



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**

**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

**Др Ивана Ђурић-Филиповић**

**КЛИНИЧКА ЕФИКАСНОСТ СУБЛИНГВАЛНЕ АЛЕРГЕН  
СПЕЦИФИЧНЕ ИМУНОТЕРАПИЈЕ У ЛЕЧЕЊУ ДЕЦЕ СА  
АЛЕРГИЈСКИМ РИНИТИСОМ И АСТМОМ**

**-докторска дисертација-**

**Ментор: проф. др Зорица Живковић**

**Крагујевац, 2016**



# САДРЖАЈ

<b>1.УВОД.....</b>	<b>1-28</b>
<b>1.1. Алергијски ринитис и астма код деце.....</b>	<b>1-10</b>
1.1.1. Епидемиологија алергијског ринитиса и астме код деце у Србији.....	1-2
1.1.2 Дијагноза и мониторинг алергијских болести.....	3-5
1.1.3 Квалитет живота пацијената са респираторним алергијама.....	5-6
1.1.4 Биомаркери и алергијске болести код деце.....	6-7
1.1.5 Терапија респираторних алергијских болести код деце.....	8-10
<b>1.2 Сублингвална алерген специфична имунотерапија.....</b>	<b>10-28</b>
1.2.1 Историја имунотерапије.....	10-12
1.2.2 Клиничка ефикасност сублингвалне имунотерапије.....	12-22
1.2.3 Безбедност и толерабилност алерген специфичне имунотерапије.....	22-24
1.2.4. Квалитет живота алерген специфичне имунотерапија.....	24-25

1.2.5 Механизам дејства сублингвалне алерген специфичне имунотерапије.....	24-28
<b>2. ПРЕДМЕТ И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА.....</b>	<b>30-32</b>
<b>3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА...33-40</b>	
3.1. Припрема пацијента за испитивање.....	33-36
3.2. Клинички тестови.....	36-38
3.2.1 Симптом скор.....	36-37
3.2.2 Лек скор.....	37-38
3.3. Тестови за процену плућне функције.....	38
3.4. Лабораторијски тестови.....	38-39
3.5. Тестови за процену квалитета живота.....	39-40
3.6. Протокол за праћење нежељених реакција.....	40
3.7. Статистичка анализа резултата.....	40
<b>4. РЕЗУЛТАТИ.....</b>	<b>41-89</b>
4.1 Демографске карактеристике пацијената.....	41-43
4.2 Резултати клиничких тестова.....	43-82
4.2.1 Резултати симптом-скор теста.....	43-65
4.2.2. Резултати лек-скор теста.....	65-82
4.3. Резултати испитивања плућне функције.....	82-85

<b>4.4. Резултати лабораторијских тестова.....</b>	<b>85-88</b>
<b>4.5. Резултати тестова за процену квалитета живота пацијената.....</b>	<b>88-89</b>
<b>4.6. Резултати праћења нежељених реакција на СЛИТ.....</b>	<b>89</b>
<b>5. ДИСКУСИЈА РЕЗУЛТАТА.....</b>	<b>90-103</b>
<b>5.1. Дискусија ефеката СЛИТ на клиничке тестове.....</b>	<b>93-99</b>
<b>5.2. Дискусија ефеката СЛИТ на параметре плућне функције.....</b>	<b>100</b>
<b>5.3. Дискусија ефеката СЛИТ на лабораторијски тестови.....</b>	<b>100-101</b>
<b>5.4. Дискусија ефеката СЛИТ на процену квалитета живота пацијената.....</b>	<b>101-102</b>
<b>5.5. Дискусија нежељених реакција.....</b>	<b>102-103</b>
<b>6. ЗАКЉУЧЦИ.....</b>	<b>104-107</b>
<b>7. ЛИТЕРАТУРА.....</b>	<b>108-127</b>

# 1. УВОД

## 1.1. Алергијски ринитис и астма код деце

### 1.1.1 Епидемиологија алергијског ринитиса и астме код деце у Србији

Алергијске болести представљају најчешћа хронична обољења код деце, адолесцената и одраслих. Нагли пораст преваленце алергијских болести на глобалном нивоу се често описује као „алергијска епидемија“. Велика немачка мултицентрична епидемиолошка студија о алергијским болестима „Мултицентрична студија о алергијама“ (*Multicentre Allergy Study-MAS*) показује узрасну специфичност јављања алергијских болести најчешће сумираних у култном концепту „атопијског марша“. Алергијске болести најчешће почињу у најранијем детињству као дечији екцем (*dermatitis atopica*) и алергије на храну (1) које претходе развоју респираторних алергија (алергијског ринитиса-АР и астме). За разлику од других хроничних болести (дијабетес мелитус или хипертензија) алергијске болести почињу још у периоду најранијег детињства, а многи аутори сматрају чак и пренатално. Инциденца астме је највиша у предшколском периоду и код деце у млађим разредима (од првог до четвртог разреда), а временом долази до побољшања симптома болести и смањивања преваленце. Добро је познато да су алергијске болести мултифакторијалне и да у њиховој етиопатогенези имају значајну улогу и генетски и фактори средине. Идентификовање пренаталних и раних постнаталних фактора ризика представља могућност за благовремену и успешну превенцију. Проблем лечења алергијских болести је још сложенији ако узмемо у обзир различите фенотипове астме и потребе пацијента. (2) Резултати кохортних студија показују да су нутритивне алергије један од најзначајнијих фактора ризика за развој астме. (3) У стратегији превенције и контроле астме код школске деце веома је важно сагледати узрасну специфичност јављања болести. (4) Број епидемиолошких студија

које анализирају преваленцу атопијских болести код деце, претежно астме, дерматитиса и алергијског ринитиса је веома велики. С обзиром на велику хетерогеност пре свега у погледу методологије, преваленца алергијских болести је поприлично варијабилна. У циљу добијања јасних и прецизних података током протекле деценије је спроведена интернационална студија о преваленци астме и алергија код деце (the International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC)). Ова студија је обухватила 98 земља широм света и 236 различитих центара, другачије речено 1 059 053 деце узраста од две до 16 година. [5,6]. Преваленца алергијских болести код деце у Србији је анализирана у фази 3 ISAAC студије. Истраживање је спроведено у пет регионалних центара различитих демографских и социолошких карактеристика и обухватило је око 14 хиљада деце у две старосне категорије од 6-7 година, и од 13-14 година. У млађој старосној групи преваленца астме је 6,59%, док је у старијој 5,36%. Са друге стране преваленца алергијског ринитиса код млађе деце је била 7,17%, у поређењу са старијом децом где је та учесталост износила 14,89%. У тоталном збиру преваленца астме у Србији је 5,91%, алергијског ринитиса 11,46 и екцема 14,27%. [7] Резултати су приказани у Табели 1.

Табела 1. Преваленца алергијских болести код деце у Србији према подацима фазе 3 ISAAC студије

Старосне групе	Астма (преваленца %)	АР (преваленца %)	АД (преваленца %)
6-7 година	6,59%	7,17%	14,04%
13-14 година	5,36%	14,89%	14,45%

Скраћенице: АР-алергијски ринитис, АД – атопијски дерматитис

## 1.1.2 Дијагноза и мониторинг алергијских болести

Дијагноза алергијских болести и даље представља велики изазов за клиничаре посебно у предшколском узрасту. (8, 9) Са клиничке тачке гледишта веома је тешко разликовати астму, транзиторни визинг и инфективне респираторне болести. (9). Одређени клинички параметри су одређени као важни маркери за идентификовање астме. Rancier и сарадници (10) описују *'cough phenotype'* као главно обележје алергијских болести респираторног тракта, док са друге стране *'dyspnoea phenotype'* је углавном везан за инфективне болести. Open и сарадници су показали да су продужен кашаљ (дуже од 28 дана) (11) током периода детињства и кашаљ без температуре фактори ризика за развој астме, независно од дечијег визинга, нивоа укупног IgE и нивоа алерген специфичног IgE на инхалаторне алергене. У савременим водичима за дијагнозу астме спирометрија је наведена као основни метод за утврђивање ограничености протока ваздуха кроз дисајне путеве – основно средство за одређивање плућне функције код деце старости преко пет година, иако и ова метода има бројна ограничења и недостатке. (12-14). Деца предшколског узраста веома често не могу правилно да изведу тест и самим тим се ни резултати не могу на прави начин тумачити. (14). Спровођење теста спирометрије је врло често веома компликовано и захтева поприлично времена. Добијени резултати не корелирају са другим клиничким параметрима као што су симптом и лек скор, као ни са објективним параметрима за контролу астме нпр. са вредностима концентрације азот-моноксида у издахнутом ваздуху, нити са показатељима параметара квалитета живота, а понекад ни са самом клиничком сликом. (15) Валидност бронхопровокационих тестова код деце млађе од пет година је такође дискутабилна, а са друге стране носи ризик од нежељених реакција. (12, 16). Новије студије код деце која нису у стању да изведу спирометрију предлажу импулсу окцилометрију (IOS) због њене изузетне специфичности и корелирања њених мерења са спирометријским резултатима и



результатима тестова са метахолином. (17) Телесна плетизмографија по неким ауторима представља обећавајући неинвазивни метод за одређивање укупног специфичног плућног отпора, нарочито код деце која нису вољна да сарађују. Новије студије су показале да је ова метода веома сензитивна у идентификацији деце са реверзибилним опструкцијама. (18) Нажалост ни једна од две претходно поменуте методе није доступна код нас у рутинској клиничкој пракси. Након клиничке обраде и утврђивања плућне функције код деце са поновљеним респираторним симптомима препоручује се спровођење алерголошког тестирања. (19, 20) Полисензибилизација, високе вредности укупног и алерген специфичног IgE заједно са позитивном личном и породичном анамнезом су фактори ризика за развој тешких форми респираторних обољења. (19, 21) Кожене пробе су веома често изузетно дуготрајне посебно када су у питању млађа деца, а подаци који се добијају су везани само за сензибилизацију. Молекуларна алерголошка дијагностика у последње време завређује већу пажњу и употпуњује алерголошка испитивања. За разлику од других серолошких анализа техника микро узорака захтева узимање минималних узорака крви. (22) Оптимално праћење деце са астмом подразумева регуларно праћење симптома болести (врло често кроз унапред добро осмишљене и стандардизоване упитнике), плућне функције, параметара бронхијалне хиперреактивности и инфламације, али још увек нема јасних смерница за обједињавање свих ових параметара. (12, 23) Пушење мајке у трудноћи и током раног детињства, кућни љубимци током детињства, гојазност, коморбидитети у смислу других алергијских болести као што су алергијски ринитис, екцем и алергије на храну представљају независне факторе ризика за лошу контролу астме. (24) Астма симптом скор и лек скор тестови су у широкој употреби као веома лака, једноставна и јефтина метода за праћење астме и терапије астме, коју могу да изводе чак и лекари у примарној здравственој заштити. (12, 25,26). У новије време су чак развијена и два нова

теста *the Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK)* и *the Composite Asthma Severity Index (CASI)* (27, 28) који поред стандардних питања укључују и питања у вези са погоршањем. Са развојем модерне технике и технологије омогућен је и кућни мониторинг који је показао контроверзне резултате. (29,30) Највећи проблем у дијагнози и праћењу клиничког тока астме потиче од многобројних фактора: пре свега велика хетерогеност овог обољења најбоље описана кроз постојање мноштва фенотипова и облика астме, бројни епигенетски и генетски фактори ризика, и на крају постојања бројних субјективних и објективних метода и тестова за постављање дијагнозе и праћење клиничког тока болести чији резултати нису међусобно у корелацији, па самим тим њихово комбиновање врло често не може бити ни од велике помоћи у клиничкој пракси. Постоји велика потреба клиничара за утврђивање јасних протокола за дијагнозу астме који би самим тим и олакшали њено лечење и праћење.

### **1.1.3 Квалитет живота пацијената са респираторним алергијама**

Квалитет живота се данас сматра једним од најважнијих аспеката клиничких одлика сложених алергијских болести респираторног тракта. Сагледавање и анализа квалитета живота је веома важан део мониторинга астме и терапије астме. (12) Студије су показале да алергијске болести имају значајан утицај на свакодневни психосоцијални, емотивни живот и обављање редовних школских активности, посебно у периоду адолесценције када пацијенти пролазе кроз бурне физиолошке и психолошке промене, карактеристичне за тај период (31, 32). Мерење знања, ставова и очекивања пацијената у вези са астмом и терапијом астме је од изузетног значаја за побољшање адхеренције и постизање оптималне контроле астме. Упитници су најзначајнија средства за евалуацију квалитета живота пацијента (12). У последњих неколико година је развијено и валидирано неколико веома важних и корисних упитника посебно за мерење

параметара квалитета живота деце и адолесцента са астмом. (33-34) Различите старосне категорије имају различита очекивања када је у питању квалитет живота. Када су деца у питању као најважнији параметри квалитета живота узимају се подношење физичке активности, као и параметри редовног похађања школе.

#### **1.1.4 Биомаркери и алергијске болести код деце**

Екстремна варијабилност астме се посебно огледа у погледу индивидуалних фактора ризика и идентификације предиктивних маркера који су веома важни у примарној превенцији, раној интервенцији и имуномодулацији природног пута алергијских болести. (35) И поред великог броја студија на ову тему и даље не постоје предиктивни фактори који ће нам одговорити на питање које дете ће развити астму, а које не. (36) Поновљене респираторне инфекције, посебно вирусне, могу се интерпретирати у светлу веома сложене интеракције генетске предиспозиције, алергијске сензибилизације, имунског одговора на вирусе, респираторног микробиома и фактора спољашње средине. (35) Алергијска сензибилизација, али и изложеност дуванском диму могу значајно нарушити имунски одговор на вирусне инфекције. Атопичари су значајно осетљивији на вирусне инфекције услед нарушене мукозне баријере и хроничне хиперпродукције мукуса. (36) Визинг индукован инфекцијом хуманим риновирусима код пацијената са генетском предиспозицијом представља фактор ризика за развој астме. (35, 37) Најновији резултати клиничких и експерименталних студија показују веома значајну улогу полиморфизма FCER1A гена у патогенези алергијских болести. (38) Мониторинг клиничког исхода астме се најчешће ослања на субјективне симптом- и лек- скор скале којима недостаје екстерна валидација. Најновије студије су се више фокусирале на идентификовање објективних параметра помоћу којих би могао да се прати клинички исход терапије астме. (36, 39) Биомаркери

крви, као што су хемокини: интерфероном-индукован протеин 10, тимусни и активацијом регулисани хемокини, макрофагни хемокини предсављају обећавајуће параметре за процену фактора ризика за развој астме код деце. Студије су показале да се повишене вредности ових параметара налазе само у серуму деце млађе од три године са визингом која су касније развила астму, док нису пронађена у групи деце са тарнзиторним визиномгом. (40) Прелиминарни резултати других студија упућују на везу између повишених вредности CD4+CD28 Т ћелија у перферној крви и ризика за развој тешке астме. (41) Мерење концентрације азот-моноксида у издахнутом ваздуху (FeNO) представља до сада једину неинвазивну валидирану методу за мерење еозинофилне инфламације доњих дисајних путева код оболелих од астме. (12) Мерење FeNO нам омогућава рану дискриминацију деце са астмом у односу на контролну групу здраве деце и деце која имају симптоме хроничног кашља. (36,39). На вредност FeNO могу утицати различити параметри као што је кортикостероидна терапија, еозинофилна инфламација назалне слузнице, пасивно пушење, конзумирање одређених намирница. (42,43) Према подацима новијих лонгитудиналних студија вредности FeNO лоше корелирају са симптом скором и резултатима „*asthma control test*“ С-АСТ. Ове студије чак показују да велике разлике у вредности FeNO највише зависе од почетних вредности и интервала између поновљених мерења. Веома је интересантно истаћи и да се комбиновањем вредности FeNO и других биолошких маркера може побољшати мониторинг астме и терапија астме (пре свега када је у питању употреба антагониста леукотријена и имунотерапија).

### 1.1.5 Терапија алергијских болести код деце

Новија истраживања терапије алергијских болести су највећим делом усмерена на проналажење потенцијалних лекова за превенцију и рану интервенцију. Дуги низ година су већ у употреби лекови који имају улогу инхибитора леукотријена (монтелукаст, зафирлукаст) који су се показали веома безбедни и ефикасни у контроли симптома астме и алергијског ринитиса и ринокоњунктивитиса у смислу смањивања инциденце пост бронхитичног визинга, али не тако успешни у смањивању инциденце поновљеног визинга, дана без симптома, као и смањивању употребе оралних кортикостероида. (44) Бројне новије студије су усмерене на оптимизацију терапије астме употребом тренутно доступних инхалационих кортикостероида. До скоро коришћена и у водичима препоручена примена комбиноване терапије (фиксне комбинације - инхалационих кортикостероида и дугоделујућих бета два агониста) све више бива замењена применом само инхалационих кортикостероида новијих генерација који у свом саставу садрже мале молекуле који добро пролазе у мале дисајне путеве. (45) У рутинској клиничкој пракси пацијенти инхалационе кортикостероиде користе нередовно. Иако су докази за њихову ефикасност поприлично слаби, студије су показале да и такав начин њиховог коришћења може упола смањити потребу за употребом оралних кортикостероида. (46) Алерген специфична имунотерапија (АСИТ) и даље представља једину терапију са могућношћу измене природног тока алергијских болести као и превенције настанка нових сензибилизација. (46–49) Циљ примене ове имунопрофилактике је да се на време превенира развој тежих облика алергијских болести, као и прогресију алергијског ринитиса у астму, посебно код деце у ризику (деца са позитивном породичном анамнезом, високим вредностима IgE, алергијом на храну у раном детињству, атопијским дерматитисом).

Редовна примена како субкутане имунотерапије (СЦИТ), тако и сублингвалне имунотерапије (СЛИТ) представља ефикасну циљану терапију алергијског ринитиса и конјунктивитиса, а СЛИТ има и доказано добар сигурносни профил и толерабилност, иако су забележени ретки случајеви анафилактичких реакција. (50, 51) Ефекат имунотерапије на лечење алергијске астме је још увек под знаком питања, те су најновија истраживања и усмерена на проналажењу добрих објективних параметара за праћење клиничке ефикасности као што је нпр. мерење FeNO, одређивање биомаркера, али и упоредно праћење клиничких параметара као што су симтом и лек скор и њихове међусобне корелације. Праћење једног, па чак и више параметара из исте групе не може омогућити реално сагледавање ефикасности једне терапијске процедуре. Само клинички параметри нису увек добри јер су невалидирани и субјективни, а са друге стране ни објективни показатељи без увида у стварно стање пацијента не могу бити од велике користи. (52) Европска Агенција за Лекове као и удружења педијатара истичу потребу за новим моћним и добро дизајнираним студијама које ће бити посебно усмерене на дугорочне ефекте. (46) Иако тешка астма и даље представља контраиндикацију за примену имунотерапије, премедикација са Омализумабом (анти - IgE ) омогућава примену АСИТ чак и код ових пацијента. Lambert и сарадници су у својој студији показали да је премедикација са Омализумабом код шест пацијената (узраста 11-21 година) на имунотерапији побољшала толерабилност и ефикасност СЦИТ. (53) Неколико веома важних системских студија потврђују ефикасност Омализумаба код деце са средње тешком и тешком неконтролисаним астмом (54-56). Ова терапија је прихватљивог безбедносног профила и пацијенти је веома добро толеришу. Показано је да анти -IgE терапија смањује број егзацербација и хоспитализација када се примењује као додатна терапија инхалаторним кортикостероидима. Главни недостатак имунотерапије било да се ради о алерген

специфичној имуноterapiји или анти –IgE је пре свега лоша адхеренција, али и висока цена и недоступност ове врсте терапије у земљама у развоју и неразвијеним земљама. У Србији је једино доступна алерген специфична имуноterapiја у виду капи и субкутана алерген специфична имуноterapiја. Трошкове лечења овом врстом терапије кад је у питању педијатријска популација, као и све анализе потребне за њено споровођење и праћење сноси пацијенти самостало чиме се може и објаснити релативно мали број деце који су у Србији на овој врсти терапије алергијских болести. Са друге стране најмодернији лекови из групе имунолошких препарата попут већ поменутог анти –IgE, анти IL-5, анти- IL-13 нису уопште ни на који начин доступни за лечење тешких форми алергијских болести код деце и одраслих у Србији.

## **1.2 Сублингвална алерген специфична имуноterapiја**

### **1.2.1 Историја имуноterapiје**

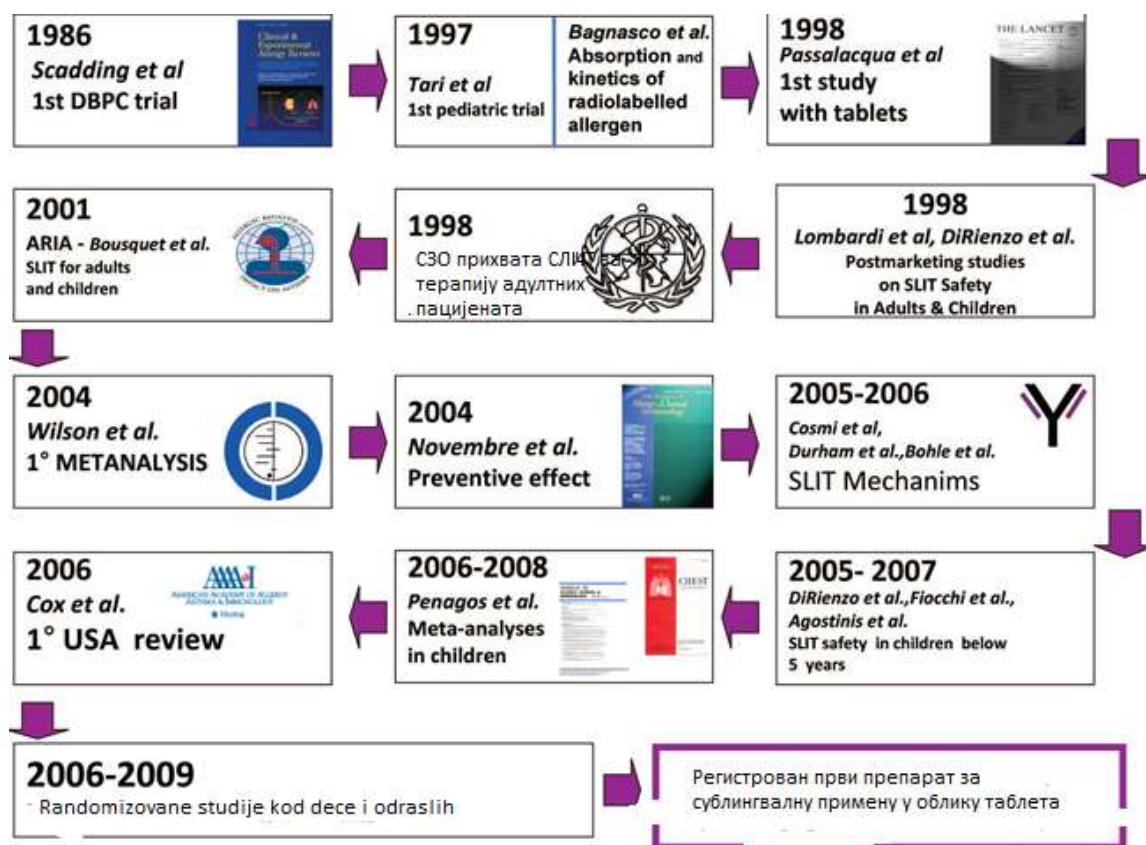
Први подаци о примени алерген специфичне имуноterapiје (АСИТ) датирају још из 1911. године. Енглески алерголози Freeman и Noon су били први који су употребили раствор алергена у циљу десензибилизације пацијента са алергијским болестима. [57,58] Иако први научни докази о примени алерген специфичне имуноterapiје (АСИТ) потичу још из двадесетих година прошлог века (59) наредних неколико деценија није било интересовања у вези са применом алерген специфичне имуноterapiје (АСИТ), све док група немачких аутора није седамдесетих година прошлог века показала клиничку ефикасност сублингвалне алерген специфичне имуноterapiје (СЛИТ) у поређењу са субкутаном алерген специфичном имуноterapiјом (СЦИТ). (60) Следећи значајан корак у историји примене СЛИТ је била Scadding-ова и Brostoff-ова прва двоструко слепо контролисана студија која је потврдила ефикасност СЛИТ код пацијената са алергијским ринитисом сензибилисаних

на гриње. (61) У исто време група италијанских аутора показује позитивне резултате приликом примене СЛИТ код пацијената сензибилисаних на алергене кућне прашине (*DP-Dermatophagoides pteronyssinus*) са алергијским ринитисом и астмом. (62) На основу резултата ових студија Европско удружења алерголога и клиничких имунолога (European Academy for Allergy and Clinical Immunology- ЕААСИ) препознаје сублингвални пут примене алергена као потенцијално веома значајан терапијски поступак у процесу десензибилизације пацијената са алергијским ринитисом и астмом. (63,64) Неколико година касније студије доказују и сигурност примене СЛИТ код одраслих и деце старије од пет година. (65,66) На основу резултата бројних двоструко слепо плацебо контролисаних студија Светска Здравствена Организација (СЗО) препоручују 1998. године сублингвални пут примене алергена као алтернативу субкутаној примени алергена код одраслих пацијената са алергијским болестима. (67) Wilson 2004. године објављује прву велику метаанализу на тему клиничке ефикасности алерген специфичне имуноterapiје. Исте године November и сарадници показују да АСИТ може имати превентивни ефекат у смислу даљег спречавања развоја или погоршања алергијских болести код деце. Све до почетка 21. века и великог напретка имунологије и молекуларне медицине није се много ни знало о механизму дејства имуноterapiје. У току 2005-2006. године су објављене прве озбиљне студије о механизму дејства имуноterapiје. И док се у Европи АСИТ већ дуго година користио, Linda Cox објављује прву системску анализу са овом тематиком у Сједињеним Америчким Државама. У исто време Penagos објављује прве мета анализе код деце. Све ове бројне студије и мета анализе доводе и до регистрације првог производа у облику таблета за сублингвалну примену алерген специфичне имуноterapiје, чиме СЛИТ доживљава праву експанзију примене посебно у развијеним европским земљама. На жалост, у нашој земљи ови препарати у облику таблета нису још увек регистровани, и



доступни су једино препарати у облику капи. Недавни кохранов системски преглед литературе анализом симптома и лекског скорца доказује ефикасност СЛИТ у 49 рандомизованих студија које су обухватиле 4589 деце и одраслих са алергијским ринитисом (АР) са или без астме и конјунктивитиса у поређењу са плацебом. (68) Детаљан историјски развој сублингвалне алерген специфичне имуноterapiје је сумиран на Слици 1.

