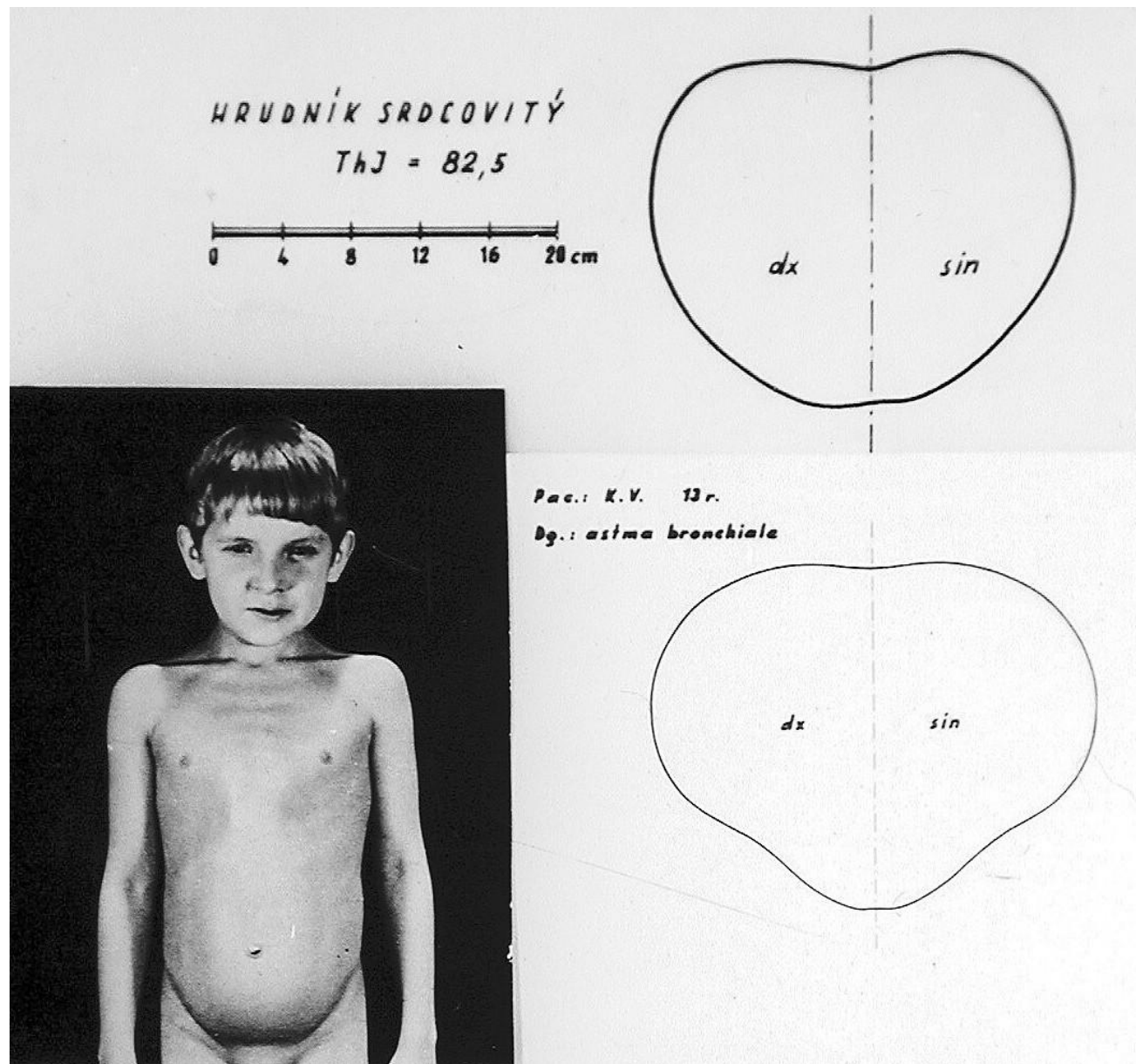
**Dobře léčená rýma
je prevencí astmatu**

ASTMA

8-9 % populace

CESTA ZA POZNÁNÍM

byla dlouhá,
a „trnitá“



M. Nováková, J. Štefanová

HLEDÁNÍ DEFINICE ASTMATU

1859 Reverzibilní bronchiální obstrukce

1960 Bronchiální hyperreaktivita

1995 Chronický zánět dýchacích cest s účastí ŽB, EO, T lymfocytů

1995-2002 Globální strategie – GINA-
ČIPA

FENOMEN „NAŠÍ“ DOBY

FENOTYPY ASTMATU

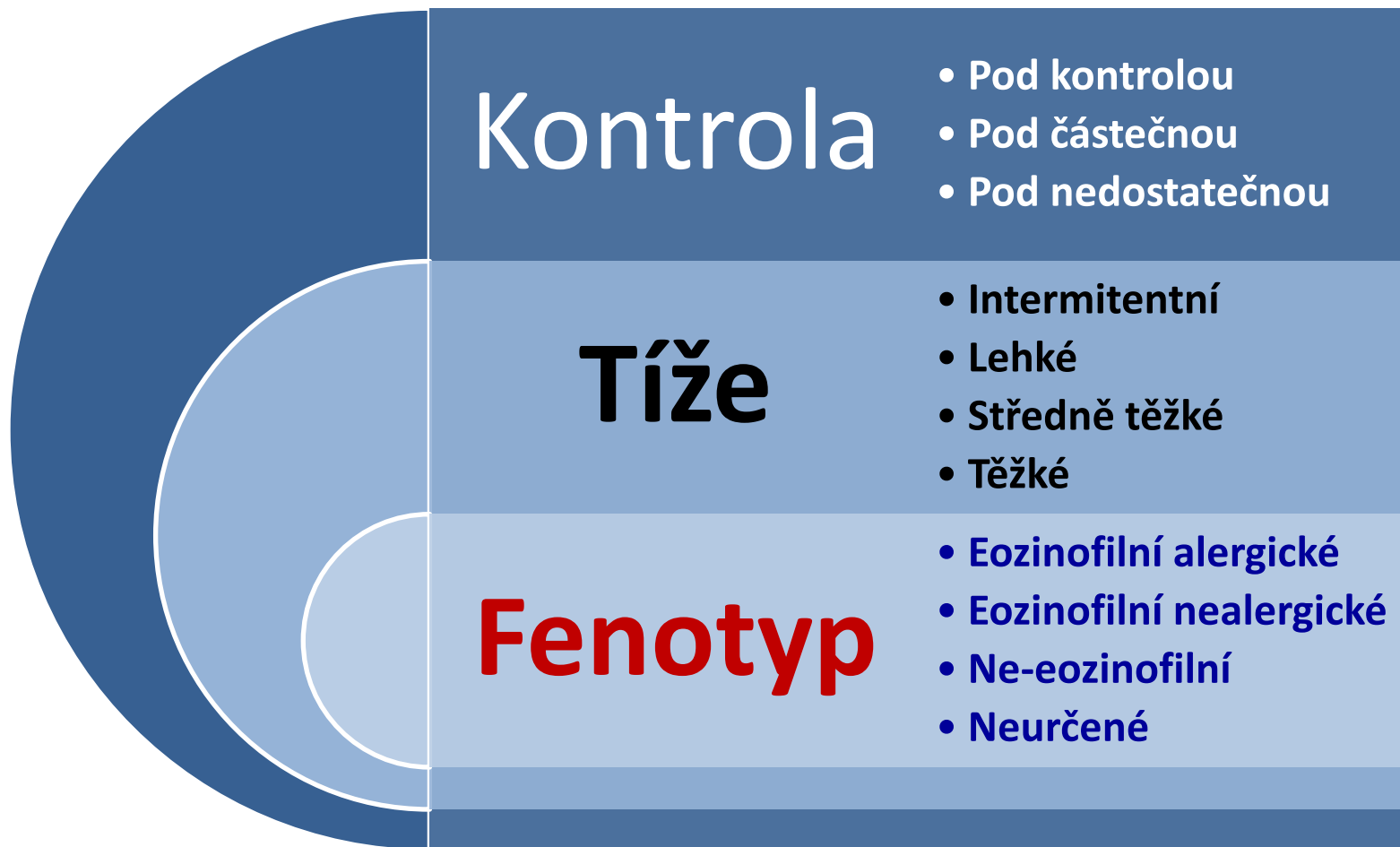
- podle klinického obrazu
- podle etiologie
- podle tíže
- podle znaků funkcí, znaků zánětu
- podle odpovědi na léčbu