Слика 1. Историја имуноterapiје.



## 1.2.2 Клиничка ефикасност сублингвалне алерген специфичне имуноterapiје

Процена клиничке ефикасности СЛИТ подразумева пре свега евалуацију симптома и лекског скорца. Клиничка ефикасност СЛИТ је потврђена у многобројним двоструко слепо плацебо контролисаним рандомизираним студијама. Табела 2 и Табела 3. Највећи број

студија је испитивао клиничку ефикасност СЛИТ код пацијента са астмом и АР, док је само мали број студија био усредсређен само на клиничко побољшање астме. (68, 72, 77, 83, 84)

Табела 2. Клиничка ефикасност сублингвалне алерген специфичне имуноterapiје код деце-двоструко слепо плацебо контролисане рандомизиране студије

Аутор (референца)	Узраст (године)	Број пацијената на terapiји	Алерген	Трајање terapiје (месеци)	Болест
Tari,1990 <sup>62</sup>	5-12	30	Кућна прашина	18	АР
Hirsch,1997 <sup>69</sup>	6-16	13	Кућна прашина	12	АР
Vourdas,1998 <sup>70</sup>	7-17	34	Маслина	6	АР
La Rosa,1999 <sup>71</sup>	6-14	20	Амброзија	6	АР
Рajно,2000 <sup>72</sup>	8-15	12	Кућна прашина	24	А
Caffarelli, 2000 <sup>73</sup>	4-14	24	Трава	3	АР
Yuksel,1999 <sup>74</sup>	5-15	21	Трава	4	АР
Bahceciler, 2001 <sup>75</sup>	7-15	8	Кућна прашина	6	АР
Ippoliti,2003 <sup>76</sup>	5-12	47	Кућна прашина	6	АР
Рajно, 2003 <sup>77</sup>	8-14	15	Амброзија	13	АР
Wuthrich, 2003 <sup>78</sup>	6-13	10	Трава	24	АР

Bufe, 2004 <sup>79</sup>	6-13	68	Трава	6	АР
Rolinck- Werninhouse, 2004 <sup>80</sup>	3-14	39	Трава	36	АР
Niu,2006 <sup>81</sup>	6-12	56	Кућна прашина	6	А
Valovirta,2006 <sup>82</sup>	6-14	65	Лешник	18	АР
Lue,2006 <sup>83</sup>	6-12	10	Кућна прашина	8	А
Pham-Ti, 2007 <sup>84</sup>	5-11	55	Кућна прашина	18м	А
Roder,2007 <sup>85</sup>	6-18	108	Трава	2г	АР
Wahn,2008 <sup>86</sup>	4-17	139	Трава	8м	АР
Bufe,2009 <sup>87</sup>	5-16	126	Трава		АР
Stelmach, 2009 <sup>89</sup>	6-17	25	Трава	6м, 2 сезона	А

Објашњење скраћеница: АР – алергијски ринитис, А – астма,

Табела 3. Клиничка ефикасност сублингвалне алерген специфичне имуноterapiје код деце-двоструко слепо плацебо контролисане рандомизирани студије

Аутор	Главни позитивни резултати	Без промена
Tari,1990 <sup>62</sup>	Симтом и лек скор	
Hirsch,1997 <sup>69</sup>	Симтоми астме	Лек скор, ринитис скор
Vourdas,1998 <sup>70</sup>	Диспнеа скор, Конјунктивитис скор	Лек скор, ринитис скор
La Rosa,1999 <sup>71</sup>	Ринитис скор после две године	Лек скор, ринитис скор после годину дана
Рajно,2000 <sup>72</sup>	Астма скор после две године, ноћни симптом скор, лек скор после једне и после две године	Астма скор после годину дана, ВАС
Caffarelli, 2000 <sup>73</sup>	Тотал симптом скор, астма скор, симптом-лек скор у периоду велике концентрације полена	Лек скор и окуларни симптом скор
Yuksel,1999 <sup>74</sup>	Употреба антихистаминика, ринитис скор, субјективна процена доктора	Употреба $\beta$ 2 агониста, астма скор,РЕФ
Bahceciler, 2001 <sup>75</sup>	Употреба $\beta$ 2 агониста, астма скор,РЕФ, број егзацербација	Назални симптом скор
Ippoliti,2003 <sup>76</sup>	Астма скор, Ринитис скор, FEV1	Лек скор
Рajно, 2003 <sup>77</sup>	окуларни симптом скор, ВАС	Бронхијални и назални симптом скор
Wuthrich, 2003 <sup>78</sup>	Лек скор након две године	Лек скор након годину дана, симптом скор
Bufe, 2004 <sup>79</sup>	Симptom-лек скор после три године	Симptom и лек скор после годину и после две године примене
Rolinck-	Лек скор и симптом скор	Окуларни, назални и бронхијални

Werninhouse, 2004 <sup>80</sup>		симптом скор
Niu,2006 <sup>81</sup>	Ноћни, дневни и укупни астма скор, FEV1, FVC,	Орални стероиди, PEF, FEV1 и FVC између група
Valovirta,2006 <sup>82</sup>	Тотал симптом скор, назални и окуларни симптом скор у време плинације брезе	Тотални лек скор, Метахолински тест и кожане пробе
Lue,2006 <sup>83</sup>	Ноћни, дневни симптом скор,FEV1, лек скор у односу на почетак праћења	Дневни скор, лек скор, FEV1, PEF у односу на плацебо
Pham-Ti, 2007 <sup>84</sup>	Квалитет живота	Астма скор, лек скор, број дана без симптома астме
Roder,2007 <sup>85</sup>		Дневни симптом скор, број дана без симптома, број дана без употребе лекова, квалитет живота
Wahn,2008 <sup>86</sup>	Ринитс и лек скор, број дана без употребе лекова	
Bufe, 2009 <sup>87</sup>	Риноконјунктивитис скор, лек скор, број дана када се пацијент осећао добро	
Stelmach, 2009 <sup>88</sup>	Астма и лек скор	Окуларни симптом скор

Објашњење скраћеница: ВАС- Визуално аналогна скала - VAS – Visual Analoge Scale,

FEV1 – форсирани експираторни волумен у првој секунди, FVC – форсирани витални капацитет, PEF – peak expiratory volumen (вршни експираторни волумен).

Највећи број студија користи традиционалну симтом-скор скалу (вредности 0 до 3) за процену клиничке ефикасности терапије. Поред поменуте скале као додатни параметри често се узима и скор „спасоносних“ лекова. У неким студијама поред стандардних користе се и визуелно аналогне скале (VAS – visual analog scale), комбиновани лек-симтом скор, број дана без тегоба, број дана без лекова. Као што се може видети у табели 2. Највећи број студија показује позитивне резултате по питању једног или оба горе поменута параметра. Са друге стране неопходно је напоменути да је једна од студија била потпуно негативна (85) док су две студије биле делимично позитивне (80, 84) Tari и сарадници су показали клиничку ефикасност СЛИТ код 58 деце старости до 5-12 година сензибилисаних на гриње са дијагнозом астме и АР. (62) Након 18 месеци континуиране употребе СЛИТ ова група аутора је показала смањивање симптома алергије и употребе лекова из групе такозваног „риливера“. (62) Друга студија је скренула пажњу на дозно зависни ефекат СЛИТ, као и на значајно смањивање симтом и лек скор након 18 месеци континуиране примене терапије код 88 деце са тегобама сезонског алергијског ринитиса. (82) Друге две добро дизајниране студије су потврдиле позитиван ефекат код деце која су СЛИТ користила у облику таблета. Статистичка анализа је показала значајну редукцију симптома код алергијског ринитиса за 28%, односно употребе лекова за 64% током сезоне полена на узорку од 234 деце сензибилисаних на полене траве (114 деце је примало СЛИТ у облику таблета, док је 120 деце примало плацебо). (82) Велика клиничка студија Vufe и сарадника доказује клиничку ефикасност СЛИТ-а примењену код деце узраста од 5-16 година у облику таблета. У овој групи испитаника је смањена употреба лекова из групе риливера, али без статистичке значајности. У студији је коришћена комбинација алергена: *Phleum pratense*, мешавина пет трава, *Parietaria* и алергени брезе и кућне прашине. (79) У двогодишњој студији Рајна је праћено 21 дете узраста од 8-15 година са симптомима

астме сензибилисаних на кућну прашину. Током прве године није дошло до клиничког побољшања симптома болести, али је показано да су деца у експерименталној групи користила значајно мање лекова у односу на групу деце која су била само на стандардној фармакотерапији. (77) У другој години праћења дошло је до значајног смањивања симптом-скора и употребе лекова из групе „риливера“. Тајаванска студија показује клиничку ефикасност СЛИТ код деце сензибилисане на ДП у дневно-ноћним симптома скору и параметрима плућне функције. (81) Vourdas-ови резултати упућују да постоји побољшање диспнеа-скора, али не смањивање лек-скора код деце сензибилисане на полен оливе. (70) Неке од најзначајних мета анализа су приказане у Табели 4. и Табели 5. Услед велике хетерогености међу двоструко слепо плацебо контролираним рандомизираним студијама било је веома тешко урадити добре мета анализе. (89-93)

Табела 4. Мета аналитичке студије клиничке ефикасности СЛИТ – симптом скор

Симптом скор	Референце	Популација	Број студија (N)	Број учесника на терапији (N)	Плацебо (N)	Хетерогеност I <sup>2</sup>
Ринитис	Wilson D, 2003	Одрасли и деца	21	484	475	73%
Ринитис	Penagos M, 2006	Деца	10	245	239	81%
Ринитис	Radulovic S, 2011	Одрасли и деца	49	2333	2256	81%
Астма	Calamita Z, 2006	Одрасли и деца	9	150	153	64%
Астма	Penagos M, 2008	Деца	9	232	209	94%



Табела 5. Мета аналитичке студије клиничке ефикасности СЛИТ – лек скор

Лек скор	Референце	Популација	Студије(N)	Број учесника на АИТ (N)	Плацебо (N)	Хетерогеност I <sup>2</sup>
Ринитис	Wilson D, 2003	Одрасли и деца	17	405	398	44%
Ринитис	Penagos M, 2006	Деца	7	141	138	86%
Ринитис	Radulovic S, 2011	Одрасли и деца	38	1737	1642	50%
Астма	Calamita Z, 2006	Одрасли и деца	6	132	122	92%
Астма	Penagos M, 2008	Деца	7	192	174	95%

Хетерогеност (I<sup>2</sup>)= 0% до 40%: није значајна хетерогеност; 30% до 60%: умерена хетерогеност; 50% до 90%: значајна хетерогеност; 75% до 100%: велика хетерогеност

Значајна хетерогеност међу студијама пре свега у погледу методолошког приступа отвара бројна питања и дилеме пред клиничаре и истраживаче: клинички исход СЦИТ на супрот СЛИТ, дугорочни ефекти СЛИТ, превенција нових сензибилизација, превенција астме код деце са алергијским ринитисом, употреба СЛИТ код деце млађе од пет година, употреба СЛИТ код полисензибилисаних пацијената. Највећи број пацијената са респираторним алергијским болестима (алергијски ринитис и астма) су полисензибилисани. До скоро се веровало да су моносензибилисани пацијенти најбољи

кандидати за имунотерапију, али новије студије показују да се ова терапија може са подједнаком клиничком ефикасношћу примењивати и код пацијната који су полисензибилисани. (94,95) Друго веома важно питање у вези са применом СЛИТ је оптимална дужина трајања терапије, нарочито у контексту одржавања дугорочних позитивних резултата. Главна разлика између стандардне фармакотерапије и АСИТ јесте што је прва искључиво симптоматска док је имунотерапија једини начин лечења алергијских болести са имуномодулаторним својством, а самим тим и способношћу да измени природни ток болести. Узимајући у обзир све претходно поменуто, дугорочни ефекат СЛИТ је пре свега битан са клиничке тачке, али не треба ни занемарити фармакоекономски аспект њене примене. Иако већ у првој години од почетка примене долази до значајног побољшања симптома и лек скова, четворогодишње трајање терапије се сматра оптималним за постизање ефеката који ће потрајати и десетинама година након престанка терапије. Примена АИТ дуже од четири године није дала додатне позитивне ефекте по питању дугорочних ефеката. (96) Студија Jacobsen-а и сарадника је потврдила превентивне ефекте трогодишње примене алерген специфичне имунотерапије на развој астме, како током трајања терапије, тако и две године након завршетка третмана. (97) Превентивни ефекат СЛИТ је посебно значајан у педијатријској популацији како по питању даљег развоја алергијских болести (у смислу прогресије алергијског ринитиса у астму), тако и у вези са појавом нових сензибилизација. (98) Како су деца најбољи кандидати за примену СЛИТ веома је важно истаћи да подаци из литературе говоре у прилог примене алерген специфичне имунотерапије, чак и код деце млађе од пет година старости. (99) Проблеми дуготрајне примене стандардне фармакотерапије, лоша комплијанса (посебно када су у питању инхалациони кортикостероиди), нарушавање квалитета живота деце и родитеља (сталне посете лекарима и службама хитне медицинске помоћи, изостанци из школе и са

тренинга), само су неке од специфичности педијатријског узраста који овај период чине посебно интересантним за примену алерген специфичне имуноterapiје. (100-105) Из тог разлога је веома важно подвући да многобројне клиничке студије и метаанализе демонстрирају поред клиничке ефикасности и побољшање квалитета живота код пацијената на алерген специфичној имуноterapiји. (106)

### **1.2.3 Безбедност и толерабилност алергене специфичне имуноterapiје**

СЛИТ је опште прихваћена као безбедан и сигуран начин примене алергена за десензибилизацију. (107) Иако не постоје подаци о безбедности за сваки појединачни примењиван алерген, по живот опасне и озбиљне системске реакције у вези са применом СЛИТ приказане су у Табели 6. Објављени случајеви Системских реакција приликом примене СЛИТ – дијагностикованих као анафилактичке реакције применом СЛИТ су веома ретке. (108) Међу многобројним двоструко слепо плацебо контролисаним студијама у којима је примењиван СЛИТ за десензибилизацију деце са астмом и алергијским ринитисом описан је само један случај примене епинефрина. (107,109-111) Код једног пацијента у плацебо групи епинефрин је примењен у амбуланти где је вршена и примена производа због визинга, које је највероватније био у вези са претходним излагањем алергенима полена траве. Неадекватна примена епинефрина је забележена и у случају пацијента који се обратио служби хитне медицинске помоћи након примене вакцине, да би се после испоставило да је био у питању вирусни фарингитис. У другом случају епинефрин је примењен код пацијента са системском реакцијом коју је истраживач описао као умерена, и у случају у коме није постојало ниједно оправдање за тако нешто. У „*real-life*“ студијама, описано је пет случајева системских нежељених реакција описаних као анафилактичке у вези са применом СЛИТ. У три случаја је пријављена и употреба епинефрина. (112-114) У претходно поменутих двоструко слепо плацебо контролисаним рандомизираним

студијама преваленца нежељених реакција је мања од 20%, док се преваленца озбиљних нежељених реакција креће између 1%-2% у односу на укупан број нежељених реакција. (107,109-111) У *real-life* студијама највећи број нежељених реакција је пријављен током пост маркетиншких праћења. Реакције су класификоване као умерене и спонтано су се повлачиле. (112-119) Потенцијални фактори ризика за развој нежељених реакција још увек нису јасно дефинисани. Примена препарата који нису стандардизовани, примена препарата који садрже мешавину два или више алергена, предозирање, су окарактерисани као фактори ризика за појаву нежељених реакција. (118) Са друге старне кардиоваскуларна обољења и дуготрајна примена некардиоселективних бета блокатора су описани као фактори ризика за појаву нежељених реакција који су у вези са пацијентом. (119) Упркос великом броју студија и вишегодишњем искуству у примени сублингалне имунотерапије, још увек нису јасно дефинисане контраиндикације. Неконтролисана астма, оралне лезије, као и нежељене реакције приликом претходне примене СЛИТ или СЦИТ представљају мере опреза за примену ове врсте терапије. (119,120) Највећи број описаних нежељених реакција приликом примене СЛИТ подразумева локалне нежељене реакције (орофарингеалне и гастроинтестиналне симптоме и знакове). (121) Овакве врсте реакција су врло често подцењене због неадекватног, неблаговременог, пријављивања и њихова преваленца је веома хетерогена међу студијама и износи од 50%-80%.(122,123-127) Пост-маркетиншка праћења међу педијатријском популацијом пријављују изузетно велики број локалних нежељених реакција. Најзначајније студије приказане су у Табели 6.

Табела 6. Пост-маркетиншко праћење нежељених реакција на СЛИТ код деце

Референце	Популација	Број пацијената	Време праћења (месеци)	Локална реакција	Системска реакција	Коришћење епинефрина
Di Rienzo et al., 1999	Деца	268	3-84	1	7	0
Рајно et al., 2003	Деца	354	36	6	11	0
Drachenberg et al., 2004	Одрасли и деца	43	12	15	19	0

Agostinis et al., 2005	Деца	36	12-36	2	0	0
Di Rienzo et al., 2005	Деца	126	24	9	0	0
Fiocchi et al., 2005	Деца	65	12	7	6	0
Agostinis et al., 2008	Деца	433	6-24	161	17	0
Rodriguez-Perez et al., 2008 [	Деца и одрасли	43	12	21	7	2
De Castro et al., 2013	Деца	70	12	6	2	0

Највећи број нежељених реакција подразумева црвенило, пецкање и свраб оралне мукозе, док неколицина студија описује и абдоминалне сметње (болони у стомаку, грчеви, дијареја, повраћање). (77,112-116). Од изузетне важности за комплијансу је да доктор препозна и класификује тежину локалних реакција, као и да пацијент зна да постоји могућност појаве локалних нежељених реакција. Врло често недовољна свест о тежини нежељених реакција доводи до прекида терапије што има за последицу неповољан исход лечења пацијената. У циљу што бољег и организованијег праћења нежељених реакција и њихове учесталости, Светска Здравствена Организација (СЗО) је недавно предложила систем за класификацију локалних нежељених реакција. (131) Толерабилност, иако није у уској вези са безбедношћу има велики утицај на клинички исход једне терапијске процедуре. (128-130) Иако још увек није добро разјашњена веза између врсте алергена, дозе, режима примене и локалних нежељених реакција, познато је да се оне најчешће јављају након примене прве дозе и да тада пацијенти и најчешће одустају од даљег терапијског поступка. Сублингвална имунотерапија је због свог значајно бољег безбедносног профила у односу на субкутану имунотерапију обезбедила и значајно бољу толерабилност, а с тим у вези и бољу комплијансу.

#### **1.2.4 Квалитет живота и алерген специфична имунотерапија**

Квалитет живота пацијената са алергијским ринитисом и астмом је испитиван у многобројним студијама. Са друге стране постоји само неколико објављених студија које су анализирале квалитет живота пацијената са АР и астмом који су користили

СЛИТ.Квалитет живота пацијента са АР се најчешће испитује стандардизованим Ринокоњунктивитис Упитником за процену Квалитета Живота (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) који садржи 28 питања подељених у седам области: проблеми са спавањем (три питања), опште тегобе ( 7 питања), практични проблеми (3 питања), назални проблеми (4 питања), окуларни проблеми (4 питања), активности (3 питања) и емоције (4 питања).Одговори се скорују на седмостепеној Likert скали, док се домени и укупни скорови бодују на скали од 0-6, тако да мање вредности значе бољи квалитет живота. Када се анализира ефекат СЛИТ на квалитет живота редукција чак и за један поен се сматра позитивним одговором на квалитет живота. (132) Најновије студије су показале побољшање квалитета живота код полисензибилизисаних пацијената са астмом и АР који су примали СЛИТ. (133) Vousqet и сарадници су поредили квалитет живота пацијената са астмом који су примали СЛИТ у односу на квалитет живота пацијената који су примали плацебо.Статистичком анализом добијених резултата може се закључити да су пацијенти на СЛИТ имали значајно побољшање квалитета живота у односу на плацебо групу. (134) Са друге стране, Khinchi и сарадници нису доказали статистички значајну разлику у квалитету живота између три групе пацијената: СЛИТ, СЦИТ и плацебо, користећи упитник од 36 питања. (135)

### **1.2.5 Механизам Дејства Сублингвалне Алерген Специфичне Имуноterapiје**

Механизам дејста алерген специфичне имуноterapiје је веома комплексан и још увек недовољно разјашњен. Ради лакшег разумевања маханизма дејства АСИТ имунски одговор смо поделили на рани и касни. У раној фази примене имуноterapiје (фаза индукције) долази до пада броја ткивних маст ћелија, еозинофила и базофила што је праћено и смањивањем ослобађања њихових ћелијских медијатора. (136) Смањење броја базофила изазвано усходном регулацијом H2 рецептора доводи до инхибиције

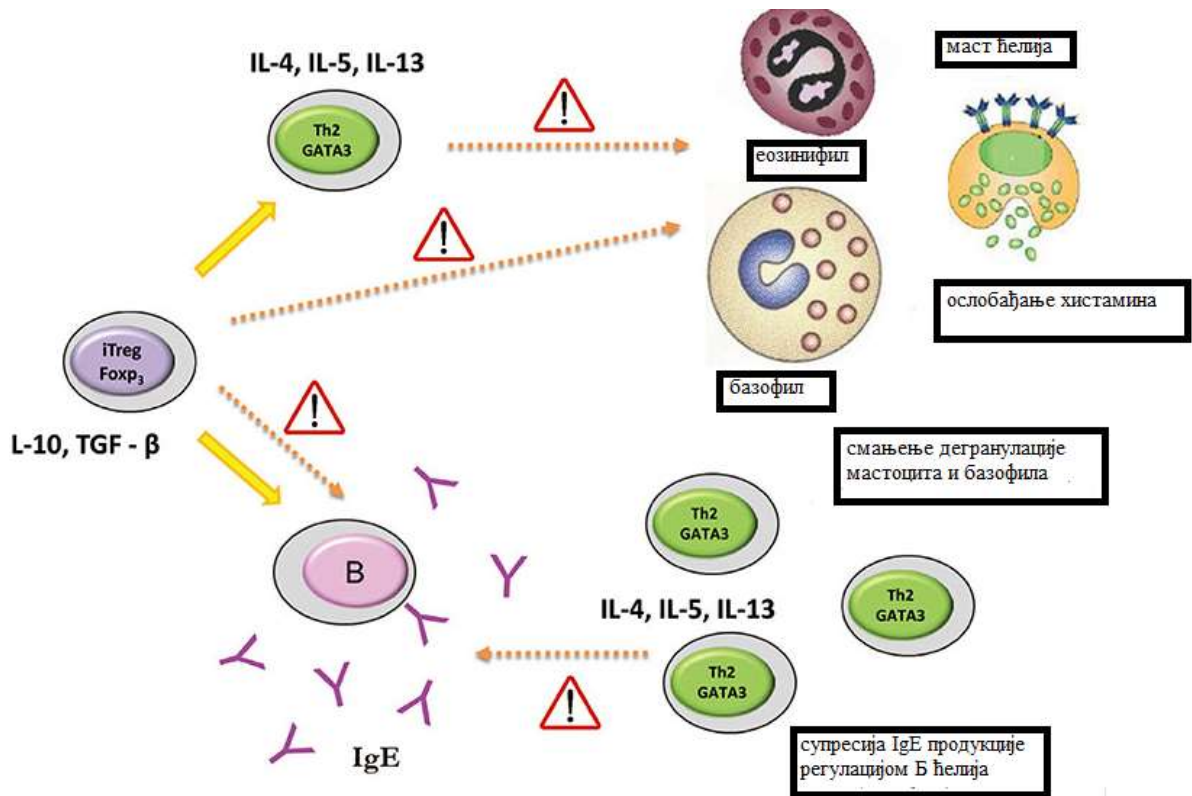
FcεRI посредованог ослабања хистамина и других медијатора. У првој фази имунског одговора долази и до повећања синтезе IgG4 и IgA. (137) IgG4 блокира интеракцију IgE и алергена као и презентацију алергена Т ћелијама. У касној фази после једног до неколико месеци долази до реоријентације имунског одговора од Th2 ка Th1, као и до повећања броја и функције оба типа Т регулаторних ћелија: природних (nT-reg) и индуцибилних (iT-reg). (138) iT-reg потичу од наивних CD4+ Т лимфоцита и најзначајнији су извор IL-10 који је важан фактор у периферној толеранцији,(139,140) јер инхибира продукцију IgE, са једне, а са друге стране подстиче секрецију IgG4 и на тај начин је директно инхибира активност алерген специфичних Т лимфоцита. (141) nT-reg ћелије (CD4+, CD25+ and FOXP3+(Forkhead box protein 3)) су тимусног порекла и показују синергистичко дејство са iT-reg ћелијама (142) екскримирајући висок ниво IL-10 и TGF-beta. (143) T-reg подстичу пролиферацију и диференцијацију IL-10 секретујућих дендритских ћелија које имају пресудну улогу у активацији и диференцијацији различитих подтипова Т ћелија. iT-reg инхибирају синтезу IgE од стране ефекторских В ћелија. Према подацима новијих студија IL-10 секретујуће В ћелије су детектоване у крви пацијената алергичних на венком инсеката након примене имунотерапије.(144) Са друге стране предпоставља се да и IL-10 секретујуће природне ћелије убице такође играју веома важну улогу у имунској толеранцији. Оне посредством супресије антиген специфичних Т ћелија смањују секрецију IgE. Смањење броја ћелијских мастоцита, еозинофила и базофила, повећање синтезе IgG4 и IgA, реоријентација од Th2 ка Th1, повећање броја и функције IL-10 продукујућих T-reg ћелија имају значајану улогу у настанку имунске толеранције и дуготрајном дејству имунотерапије на целокупно функционисање имунског система и на имунски одговор на алергене. (145-147) Табела 7. и Слика 2.

Табела 7. Имунолошки механизам СЛИТ

Параметар	СЛИТ ефекат	Алергени	Индикације
Дендритске ћелије	-оралне Лангерхансове ћелије (oЛћ) секретују IL- 10 и TGFβ - оралне Лангерхансове ћелије (oЛћ) остају незреле и изостаје усходна регулација CCR7 - оралне Лангерхансове ћелије (oЛћ) везују алерген - смањује се број мијелоидних дендритских ћелија у субепителу -промовише се диференцијација Th1 ћелија и секреција толерогених цитокина -смањује се активација базофила	- полени траве -алергени кућне прашине -алергени крављег млека -алергени кикирикија	-Алергијски ринитис -Алергијски риноконјунктивитис -Алергија на храну
Т ћелије	- Индукција IL-10 секретујућих Treg које експримирају FoxP3 - Индукција субепителних IL-10 секретујућих Treg	- полени траве -алергени кућне прашине -полен брезе -полен јапанског	- Алергијски ринитис -Полиноза и алергија на полен чедара



	<p>-Смањивање секреције Th2 ћелијских цитокина (IL-5, IL-4, IL-13)</p> <p>-Повећање секреције Th1 ћелијских цитокина (INF<math>\gamma</math>)</p> <p>-Индукција TGF<math>\beta</math> супресије посредоване Treg</p> <p>-Супресија пролиферације алерген специфичних T ћелија</p> <p>-Метилација CpG места на FoxP3 локусу Treg индуцибилних ћелија</p>	<p>чедара</p> <p>-кикирики</p>	<p>-Алергијски ринокоњуктивитис</p> <p>-Алергија на храну</p>
Одговор антитела	<p>-Смањење алерген специфичних IgE антитела</p> <p>-Повећање алерген специфичних IgG1 и IgG4 антитела</p> <p>-Повећање серумског и секреторног IgA</p> <p>-Индукција блокирајућих IgG4 и IgA антитела</p>	<p>- полени траве</p> <p>-алергени кућне прашине</p> <p>-полен брезе</p> <p>-полен јапанског чедара</p> <p>-кикирики</p> <p>-алергени крављег млека</p> <p>-полени корова</p>	<p>-Алергијски ринитис</p> <p>-Полиноза и алергија на полен чедара</p> <p>-Алергијски ринокоњуктивитис</p> <p>-Алергија на храну</p> <p>-Астма</p>



Слика 2. Прва примена АСИТ вакцине доводи до смањивања дегранулације мастоцита и базофила блокирајући ефекат Th2 и Treg цитокина. Ово доводи до смањивања секреције хистамина и других медијатора ефекторских ћелија. IgE продукција је поремећена посредством Treg цитокина као што су IL-10 и TGF -β.

## 2. ПРЕДМЕТ И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Предмет нашег истраживања је био утврђивање клиничке ефикасности сублингвалне алерген специфичне имунотерапије код деце са алергијским ринитисом и астмом. Хипотеза: Пацијенти који су подвргнути стандардној терапији и сублингвалној алерген специфичној имунотерапији ће имати побољшање у односу на групу пацијената који су примали само стандардну фармакотерапију.

-Пацијенти који су подвргнути стандардној терапији и СЛИТ ће имати бољи клинички скор (симптома скор, лек-скор и симптом-лек скор) у односу на групу пацијента који су примали само стандардну фармакотерапију.

-Пацијенти који су подвргнути стандардној терапији и СЛИТ ће имати боље вредности концентрације NO у издахнутом ваздуху (FeNO) у односу на групу пацијента који су примали само стандардну фармакотерапију

-Пацијенти који су подвргнути стандардној терапији и СЛИТ ће боље подносити физички напор у односу на групу пацијента који су примали само стандардну фармакотерапију.

Значај истраживања

Иако се АСИТ у Србији примењује већ више од једне деценије до сада није објављена ни једна студија на тему клиничке ефикасности и квалитета живота код деце на сублингвалној алерген специфичној имунотерапији. Поред стандардних симптом и лек скор параметара који представљају више субјективне показатеље клиничке ефикасности, према подацима из најновије литературе испитивали смо и вредност концентрације (азот моноксид) NO у издахнутом ваздуху, који је један од најзначајнијих параметара еозинофилне инфламације доњих дисајних путева, али и веома значајан показатељ комплијасне СЛИТ. У циљу постизања што боље ефикасности многи аутори препоручују што дужу примену СЛИТ ( од три до пет

година), што значајно доприноси смањењу комплијансе и осипању пацијената. У нашем истраживању смо желели да покажемо да је већ након годину дана примене СЛИТ дошло до позитивних резултата како на пољу клиничке ефикасности тако и по питању квалитета живота деце и родитеља. Друга година праћења је веома важна нарочито код пацијената са вишим симптома и лек скором и лошијим квалитетом живота, а не доводи до губитка комплијансе. Значај наше студије је вишеструк: ово је једна од првих студија која користи вредност концентрације (азот моноксид) NO у издахнутом ваздуху (FeNO) као показатеља ефикасности СЛИТ, показује позитивне ефекте СЛИТ већ после годину дана и када се примењује по стандардној шеми, показује значајне ефекте на квалитет живота деце и родитеља са посебним фокусом на подношење физичке активности која је нарочито важна у дечијем узрасту, прати нежељене реакције током целе студије. За разлику од већине студија који имају у фокусу AP, тежиште нашег истраживања је било на симптомима астме управо кроз варијабле које смо пратили као што су астма симтом скор, лек скор, FeNO и спирометријски параметри плућне функције.

#### Циљеви и хипотезе студије

Циљ студије је да се испита клиничка ефикасност СЛИТ код деце са дијагнозом астме и алергијског ринитиса кроз клинички и лабораторијски мониторинг пацијената у погледу следећих параметара:

1. Испитати симптома скор и лек-скор код пацијената који су примали стандардну фармакотерапија и СЛИТ у односу на пацијенте који су били само на стандардној фармакотерапији

2. Испитати параметре плућне функције мерене спирометром код пацијената који су примали стандардну фармакотерапију и СЛИТ у односу на пацијенте који су били само на стандардној фармакотерапији
3. Испитати присуство бронхијалне алергијске еозинофилне инфламације
4. Испитати параметре квалитета живота са фокусом на подношење физичког напора
5. Испитати учесталост нежељених реакција

#### Хипотезе

Пацијенти који су подвргнути стандардној терапији и СЛИТ ће имати:

1. Побољшање у односу на групу пацијента који су примали само стандардну фармакотерапију.
2. Бољи клинички скор (симптома скор, лек-скор и симптом-лек скор) у односу на групу пацијента који су примали само стандардну фармакотерапију.
3. Боље вредности концентрације NO у издахнутом ваздуху (FeNO) у односу на групу пацијента који су примали само стандардну фармакотерапију
4. Боље подносити физички напор у односу на групу пацијента који су примали само стандардну фармакотерапија

## 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

### 3.1 Припрема пацијената за испитивање

Наша студија је дизајнирана по типу клиничке опсервационе студије (случај контрола). Студија је по свом типу ретроспективно проспективна. Истраживање је започето 2010. године и још увек је у току. Студија је спроведена у Дечијој болници за плућне болести и туберкулозу КБЦ др Драгиша Мишовићу Београду. Протокол истраживања је одобрен од стране Етичког комитета Дечије болнице за плућне болести и туберкулозу КБЦ др Драгиша Мишвић у Београду. У студији је учествовало 59 деце (30 девојчица и 29 дечака) са постављеном дијагнозом алергијске астме, од тога броја 34 деце (20 девојчица и 14 дечака) је примало стандарду фармакотерапију и СЛИТ, док је 25 деце (10 девојчица и 15 дечака) примало само стандардну фармакотерапију.

Критеријум за укључивање у студију су били следећи:

1. атопијска конституција у најранијем детињству
2. дијагноза алергијске кијавице
3. клинички потврђена астма контролисана терапијом, астма у стабилној фази  
(нема акутих погоршања у последњих годину дана)
4. без системских кортикостероида у терапији у последњих шест месеци
5. без хоспитализације због акутизације алергијске болести у последњих шест месеци
6. тестови плућне функције FEV1 веће од 80%
7. позитивни *in vivo* кожни прик тестови на инхалационе алергене (> 3мм)
8. позитивни *in vitro* тестови IgE минимум III класе (CAP-RAST есеј)

9. у тренутку започињања терапије моносензибилизација
10. у тренутку започињања терапије старост пацијента од 7 до 18 година
11. стандардна фармакотерапија није дала позитивне резултате
12. стандардна фармакотерапија је дала нежељене реакције
13. страх од игле
14. пацијенти који не желе да буду на дуготрајној фармакотерапији

Критеријуми за искључивање из студије:

1. хиперсензитивност на неки од састојака
2. Малигнитети
3. системске болести имунског система
4. аутоимунске болести
5. имунодефицијенције

Након што су испунили критеријуме да буду укључени у студију, пацијенти су започели са СЛИТ-ом. Кожне пробе су рађене у складу са званичним препорукама са стандардном батеријом глицеринских екстракта Института за Вирусологију, Вакцине и Серуме, Торлак, Београд, Србија, на следеће алергене: кућну прашину, гриње ((*Dermatophagoides spp.*), бубашвабе, буђ, животињску длаку и полене (корова, дрвећа и трава). Хистамин и физиолошки раствор су коришћени као позитивна и негативна контрола. Кап сваког алергенског екстракта се посебним ланцетама се апликовала на унутрашњу страну подлактице. Након 15 минута се читавала реакција као средња вредност збира најдужег дијаметра и њему упарвног дијаметра. Реакција се сматрала позитивном ако је та средња вредност  $\geq 3$  мм. Специфични IgE на суспектне алергене

се мерила аутоматском имуно флуорометријском методом (ImmunoCAP 100; Phadia, Upsalla, Sweden). Резултати су се изражавали као CAP скорови класе од 0 до 6 према упуству произвођача, (класа  $\geq 2$  се сматра релевантном). У студији је коришћен препарат под заштићеним именом SLITOR- Института за вирусологију, вакцине и серуме Торлак, Београд, Србија. Препарат у облику капи представља глицерински водени раствор алергена који се примењује у види капи испод језика. Педијатар је дао пацијентима, односно њиховим родитељима детаљно упутство о начину примене. Пацијенти су такође добили и сажетак карактеристика лека. Пацијенти су алергенске вакцине добијали у бочици са пипетом, помоћу које се одмерава одређен број капи, које се затим наносе на коцку шећера или комадић кекса, који се држе под језиком да се топи 1-2 минута, а потом је цео садржај неопходно прогутати. У комплекту се налазе адекватно означене бочице које садрже серијска разблажења основног раствора и бочице са основним раствором тј. концентрацијом одржавања. Стандардни протокол предвиђа индукциону фазу и фазу одржавања. У индукционој фази болесници сукцесивно из сваког разблажења основног раствора (почев од најмањег) и њега самог, свакодневно узимају прогресивно растуће концентрације алергенске вакцине. Дозе алергенске вакцине су одмерене бројем капи и то од једне капи па до волумена дозе одржавања. Након достизања дозе одржавања, у фази одржавања болесници исту узимају 2 или 3 пута недељно у једнаким временским интервалима. Сваки наредни комплет намењен за фазу одржавања садржи само бочице основног раствора. Према препорукама произвођача током индукционе фазе смо користили три раствора различите концентрације почев од највећег према најмањем разблажењу. Ови раствори су били обележени редом ознакама I, II и III. Терапија се започиње једном капи раствора означеног бројем I, а затим се сваког дана број капи повећава за по једну кап све до петнаестог дана. Шеснаестог дана пацијенти су започињали коришћење раствора



означеног бројем II по истој шеми као за раствор број I, од једне до петнаест капи. Након месец дана терапије пацијенти почињу са применом и раствора број III по истој шеми као за претходна два разблажења. Раствор број III је уједно и доза одржавања која се примењује по протоколу који подразумева примену 15 капи раствора на две седмице. Према експертским препорукама време трајања фазе одржавања је између 3-5 година, иако се први ефекти терапије виде већ након шест месеци.(148,149) Током спровођена студије вршен је мониторинг клиничке ефикасности терапије следећим клиничким тестовима: скоровање симптома и потрошње лекова (симптом-скор, лек-скор и симптом-лек скор).

## **3.2 Клинички тестови**

### **3.2.1 Симптом скор**

Најједноставнији и најшире прихваћени валидни систем за процену клиничких ефеката СЛИТ у АР и астми је скоровање симптома и потрошње лекова. У те сврхе најчешће се примењује скоровање методом дневника, за коју смо се и ми одлучили у нашој студији. Пре започињања терапије пацијенте смо обучили да самостално или код малаћих пацијената уз помоћ родитеља воде симптом-скор дневник. Објашњено им је да је потребно да сами процењују и одговарајућим скором вреднују присуство и интензитет унапред одабраних симптома. Како систем скоровања није још увек стандардизован, градација сваког симптома се врши према арбитралној скали од 0-3: 0-без симптома, 1-благи симптоми, 2-умерени симптоми, 3-тешки симптоми.

За потребе наше студије издвојили смо следеће симптоме које су пацијенти пратили и бележили према нашим упутствима у своје дневнике:

А) Симптоми назалне слузнице: 1. кијање у серији 2. запушен нос 3. свраб назалне слузнице 4. воденасто цурење носа

Б) Симптоми слузнице ока 1. свраб 2. пецкање 3. сузење 4. црвенило

В) Бронхијални симптоми: 1. сув кашаљ 2. ноћни кашаљ 3. свирање у грудима 4. гушење

Г) Симптоми на кожи: 1. свраб 2. осип 3. црвенило

Пацијенте смо саветовали да процењују и уписују симптоме два пута дневно: ујутру по устајању и увече пре спавања, а пре узимања фармаколошке терапије. Регистрање дневника симптома пацијенти су водили континуирано најчешће један месец или ако се ради о пацијентима сензибилисаним на полене током сезоне полена. Уколико се радило о старијим пацијентима саветовано им је да израчунају просечан дневни скор симптома, а на основу просечних дневних скорова и просечни месечни симптом-скор који се затим уписује у лични евиденциони картон сваког пацијента приликом редовне контроле.

### 3.2.2 Лек-скор

Лек-скор дневником се процењује дневна потреба за лековима, тако што се за сваку употребљену дозу лека упише скор 1. Пацијентима је саветовано да воде одвојене скорове потрошње за следеће групе лекове и уписују у своје дневнике: антихистаминици, интраназални кортикостероиди, САБА (кратко делујући бета 2 агонисти), ЛТРА (антагонисти леукотиријена), инхалациони кортикостероиди, као и потрошњу евентуалних фиксних комбинација лекова, као и системских кортикостероида. Пацијентима је затим саветовано да из лек-скор дневника рачунају **дневни лек-скор** за сваки дан као збир јутарњег и вечерњег лек-скора за период од

месец дана или током сезоне полена. Из података које смо добијали из лек-скор дневника на редовним контролама смо процењивали: из ових података се може израчунати и **број дана у месецу или сезони без лекова, број дана са најмањим лек-скором и број дана са највишим лек-скором**. Из симптом-скора и лек-скора рачунат је симптом-лек скор за период истраживања. (150)

### 3.3. Тестови за процену плућне функције

Процена вентилационе функције плућа је веома важан параметар тежине болести код пацијената са астмом. У нашој студији вентилациону функцију плућа смо процењивали мерењем спирометром (Jaeger, Pneumoscreen). Спирометријом смо пратили следеће параметре: експираторни волумен у првој секунди (FEV1), форсирани експиријумски проток на нивоу 50% и 25% форсираног виталног капацитета (FEF50 и FEF25). Ове вредности смо мерили пре започињања терапије, а затим приликом сваке следеће контроле. Вредности пре започињања терапије смо поредили са вредностима добијеним годину дана и две године након започињања СЛИТ. Добијена разлика представља ефикасност СЛИТ на вентилациону функцију плућа пацијента. Граничне вредности плућних функција зависе од година и антропометријских карактеристика пацијената (телесна висина и телесна тежина). Вредности FEV1 преко 80% су сматране за нормалне вредности. (151)

### 3.4. Лабораторијски тестови

Више испитивања је потврдило да имунолошки мониторинг лабораторијским *in vivo* и *in vitro* тестовима не одражава увек клиничке ефекте и сам по себи има више значаја у проучавању механизма деловања алергенске имунотерапије. У циљу процена еозинофилне инфламације дисајних путева као и реакције пацијената на терапију један

од најшире коришћених неинвазивних тестова је тест мерења концентрације NO у издахнутом ваздуху. Мерење концентрације NO у издахнутом ваздуху у нашој студији је вршено помоћу апарата NIOX MINO (Аерокрин, Солна, Шведска). Измерене вредности су интерпретиране према препорукама American Thoracic Society (ATS) и то на следећи начин: вредности FeNO > 50ppb (односно FeNO > 35 ppb за децу млађу од 12 година) или пораст од 40% у односу на претходно измерену вредност указује на неконтролисану еозинофилну инфламацију дисајних путева. Вредност (фракција ексхалираног азот монооксида) FeNO < 25ppb (односно FeNO < 20ppb за децу млађу од 12 година) указују на не еозинофилну инфламацију дисајних путева тј. добро контролисану астму. Вредности између 25 и 35 ппб су интермедијарне и процењују се у складу са стањем и узрастом пацијента. (152) Параметри који могу утицати на лоше резултате концентрације NO у издахнутом ваздуху су следећи: анксиозност, срчана обољења, хронична опструктивна болест плућа, гастроэзофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ), неоеозинофилна астма, риносинуситис, дисфункција гласних жица, цистична фиброза, примарна цилијарна дискинезија могу довести до лажно негативних резултата, док изложеност високој концентрацији алергена, инфекција или погоршање симптома може довести до лажно позитивних резултата. (153)

### **3.5. Тестови за процену квалитета живота пацијента**

Посебан параметар квалитета живота пацијената у дечјем узрасту и током развојног доба са астмом је и степен подношења физичке активности и задовољство пацијената спроведеном терапијом. У циљу сагледавања утицаја СЛИТ на побољшање квалитета живота пацијената са астмом испитиван је и степен подношења физичке активности у оквиру упитника о квалитету живота код педијатријске астме са стандардизованим активностима (РАСQLQ(S)- Јунипер валидирани упитник). (154) У оквиру студије пацијенти су имали да оцене утицај физичке активности (трчање, пливање, ходање

узбрдо,уз степенице, возња бицикла) на следећој скали: изузетно су утицале, много су утицале,доста су утицале, нешто су утицале, мало су утицале, скоро да нису утицале, нису утицале. Степен подношења физичког напора смо поделили на четири категорије: 3-лоше подноси физички напор (озбиљне тегобе при физичком напору) 2. – умерене тегобе при физичком напору 1.- благе тегобе при физичком напору 0-одлично подноси физички напор

### **3.6. Протокол за праћење нежељених реакција**

Нежељене реакције на СЛИТ су праћене током читаве студије и класификоване према препорукама на следеће категорије: веома честе (више од 1/10), честе (1/100) и повремене (1/1000), односно према локацији на локалне и системске и према тежини клиничке слике на благе, умерене и тешке нежељене реакције. (155)

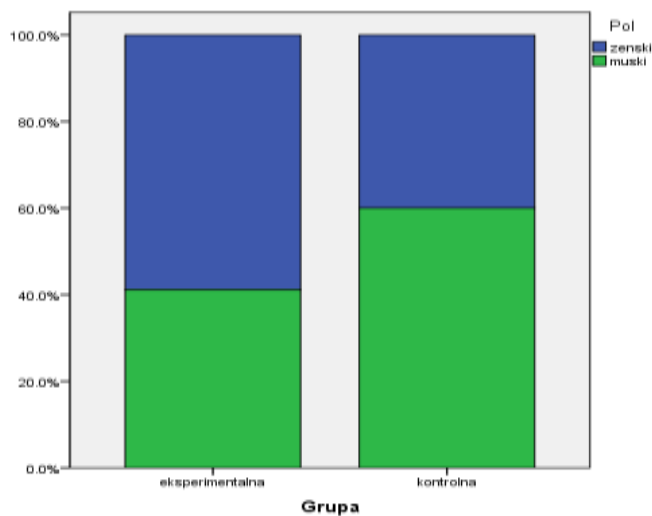
### **3.7 Статистичка анализа резултата**

Величина узорка израчуната је помоћу G power софтверског пакета. Довољан број јединица посматрања за ниво грешке  $\alpha=0,05$  и моћ студије  $1-\beta = 0,8$  износи 0.72. У овој студији су коришћене дескриптивне и аналитичке статистичке методе. Од дескриптивних, коришћени су апсолутни и релативни бројеви, мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана), мере дисперзије (стандардна девијација, интервал варијације). Од аналитичких статистичких метода коришћени су тестови разлике, параметарски и непараметарски. Од параметарских тестова коришћени су студентов т тест и анализа варијансе поновљених мерења. Од непараметарских тестова, коришћени су Хи-квадрат тест, МцНемар тест, Ман-Витни тест, Вилкоксон тест, Фридманов тест. Резултатису приказани табеларно и графички (питасти, стубичасти и боксплот дијаграм). Сви подаци су обрађени у СПСС 15.0 софтверском пакету.

## 4. Резултати

### 4.1 Демографске карактеристике пацијената

У студији је учествовало 59 деце са дијагнозом астме и/или алергијског ринитиса - 34 детета је примало СЛИТ и стандардну фармакотерапију, док је 25 деце примало само стандардну фармакотерапију. У студији је учествовало 30 девојчица (20 девојчица је било у експерименталној групи и 10 у контролној групи) и 29 дечака (14 дечака је било у експерименталној и 15 дечака је било у контролној групи). Графикон 1.



Графикон 1. Дистрибуција пацијената по полу.

Статистичка анализа је показала да није било статистички значајне разлике у односу на дистрибуцију према полу између експерименталне и контролне групе. ( $X^2=2,042$ ;  $p=0,153$ ). Просечна старост пацијената у нашем истраживању је била 13.18 година, односно 10.48 година у експерименталној и 12.03 године у контролној групи. Табела 8. На основу статистичке анализе постоји статистичка разлика, али она није значајна и није утицала на резултате ( $t=3,222$ ;  $p=0,002$ ). Пацијенти у експерименталној групи су били статистички млађи у односу на пацијенте у контролној групи, та разлика у годинама није утицала на резултате студије. Један од важних предуслова за успешност СЛИТ је што раније започети лечење.

Табела 8. Демографске карактеристике пацијената

Група	N	Аритметичка средина	SD	Median	Минимум	Максимум
експериментална	34	13.18	3.433	14.00	7	20
Контролна	25	10.48	2.786	12.00	5	15
Укупно	59	12.03	3.424	12.00	5	20

Свим пацијентима је и у контролној и у експерименталној групи постављена дијагноза астме умереног до средње тешког степена и алергијски ринитис. Интересантно напоменути и да смо имали једног (1) пацијента са алергијом на венеме инсеката (пчеле), седам (7) пацијената са алергијом на храну (кикирики, коштуњаво воће, јагодичасто воће) и четири (4) пацијента са атопијским дерматитисом. На основу анамнестичких података шесторо (6) деце је давало податке о алергији на храну (петоро (5) деце у експерименталној и једно (1) дете у контролној групи). Четворо (4) деце у експерименталној и троје (3) деце у контролној групи су давали податке о атопијском дерматитису. Само један (1) пацијент је имао алергију на убоде инсеката. Није утврђена статистички значајна разлика међу групама ( $\chi^2=0,001$ ;  $p=1,000$ ). Ови коморбидитети нису утицали на резултате нашег испитивања. Пацијенти никада раније нису користили никакав вид имуноterapiје (субкутану или сублингвалну имуноterapiју).

Пре започињања студије пацијентима је извршено алерголошко тестирање методом кожних проба и одређиван је укупан алерген специфични IgE у серуму, као и вредности алерген специфичног IgE према протоколу наведеном у делу материја и методе. Према резултатима алерголошких испитивања у корелацији са клиничком сликом дистрибуција сензибилизације је изгледала као што је приказано на Табели 9. У експерименталној групи је било 16 моносензибилисаних пацијената и 18 полисензибилисаних. У контролној групи је слична дистрибуција 16 пацијенат је било моносензибилисано, док је осталих 9 пацијената било полисензибилисано.

Табела 9. Дистрибуција сензибилизације

			Сензибилизација			Укупно
			Кућна прашина	полени	Полени и Кућна прашина	
Група	Експериментална	N	7	9	18	34
		%	20.6%	26.5%	52.9%	100.0%
	Контролна	N	9	7	9	25
		%	36.0%	28.0%	36.0%	100.0%
Укупно		N	16	16	27	59
		%	27.1%	27.1%	45.8%	100.0%

Између група није било статистички значајне разлике по питању сензибилизације ( $\chi^2=2,178$ ;  $p=0,337$ ).

## 4.2 Резултати клиничких тестова

### 4.2.1 Резултати симптом-скор теста

У оквиру симтом-скор теста израчунавали смо назалне, бронхијалне, окуларне и кожне симптом скорове.

#### Резултати назалног скор теста

У оквиру назалног скор теста испитивали смо пацијенте о следећим симптомима:

кијање у серији, свраб назалне слузнице (pruritus), воденасто цурење носа (rhinorea), и запушен нос (назална конгестија).

#### Кијање у серији

У табели 10 и 11 и на графикону 2 су приказани резултати кијања у серији. Статистичка анализа је показала статистички значајну разлику међу групама код сва три мерења, иако се види да се много значајнија разлика добила код другог и трећег



мерења. Анализирајући сва три мерења (разлика између сва три мерења) независно од група, добијено је да је  $\chi^2=44,831$ ;  $p<0,001$ . Разлика је статистички значајна, иако се из наредног поређења јасно види да та разлика потиче од разлика које су добијене у експерименталној групи (у експерименталној групи:  $\chi^2=40,832$ ;  $p<0,001$ , у контролној групи  $\chi^2=6,491$ ;  $p=0,039$ ). У табели испод дати су резултати накнадних поређења сваког мерења са сваким у оквиру групе посебно. Из табеле 3 у прилогу се јасно види да је дистрибуција пацијента према интензитету симптома била следећа: за кијање у серији – на почетку студије 5,9% пацијента у експерименталној групи није имало овај симптом, док је на крају испитивања чак 76,5% пацијенат било без симптома. Разлика је статистички значајна. Са друге стране у контролној групи без симптома је била трећина пацијента на почетку испитивања, док се после две године тај проценат повећао само за 4% иако су пацијенти у контролној групи све време били на стандардној фармакотерапији.