KLASIFIKACE ASTMATU

- **Klasifikace podle tíže**
 - **intermitentní**
 - **perzistující**
- **Klasifikace podle stupně kontroly**
 - **Astma pod kontrolou**
 - **Astma pod částečnou kontrolou**
 - **Astma pod nedostatečnou kontrolou**
 - **Exacerbace**

Multifunkční kombinovaná klasifikace



Farmakoterapie alergických onemocnění

- ◀ **Od orgánového pohledu k systémovému řešení**
- ◀ **Od akutní léčby příznaků k preventivní protizánětlivé léčbě**
- ◀ **Léčebný a preventivní program v bezpříznakovém období, kdy je dosaženo kontroly nad nemocí**

ANTIALERGIKA ?

Farmaka, která vstupují, ovlivňují,
potlačují mechanismy vzniku,
průběhu alergické reakce

= antimediátory
protizánětlivá farmaka

*Antihistaminika , antileukotrieny,
Kortikosteroidy, tacrolimus/pimecrolimus*

Vývoj antihistaminik

- omezení nežádoucích účinků
- rozšíření terapeutického spektra
- rozšíření účinků:
 - antihistaminový
 - protizánětlivý
 - antialergický
- antihistaminika II. generace
- antihistaminika s protizánětlivým účinkem

ZDROJE HISTAMINU

Žírné buňky , bazofily

- * T lymfocyty

(vysoká aktivita histidin dekarboxylázy)

- * Dendritické buňky

- * Krevní destičky

- * Buňky peritonea

HISTAMIN - DNES

IMUNOREGULAČNÍ ÚLOHA IMUNOMODULAČNÍ ÚLOHA

- **PŘÍMÝ ÚČINEK NA T LYMFOCYTY**
- **ZVYŠUJE SEKRECI PROZÁNĚTLIVÝCH CYTOKINŮ (IL- 5), CHEMOKINŮ (RANTES)**
- **TLUMÍ TVORBU IFN-gamma, IL-12**

NOVÝ POHLED NA ÚČINEK HISTAMINU A ANTIHISTAMINIK

- **Obnova homeostázy navozením rovnováhy mezi sekrecí mediátorů a přítomností receptorů na Th 1 a Th 2**
- **Obnovují úlohu cytokinů tvořených Th 1 lymfocyty snižují převahu Th 2 buněk**

Farmakogenetika - histamin

- ◀ **Diamino-oxidáza - DAOextracelul.**
chromosom 7q 35
potravinová alergie, GIT patologie
- ◀ **Histamin-N-methyltransferázaintracel.**
2q 22 --- astma