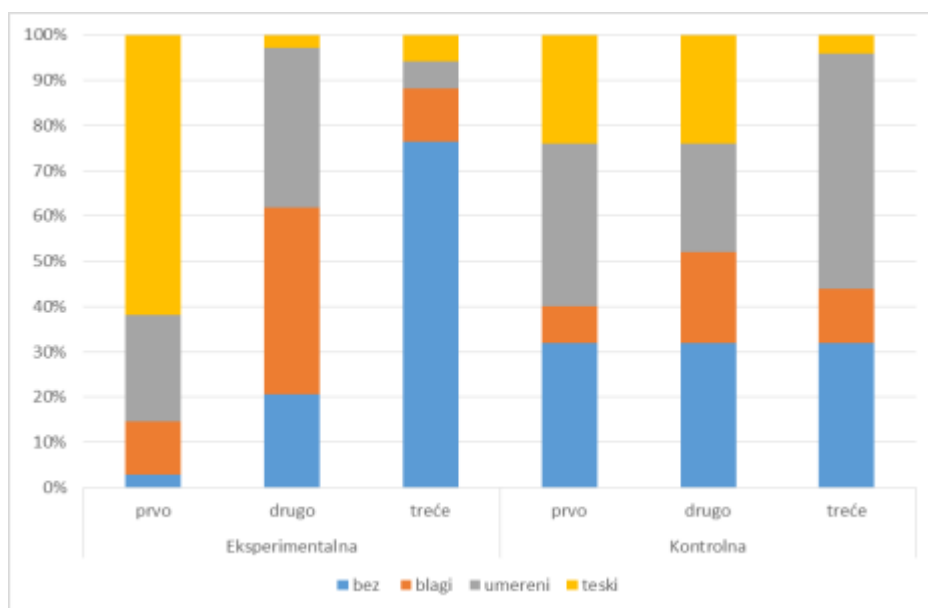
Табела 10. Симптом скор-Кијање у серији-Резултати по групама

		Група			
		експериментална		Контролна	
		N	%	N	%
Кијање у серији 1	без	2	5.9%	8	32.0%
	благи	3	8.8%	3	12.0%
	умерени	10	29.4%	5	20.0%
	тешки	19	55.9%	9	36.0%
Кијање у серији 2	без	5	14.7%	8	32.0%
	благи	16	47.1%	2	8.0%
	умерени	8	23.5%	9	36.0%
	тешки	5	14.7%	6	24.0%
Кијање у серији 3	без	26	76.5%	9	36.0%
	благи	4	11.8%	3	12.0%
	умерени	2	5.9%	10	40.0%
	тешки	2	5.9%	3	12.0%

(кијање у серији 1 – почетак студије, кијање у серији 2 – током прве године праћења, кијање у серији 3 – после две године)

Табела 11. Симптом скор - Кијање у серији-Резултати између група

Број мерења	$\chi^2$	P
1	6,407	0,013
2	10,605	0,013
3	9,821	0,002



Графикон 2. Кијање у серији.

### Запушен нос

Резултати нашег истраживања су показали да СЛИТ има веома повољан ефекат на назалну конгестију. Табела 12, Табела 13 и Графикон 3. На почетку студије у групи пацијента на СЛИТ 2,9% пацијената се није жалило на запушен нос, док је чак 61,8% пацијената оценило овај симптом као веома тежак. У експерименталној групи су пацијенти били приближно подједнаке дистрибуције по питању интензитета симптома. Након двогодишње терапије више од 2/3 пацијената на СЛИТ више није имало симптом запушеног носа, док је само 5,9% пацијената овај симптом окарактерисало као тежак. У експерименталној групи највећи део пацијената је назалну конгестију оценио као умерену.

Табела 12. Симптом скор-назална конгестија резултати по групама

		Група			
		Експериментална		Контролна	
		N	%	N	%
Запушен нос 1	без	1	2.9%	8	32.0%

	благи	4	11.8%	2	8.0%
	умерени	8	23.5%	9	36.0%
	тешки	21	61.8%	6	24.0%
Запушен нос 2	без	7	20.6%	8	32.0%
	благи	14	41.2%	5	20.0%
	умерени	12	35.3%	6	24.0%
	тешки	1	2.9%	6	24.0%
Запушен нос 3	без	26	76.5%	8	32.0%
	благи	4	11.8%	3	12.0%
	умерени	2	5.9%	13	52.0%
	тешки	2	5.9%	1	4.0%

(запушен нос 1 – почетак студије, запушен нос 2 – током прве године праћења, запушен нос 3 – после две године)

Табела 13. Симптом скор-назална конгестија поређење по групама

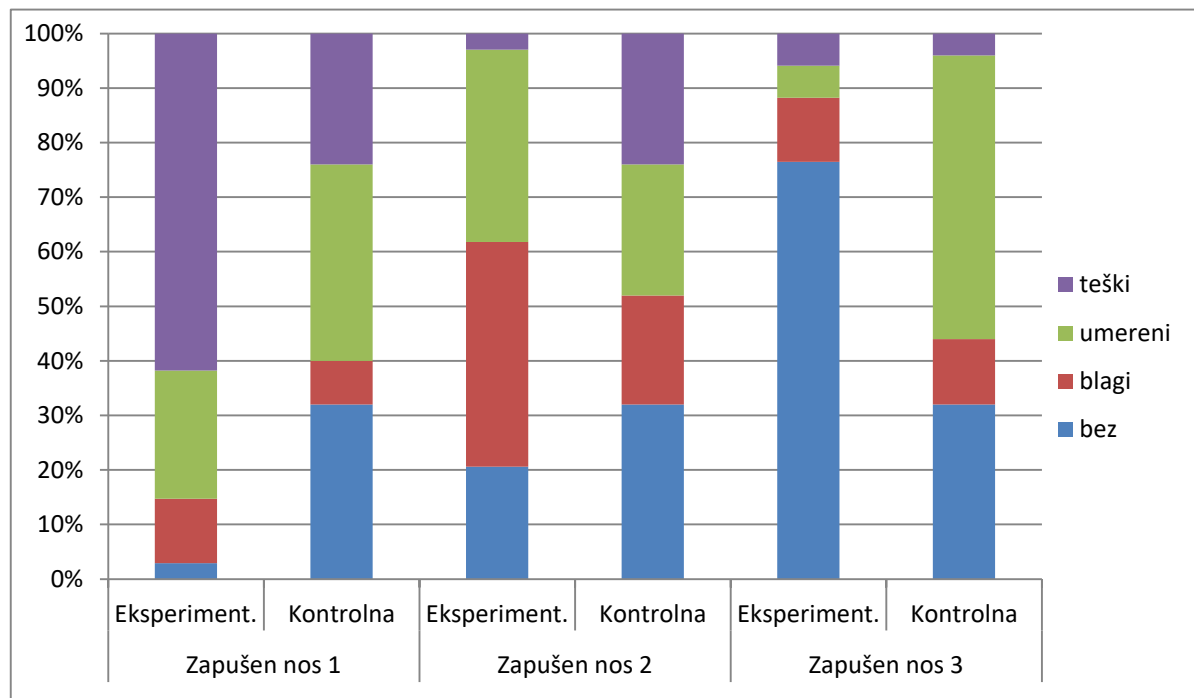
Број мерења	$\chi^2$	P
1	10,299	0,001
2	8,732	0,032
3	10,835	0,001

Разлике међу групама су статистички значајне у сва три мерења, али када се иста анализа подели по групама резултати су следећи: у експерименталној групи:  $\chi^2=41,809$ ;  $p<0,001$ , у контролној групи  $\chi^2=2,039$ ;  $p=0,361$ , што значи да се значајна разлика једино открива у експерименталној групи. Анализирајући сва три мерења (разлика између сва три мерења) независно од група, добијено је да је  $\chi^2=37,783$ ;  $p<0,001$ , разлика је статистички значајна и она се јасно види да потиче од разлике која се јавља у само у експерименталној групи. У наредној табели дати су резултати поређења сваког мерења са сваким у оквиру сваке групе посебно. Табела 14.

Табела 14. Симптом скор – назална конгестија поређење сваке групе посебно

Група		Запушен нос 2 – Запушен нос 1	Запушен нос 3 – Запушен нос 1	Запушен нос 3 – Запушен нос 2
Експериментална	Z	-4.260 <sup>b</sup>	-4.833 <sup>b</sup>	-3.610 <sup>b</sup>
	P вредност	<0.001	<0.001	<0.001
Контролна	Z	-.595 <sup>b</sup>	-1.008 <sup>b</sup>	-.676 <sup>b</sup>
	P вредност	.552	.313	.499

(запушен нос 1 – почетак студије, запушен нос 2 – током прве године праћења, запушен нос 3 – после две године)



Графикон 3. Симтом скор-назална конгестија експериментална vs контролна група

(запушен нос 1 – почетак студије, запушен нос 2 – током прве године праћења, запушен нос 3 – после две године)

### Свраб у носу

Назални пруритус је у експерименталној групи трећина пацијента окарактерисала као тежак на почетку праћења, док је на крају студије мање од 20% пацијената уопште пријављивало овај симптом. У контролној групи је такође пронађена статистички

значајна разлика током студије иако је она била много мања у односу на експерименталну групу. Резултати овог симптома скупа су приказани у Табели 15.

Табела 15. Симптом скупа – Назални пруритус – резултати по групама

		Група			
		експериментална		Контролна	
		N	%	N	%
Свраб у носу 1	Без	3	8.8%	8	32.0%
	Благи	8	23.5%	5	20.0%
	Умерени	11	32.4%	9	36.0%
	Тешки	12	35.3%	3	12.0%
Свраб носу 2	Без	12	35.3%	13	52.0%
	Благи	12	35.3%	5	20.0%
	Умерени	9	26.5%	2	8.0%
	Тешки	1	2.9%	5	20.0%
Свраб у носу 3	Без	28	82.4%	9	36.0%
	Благи	3	8.8%	9	36.0%
	Умерени	2	5.9%	6	24.0%
	Тешки	1	2.9%	1	4.0%

(свраб у носу 1 – почетак студије, свраб у носу 2 – током прве године праћења, свраб у носу 3 – после две године)

Табела 16. Симптом скупа – назални пруритус – резултати поређења по групама

Број мерења	$\chi^2$	P
1	5,601	0,018
2	8,877	0,028
3	8,737	0,003

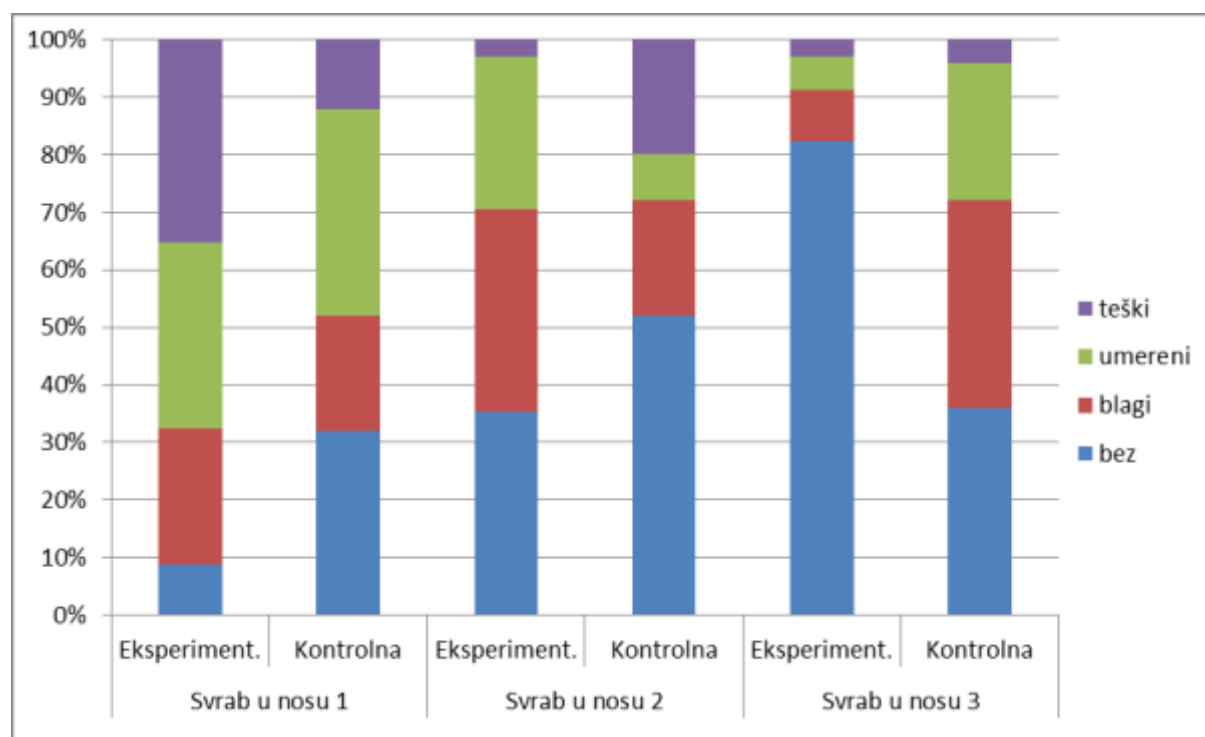
Разлике међу групама су приказане у Табели 16. и статистичка анализа је показала значајност. Анализирајући сва три мерења (разлика између сва три мерења) независно од група, добијено је да је  $\chi^2=38,346$ ;  $p<0,001$ . Разлика је статистички значајна. Када се

иста анализа подели по групама резултати су следећи: у експерименталној групи  $X^2=37,028$ ;  $p<0,001$ , у контролној групи  $X^2=6,163$ ;  $p=0,046$ . У обе групе разлике су статистички значајне. У наредној табели дати су резултати накнадних поређења сваког мерења са сваким у оквиру сваке групе посебно. Табела 17.

Табела 17. Симптом скор-назални пруритус-поређења по групама

Група		Свраб у носу 2 – Свраб у носу 1	Свраб у носу 3 – Свраб у носу 1	Свраб у носу 3 – Свраб у носу 2
Експериментална	Z	-3.740 <sup>b</sup>	-4.658 <sup>b</sup>	-2.951 <sup>b</sup>
	P вредност	<0.001	<0.001	.003
Контролна	Z	-1.812 <sup>b</sup>	-1.588 <sup>b</sup>	.000 <sup>c</sup>
	P вредност	.070	.112	1.000

(свраб у носу 1 – почетак студије, свраб у носу 2 – током прве године праћења, свраб у носу 3 – после две године)



Графикон 4.Симптом скор – свраб у носу-експериментална vs контролна група

**Воденасто цурење из носа (*rhinorrhoea*)**

Табела 18. Симптом скор – *rhinorrhoea* – резултати по групама

		Групе			
		Експериментална		Контролна	
		N	%	N	%
Воденасто цурење из носа 1	без	0	0.0%	7	28.0%
	благи	6	17.6%	3	12.0%
	умерени	11	32.4%	9	36.0%
	тешки	17	50.0%	6	24.0%
Воденасто цурење из носа 2	без	8	23.5%	9	36.0%
	благи	13	38.2%	6	24.0%
	умерени	11	32.4%	6	24.0%
	тешки	2	5.9%	4	16.0%
Воденасто цурење из носа 3	без	26	76.5%	8	32.0%
	благи	4	11.8%	5	20.0%
	умерени	4	11.8%	11	44.0%
	тешки	0	0.0%	1	4.0%

(воденасто цурење из носа 1 – почетак студије, воденасто цурење из носа 2 – током прве године праћења, воденасто цурење из носа 3 – после две године)

Табела 19. Симптом скор – Воденасто цурење из носа – поређење између група

Број мерења	X <sup>2</sup>	P
1	8,119	0,006
2	10,001	1,000
3	12,464	<0,001

По питању воденастог цурења из носа на почетку праћења сви пацијенти у експерименталној групи су имали воденасто цурење из носа, док је после двогодишње примене СЛИТ више од 2/3 пацијената потпуно изгубило овај симптом. Када се мерења

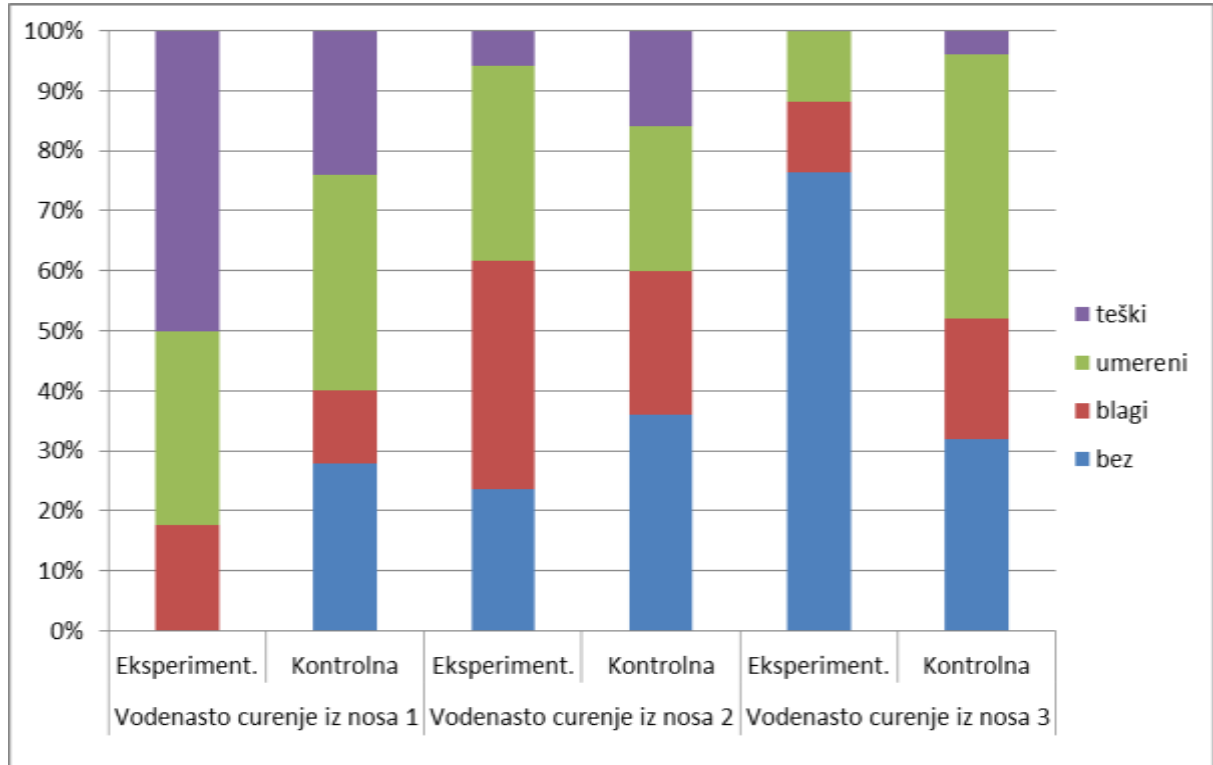


рашчлане по групама, у контролној групи није било статистички значајне разлике по питању овог симптома током времена. Разлике између група су статистички значајне у првом и трећем мерењу. Анализирајући сва три мерења (поредили су се резултати између првог, другог и трећег мерења) независно од група, добијено је да је  $X^2=42,012$ ;  $p<0,001$ . Разлика је статистички значајна. Једино је у експерименталној групи дошло до статистички значајног побољшања током периода праћења. На почетку мерења је преко 80% пацијента описало цурење из носа као умерено или тешко, после годину дана примене терапије више од половине од тог броја пацијента је имало благо цурење из носа, или чак није пријављивало овај симптом. После двогодишњег праћења преко 85% пацијената на СЛИТ није имало воденасто цурење из носа ( $X^2=43,607$ ;  $p<0,001$ ). У контролној групи није дошло до значајног побољшања симптома, на почетку праћења 60% пацијента је свој симптом описавало као умерен или тежак, приликом друге контроле 50% пацијената је имало умерену или тешку *rhinorrhoea*, као и на крају праћења ( $X^2=4,275$ ;  $p=0,118$ ). Разлика је била статистички значајна једино у експерименталној групи. У наредној серији дати су резултати накнадних поређења сваког мерења са сваким у оквиру сваке групе посебно.

Табела 20. Симптом скор – воденасто цурење из носа поређење у оквиру сваке групе посебно

Група		Воденасто цурење из носа 2 – Воденасто цурење из носа 1	Воденасто цурење из носа 3 – Воденасто цурење из носа 1	Воденасто цурење из носа 3 – Воденасто цурење из носа 2
Експериментална	Z	-3.981 <sup>b</sup>	-5.008 <sup>b</sup>	-3.561 <sup>b</sup>
	P вредност	<0.001	<0.001	<0.001
Контролна	Z	-1.316 <sup>b</sup>	-1.315 <sup>b</sup>	.000 <sup>c</sup>
	P вредност	.188	.188	1.000

(воденасто цурење из носа 1 – почетак студије, воденасто цурење из носа 2 – током прве године праћења, воденасто цурење из носа 3 – после две године)



Графикон 5. Симптом скор – воденасто цурење из носа експериментална vs контролна група (воденасто цурење из носа 1 – почетак студије, воденасто цурење из носа 2 – током прве године праћења, воденасто цурење из носа 3 – после две године)

Иако су се испитаници разликовали по интензитету назалних симптома у свим мерењима, та разлика се током времена увећавала. На првом мерењу испитаници у експерименталној групи су имали много изражејније симптоме кијања, назалне конгестије, свраба и *rhinorrhoea*. Најзначајније смањење назалног симптом сора се уочава за симптоме назалне конгестије и кијања у серији.

#### V-2.2.2- Резултати бронхијалног симптом сора

У оквиру праћења симптом сора пратили смо симптоме сувог кашља, „визинга“, ноћног кашља и гушења.

### Сув кашаљ

Сув кашаљ је један од најкарактеристичнијих симптома бронхијалне астме. На почетку студије сви пацијенти у експерименталној групи су се жалили на овај симптом, и то је чак преко половине сув кашаљ окарактерисало као тежак. Двогодишња примена СЛИТ је довела до губитка овог симптома код чак скоро 80% пацијената. У контролној групи се такође таком две године преполовио број пацијената са клиничком сликом тешког сувог кашља, али је ова разлика, иако статистички значајна много мања у односу на експерименталну групу. Резултати су сумирани у Табели 21. и Графикону 6.

Табела 21. Симптом скор – сув кашаљ – резултати по групама

		Група			
		експериментална		Контролна	
		N	%	N	%
Сув кашаљ 1	без	0	0.0%	5	20.0%
	благи	1	2.9%	0	0.0%
	умерени	13	38.2%	7	28.0%
	тешки	20	58.8%	13	52.0%
Сув кашаљ 2	без	13	38.2%	7	28.0%
	благи	9	26.5%	2	8.0%
	умерени	10	29.4%	7	28.0%
	тешки	2	5.9%	9	36.0%
Сув кашаљ 3	без	27	79.4%	7	28.0%
	благи	5	14.7%	4	16.0%
	умерени	0	0.0%	9	36.0%
	тешки	2	5.9%	5	20.0%

(сув кашаљ 1 – почетак студије, сув кашаљ 2 – током прве године праћења, сув кашаљ 3 – после две године)

У Табели 21. се види да је на почетку терапији 97% пацијента у експерименталној групи имало умерен или тежак суви кашаљ, односно 80% у експерименталној групи. Након годину дана примене СЛИТ у експерименталној групи је преостало само 35% пацијента са умереним или тешким сувим кашљем, док је у контролној групи било 64% оваквих пацијента. Након двогодишње примене СЛИТ 79,4% пацијента није имало симптом сувог кашља. Као што је приказано у Табели 22. разлике између група су статистички значајне у сва три мерења.

Табела 22. Симптом скор – поређење резулата по групама

Број мерења	$\chi^2$	P
1	8,100	0,027
2	5,322	0,0027
3	16,028	p<0,001

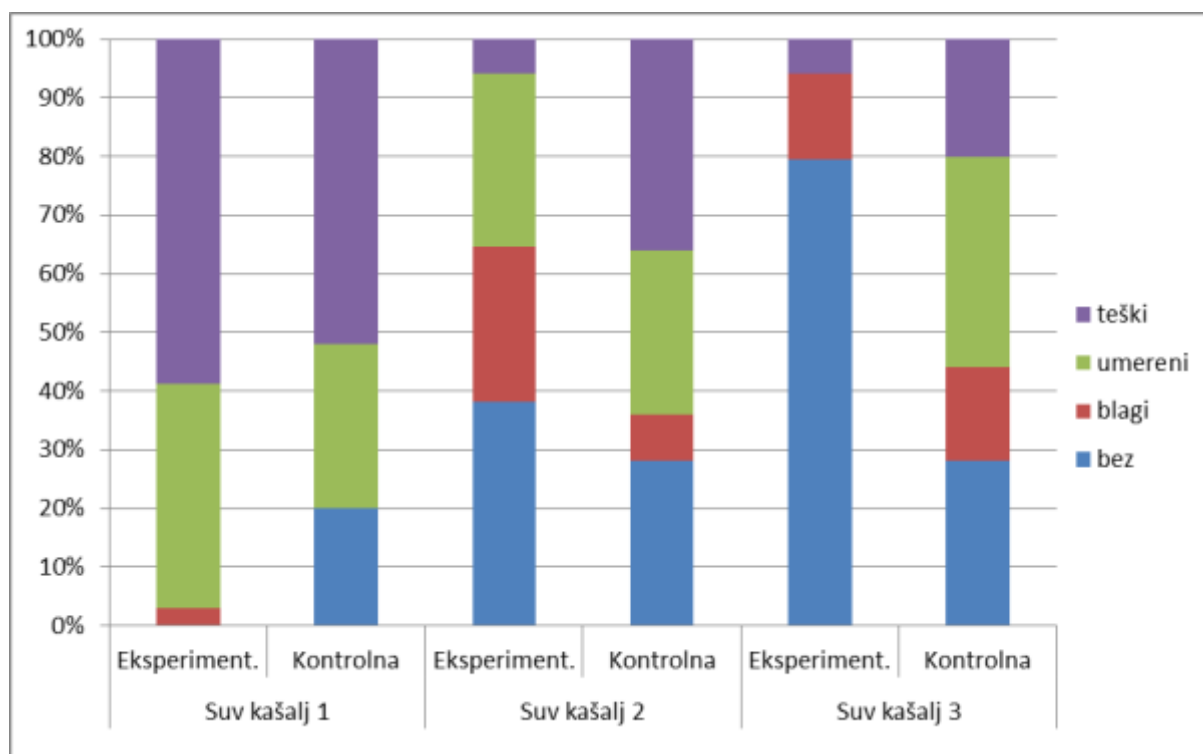
Анализирајући сва три мерења (укупна разлика између сва три мерења) независно од група, добијено је да је  $\chi^2=62,384$ ;  $p<0,001$ . Разлика је статистички значајна. Када се иста анализа подели по групама резултати су следећи: у експерименталној групи:  $\chi^2=55,070$ ;  $p<0,001$ , у контролној групи  $\chi^2=10,889$ ;  $p=0,004$ . У обе групе разлике су статистички значајне, што значи да је и у експерименталној и у контролној групи дошло до значајног побољшања сувог кашља током двогодишњег праћења, иако је ова разлика значајнија у експерименталној групи.

У наредној табели дати су резултати поређења сваког мерења са сваким у оквиру сваке групе посебно.

Табела 23. Симптом скор – поређење између група

Група		Сув кашаљ 2 – Сув кашаљ 1	Сув кашаљ 3 – Сув кашаљ 1	Сув кашаљ 3 – Сув кашаљ 2
Експериментална	Z	-4.869 <sup>b</sup>	-5.064 <sup>b</sup>	-3.438 <sup>b</sup>
	P вредност	<0.001	<0.001	.001
Контролна	Z	-1.391 <sup>b</sup>	-2.775 <sup>b</sup>	-1.225 <sup>b</sup>
	P вредност	.164	.006	.221

(сув кашаљ 1 – почетак студије, сув кашаљ 2 – током прве године праћења, сув кашаљ 3 – после две године)



Графикон 6. Симптом скор – сув кашаљ – експериментална vs контролна група (сув кашаљ 1 – почетак студије, сув кашаљ 2 – током прве године праћења, сув кашаљ 3 – после две године)

### Ноћни кашаљ

Преко 80% пацијента у експерименталној групи је имало тежак до умерен ноћни кашаљ пре започињања терапије. Као што се види из Табеле 24. и Графикона 7 након две

године код преко 80% пацијенат је дошло до губитка овог симптома. У контролној групи није дошло до статистички значајне промене интензитета ноћног кашља током праћења.

Табела 24. Симптом скор – ноћни кашаљ – резултати по групама

		Група			
		Експериментална		Контролна	
		N	%	N	%
Ноћни кашаљ 1	без	0	0.0%	6	24.0%
	благи	3	8.8%	6	24.0%
	умерени	19	55.9%	7	28.0%
	тешки	12	35.3%	6	24.0%
Ноћни кашаљ 2	без	14	41.2%	8	32.0%
	благи	10	29.4%	3	12.0%
	Умерени	10	29.4%	7	28.0%
	Тешки	0	0.0%	7	28.0%
Ноћни кашаљ 3	Без	29	85.3%	11	44.0%
	Благи	4	11.8%	3	12.0%
	Умерени	0	0.0%	9	36.0%
	Тешки	1	2.9%	2	8.0%

(ноћни кашаљ 1 – почетак студије, ноћни кашаљ 2 – током прве године праћења, ноћни кашаљ 3 – после две године)

Табела 25. Симптом скор – ноћни кашаљ поређење између група

Број мерења	X <sup>2</sup>	P
1	9,114	0,003
2	5,177	0,025
3	12,666	p<0,001

Табела 25. показује да су разлике између експерименталне и контролне групе у сва три посматрана времена статистички значајне, и то на следечи начин, као што се види у Табели 24. : на почетку праћења 89,2% пацијента у експерименталној групи је имало

умерен или тежак ноћни кашаљ, у односу на само 52% у контролној групи, током прве године праћења долази до значајног побољшања али само у експерименталној групи: свега 29% пацијента има умерен ноћни кашаљ, у поређењу са 54% у контролној групи, и на крају студије имали смо само једног пацијента са тешким ноћним кашљем у групи на СЛИТ-у у односу на једанаест пацијента у контролној групи.

Анализирајући сва три мерења (укупна разлика између сва три мерења) независно од група, добијено је да је  $X^2=47,743$ ;  $p<0,001$ . Разлика је статистички значајна.

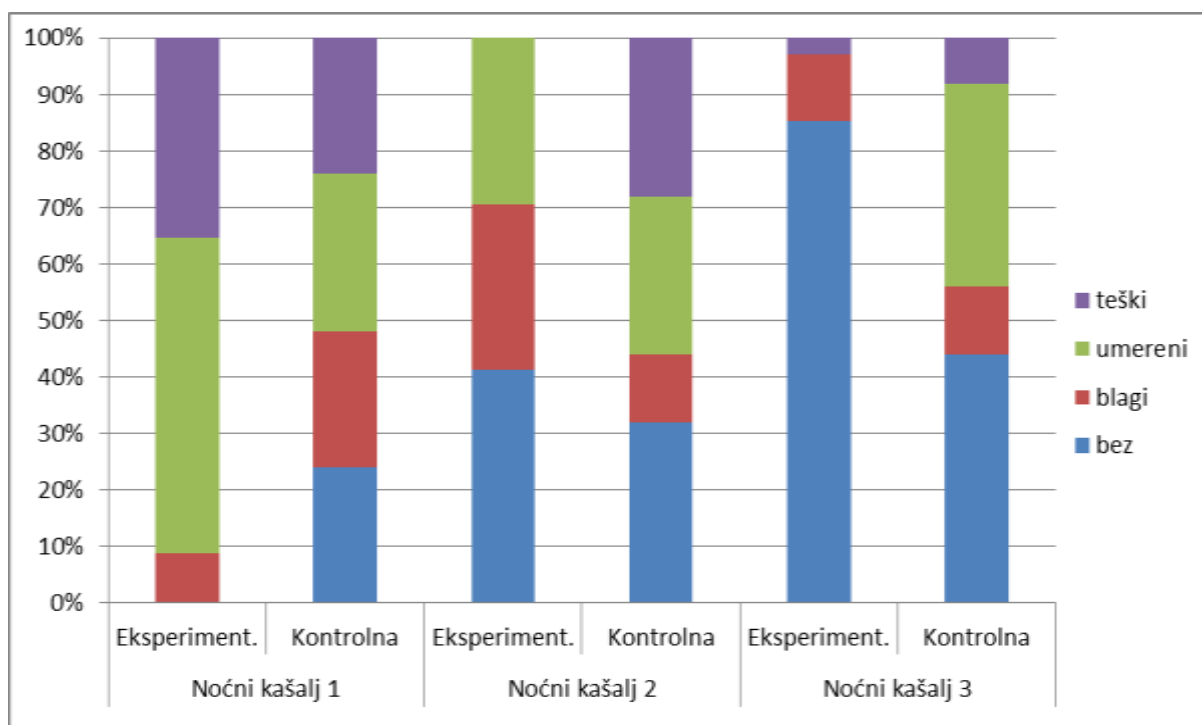
Као што је било и за очекивати у односу на претходно анализирани резултате када се иста анализа подели по групама резултати су следећи: у експерименталној групи:  $X^2=56,142$ ;  $p<0,001$ , у контролној групи  $X^2=3,848$ ;  $p=0,146$ . Једино је у експерименталној групи дошло до статистички значајног побољшања, односно имамо статистички значајно смањивање броја пацијента који су свој ноћни кашаљ описали као умерени или тешки, у односу на број таквих пацијента на почетку студије.

У наредној табели (Табела 26.) дати су резултати поређења сваког мерења са сваким у оквиру сваке групе посебно

Табела 26. Симптом скор – ноћни кашаљ

Група		Ноћни кашаљ 2 –	Ноћни кашаљ 3 –	Ноћни кашаљ 3 –
		Ноћни кашаљ 1	Ноћни кашаљ 1	Ноћни кашаљ 2
Експериментална	Z	-4.809 <sup>b</sup>	-5.145 <sup>b</sup>	-3.486 <sup>b</sup>
	P вредност	<0.001	<0.001	<0.001
Контролна	Z	-.108 <sup>b</sup>	-1.502 <sup>b</sup>	-1.775 <sup>b</sup>
	P вредност	.914	.133	.076

(ноћни кашаљ 1 – почетак студије, ноћни кашаљ 2 – током прве године праћења, ноћни кашаљ 3 – после две године)



Графикон 7. Симптом скор – ноћни кашаљ, експериментална vs контролна група(ноћни кашаљ 1 – почетак студије, ноћни кашаљ 2 – током прве године праћења, ноћни кашаљ 3 – после две године)

### „Визинг“

На почетку студије од укупног броја пацијента само 32% није имало „визинг“ и то у контролној групи. Две године премене СЛИТ је довело до ишчезавања симптома визинга код скоро 90% пацијента. Резултати су сумирани у Табели 27.



Табела 27. Симптом скор – „визинг“, резултати по групама

		Група			
		Експериментална		Контролна	
		N	%	N	%
„Визинг 1“	без	0	0.0%	8	32.0%
	благи	0	0.0%	3	12.0%
	умерени	20	58.8%	6	24.0%
	Тешки	14	41.2%	8	32.0%
„Визинг 2“	Без	14	41.2%	10	40.0%
	Благи	11	32.4%	3	12.0%
	умерени	9	26.5%	5	20.0%
	Тешки	0	0.0%	7	28.0%
„Визинг 3“	Без	29	85.3%	10	40.0%
	Благи	3	8.8%	5	20.0%
	умерени	1	2.9%	6	24.0%
	Тешки	1	2.9%	4	16.0%

(„визинг 1“ – почетак студије, „визинг 2“ – током прве године праћења, „визинг 3“ – после две године)

Као што је приказано у Табели 28. разлике између експерименталне и контролне групе су статистички значајне у сва три мерења.

Табела 28. Симптом скор – визинг, поређење између група

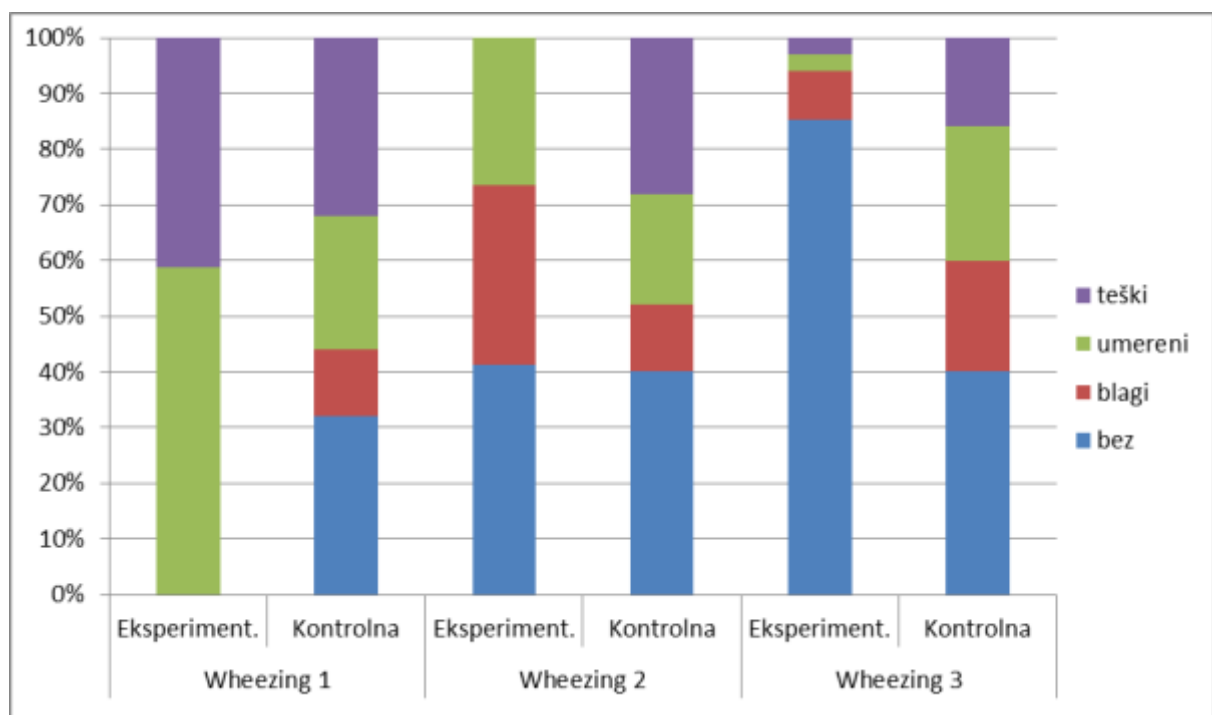
Број мерења	$\chi^2$	P
1	10,664	0,001
2	12,294	0,005
3	12,362	p<0,001

Анализирајући сва три мерења ( укупна разлике између сва три мерења) независно од група, добијено је да је  $\chi^2=49,078$ ;  $p<0,001$ . Разлика је статистички значајна. Са друге стране ако посматрамо разлике у свакој групи посебно резултати су следећи: у експерименталној групи:  $\chi^2=56,790$ ;  $p<0,001$ , у контролној групи  $\chi^2=2,754$ ;  $p=0,252$ . Статистички значајна разлика једино се добија у експерименталној групи. На почетку студије преко 90% пацијента на СЛИТ-у је „визинг“ описивало као умерен или тежак, у односу на 56% пацијента на стандардној фармакотерапији. Годину дана након примене СЛИТ више није било пацијента са тешким „визингом“, а чак 41.2% пацијената није уопште није имало симптоме „визинга“, у контролној групи и даље је било близу половине пацијента са умереним или тешким „визингом“. Резултати студије су после две године примене СЛИТ показали да ова терапија има изузетно значајан ефекат на симптом „визинга“ (85,3% пацијента на СЛИТ-у након две године континуиране терапије нису више имали овај симптом), у односу на само 40% пацијената у контролној групи ( на почетку је у контролној групи било 32% пацијента без „визинга“).

У наредној табели број 29 дати су резултати поређења сваког мерења са сваким у оквиру сваке групе посебно.

Табела 29. Симптом скор – визинга, поређења по групама (визинг 1 – почетак студије, визинг 2 – током прве године праћења, визинг 3 – после две године)

Група		Визинг 2 -Визинг 1	Визинг 3 - Визинг 1	Визинг 3 - Визинг 2
Експериментална	Z	-5.039 <sup>b</sup>	-5.192 <sup>b</sup>	-3.257 <sup>b</sup>
	P вредност	<0.001	<0.001	.001
Контролна	Z	-.832 <sup>b</sup>	-1.351 <sup>b</sup>	-1.072 <sup>b</sup>
	P вредност	.405	.177	.284



Графикон 8. Симптом скор – визинг, експериментална vs контролна група (визинг 1 – почетак студије, визинг 2 – током прве године праћења, визинг 3 – после две године)

### Гушење

Анализирајући сва три мерења (разлика између сва три мерења) независно од група, добијено је да је  $\chi^2=49,622$ ;  $p<0,001$ . Разлика је статистички значајна. Табела 30.

Табела 30. Симтом скор – гушење, резултати по групама

		Група			
		Експериментална		Контролна	
		N	%	N	%
Гушење 1	без	3	8.8%	7	28.0%
	благи	1	2.9%	5	20.0%
	умерени	23	67.6%	9	36.0%
	тешки	7	20.6%	4	16.0%
Гушење 2	без	14	41.2%	9	36.0%
	благи	13	38.2%	6	24.0%
	умерени	6	17.6%	6	24.0%
	тешки	1	2.9%	4	16.0%
Гушење 3	без	29	85.3%	11	44.0%
	благи	3	8.8%	8	32.0%
	умерени	2	5.9%	5	20.0%
	тешки	0	0.0%	1	4.0%

(гушење 1 – почетак студије, гушење 2 – током прве године праћења, гушење 3 – после две године)

Када се иста анализа подели по групама резултати су следећи: у експерименталној групи:  $\chi^2=46,369$ ;  $p<0,001$ , у контролној групи  $\chi^2=7,132$ ;  $p=0,028$ . У обе групе разлике су статистички значајне.

Разлике између група су статистички значајне у првом и трећем мерењу. Табела 31

Табела 31. Симптом скор-гушење, поређење по групама

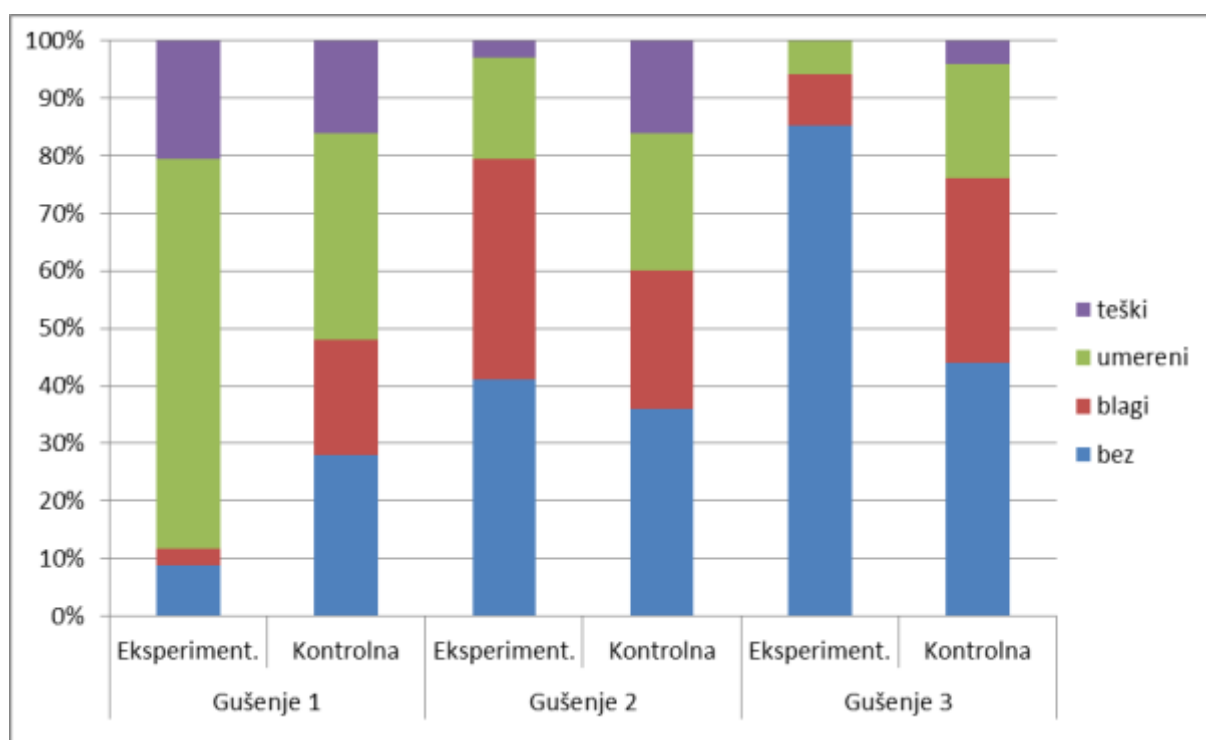
Број мерења	$\chi^2$	P
1	5,656	0,019
2	2,154	0,177
3	9,680	0,002

У наредној табели дати су резултати поређења сваког мерења са сваким у оквиру сваке групе посебно. Табела 32.

Табела 32. Симптом скор-гушење, поређење по групама појединачно

Група		Гушење 2 - Гушење 1	Гушење 3 - Гушење 1	Гушење 3 - Гушење 2
Експериментална	Z	-4.454 <sup>b</sup>	-4.994 <sup>b</sup>	-3.038 <sup>b</sup>
	P вредност	<0.001	<0.001	.002
Контролна	Z	-1.095 <sup>b</sup>	-2.568 <sup>b</sup>	-1.979 <sup>b</sup>
	P вредност	.273	.010	.048

(гушење 1 – почетак студије, гушење 2 – током прве године праћења, гушење 3 – после две године)



Графикон 9. Симптом скор – гушење, експериментална vs контролна група (гушење 1 – почетак студије, гушење 2 – током прве године праћења, гушење 3 – после две године)

Двогодишња примена сублингвалне имунотерапије је довела до побољшања свих бронхијалних симптома у обе групе. Статистичка анализа је показала да та разлика потиче од разлике у експерименталној групи. Ако погледамо сваки симптом појединачно најизражени је смањење симптома гушења и ноћног кашља.

Поред бронхијалних и назалних симптома током спровођења студије смо пратили и симптоме слузнице ока: свраб, пецкање, сузење и црвенило, као и интензитет

симптома на кожи: свраб, осип, црвенило и сувоћу коже. У све три фазе мерења резултати ових клиничких показатеља се нису статистички значајно разликовали. Дакле ни на почетку студије, после годину дана и после две године праћења наши пацијенти нису имали изражене симптоме слузнице ока, нити симптоме на кожи тако да се није ни могло показати дејство имунотерапије на ове параметре.

#### **4.2.2 Резултати лек скора**

##### Антихистаминци

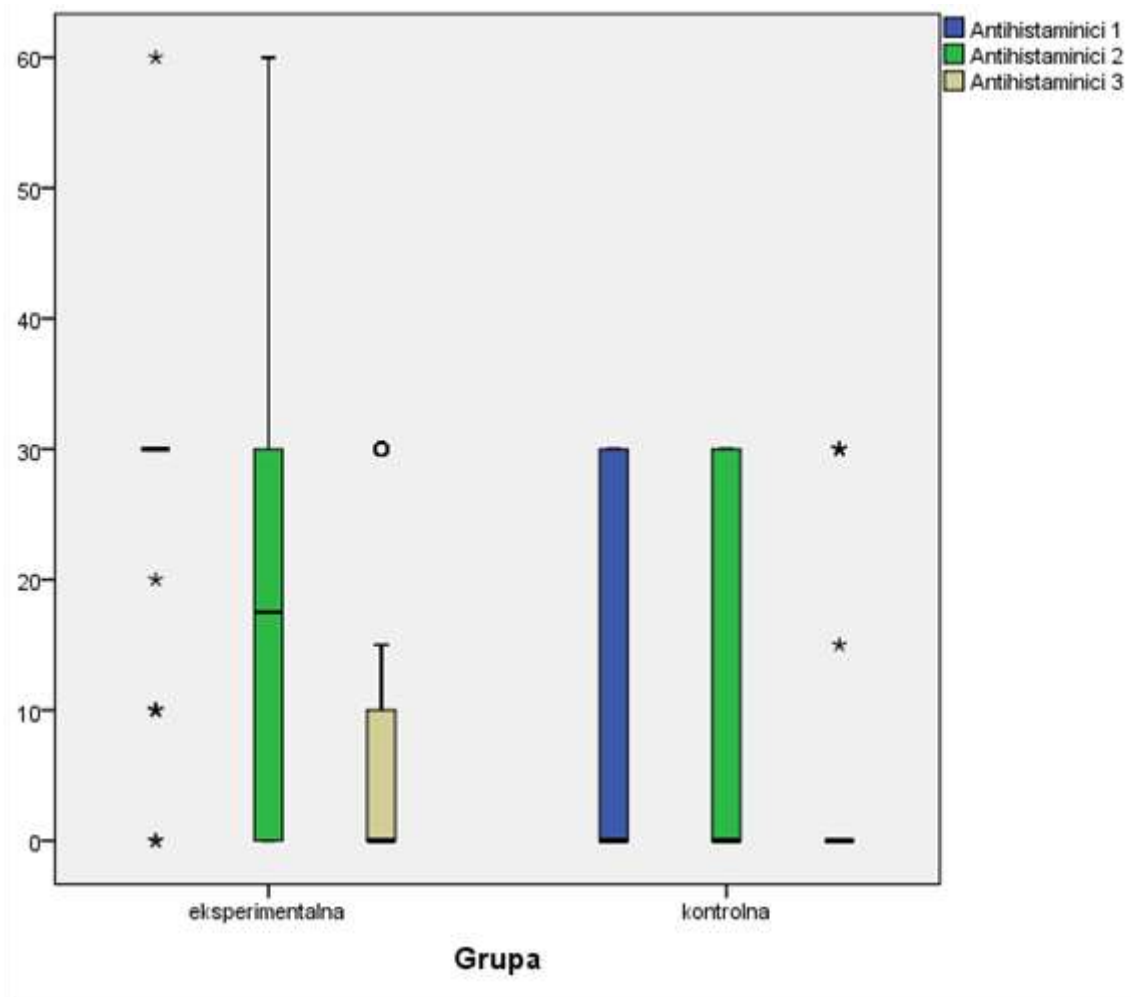
Употребу антихистаминика смо поделили у следеће групе: пацијенти који нису користили антихистаминике, пацијенти који су користили антихистаминике 15, 20, 30 и 60 дана између два мерења. Приликом статистичке анализе употребе антихистаминика по групама статистички значајна разлика се добија једино у експерименталној групи ( у екперименталној групи  $\chi^2=32,774$ ;  $p<0,001$ , у контролној  $\chi^2=3,435$ ;  $p=0,180$ )

На почетку праћења просечна вредност употребе антихистаминика је била 27,06 дана, док је на крају праћења била 6,91 дана ( статистичка разлика је значајна) у експерименталној групи. Са друге стране у контролној групи на првом мерењу 12,06 дана, док је на крају било 6,5 дана ( статистичка разлика није била значајна). Табела 33.

Табела 33. Лек скор - антихистаминици

Група		N	Аритметичка средина	SD
Експериментална	Антихистаминици 1	34	27.06	10.597
	Антихистаминици 2	34	17.94	16.102
	Антихистаминици 3	34	6.91	12.310
Контролна	Антихистаминици 1	25	12.60	14.799
	Антихистаминици 2	25	10.80	14.045
	Антихистаминици 3	25	6.60	12.309
Укупно	Антихистаминици 1	59	20.93	14.368
	Антихистаминици 2	59	14.92	15.550
	Антихистаминици 3	59	6.78	12.204

(антихистаминици 1 – почетак студије, антихистаминици 2 – током прве године  
праћења, антихистаминици 3 – после две године)



Графикон 10. Лек скор-антихистаминици

(антихистаминици 1 – почетак студије, антихистаминици 2 – током прве године праћења, антихистаминици 3 – после две године)

Антихистаминици категорија да/не



Табела 34. Лек скор-употреба антихистаминка категорија да/не

		Група			
		Експериментална		контролна	
		N	%	N	%
Антихистаминици 1	не	2	5.9%	14	56.0%
	да	32	94.1%	11	44.0%
Антихистаминици 2	не	12	35.3%	15	60.0%
	да	22	64.7%	10	40.0%
Антихистаминици 3	не	25	73.5%	19	76.0%
	да	9	26.5%	6	24.0%

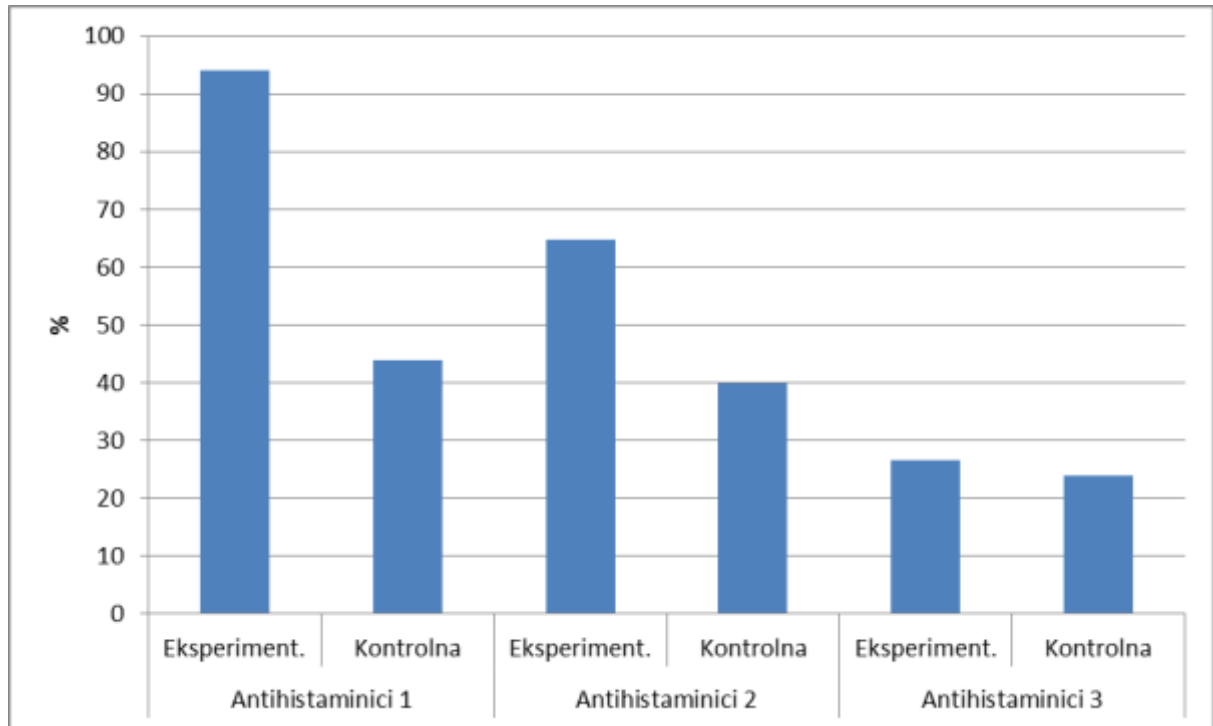
(антихистаминици 1 – почетак студије, антихистаминици 2 – током прве године праћења, антихистаминици 3 – после две године)

Када се анализира потрошња лекова из групе антихистаминика по категорији да ли су пацијенти користили лекове из ове категорије добијени су следећи резултати: на почетку студије у експерименталној групи 32 пацијента су користила антихистаминике у односу на 11 пацијента у контролној групи, статистички је значајно више пацијента користили антихистаминике у експерименталној групи ( $X^2=18,309$ ;  $p<0,001$ ), током друге године праћења 22 пацијента је користило антихистаминике у експерименталној групи насурот 11 пацијента у контролној групи – разлика је на самој граници конвенционалног нивоа значајности ( $X^2=3,543$ ;  $p=0,060$ ), док у трећем мерењу није било статистички значајне разлике ( $X^2=0,046$   $p=0,829$ ) Табела 34.