Deficit, inhibice – akumulace histaminu

7- 10 % populace

20.STOLETÍ – nástup protizánětlivé léčby

Cesta k individualizaci léčby

1967

KROMONY

1972

IKS

1992

LABA

1996

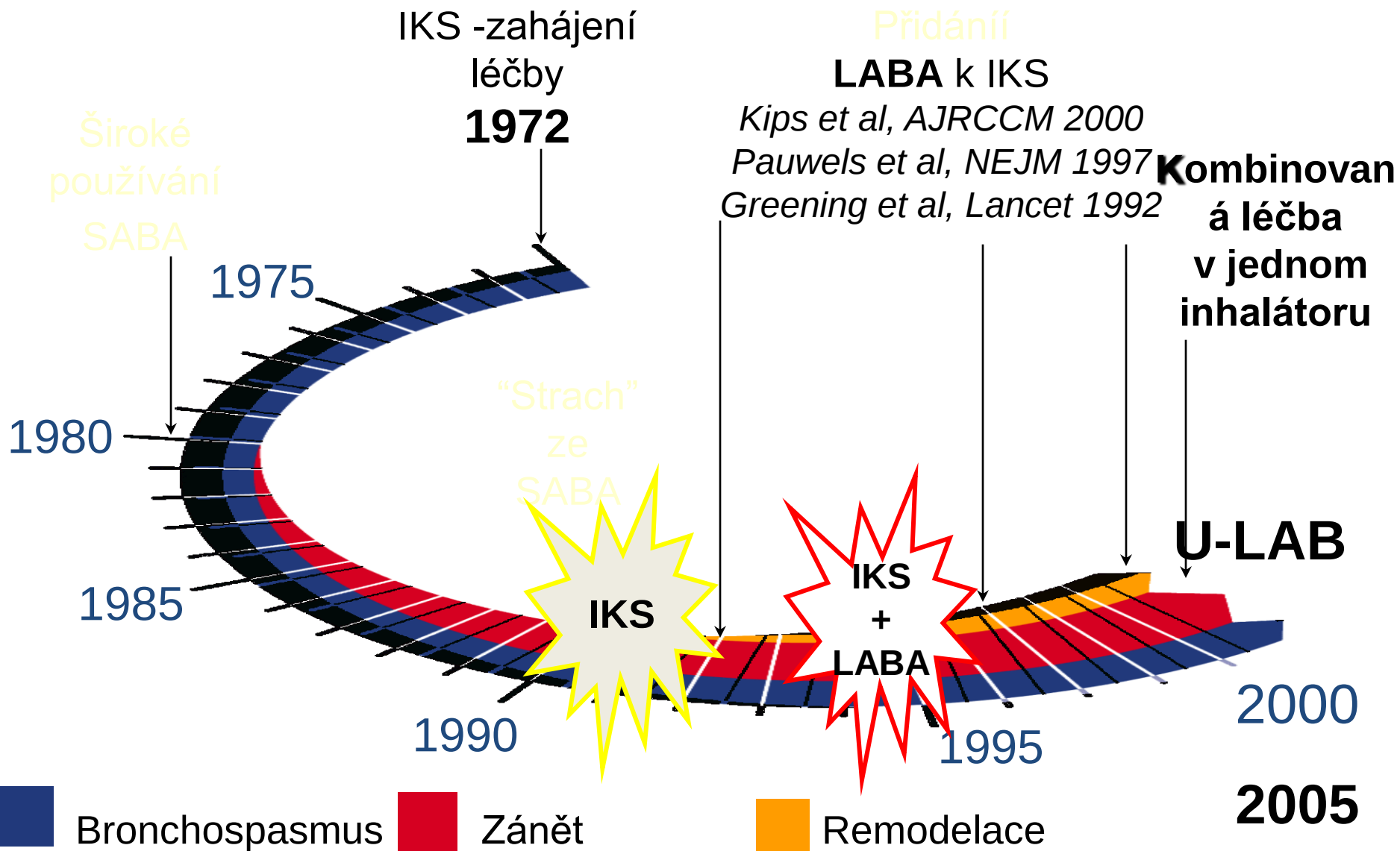
ALT

1999

kombinace

FENOTYPY - heterogenita odpovědi na léčbu

Vývoj léčebných možností v posledních 38 letech





FARMAKOTERAPIE ASTMATU

Léky kontrolující astma

- IKS
- ANTILEUKOTRIENY

Kombinace

- LABA v kombinaci s IKS
- Systémové KS
- Teofyliny SR
- Kromony
- **Anti IgE**

Úlevová antiastmatika

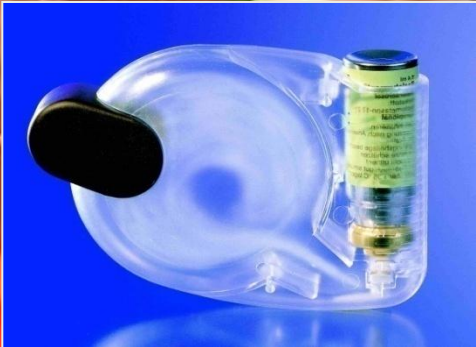
- RABA
- SAMA
- LABA
- U-LABA
- Systémové KS
- Theofyliny s krátkodobým účinkem
- Perorální beta2-mimetika s krátkodobým účinkem

Léčba „šitá na míru pacientovi“

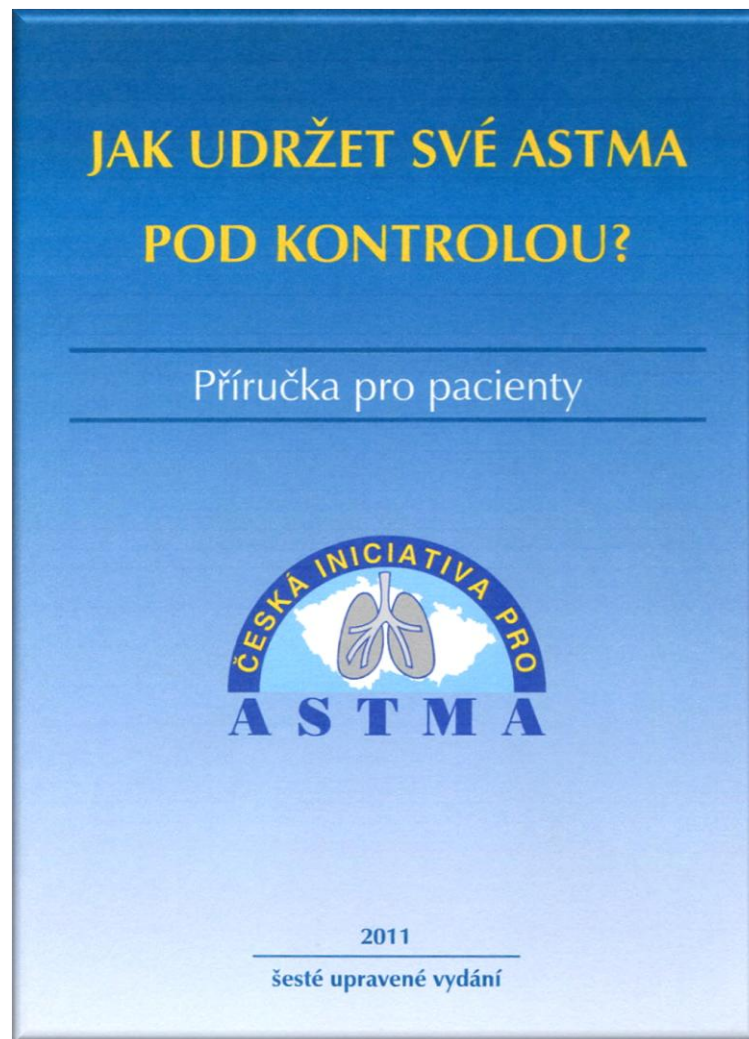
Nevybíráme pouze lék, ale také inhalační systém

Léčba „šitá na míru pacientovi“

Nevybíráme pouze lék, ale také inhalační systém



Inhalační systémy v ČR v r. 2011



Špičák V., Kašák V., Feketeová E.; 2011



KONTROLA nad ASTMATEM

- **Žádné** denní příznaky (nejvýše dvakrát týdně).
- **Žádné** omezení denních aktivit, včetně fyzické námahy.
- **Žádné** noční příznaky nebo probouzení pro astma.
- **Žádná** potřeba úlevových antiastmatik (nejvýše dvakrát týdně).
- **Normální** nebo téměř normální plicní funkce.
- **Žádné** exacerbace.

Nežádoucí účinky IKS

- **Celkové***
 - **Atrofie a snadná zranitelnost kůže**
 - **Adrenokortikální suprese**
 - **Osteoporóza**
 - **Růstová retardace dětí**
 - **Katarakta**
- **Lokální**
 - **Dysfonie**
 - **Orofaryngeální kandidóza**
 - Kašel z iritace HDC