Анализирајући сва три мерења (разлика између сва три мерења) независно од група, добијено је да је Cochran's  $Q=32,270$ ;  $p<0,001$ . Разлика је статистички значајна. Ако се посматрају пацијенти независно од група дошло је до статистички значајног смањења броја пацијента који користе антихистаминике током праћења.

Када се иста анализа подели по групама: У експерименталној групи: Cochran's  $Q =33,250$ ;  $p<0,001$  У контролној групи: Cochran's  $Q =3,231$ ;  $p=0,199$ .

Разлика је значајна једино у експерименталној групи. Примена СЛИТ је довела до значајно смањивања употребе лекова из групе антихистаминика током двогодишње примене.



Графикон 11. Лек скор-антихистаминици експериментална vs контролна

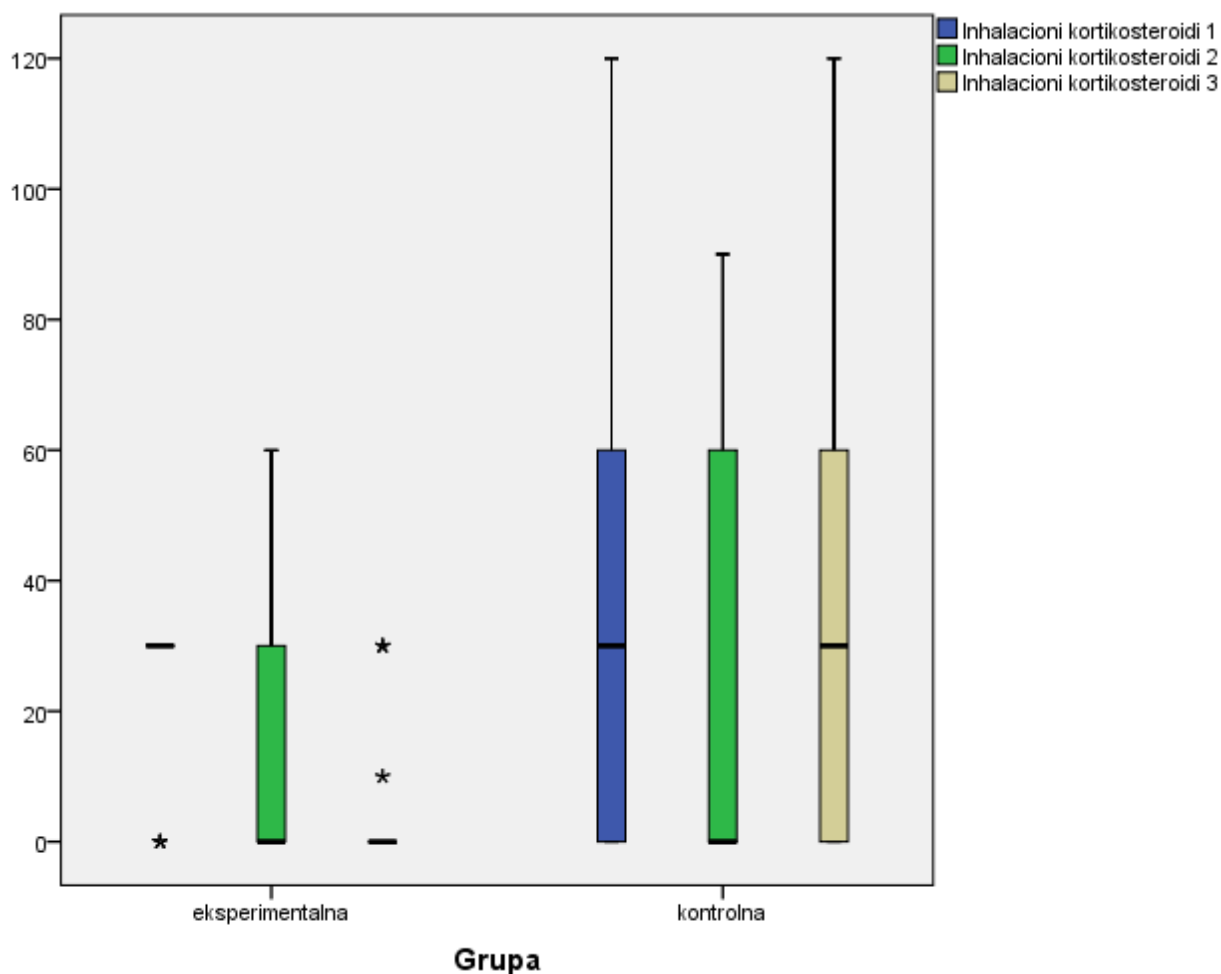
групе(антихистаминици 1 – почетак студије, антихистаминици 2 – током прве године праћења, антихистаминици 3 – после две године)

## Инхалациони кортикостероиди (ICS)

Табела 35. Симптом скор – ICS – резултати по групама

Група		N	Аритметичка средина
Експериментална	ICS 1	34	25.59
	ICS 2	34	13.68
	ICS 3	34	5.00
Контролна	ICS 1	25	30.60
	ICS 2	25	26.40
	ICS 3	25	38.40
Укупно	ICS 1	59	27.71
	ICS 2	59	19.07
	ICS 3	59	19.15

У Табели 35. су приказани резултати употребе инхалационих кортикостероида по група. (ICS 1 – почетак студије, ICS 2 – током прве године праћења, ICS 3 – после две године) Групе у односу на мерење: Мерење 1:  $Z=-0,194$ ;  $p=0,846$ , Мерење 2:  $Z=-0,971$ ;  $p=0,331$ , Мерење 3:  $Z=-4,311$   $p<0,001$ . Разлике између група је једино значајна у трећем мерењу, тј. тек после две године коришћења СЛИТ. Ако анализирамо сва три мерења (разлика између сва три мерења) независно од група добијено је да је  $X^2=15,716$ ;  $p<0,001$ . Разлика је статистички значајна. Када се иста анализа подели по групама резултати су следећи: У експерименталној групи:  $X^2=30,022$ ;  $p<0,001$  У контролној групи:  $X^2=3,569$ ;  $p=0,168$ . Разлика је значајна једино у експерименталној групи. Једино у експерименталној групи долази до статистички значајног смањивања употребе инхалационих кортикостероида током двогодишњег праћења. Графикон 12



Графикон 12. Лек скор – Инхалациони кортикостероиди – експериментална и контролна група

### Инхалациони кортикостероиди категорија да-не

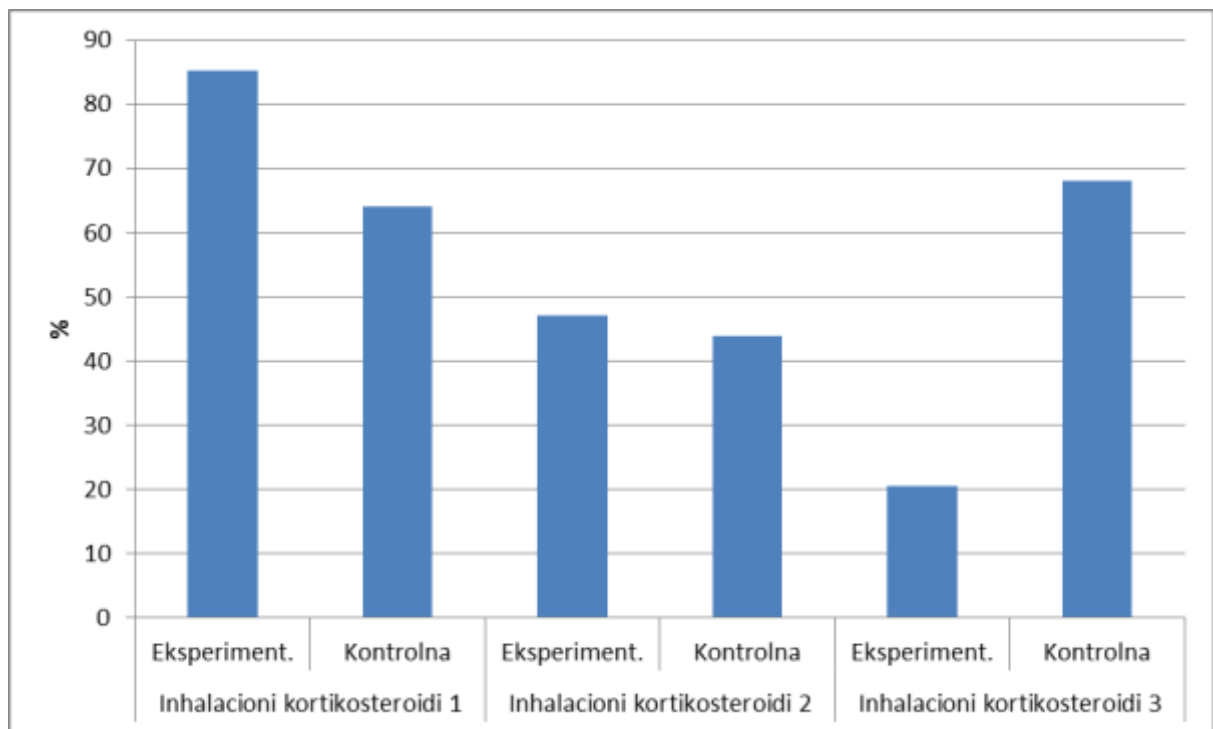
Ако погледамо коришћење инхалационих кортикостероида по категорији да/не. Резултати по групама су следећи: Мерење 1:  $X^2=3,610$ ;  $p=0,057$ ; Мерење 2:  $X^2=0,054$ ;  $p=0,816$ , Мерење 3:  $X^2=13,420$   $p<0,001$ ; Разлика између група су на самој граници конвенционалног нивоа значајности од 0,05 у првом мерењу док је разлика статистички једино значајна у трећем мерењу. Анализирајући сва три мерења (разлика између сва три мерења) независно од група, добијено је да је Cochran's  $Q=32,270$ ;  $p<0,001$ . Разлика је статистички значајна. Ако исти анализи поделимо по групама резулата је следећи: у експерименталној групи: Cochran's  $Q =28,231$ ;  $p<0,001$ ; у

контролној групи: Cochran's Q =5,636; p=0,060. Разлика је значајна једино у експерименталној групи, док је на граници конвенционалног нивоа значајности у контролној групи. Резултати су графички приказани у Табели 36. и Графикону 13.

Табела 36. Лек скор- Инхалациони кортикостероиди – Категорија да/не

		Група			
		Експериментална		Контролна	
		N	%	N	%
ICS 1	не	5	14.7%	9	36.0%
	да	29	85.3%	16	64.0%
ICS 2	не	18	52.9%	14	56.0%
	да	16	47.1%	11	44.0%
ICS 3	не	27	79.4%	8	32.0%
	да	7	20.6%	17	68.0%

(ICS 1 – почетак студије, ICS 2 – током прве године праћења, ICS 3 – после две године)



Графикон 13. Лек скор- Инхалациони кортикостероиди – Категорија да/не (ICS 1 – почетак студије, ICS 2 – током прве године праћења, ICS 3 – после две године)

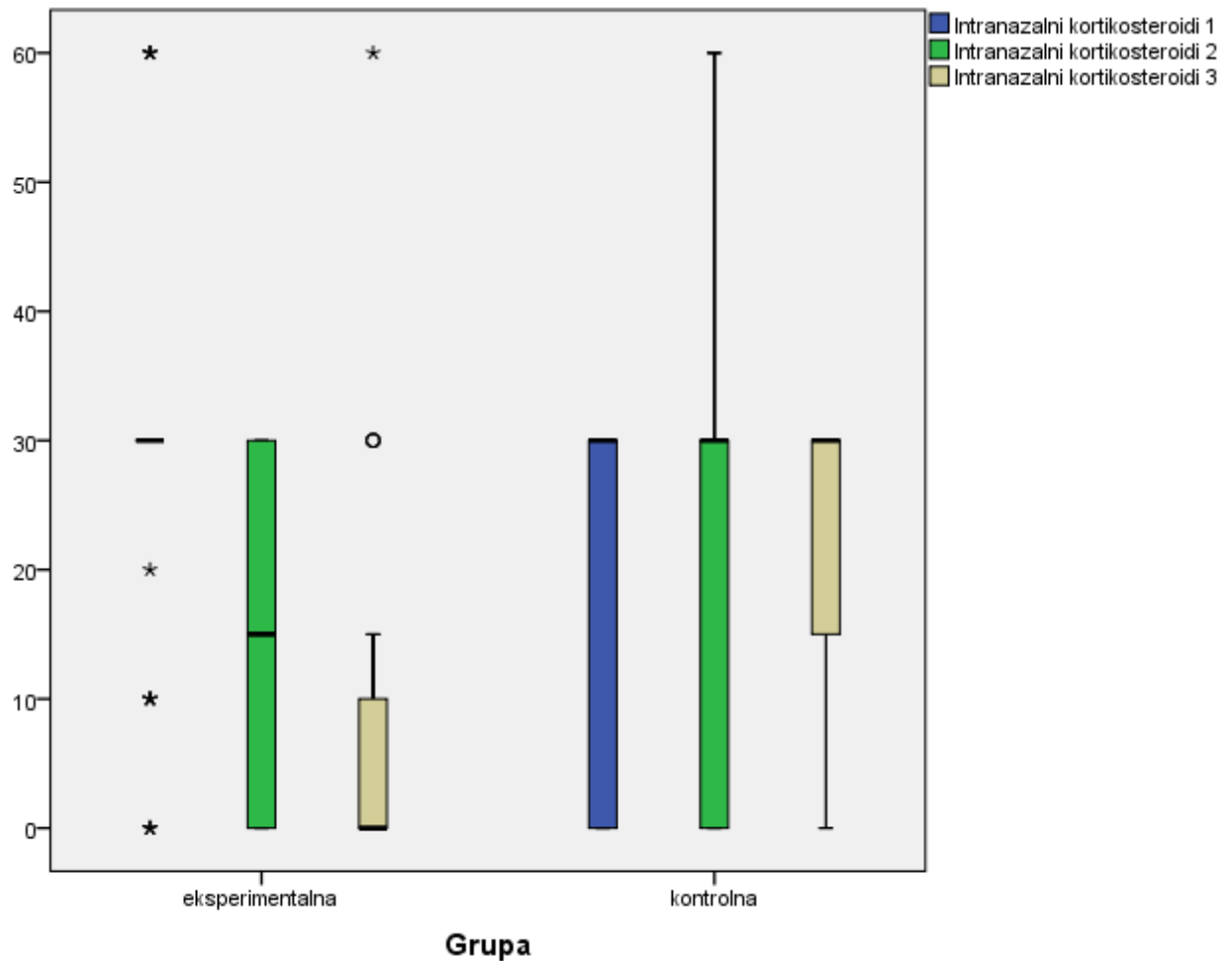
### **Интраназални кортикостероиди**

Резултати употребе интраназалних кортикостероида су приказани у Табели 37 и на Графикону 13. Резултати употребе интраназалних кортикостероида су следећи: групе у односу на мерење: Мерење 1:  $Z=-2,489$ ;  $p=0,01$ ; Мерење 2:  $Z=-0,274$ ;  $p=0,784$ ; Мерење 3:  $Z=-4,465$   $p<0,00$ . Разлика између група је значајна у првом и трећем мерењу. Анализирајући сва три мерења (разлика између сва три мерења) независно од група, добијено је да је  $X^2=14,831$ ;  $p<0,001$ . Разлика је статистички значајна. Када се иста анализа подели по групама: у експерименталној групи:  $X^2=30,785$ ;  $p<0,001$ ; у контролној групи:  $X^2=6,171$ ;  $p=0,046$ . Разлика је значајна у обе групе засебно, али у обрнутом смеру. Док је у групи пацијената који су били на имунотерапији дошло до смањивања употребе интраназалних кортикостероида, а другој групи пацијента је временом дошло до повећања употребе ове групе лекова.

Табела 37. Лек скор – Интраназални кортикостероиди

Група		N	Аритметичка средина
Експериментална група	Интраназални кортикостероиди 1	34	28.24
	Интраназални кортикостероиди 2	34	15.44
	Интраназални кортикостероиди 3	34	6.62
Контролна	Интраназални кортикостероиди 1	25	17.40
	Интраназални кортикостероиди 2	25	17.40
	Интраназални кортикостероиди 3	25	22.20
Укупно	Интраназални кортикостероиди 1	59	23.64
	Интраназални кортикостероиди 2	59	16.27
	Интраназални кортикостероиди 3	59	13.22

(интраназални кортикостероиди 1 – почетак студије, интраназални кортикостероиди 2 – током прве године праћења, интраназални кортикостероиди 3 – после две године)



Графикон 14. Лек скор – Интраназални кортикостероиди експериментална vs контролна група (интраназални кортикостероиди 1 – почетак студије, интраназални кортикостероиди 2 – током прве године праћења, интраназални кортикостероиди 3 – после две године)

### Системски стероиди

Током целокупног праћења свега је четири пацијента користило системске кортикостероиде. На почетку праћења два пацијента у експерименталној групи, односно један пацијент у контролној групи, и током прве године праћења један пацијент у контролној групи. Овако мала употреба системских кортикостроида се објашњава чињеницом да су пацијененти у студији имали умерену до средње тешку астму.



Табела 38. Лек скор – Системски кортикостероиди категорија да/не

		Група			
		експериментална		Контролна	
		N	%	N	%
Системски кортикостероиди 1	не	32	94.1%	24	96.0%
	да	2	5.9%	1	4.0%
Системски кортикостероиди 2	не	34	100.0%	24	96.0%
	да	0	0.0%	1	4.0%
Системски кортикостероиди 3	не	34	100.0%	25	100.0%
	да	0	0.0%	0	0.0%

(системски кортикостероиди 1 – почетак студије, системски кортикостероиди 2 – током прве године праћења, системски кортикостероиди 3 – после две године)

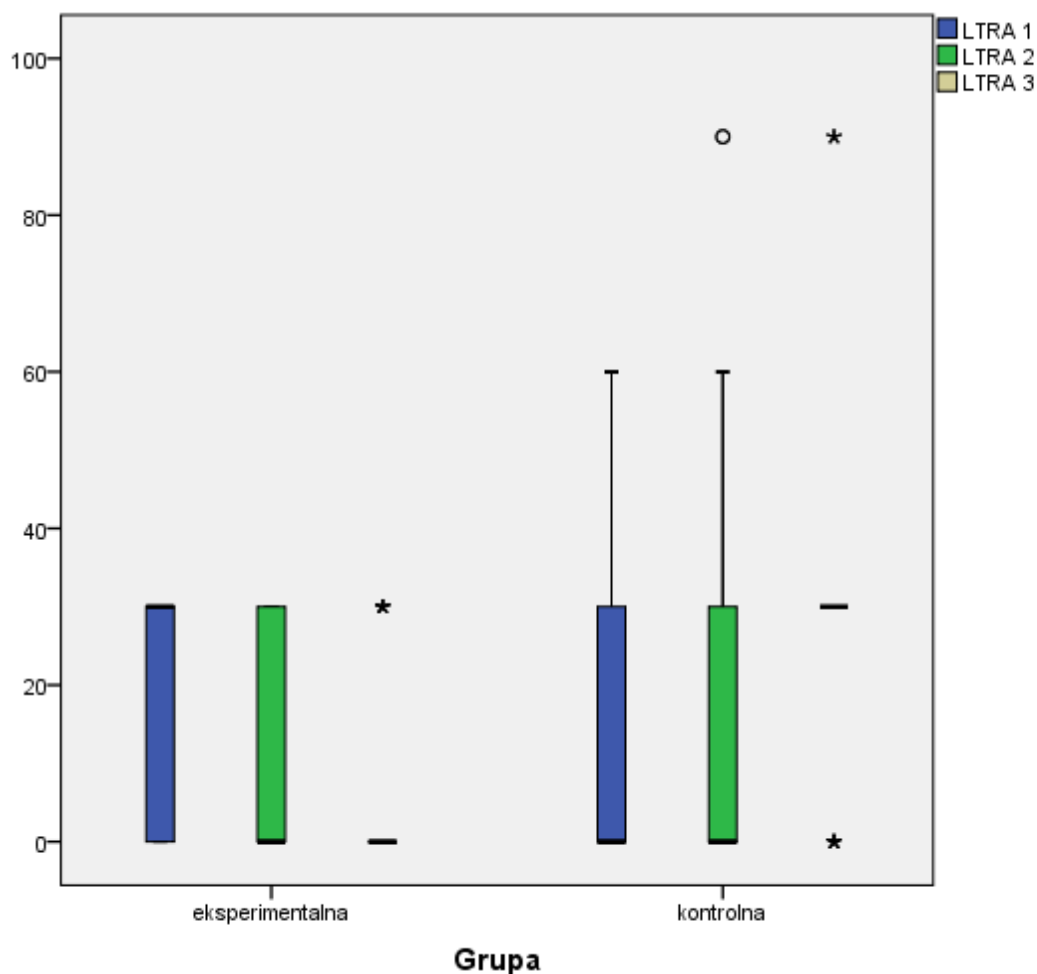
LTRA – Антагонисти леукотријена

У Табели 39. су приказани резултати употребе антагониста леукотријена по група. Статистичком обрадом података добијени су следећи резултати: групе у односу на мерење: Мерење 1:  $Z=-1,133$ ;  $p=0,257$ ; Мерење 2:  $Z=-0,582$ ;  $p=0,561$ ; Мерење 3:  $Z=-4,099$   $p<0,001$ . Разлика између група је значајна једино у трећем мерењу. После две године примене СЛИТ долази до статистички значајног смањивања употребе антагониста леукотријена. Резултати су приказани у Табели 39 и на Графикону 15.

Табела 39. Лек скор – антагоности леукотријена

Група		N	Аритметичка средина
Експериментална	LTRA 1	33	17.27
	LTRA 2	34	12.35
	LTRA 3	34	7.06
Контролна	LTRA 1	25	13.20
	LTRA 2	25	19.20
	LTRA 3	25	30.00
Укупно	LTRA 1	58	15.52
	LTRA 2	59	15.25
	LTRA 3	59	16.78

(LTRA 1 – почетак студије, LTRA 2 – током прве године праћења, LTRA 3 – после две године)



Графикон 15. Лек скор-Антагонисти леукотријена (LTRA 1 – почетак студије, LTRA 2 – током прве године праћења, LTRA 3 – после две године)

### **β2 агонисти**

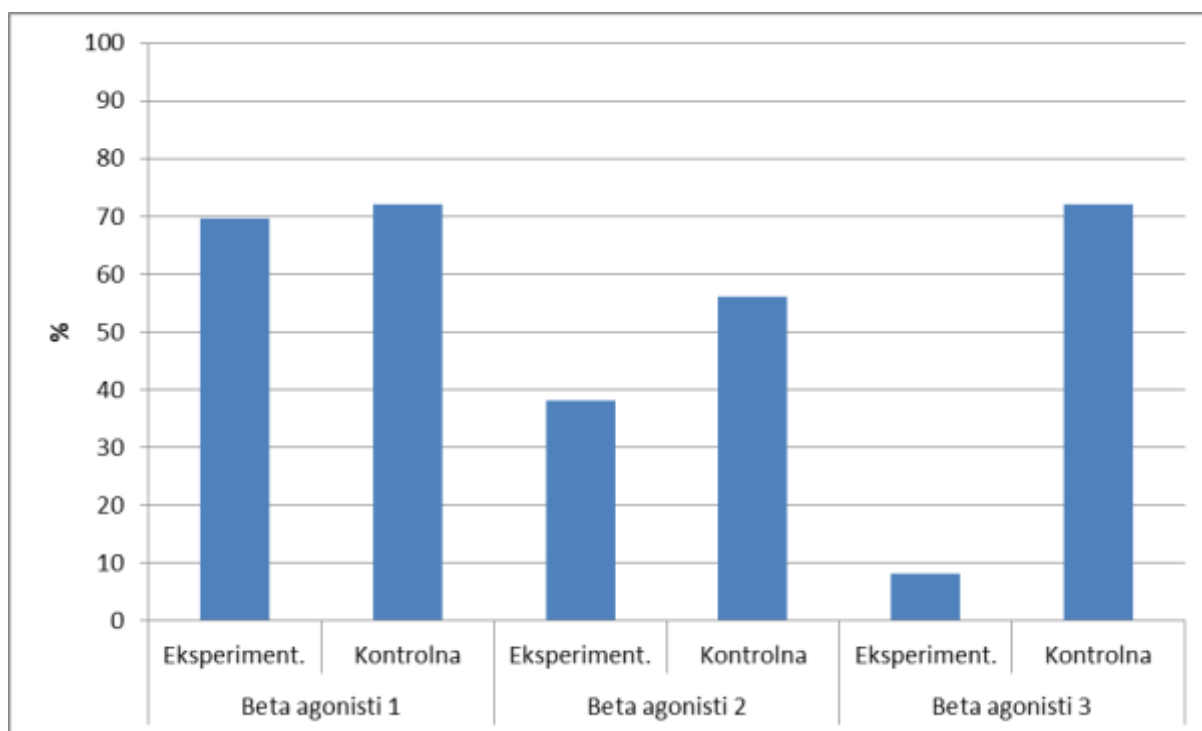
На почетку студије 23 пацијента је користило β2 агониста у експерименталној групи, у односу на 18 пацијента у контролној групи – разлика није статистички значјана ( $X^2=0,036$ ;  $p=0,849$ ), током прве године праћења у групи на СЛИТ-у само 13 пацијента је користило β2 агониста, у односу на 14 пацијента у контролној групи – разлика није статистички значјана ( $X^2=1,832$ ;  $p=0,176$ ), након две године примене имунотерапије само 3 пацијента је имало потребу за β2 агониста, у односу на 18 пацијента који су били у контролној групи – разлика је статистички значјана ( $X^2=25,083$   $p<0,001$ ).  
Анализирајући сва три мерења (укупна разлика између сва три мерења) независно од

група, добијено је да је Cochran's Q=21,938; p<0,001. Разлика је статистички значајна. Када се иста анализа подели по групама резултати су следећи: у експерименталној групи је дошло до статистички значајно смањења употребе  $\beta_2$  агониста (Cochran's Q =28,783; p<0,001), док је у контролној групи употреба  $\beta_2$  агониста остала на истом нивоу као и на почетку праћења – није утврђена статистички значајна разлика (Cochran's Q =3,556 p=0,169). Табела 40.

Табела 40. Лек скор -  $\beta_2$  агонисти

		Група			
		Експериментална		Контролна	
		N	%	N	%
$\beta_2$ агонисти 1	Не	10	30.3%	7	28.0%
	Да	23	69.7%	18	72.0%
$\beta_2$ агонисти 2	Не	21	61.8%	11	44.0%
	Да	13	38.2%	14	56.0%
$\beta_2$ агонисти 3	Не	31	91.2%	7	28.0%
	Да	3	8.8%	18	72.0%

( $\beta_2$  агонисти 1 – почетак студије,  $\beta_2$  агонисти 2 – током прве године праћења,  $\beta_2$  агонисти 3 – после две године)



Графикон 16. Лек скор -  $\beta 2$  агонисти ( $\beta 2$  агонисти 1 – почетак студије,  $\beta 2$  агонисти 2 – током прве године праћења,  $\beta 2$  агонисти 3 – после две године)

#### Фиксне комбинације

Због великог броја лекова који се користе у терапији алергијских болести у последњих десет година фиксне комбинације инхалационих кортикостероида и  $\beta 2$  агониста постају саставни део савременог терапијског приступа алергијским болестима.

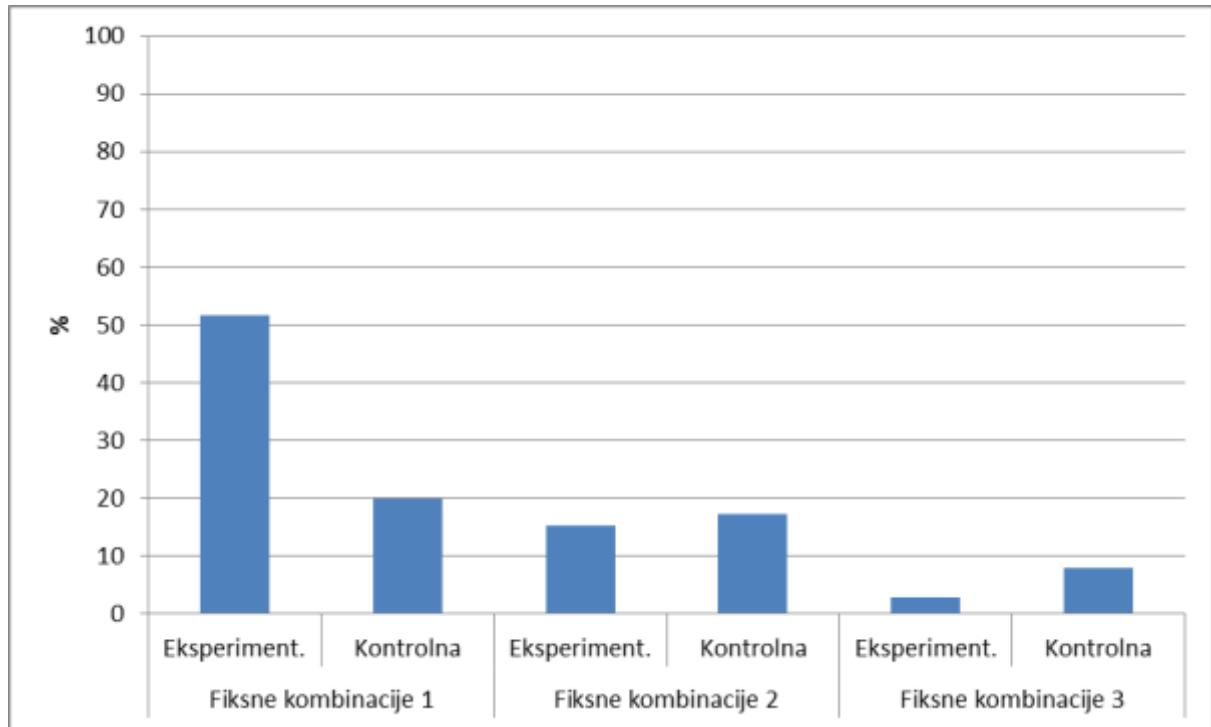
Резултати мерења су приказани у Табели 41. Резултати разлике између група у односу на Мерење 1:  $\chi^2=5,901$ ;  $p=0,015$ ; Мерење 2:  $\chi^2=0,050$ ;  $p=1,00$ ; Мерење 3:  $\chi^2=0,764$   $p=0,569$ . Разлика између група је била значајна само у првом мерењу, тј. на почетку студије у експерименталној групи је било статистички значајно више пацијента који су користе фиксне комбинације у односу на број пацијената у контролној групи који је користио фиксне комбинације.

Табела 41. Лек скор – фиксне комбинације – категорија да/не

		Група			
		експериментална		контролна	
		N	%	N	%
Фиксне комбинације 1	Не	15	48.4%	20	80.0%
	Да	16	51.6%	5	20.0%
Фиксне комбинације 2	Не	28	84.8%	19	82.6%
	Да	5	15.2%	4	17.4%
Фиксне комбинације 3	Не	33	97.1%	23	92.0%
	Да	1	2.9%	2	8.0%

(фиксне комбинације 1 – почетак студије, фиксне комбинације 2 – током прве године праћења, фиксне комбинације 3 – после две године)

Анализирајући сва три мерења (разлика између сва три мерења) независно од група, добијено је да је Cochran's  $Q=23,545$ ;  $p<0,001$ . Разлика је статистички значајна у односу на време. Када се иста анализа подели по групама резултати су следећи: у експерименталној групи: Cochran's  $Q =25,200$ ;  $p<0,001$  у контролној групи: Cochran's  $Q =2,000$ ;  $p=0,368$ . До статистички значајног смањења употребе фиксних комбинација дошло је само у експерименталној групи.



Графикон 17. Лек скор – фиксне комбинације (фиксне комбинације 1 – почетак студије, фиксне комбинације 2 – током прве године праћења, фиксне комбинације 3 – после две године)

### 4.3 Резултати испитивања плућне функције

#### FEV<sub>1</sub>

Постоји статистички значајна разлика у FEV<sub>1</sub> између сва три мерења код свих пацијента заједно ( $F=3,514$ ;  $p=0,036$ ;  $\text{Eta}^2=0,112$ ), а постоји и статистички значајан утицај групе на ову промену ( $F=3,199$ ;  $p=0,048$ ;  $\text{Eta}^2=0,103$ ). Статистичком анализом уочено је да постоји благ пораст FEV<sub>1</sub> код свих пацијената заједно, а постији и разлика у тренду између група јер је евидентан пораст у експерименталној групи, док у контролној групи нема разлике. Накнадним поређењем тестирана је разлика између експерименталне и контролне групе у сваком мерењу посебно. Резултати су сумирани у Табели 42 и на Графикону 18.

Табела 42. Резултати испитивања плућне функције - FEV1

Група		N	Аритметичка средина	SD	Median	Мин	Max
Експериментална	FEV <sub>1</sub> 1	34	106.347	10.3039	107.000	84.0	130.8
	FEV <sub>1</sub> 2	34	109.438	6.5738	112.000	88.4	117.0
	FEV <sub>1</sub> 3	34	114.318	9.5850	111.650	99.8	136.7
Контролна	FEV <sub>1</sub> 1	25	101.600	10.4921	102.000	85.0	115.0
	FEV <sub>1</sub> 2	25	102.772	8.4961	103.000	85.0	115.0
	FEV <sub>1</sub> 3	25	102.368	8.0126	102.000	85.2	117.0
Укупна	FEV <sub>1</sub> 1	59	104.336	10.5620	105.000	84.0	130.8
	FEV <sub>1</sub> 2	59	106.614	8.0929	110.000	85.0	117.0
	FEV <sub>1</sub> 3	59	109.254	10.6915	110.000	85.2	136.7

(FEV<sub>1</sub> 1 – почетак студије, FEV<sub>1</sub>2 – током прве године праћења, FEV<sub>1</sub> 3 – после две године)

На основу међусобног поређења између група у сва три посматрна периода статистички значајне разлике уочене су само у другом и трећем мерењу, као што је приказано у Табели 43.

Табела 43. Поређења по групама

Накнадна поређења		
Мерење	(I) Група	(J) Група
		Контролна
		P вредност
1	Експериментална	.088
2	Експериментална	.001
3	Експериментална	.000

Затим су тестиране разлике између група током праћења у свакој групи посебно.

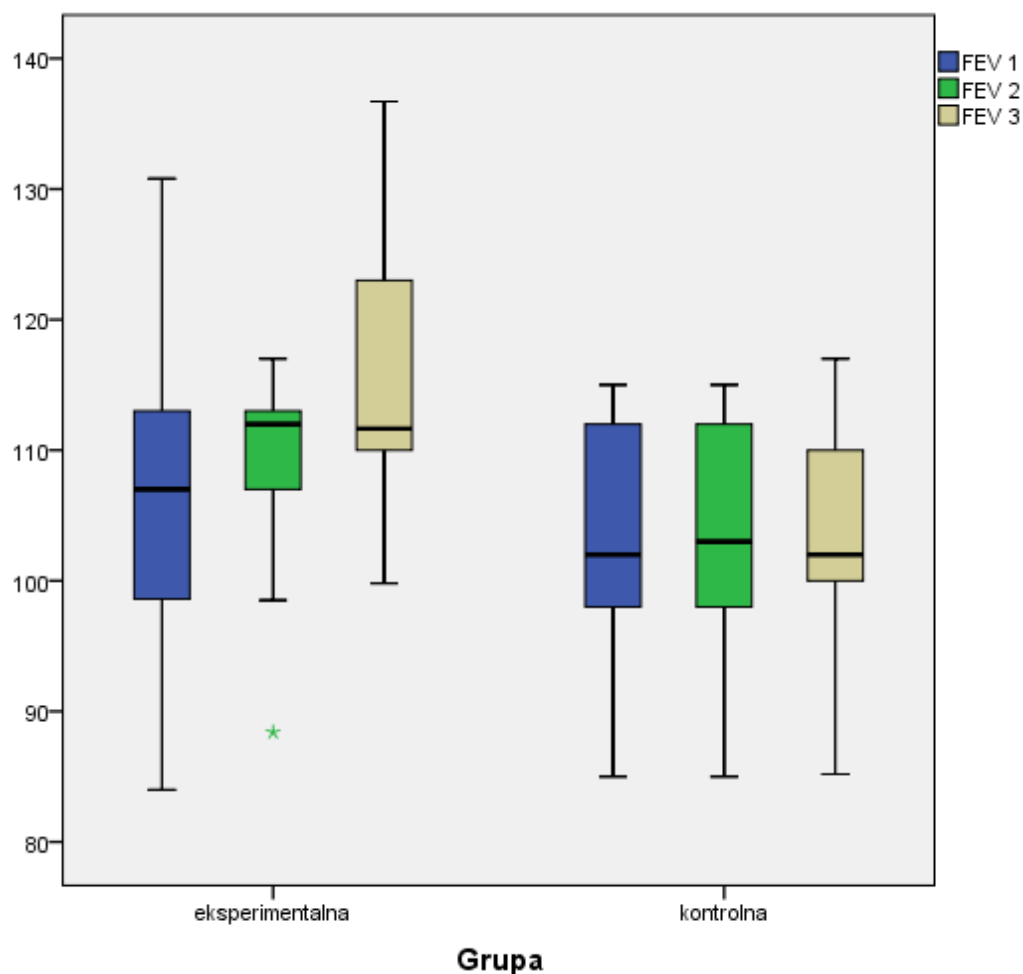
Табела 44. Уочавају се статистички значајне разлике између првог и трећег мерења и другог и трећег мерења. У оквиру експерименталне групе дошло је до статистички



значајног побољшања плућне функције током времена, иако је та разлика израженије током друге године праћења, дакле између другог и трећег мерења.

Табела 44. Накнадана поређења по свакој групи посебно групама

Накнадна поређења				
Група	Мерење	Мерење		
		1	2	3
		Р вредност	Р вредност	Р вредност
Експериментална	1		.078	.001
	2	.078		.001
	3	.001	.001	
Контролна	1		.561	.763
	2	.561		.810
	3	.763	.810	



Графикон 18. Резултати испитивања плућне функције - FEV<sub>1</sub> (FEV<sub>1</sub> 1 – почетак студије, FEV<sub>1</sub> 2 – током прве године праћења, FEV<sub>1</sub> 3 – после две године)

## 4.4 Резултати лабораторијских тестова

### FeNO

Постоји статистички значајна разлике у вредностима FeNO између сва три мерења код свих пацијената заједно ( $F=22,748$ ;  $p<0,001$ ;  $\text{Eta}^2=0,448$ ), а постоји и статистички значајан утицај групе на ову промену ( $F=17,420$ ;  $p<0,001$ ;  $\text{Eta}^2=0,384$ ). Тестирање је разрађено на подацима који су трансформисани логаритмовањем. Табела 45. Као што се види у Табели 45 и на Графикону 19 пацијенти у експерименталној групи су у сва три мерења имали статистички значајно веће вредности FeNO.

Табела 45. Резултати лабораторијских тестова – FeNO

Група		N	Аритметичка средина	SD	Median	Мин	Мах
Експериментална	FeNO 1	34	60.65	20.467	56.00	31	111
	FeNO 2	34	43.18	8.990	43.00	31	78
	FeNO 3	34	34.15	6.985	32.00	22	56
Контролна	Fe NO 1	25	25.40	18.819	19.00	6	91
	FeNO 2	25	25.32	18.535	20.00	6	91
	FeNO 3	25	24.72	18.656	19.00	6	91
Укупно	FeNO 1	59	45.71	26.334	44.00	6	111
	FeNO 2	59	35.61	16.351	42.00	6	91
	FeNO 3	59	30.15	13.923	32.00	6	91

(FeNO 1 – почетак студије, FeNO 2 – током прве године праћења, FeNO 3 – после две године)

Накнадним поређењем је тестирана разлика између група у сваком времену посебно.

Табела 46.

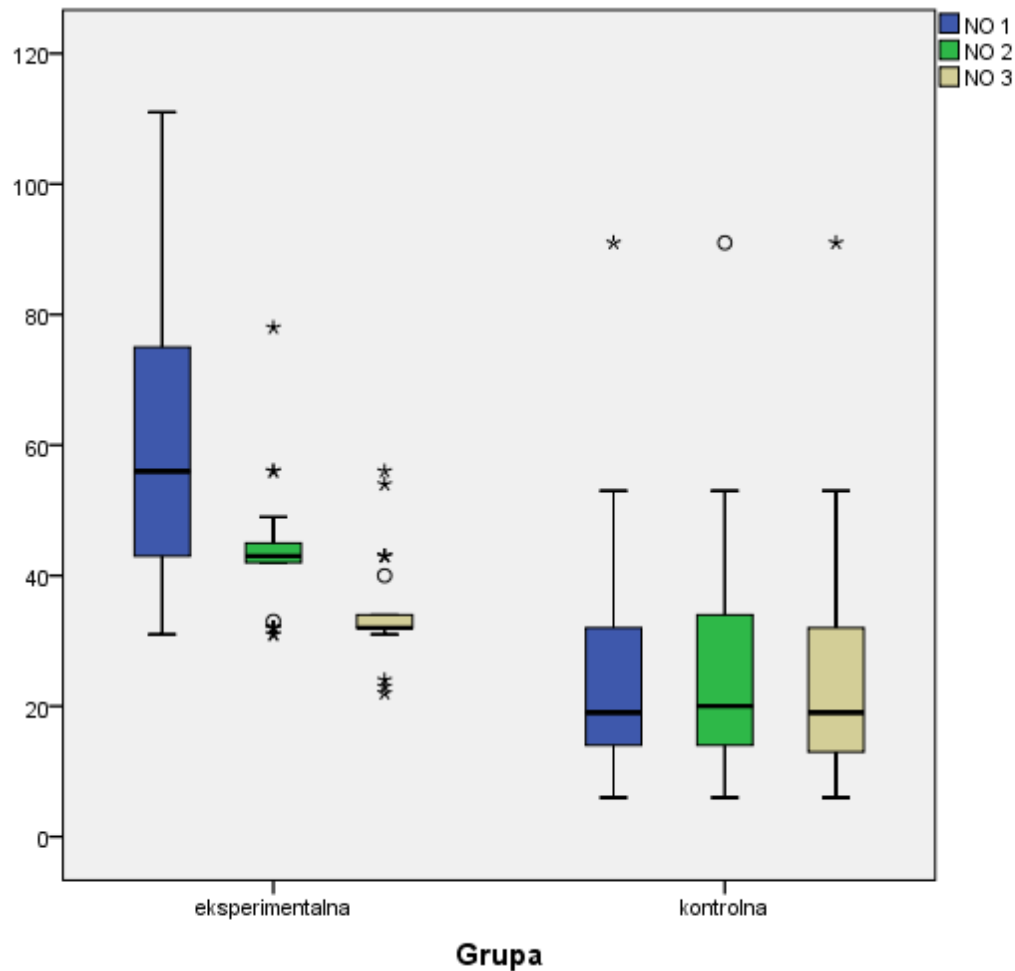
Табела 46. Резултати лабораторијских тестова – FeNO, разлика између група у сваком времену посебно

Мерење	(I) група	(J) Група
		P вредности
1	Контролна	<0.001
2	Контролна	<0.001
3	Контролна	<0.001

Потом је тестирана разлика између мерења у свакој групи посебно. Резултати су приказани у Табели 47. Као што се види разлике су једино значајне у експерименталној групи, само је у експерименталној групи дошло до статистички значајног смањивања вредности FeNO, што није био случај у групи пацијената који су били само на класичној фармакотерапији.

Табела 47. Резултати лабораторијских тестова – FeNO, у свакој групи посебно

Група	Мерење	Мерење		
		1	2	3
		Р вредност	Р вредност	Р вредност
експериментална	1		<0.001	<0.001
	2	<0.001		<0.001
	3	<0.001	<0.001	
Контролна	1		.918	.573
	2	.918		.596
	3	.573	.596	



Графикон 19. Резултати лабораторијских тестова – FeNO (FeNO 1 – почетак студије, FeNO 2 – током прве године праћења, FeNO 3 – после две године)

#### 4.5 Резултати тестова за процену квалитета живота

Статистичка обрада резултата је показала да је примена СЛИТ имала значајан ефекат на побољшање параметара квалитета живота мерено кроз степен подношења физичке активности. На почетку праћења, чак преко половине свих пацијената је имало извесне проблеме када је било у питању подношење физичког напора. Током трајања студије код пацијената који су били на имунотерапији дошло је до значајног побољшања подношења физичке активности, тако да је после двогодишњег праћења чак преко 80% пацијената изузетно добро подносило физичку активност. Интересанто је напоменути и да смо у обе групе имали и примере пацијената који су се активно бавили

спортом и поред дијагнозе астме (два у експреименталној и три пацијента у контролној групи)

#### **4.6 Резултати праћења нежељених реакција на СЛИТ**

Нежељене реакције на СЛИТ су праћене током читаве студије и класификоване према препорукама на следеће категорије: веома честе (више од 1/10), честе (1/100) и повремене (1/1000), односно према локацији на локалне и системске и према тежини клиничке слике на благе (спонтано се повлаче, не утичу на обављање свакодневних активности), умерене (утичу на обављање свакодневних активности и не повлаче се спонтано без примене антихистаминака) и тешке нежељене реакције (по живот опасне нежељене реакције, које захтевају хоспитализацију и/или хитно медицинско збрињавање. Током целокупног временског периода праћења забележене су само три нежељене реакције. Све три реакције су биле системског типа, а према тежини клиничке слике могле су се сврстати у благе до умерене и манифестовале су се у виду гастроинтестиналних тегоба, и локалног црвенила и осећаја пецкања на месту апликације тј у усној дупљи. Нису захтевале прекидање терапије нити смањивање дозе. Све три нежељене реакције су се јавиле у периоду индукције.

## 5. ДИСКУСИЈА РЕЗУЛТАТА

Резултати истраживања из области клиничке ефикасности алерген специфичне имунотерапије код деце са астмом су често контрадикторни. Неусаглашеност резултата проистиче из више разлога:

1. Алерген специфична имунотерапија је тренутно једина доступна имуномодулаторна терапија у лечењу алергијских болести
  2. Услед великог броја различитих нестандардизованих препарата на тржишту, и различитих протокола за примену, студије су веома хетерогене. Из претходно поменутог јавља се и недостатак добрих мета анализа, па се постављају и питања оптималне дозе и дужине трајања терапије
  3. Иако је прошло већ више од једног века од почетка примене имунотерапије, њени дугорочни ефекти су још увек под знаком питања
  4. Спровођење студија је веома тешко и дуготрајно, па је самим тим и адхеренција и комплијанса врло лоша посебно у дечијем и адолесцентском узрасту када је и примена ове врсте терапије најпогоднија због превентивних ефеката на даљи развој алергијских болести
  5. Клиничка ефикасност се најчешће процењује на основу субјективних параметара као што су симптом и лек скор
  6. Лабораторијски тестови су веома скупи, компликовани, и у земљама у развоју као што је наша врло често недоступни великом броју пацијената, а уз то не показују ни значајан степен корелације са другим клиничким параметрима, као ни међусобно
- Од тренутка када је СЛИТ први пут употребљена 1986. године и касније прихваћена као алтернатива инјекционој имунотерапији, постоји стална потреба за анализом њене ефикасности и безбедности у лечењу респираторних алергијских болести. У том периоду је и објављен велики број системских прегледа и мета анализа двоструко слепо

плацебо контролисаних студија. (68, 90, 156-158) Клиничка ефикасност СЛИТ је документована у преко 60 различитих клиничких студија. Мета анализе су потврдиле њену ефективност и безбедност код одраслих пацијената. (68,89,92,93,158,159) Подаци из литературе указују на свеукупну клиничку ефикасност СЛИТ у лечењу алергијског риноконјунктивитиса и астме, иако степен ефикасности умногоме зависи од врсте алергена који се примењује, као и коморбидитета. Највећи број студија је у процесу десензибилизације користио алергене кућне прашине, полена траве, корова. Различити су били критеријуми за укључивање испитаника у студије. Неке студије су укључивале само децу, неке одрасле, док су друге проучавале ефикасност СЛИТ и код деце и код одраслих пацијената. Доступне мета анализе су се фокусирали на ефекте СЛИТ код одраслих са алергијским ринитисом и код деце са астмом и алергијским ринитисом. Велики недостатак постојећих студија је значајна међусобна хетерогеност како у погледу дозе, трајања третмана, одабира пацијената, инклузионих и ексклузионих критеријума. (158) Многе рандомизирани, двоструко слепо плацебо контролисане студије и отворени клинички трајали су спроведени са циљем утврђивања клиничке ефикасности и безбедности СЛИТ код одраслих пацијената и деце (96,157-163.). Многи алергени су испитивани у поменутиим студијама укључујући и алергене полена, као и алергене кућне прашине. (164).

Недавни системски прегледи литературе и мета анализе спроведене код деце и одраслих упућују на значајан ефекат СЛИТ у смањењу симптома и употребе лекова.

Са друге стране постоје веома контраверзни резултати када је у питању примена СЛИТ за сезонске у односу на перенијалне алергене. (96, 160-163). И даље постоји одређена дискрепанца у погледу бенефита СЛИТ пре свега због непостојања стандардизованих алергенских препарата (тј. производа), велике хетерогености по



питању доза које се примењују, трајања терапије и протокола за примену вакцина, као и одабира пацијената.

Циљ наше студије је био да испита ефикасност СЛИТ као додатне терапије у лечењу респираторних алергијских болести код деце. Том приликом смо као што је речено користили препарат за десензибилизацију Института за вирусологију, вакцине и серуме Торлак, Београд, Србија.

У овој студији смо евалуирали ефикасност СЛИТ код педијатријских пацијената са астмом и алергијским ринитисом кроз анализу симтом, лек скора, параметара плућне функције, параметара концентрације азот-моноксида у издахнутом ваздуху, као и параметара квалитета живота кроз подношење физичке активности. Студија је по свом типу била опсервациона ткз *real-life*. Током периода праћења посматрали смо две групе пацијената.