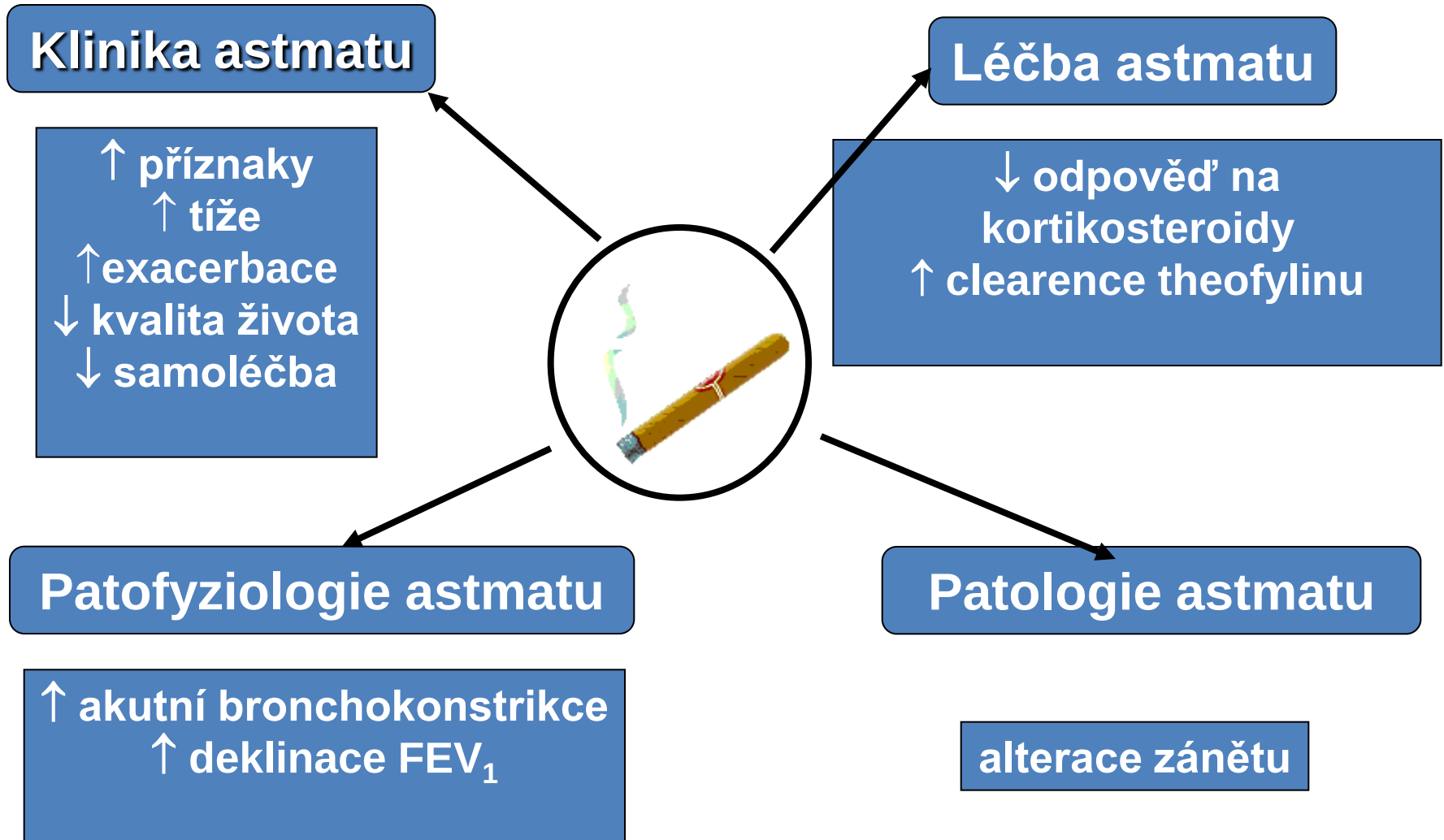
*** Nejsou u dospělých do dávky 500-1000 µg BDP**

u dětí do dávky 400 µg BUD

Kdy se nám léčba astmatu nedaří

- **OLA – obtížně léčitelné astma**
 - 5 % astmatické populace
 - Vytvoření center pro léčbu **OLA** (www.tezke-astma.cz)
 - Astma u kuřáků 25-50 % astmatiků kouří, nebo kouřilo
 - Nekouřit, změna léčby
- Chybná diagnóza astmatu
- **Nespolupráce** pacienta nebo jeho rodiny
 - Špatná edukace
 - Nevhodné (složitě) léčebné schéma
 - Nevhodný inhalační systém
 - Špatná komunikace (lékař – pacient, specialista-PL-pacient)
 - Nedostupnost léků – doplatky

Astma a kouření



NEFARMAKOLOGICKÁ PÉČE

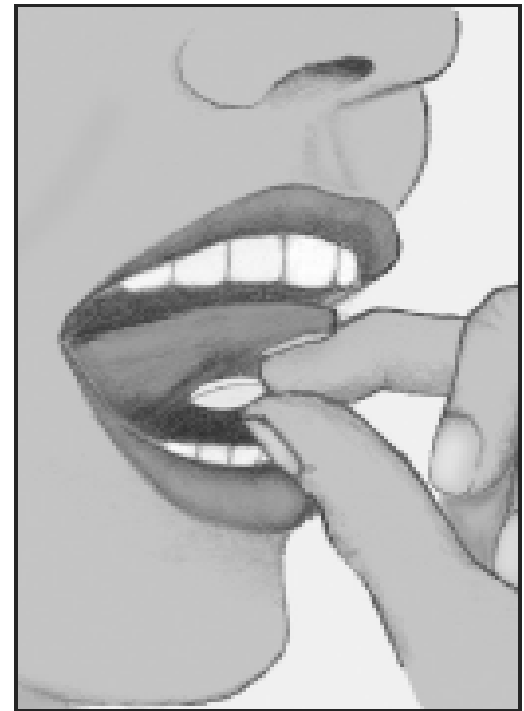
SPECIFICKÁ ALERGENOVÁ IMUNOTERAPIE

LÉČBA POHYBEM O.Hněvkovský, J.Liška
J.Filsak, D.Říčný
M.Revenda, V.Špičák

LÉČBA KLIMATEM V.Petrů
SPELEOTERAPIE - D.Říčný, P.Slavík,

FYZIOTERAPIE M.Máček, L.Smolíková
MUZIKOTERAPIE Pískání pro zdraví
V.Žilka

Alergenové vakcíny



PŘÍČINY SELHÁNÍ LÉČEBNÉHO PROGRAMU

- Poruchy, dysfunkce **imunitních regulací** –
epigenetické mechanismy
- POZDNÍ / NESPRÁVNÁ **DIAGNÓZA**
- Nenalezení příčin
- PÓZDNÍ / NEVHODNÁ **VOLBA FARMAKOTERAPIE**
- **NEDOSTATKY / CHYBY NA STRANĚ PACIENTA**
 - ◀ **ŽIVOTNÍ STYL, ŽIVOTNÍ PROSTŘEDÍ**
 - ◀ **Naše stereotypy, omyly, nedostatek času**



**Medicína poznávání
Hledání důkazů**

DŮKAZŮ PŘIBÝVÁ --- PRÁCE S INFORMACEMI

► *V medicíně založené na důkazu se
zrodil nový pojem*

*„systémové onemocnění“, nebo
„komplexní choroby“*

◄ *ALERGIE je systémové onemocnění
s celkovými a/nebo místními projevy*

- ◀ *Čím více odkrýváme mechanismy, které vedou ke vzniku alergie, tím více splývají její klinické projevy, překračují hranice a řadí se do téže řady jako autoimunita a další neinfekční chronická onemocnění.*
- ◀ *Mluví se o „**velké čtyřce**“: nemoci kardiovaskulární, metabolické (obesita, diabetes 2.st.), nádory a chronické respirační choroby.*

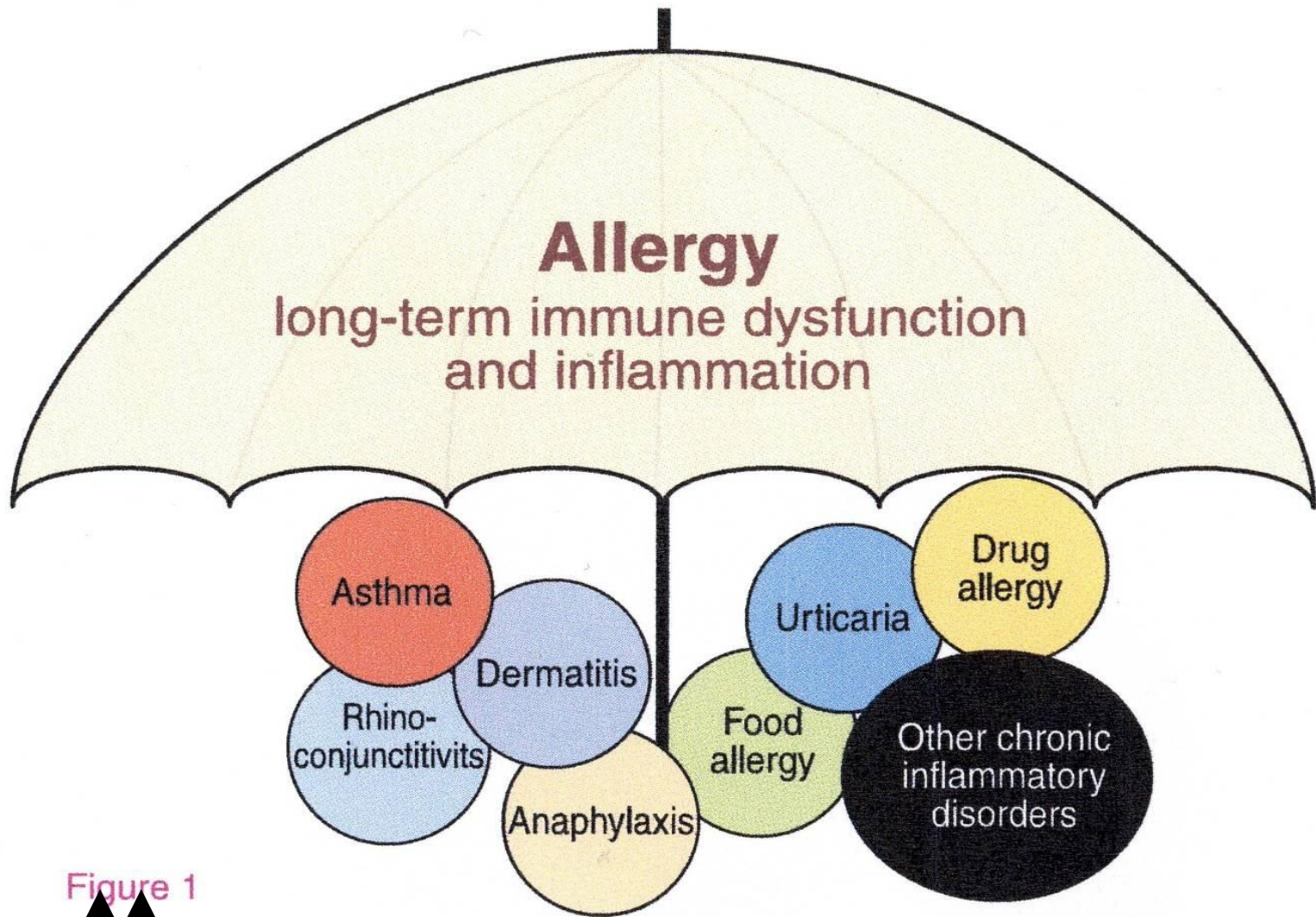


Figure 1

NOVÁ HYPOTÉZA ALERGIE

1989

„Hygienická hypotéza“

2013

Hypotéza biologické různorodosti

WAO – Světová alergologická organizace

The BIODIVERSITY hypothesis
and ALLERGIC DISEASE

**Tari Haahtela, Stephen Holgate, Ruby Pawankar,
Cezmi A Akdis, Suwat Benjaponpitak, Luis
Caraballo, jeffrey Demain, Jay Portnoy,
Leena von Hertzen**

WAO Journal 31.1.2013

◀ **Biologická různorodost** je multi-variabilita živých organismů všech zdrojů na zemi, na vodě a všech ekosystémů.

Je to různost uvnitř druhů, mezi druhy, zahrnuje genetickou různost všeho druhu.

◀ Dva globální „mega-trendy“ :

- **Bio-různorodost – 56 000 druhů**
- **Prevalence slizničních zánětlivých chorob**

Fenomen různorodosti ...

INTERAKCE

genů s geny

GENŮ s FAKTORY PROSTŘEDÍ

EPIGENETIKA

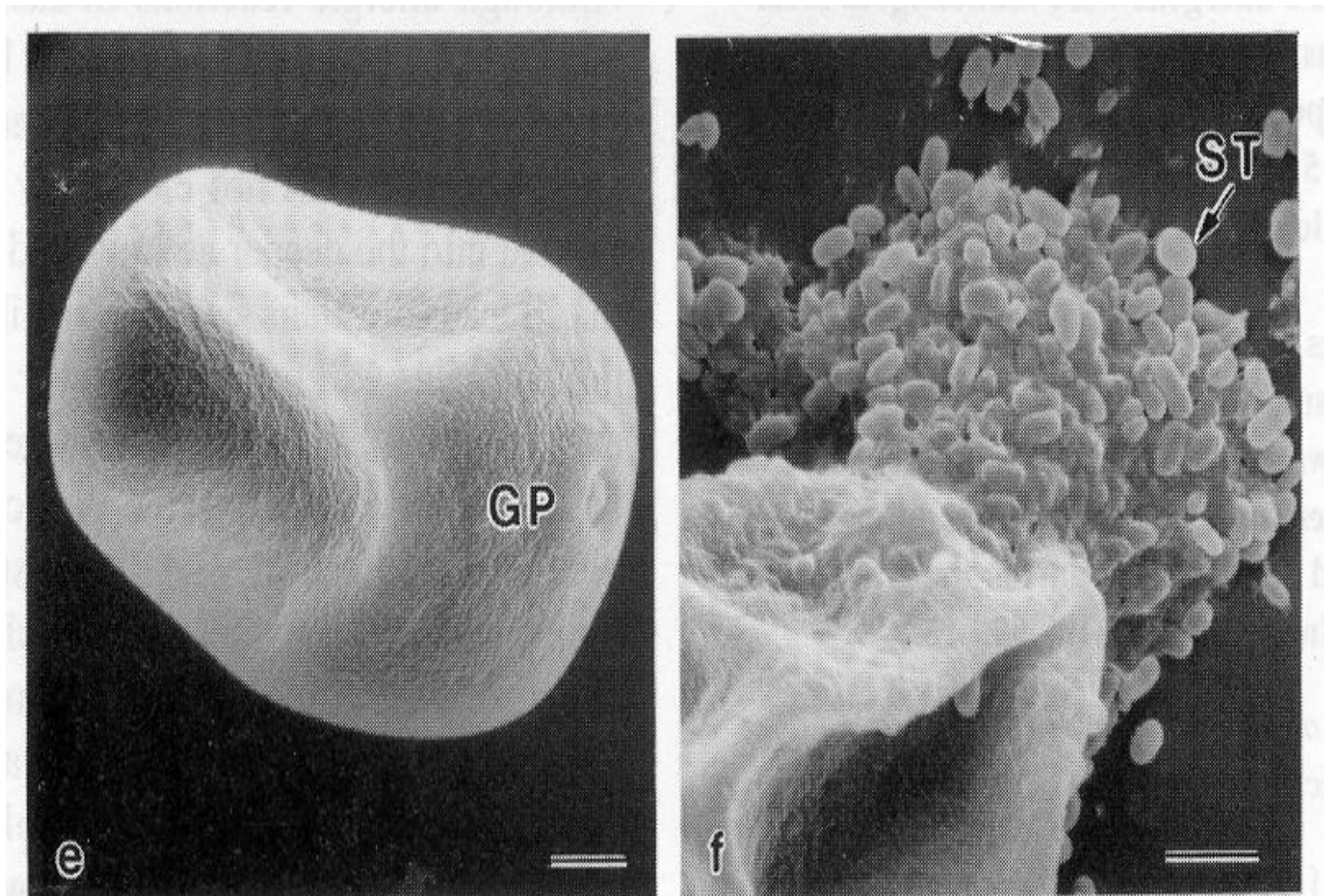
◀ **Vlivy prostředí jsou odpovědné za vznik a průběh alergie z více než 30%**

◀ **Variabilita nemoci je vázaná na interakce genů a faktorů prostředí**

Změny alergenicity pylů

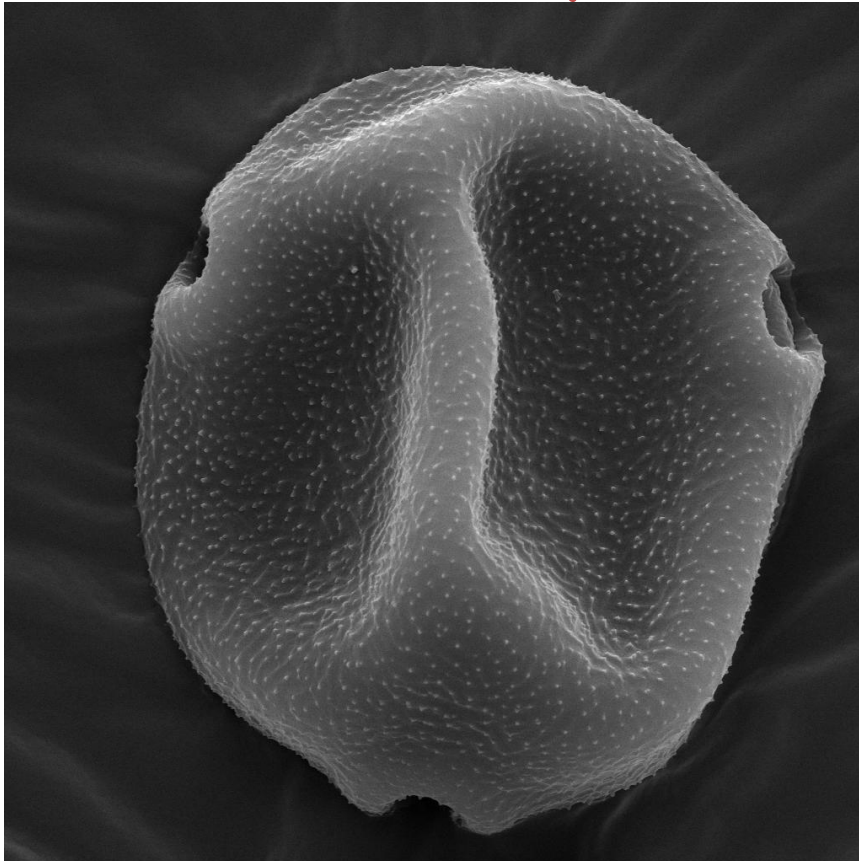
- **Prodloužení pylových cyklů**
- **Změna alergenového potenciálu – NADPH oxidáza**
- **Produkce pylů – města**
- **Zvýšená konc. CO₂ – zvýšená alergenita**
- **Zvýšená konc. CO₂ – zvýšení sIgE – Bet v-1**
 - ***Alternaria alternata***

Pylové zrno po bouřce....



Pyl břízy

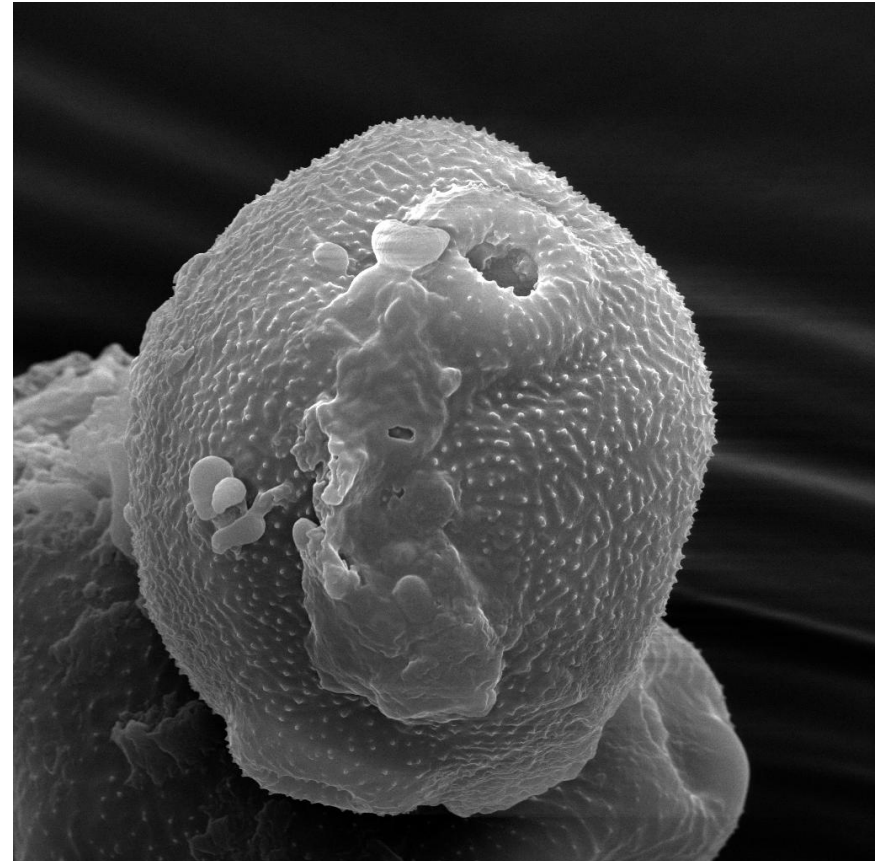
Příroda
Jeseníky



SEM HV: 15.00 kV WD: 7.4630 mm
SEM MAG: 10.48 kx Det: SE Det
Date(m/d/y): 04/21/08 supervisor

10 µm
MIRA\ TESCAN
Digital Microscopy Imaging

Dálnice
227 km Olomouc - Brno



SEM HV: 15.00 kV WD: 7.4965 mm
SEM MAG: 12.31 kx Det: SE Det
Date(m/d/y): 04/21/08 supervisor

10 µm
MIRA\ TESCAN
Digital Microscopy Imaging

sběr V. Thon, ÚKIA LF MU Brno

Pohled z Radvanic ...



ZDRAVOTNÍ RIZIKA PM

- Čím menší průměr částic , tím déle se udržují v ovzduší
- **> 10 μm sedimentují během několika hodin**
- **< 1 μm v ovzduší se udrží týdny**
- různost složení aerosolu : sírany,amonné soli, uhlíky,kovy,dusičnany
- **Absorpční medium pro těkavé organické látky**

INDEX – projekt EU o polutantech interiérů

2003 – Evropská komise – Strategie o vlivu
prostředí na zdraví

2005/6 – WHO – Air Quality Guidelines

Polutanty s nejvyšším rizikem v evropské
populaci :

Formaldehyd – Oxid uhelnatý –
Oxid dusičitý NO₂ - Benzen - Naftalen

Prostředí interiérů

◀ NO₂ ; SO₄;
Ozone O₃

◀ Roztoči
Plísně

◀ Domácí zvířata

◀ Tabákový kouř

◀ Geny pro detoxikující enzymy

◀ GEN TNFA a polymorfismy na 17q31

spojeny s rizikem časného vzniku astmatu u dětí do 4 let věku.

◀ Expozice tabákovému kouři zvyšuje riziko astmatu 2,9 krát

◀ *„syndrom kuřácké babičky“ – ohrožení vnoučat pod expozicí kuřáčky matky a babičky*

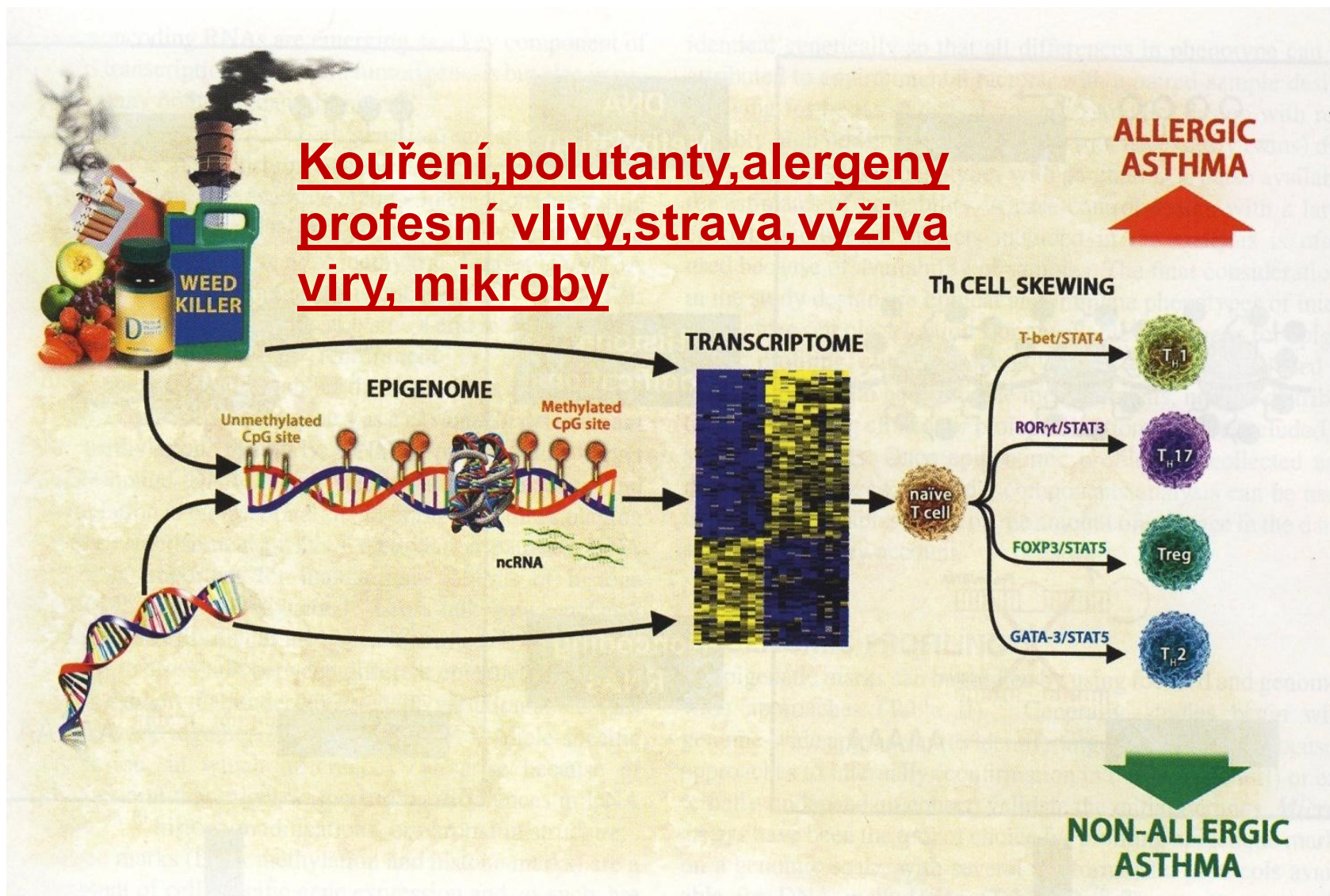
EXPOZICE TABÁKOVÉMU KOUŘI

◀ Epigenetické změny in utero

- Aktivita genů **ORMDL3 - 17q21**
PCDH1 - 5Q31-q33
- Prostup placentou – snížení Foxp 3
útlum T reg lymfocytů

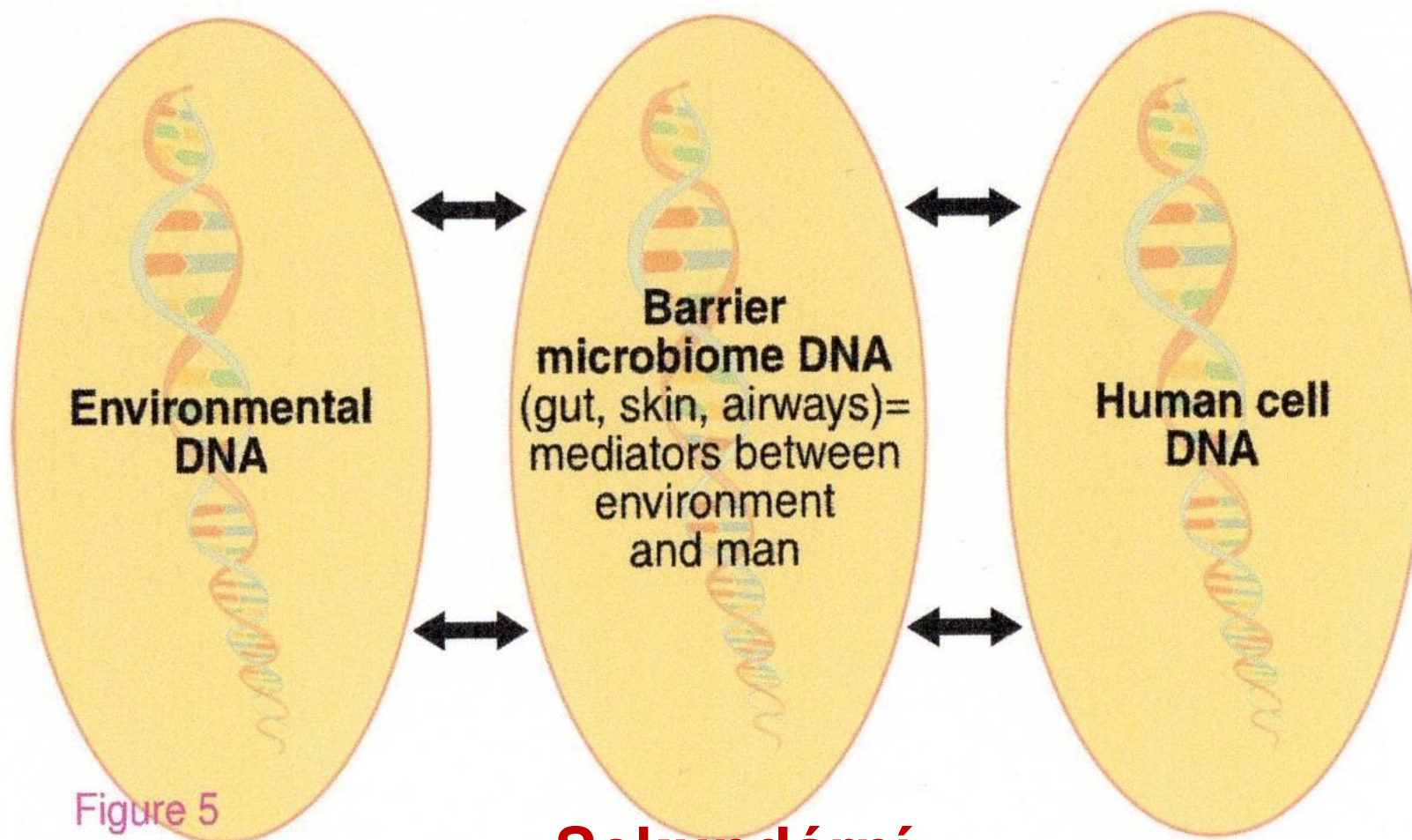
Genetická deficiencie epitelové bariéry

- Fenotyp roztočové senzibilizace
- Roztočový alergen je signálem nebezpečí perzistujícího zánětu
- Genetická variabilita proteáz stimuluje zánětu
- **Inflammasom** – proteinový komplex aktivuje kapsázu-1 a prozánětlivé cytokiny



„Spící“ gen indukován faktorem prostředí

Vzájemná komunikace



**„Sekundární
genetický rezervoár“**

Každé onemocnění bude charakterizovat

◀ **GENOTYP včetně EPIGENOTYPU**

◀ **ENDOFENOTYP - BIOZNAKY**

◀ **KLINICKÝ FENOTYP**

ŽIVOTNÍ STYL

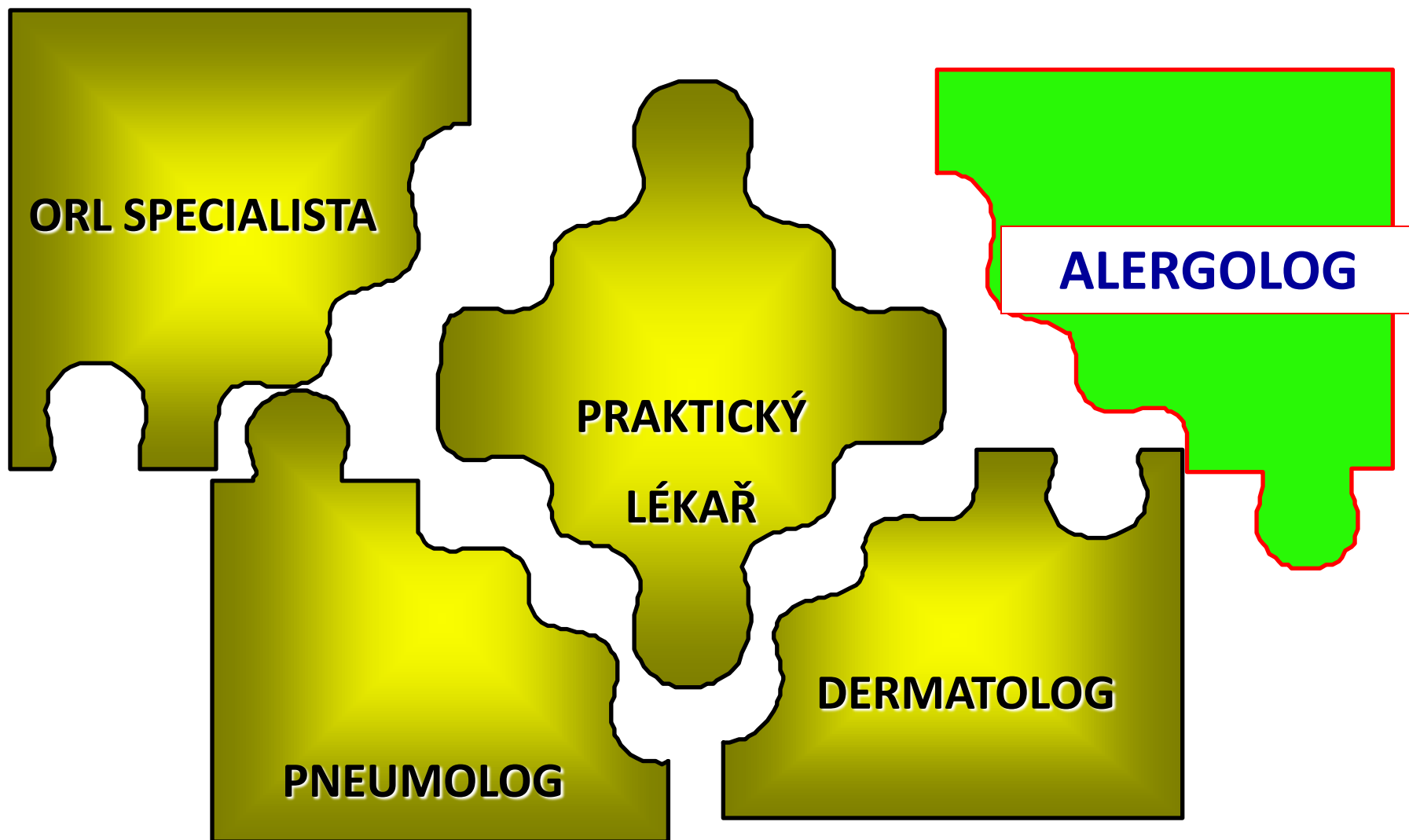
JAK SE ČLOVĚK CHOVÁ ?

CO O NĚM VÍME, JAK HO ZNÁME?

CESTA K ÚSPĚCHU

**INTEGRACE PRIMÁRNÍ
a SPECIALIZOVANÉ PÉČE**

ALERGIK



GASTROENTEROLOG – HYGIENIK- CH.z POVOLÁNÍ

V ordinaci

při každém setkání máme proti sobě

FENOTYP ALERGIE s vlastnostmi
genotypu jeho nositele

OSOBNOST NEMOCNÉHO s jeho
minulostí, přítomností a budoucností.
s jeho prostředím a životním stylem.



**Slepý je pro mne člověk, který si představuje, že něco stvoří,
když rozebere
katedrálu a kameny srovná do řady podle velikostí.**

**Všechny věci samy o sobě jsou bezcenné,
pravý smysl je skryt v jejich vzájemném předivu.**

(Antoine de Saint Exupéry, Citadela)

**Josef
Švejcar**

**20.5.1897 –
30.1. 1997**



Profesor Švejcar :

„Jsme v naprostém přerodu lékařské činnosti.

Potřeba rádce, nejenom zdravotního, lékařského, ale i životního , je dnes žhavější, než byla dříve.

Přes velké množství vyšetřovacích metod a technický pokrok, jsme daleko od možnosti proniknutí do všech individuálních úchylek“ .



www.cipa.cz

E-mail : cipa@volny.cz