Један група пацијената је поред стандардне фармакотерапије према смерницама и протоколима за лечење астме и алергијског ринитиса примала и сублингвалну алерген специфичну имунотерапију према протоколу назначеном у одељку материјал и методе, друга група пацијената је примала само стандардну фармакотерапију. Како је студија по типу опсервациона „real life“ студија резултати су добијени из стварне клиничке праксе. У студији су били са подједнаком учесталашћу заступљени и дечаци и девојчице, није било статистичке разлике у полној дистрибуцији по групама. Између посматраних пацијента у нашој студији постојала је статистичка разлика у старосној доби, која није значајна (13.18 vs 10.48 година). Сви пацијенти и у експерименталној и у контролној групи су имали дијагностиковану астму и алергијски ринитис који су дијагностиковани минимум пет година пре започињања студије. Многа епидемиолошка испитивања указују на повезаност алергијских болести и узрастно специфично испољавање. (1) На основу анамнестичких података шесторо деце је давало податке о

алергији на храну (петоро деце у експерименталној и једно дете у контролној групи). Четворо деце у експерименталној и троје деце у контролној групи су давали податке о atopијском дерматитису. Само један пацијент је имао алергију на убоде инсеката. Алерголошка тестирања смо спроводили методом кожних проба „prick test“, као и *in vitro* методом одређивања концентрације алерген специфичних антитела у серуму пацијената. Иако се до пре неколико година сматрало да су главни кандидати за примену алерген специфичне имуноterapiје моносензибилисани пацијенти. (164, 165) Новије студије су показале да се имуноterapiја са подједнаком ефикасношћу може примењивати и код полисензибилисаних пацијената, само је изузетно важно изабрати „најодговорнији“ алерген за испољавање симптома и клиничке слике. (133,158,165) У нашој студији смо имали у обе групе подједнаку учесеталост моно- и полисензибилисаних пацијената, као и подједнаку дистрибуцију пацијената сензибилисаних на сезонске и перениалне алергене. Овде је посебно важно напоменути да смо током студије вршили десензибилизацију само на један од инкриминисаних алергена који се показао као најодговорнији за клиничку слику алергијског ринитиса и астме, како у погледу симптома, тако и по добијеним резултатима приликом алерголошког тестирања. Позитивни алерголошки тестови нису довољан критеријум за потврду алергијске болести већ они морају корелирати са клиничком сликом у нашем случају алергијског ринитиса и астме.

### **5.1 Дискусија ефеката имуноterapiје на клиничке тестове**

За одређивање клиничке ефикасности терапије астме и алергијског ринитиса најчешће се користе клинички тестови симптом и лек скор. Резултати наше студије су показали позитиван ефекат СЛИТ на клинички скор (симптом и лек скор) што је у сагласности са резултатима других студија. (62,86,87,89) У нашој студији смо користи бронхијални назални симптом, окуларни и кожни симптом скор. Како систем скоровања није још

увек стандардизован, градација сваког симптома се врши према арбитражној скали од 0-3: 0-без симптома, 1-благи симптоми, 2-умерени симптоми, 3-тешки симптоми. Средње вредности бронхијалних и назалних симптом скорова су приказани за експерименталну и контролну групу у Табелама 48, 49, 51, 51.

Табела 48. Просечне вредности симптома назалне слузнице – експериментална група

Број мерења	Просечне вредности назалних симптом скорова			
	Кијање у серији	Запушен нос	Свраб носне слузнице	Воденасто цурење из носа
I	2,35	2,41	1,94	2,32
III	1,38	1,2	0,97	1,2
III	1	0,41	0,29	0,35

Из приложене табеле се види да је у експерименталној групи током две године праћења дошло до смањења симптома кијања у серији за 58%, запушеног носа за 82%, свраба слузнице за 85,05%, воденастог цурења из носа за 84,91%.

Табела 49. Просечне вредности симптома назалне слузнице – контролна група

Број мерења	Просечне вредности назалних симптом скорова			
	Кијање у серији	Запушен нос	Свраб носне слузнице	Воденасто цурење из носа
I	2,04	2,08	1,6	1,92
III	1,52	1,04	1	1,22
III	1,48	1,44	1,2	1,44

У Табели 49 су приказани резултати средњих вредности назалних симптом скорова за контролну групу. Током две године примене само фармакотерапије симтом скор кијања у серији смањено се само за 27,45%, симптом запушеног носа за 30%, симптом свраба носне слузнице за 25%, као и симптом воденастог цурења из носа.

Табела 50. Просечне вредности бронхијалних симптом скорова – ексериментална група

Број мерења	Просечне вредности бронхијалних симптом скорова			
	Сув кашаљ	Ноћни кашаљ	Визинг	Гушење
I	2,55	2,26	2,41	2
II	1,02	0,88	0,85	1
III	0,32	0,2	0,23	0,2

Као што се види и у Табели 50. СЛИТ је довела током две године до смањивања симптома сувог кашља за 87, 45%, симптома ноћног кашља за 90,45%, визинга за 95,43%, гушења за 90%.

Табела 51. Просечне вредности бронхијалних симптом скорова – контролна група

Број мерења	Просечне вредности бронхијалних симптом скорова			
	Сув кашаљ	Ноћни кашаљ	Визинг	Гушење
I	2,26	1,76	1,84	1,68
II	1,72	1,52	1,4	1,2
III	1,76	1,32	1,24	1,1

Са друге стране у контролној групи је дошло до значајно мањих промена сув кашаљ је редукован за свега 22,12 %, ноћни кашаљ за 25%, визинг за 32,6% и гушење за 34,52%.

Ако погледамо статистичку анализу ових симптома скорова по учесталости по групама, кроз време добијамо следеће: у нашој испитиваној групи од 34 испитаника која су била на алерген специфичној имунотерапији на почетку испитивања, 19 испитаника је своје кијање у серији означило као тешко, док је на крају студије чак 26 пацијената било без симптома кијања у серији. Ова разлика је била статистички значајна. У другој групи пацијенти су били само на стандардној фармакотерапији. У контролној групи без симптома је била трећина пацијената на почетку испитивања, док се после две године тај проценат повећао само за 4% иако су пацијенти у контролној групи све време били на стандардној фармакотерапији. Запушен нос је један од симптома алергијске кијавице који највише ремети квалитет живота оболелих пацијената. У нашој студији смо показали да је имунотерапија била веома успешна у ублажавању симптома назалне конгестије, а резултати су показали позитиван ефекат имунотерапије и на друга два назална симптома (воденасто цурење из носа и назални пруритус). За разлику од групе пацијената на СЛИТ-у, код пацијената који су били само на стандардној фармакотерапији дошло је само до благог побољшања назалних симптома, које је било без статистички значајне разлике. Ако погледамо резултате дејства СЛИТ на симптоме астме, можемо такође закључити да је ова терапија била веома успешна у смањивању симптома ноћног кашља и визинга, док је мање дејство испољила на симптоме сувог и ноћног кашља. У групи пацијената који су били само на стандардној терапији није дошло до статистички значајног смањивања симптома астме током двогодишњег праћења. Ако погледамо појединачне резултате утицаја имунотерапије на симптом скор (астма и назални скор), као што смо споменули, наша студија је показала позитиван ефекат имунотерапије на оба параметра већ током прве године праћења, док је током друге године дошло да даљег побољшања посебно код оних пацијената са високим вредностима симптом скор. Када је у питању астма скор, највише утицаја СЛИТ је

имао на симптоме гушења и визинга. Ако поредимо наше резултате по питању лек скорa у сагласности смо са студијама (69,71,73,75,78, 79) док резултати неких других студија нису били у стању да покажу позитиван ефекат СЛИТ на лек скор. (76) Интересантно је и напоменути да су резултати нашег испитивања у сагласности са резултатима студије чувеног Рајно и сарадника, који су међу првима показали позитивно дејство алерген специфичне имунотерапије након две године од почетка примене, иако је у нашој студији, као што је напоменуто, дошло до позитивних ефеката већ након годину дана што није био случај у студији Рајно и сарадника. (72) За разлику од неких до сада објављених студија (70,72) наше истраживање није показало да СЛИТ има било каквог ефекта на окуларне симптоме. Овде треба напоменути да су пацијенти у нашој студији имали веома благе окуларне симптоме, и да је то највероватније један од разлога зашто је и изостало дејство имунотерапије. Поређење ефикасности имунотерапије и лекова је и даље под знаком питања. Посебно ако се узме у обзир чињеница да се клиничка ефикасност имунотерапије испољава тек након неколико месеци, па чак и година, док стандардна фармакотерапија своје дејство испољава након неколико минута или сати. С тим у вези требало би поменути неколико значајних студија које су поредиле директно СЛИТ као додатну терапију на супрот нпр. инхалационом будесониду (30Marogna, 2009) и монтелукасту (31Marogna, 2010) чији резултати апсолутно фаворизују СЛИТ у решавању проблема назалних и бронхијалних симптома као и назалне инфламације. Када говоримо о побољшању симптом скорa требало би још и напоменути да су на почетку студије пацијенти у експерименталној групи, дакле пацијенти који су били на СЛИТ имали веће вредности симптом скорa у односу на контролну групу, да би током двогодишње примене СЛИТ дошло да тога да пацијенти у експерименталној групи имају статистички значајно ниже вредности симптом скорa у односу на пацијенте у контролној групи. (Табеле 40,41,42,43) Употреба

велике количине лекова (таблете, пумпице, инхалаторна терапија) значајно нарушава квалитет живота деце са алергијским болестима. Код деце школског узраста, а посебно касније у адолесцентском периоду, значајно долази до пада адхеренције приликом примене стандардне фармакотерапије (прескакање доза, избегавање ношења и коришћења инхалаторне терапије итд.), а самим тим и погоршања болести и повећања стопе егзацербација и хоспитализација. Терапија астме подразумева примену две групе лекова: лекови из групе риливера (краткоделујући бета<sub>2</sub> агонисти) и лекови из групе контролора (инхалациони, интраназални и орални кортикостероиди, антихистаминици, антагонисти леукотријена). Један од основних циљева примене СЛИТ је и смањивање употребе лекова за контролу и ослобађање (ткз. „риливера“) од симптома астме. И у погледу овог параметра до сада смо имали веома контрадикторне резултате док су Тагi и сарадници још 1990. године (62) као и Рајно и сарадници десет година касније (72) и наша студија 2016. године показали позитиван ефекат већ после годину дана од почетка примене СЛИТ, неки други аутори нису успели да докажу смањење употребе медикамената код пацијента на имунотерапији. (69, 70) Највећи број студија је показао да алерген специфична имунотерапија доводи до значајног смањивања употребе риливера. Краткоделујући В<sub>2</sub> агонисти су лекови који је користе за ослобађање од симптома астме најчешће по потреби. Пацијенти су врло често склони да не узимају редовну терапију (нпр.инхалационих кортикостероида), а да прибегавају злоупотреби лекова из групе краткоделујућих В<sub>2</sub> агониста. Један од основних циљева примене АИТ јесте управо смањивање употребе лекова из групе краткоделујућих В<sub>2</sub> агониста. Резултати наше студије су још једни у низу који показују значајан ефекат имунотерије на смањење употребе краткоделујућих В<sub>2</sub> агониста. Употреба АИТ је показано да доводи до значајно смањевиња употребе лекова из група антихистаминика, дугоделујућих бета<sub>2</sub> агонист, као и инхалационих, интраназалних и оралних

кортикостероида. Смањујући употребу фармакотерапије, пре свега смањује се и преваленца нежељаних реакција у вези са њеном применом, али се са фармакоекономског становишта смањују и трошкови лечења. Примена алерген специфичне имунотерапије код деце школског узраста би могла да представља једно од решења веома комплексног приступа лечењу астме у групи старије деце. У складу са резултатима других објављених студија и ми смо у нашем истраживању показали да СЛИТ доводи до значајног смањивања употребе лекова из следећих група: антихистаминици, интраназални кортикостероиди, инхалациони кортикостероиди, орални кортикостероиди, дуго и кратко делујући бета<sub>2</sub> агонисти. СЛИТ је довео до преко четвороструког смањивања употребе антихистаминика током две године.

Када смо анализирали употребу инхалационих кортикостероида у групи пацијената на СЛИТ долази до значајног смањивања броја пацијената на овој терапији, док је временом процената коришћења ове терапије у групи оних који нису користили СЛИТ порастао скоро два пута. Слична ситуација је и са употребом антагониста леукотријена. Резултати наше студије по питању субјективних параметара симптом и лек скоро су у потпуности у сагласности са резултатима других објављених студија. Интересантно је напоменути да је наша студија показала значајно смањивање симптом-скора (назалних и бронхијалних) већ након годину дана праћења, док је током друге године примене имунотерапије дошло до још значајнијег смањивања симптом скора посебно код пацијента са умерено до средње тешком астмом. Сличан ефекат је имунотерапија имала и на смањење употребе лекова посебно из групе риливера. Овде је такође веома интересантно напоменути и да су резултати наше студије у потпуности у сагласности са резултатима и недавно објављене студије групе аутора који су слично испитивање спровели на адолтним пацијентима сензибилизаним на алергене кућне прашине. (157)



## **5.2 Дискусија ефеката СЛИТ на параметре плућне функције**

Спирометрија је једна од најстаријих метода за праћење параметара плућне функције. Код пацијената са опструктивним болестима плућа као што је астма долази до најзначајних промена у вредностима форсираног експиријумског волумена у првој секунди ( $FEV_1$ ). Према препорукама за примену имунотерапије један од главних критеријума за укључивање пацијената у студију је био и вредност  $FEV_1$  већа од 80%. У тренутку започињања примене имунотерапије сви пацијенти су имали астму под контролом. Иако досадашње студије нису показале значајан ефекат имунотерије на вредности плућне функције. Статистичком анализом резултата наше студије уочено је да постоји благ пораст  $FEV_1$ а код свих пацијената заједно, а постији и разлика у тренду између група јер је евидентан пораст у експерименталној групи, док у контролној групи нема разлике. Накнадним поређењем тестирна је разлика између експерименталне и контролне групе у сваком мерењу посебно.

## **5.3 Дискусија ефеката СЛИТ на лабораторијске параметре**

Као што је претходно поменуто од објективних параметара за процену клиничке ефикасности коришћене су методе мерења плућне функције спирометром и методу мерења концентрације азот-моноксида у издахнутом ваздуху. Мерење концентрације азот-моноксида у издахнутом ваздуху представља један од најбољих и најобјективнијих параметара степена инфламације доњих дисајних путева. Такође је широко прихваћена као метода за мерење адхенренције приликом примене леукотријена. Постоји неколико студија које су овај параметар такође користиле за праћење адхенренције код пацијената на СЛИТ. У нашем истраживању мерење  $FeNO$  смо користили као показатељ клиничке ефикасности СЛИТ. Резултати досадашњих студија на тему дејстава имунотерапије на овај параметар су контрадикторни. Да сада такође није показано да вредности овог параметра корелирају са другим параметрима клиничке ефикасности имунотерапији

нарочито са вредностима симтом и лек скора. До сада је изузетно мали број студија које су испитивале дејство имунотерапије на вредности FeNO, а њихиви резултати поприлично контрадикторни. Док студије Рiego и сарадника и Colombo и сарадника не показују да алерген специфична имунотерапија има било каквог ефекта на вредности концентрације азот-оксида у издахнутом ваздуху. Са друге стране малобројне студије које су испитивале дејство имунотерапије пре свега анти IgE (омализумаб) на биомаркере показале су да ова врста терапије доводи до значајног смањивања вредности FeNO. (167-168) Наша студија је једна од првих студија која је показала директно дејство алерген специфичне имунотерапије на вредност FeNO. Мерења нашег истарживања су показала да једногодишња примена СЛИТ доводи до статистички значајног смањивања степена инфламације доњих дисајних путева, а да даља примена ове терапије само повећава позитивне ефекте. Током две године континуираног и правилног коришћења сублинглване алерген специфичне имунотерапије значајно су се смањиле вредности концентрације азот монооксида у издахнутом ваздуху. Веома је значајно поменути да до значајних промена у вредностима FeNO долази само у групи пацијената који су користили имунотерапији, док код пацијената који су били само на стандардној фармакотерапији није дошло до значајних промена вредности FeNO.

#### **5.4 Дискусија ефеката СЛИТ на процену квалитета живота пацијената**

Квалитет живота пацијената је један од кључних параметара клиничке ефикасности СЛИТ. Како се ради о педијатријским пацијентима за процену квалитета живота определили смо се за праћење подношења физичке активности. Резултати нашег исраживања су показали да СЛИТ доводи не само до побољшања симтом и лек скора, параметара плућне функције и степена инфламације доњих дисајних путева, већ и до значајног побољшања квалитета живота пацијената мерено кроз степен подношења

физичке активности, што је у највећој мери у сагласности са резултатима других студија. (84)

### **5.5. Дискусија нежељених реакција**

СЛИТ је опште прихваћена као безбедан и сигуран начин примене алергена за десензибилизацију. (107) Иако не постоје подаци о безбедности за сваки појединачни примењиван алерген, по живот опасне и озбиљне системске реакције су веома ретке. Објављени случајеви Системских реакција приликом примене СЛИТ – дијагностикованих као анафилактичке реакције применом СЛИТ су веома ретке. (108) Међу многобројним двоструко слепо плацебо контролисаним студијама у којима је примењиван СЛИТ за десензибилизацију деце са астмом и алергијским ринитисом описан је само један случај примене епинефрина. (107,109-111) Највећи број описаних нежељених реакција приликом примене СЛИТ подразумева локалне нежељене реакције (орофарингеалне и гастроинтестиналне симптоме и знакове). (121) Овакве врсте реакција су врло често подцењене због неадекватног,неблаговременог, пријављивања и њихова преваленца је веома хетерогена међу студијама и износи од 50%-80%.(122,123-127) Пост маркетиншка праћења међу педијатријском популацијом пријављују изузетно велики број локалних нежељених реакција. У складу са резултатима досадашњих студија и наше праћење је показало да је сублингвалана алерген специфична имунотерапија безбедна и толерабилна. За време целокупног праћења имали смо пријављене само три благе до умерене нежељене реакције које су се спонтано повукле. Као што је већ напоменуто дужина трајања имунотерапије, оптимална доза као и дугорочно дејство СЛИТ још увек су питања на која студије нису дале одговоре. Студије са субкутаном имунотерапијом потврђују да је веома важна дужина трајања терапије. Иако је код наших пацијената показано побољшање већ након годину дана од почетка примене терапије током друге године је дошло до још веће редукције симптом

и лек скора. Резултати наше студије су у потпуној корелацији када је дужина трајања терапије у питању. (68).

Мета анализа клиничке ефикасности СЛИТ код пацијената са алергијским ринитисом објављене од старне Кохранове базе није успела да нађе узрочно последичну везу између дужине трајања имунотерапијског поступка и ефикасности пре свега због недостатака података(159). Према СЗО водичима оптимална дужина трајања терапије је минимум три године како би се испољио прави протективни ефекат СЛИТ. Овде бих желала да скренем пажњу да је већина наших пацијената наставила са терапијом и након ове две године. (158)

## 6. ЗАКЉУЧАК

### Специфични закључци

-Резултати нашег истраживања су показали да су пацијенти који су подвргнути стандардној фармакотерапији и СЛИТ имали су побољшање у односу на групу пацијента који су примали само стандардну фармакотерапију.

-Пацијенти који су подвргнути стандардној терапији и СЛИТ су имали боље клиничке скорове (симптом скор- и лек-скор) у односу на групу пацијента који су примали само стандардну фармакотерапију.

-Пацијенти који су били подвргнути стандардној фармакотерапији и СЛИТ су имали мање вредности концентрације NO у издахнутом ваздуху (FeNO) у односу на групу пацијента који су примали само стандардну фармакотерапију

-Пацијенти који су подвргнути стандардној фармакотерапији и СЛИТ су боље подносили физички напор у односу на групу пацијента који су примали само стандардну фармакотерапија

Инциденца алергијског ринитиса и астме у децјем узрасту је у сталном порасту.

Истраживања су показала да је учесталаост астме највећа у раном школском узрасту, док је учесталост АР значајно већа у адолесцентном периоду. Значај превенције, развоја и компликовања хроничног АР у адолесцентном узрасту је предмет истраживања с обзиром да су могућности и клиничка ефикасност примене СЛИТ већ раније у бројним студијама показане. Један од најважнијих циљева нашег истраживања је и да се употребом СЛИТ уз стандардну фармакотерапију спречи прогресија алергијских болести или бар умањи развој астме код већ постојеће АР. Алерген специфична имунотерапија је захваљујући свом јединственом имуномодулаторном ефекту последњих година добила веома важно место у терапији алергијских болести пре свега АР и астме. Примарни параметри клиничке ефикасности СЛИТ су симптом-скор и лек-

скор, али је због извесних контраверза по питању клиничке ефикасности СЛИТ код деце са астмом потребно у будућности више анализирати неке од објективних параметара као што су параметри плућне функције или концентрација азот-моноксида у издахнутом ваздуху. Према доступном сазнању ово је једна од првих клиничких студија која испитује да ли примена СЛИТ у педијатријском узрасту може превенирати даљи развој и прогресију алергијских болести. Обзиром да су постојећи литературни подаци о постигнутим ефектима СЛИТ углавном усмерени на смањење клиничких симптома, наше испитивање је засновано посебно на могућностима превенције даљег развоја алергијских болести на дугорочном плану .

Имајући у виду изузетно велики број педијатријских пацијената са АР и астмом, неуспешност лечења једног броја ових пацијената стандардном фармакотерапијом, уведена је СЛИТ према унапред уврћеном протоколу. Поред стандардних тестова за испитивање клиничке ефикасности СЛИТ симптом-скор, лек-скор и симптом-лек скор пратили смо и анализирали и концентрације (азот моноксид) NO у издахнутом ваздуху, који је један од најзначајнијих параметара еозинофилне инфламације доњих дисајних путева. Не мање важан аспект нашег испитивања је и дуг период праћења пацијената, као и могућност да се након 2 године третмана процене ефекти СЛИТ-а и клинички и лабораторијски параметри. Према литератури, период праћења и процена ефеката СЛИТ-а је углавном 3 до 5 година и тада се и врши процена. У нашем раду пратимо ефекте третмана и након 2 и 3 године, са идејом да проценимо позитивне ефекте већ у том периоду и индивидуално одредимо дужину даљег третмана у циљу постизања што боље комплијане и ефеката лечења.

Данас је на тржишту доступан изузетно велики број различитих лекова за терапију алергијских болести ( алергијског ринитиса и астме), као и бројни протоколи за њихово лечење. Астма и алергијски ринитис су мултифакторијалне болести које испољавају

мноштво различитих фенотипова (астма код деце, астма код адолесцента, астма код трудница, астма код пушача). Према најновијим смерницама сваки фенотип астме мора имати посебан приступ у лечењу. Са друге стране веома је важно сагледати и потребе пацијената, као и знања, ставове и очекивања када је терапија астме и АР у питању. Иако нису по живот опасне болести респираторне алергијске болести могу значајно да наруше квалитет живота пацијената посебно када је у питању педијатријска и популација адолесцената. Уколико желимо савремен и индивидуалан приступ у лечењу астме и алергијског ринитиса поред стандардне фармакотерапије морамо обавезно узети у обзир и имунотерапију. Ова терапија је веома важна јер је једина способна да измени природни ток болести и да превенира даљу прогресију АР у астму, односно благих типова астме у теже облике. Ово је једина терапија како је доказано и у нашој студији која може да смањи употребу стандардне фармакотерапији и на тај начин не само смањи трошкове лечења већ и са друге стране и повећа адхеренцију. Сублингални начин примене алергена је изузетно безбедан што је показано и у нашој студији. Ризик од нежељених реакција је сведен на минимум. Поред праћења симптомом и лек скорова што не само да врло често није објективно, већ је и поприлично захтевно за пацијенте, можемо пратити и вредности FeNO у издахнутом ваздуху као показатеља степена еозинофилне инфламације доњих дисајних путева. Ова метода није много захтевна за мале пацијенте јер је брза и веома комфорна, али једина њена мана је цена. Једини недостатак примене имунотерапије је дужина трајања третмана од минимум две године. Из тог разлога данас се све више уводе „*rush*“ и „*ultra rush*“ протоколи за десензибилизацију, иако још увек само код субкутане примене која није погодана за педијатријски узраст. Имунотерапија коју смо ми користили у облику капи (једина доступна у Србији) је понекад непрактична за ношење јер захтева поштовање хладног ланца, тако да овај облик примене алергена бар за неке одређене алергене (мешавина

трава, амброзија) бива замењен таблетама које су много конгорније за употребу, али и скупље. Економски трошкови су једна од основних препрека за ширу употребу алерген специфичне имунотерапије, јер за разлику од фармакотерапије чије трошкове покрива здравствено осигурање све трошкове примене имунотерапије, као и алерголошка испитивања сноси пацијент самостално, што наравно умногоме онемогућава ширу примену ове врсте терапије.

Уколико желимо савремен и пре свега исправан терапијски поступак за лечење астме и алергијског ринитиса морамо имати у виду имунотерапију као једину имуномодулаторну терапију и једини вид имунотерапије доступан пацијентима у Србији. Потребно је да се у будућности што већи број педијатара упозна са овим типом терапије и да она постане део свакодневне клиничке праксе, посебно сада када имамо и прве резултате о клиничкој ефикасности ове врсте имунотерапије код деце.



## 7. ЛИТЕРАТУРА

1. Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, Eckers N, Nitsche O, Schramm D et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 431–7.
2. Hofmaier S. Allergic airway diseases in childhood: an update. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25:810–6.
3. Alduraywish SA, Lodge CJ, Campbell B, Allen KJ, Erbas B, Lowe AJ et al. The march from early life food sensitization to allergic disease: a systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. *Allergy* 2016; 71:77–89.
4. Coverstone A, Bacharier LB, Fitzpatrick AM. Severe asthma in school-age children: evaluation and phenotypic advances. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15:20–6.
5. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J, and the ISAAC Phase Three Study Group (...Zivkovic Z ...). Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009; 64:123-48.
6. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. International study of asthma and allergies in childhood phase three study group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009; 64:476-83.
7. Zivkovic Z, Vukasinovic Z, Cerovic S, Radulovic S, Zivanovic S, Panic E et al. Prevalence of childhood asthma and allergies in Serbia and Montenegro. *World J Pediatr* 2010; 6(4):331-6.
8. Bush A et Fleming L. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ* 2015; 350: 996-9.

9. Engelkes M, Janssens HM, de Ridder MAJ, de Jongste JC, Sturkenboom MCJM, Verhamme KMC. Time trends in the incidence, prevalence and age at diagnosis of asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 367–74.
10. Ranciere F, Clarisse B, Nikasinovic L, Just J, Momas I. Cough and dyspnoea may discriminate allergic and infectious respiratory phenotypes in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 367–75.
11. Oren E, Rothers J, Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL. Cough during infancy and subsequent childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2015; 45:1439–46.
12. Pijnenburg MW, Baraldi E, Brand PL. Monitoring asthma in children. *Eur Respir J* 2015; 45:906–25.
13. Rosenfeld M, Allen J, Arets BH, Aurora P, Beydon N, Calogero C et al. An official American Thoracic Society workshop report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10:S1–11.
14. Kampschmidt JC, Brooks EG, Cherry DC, Guajardo JR, Wood PR. Feasibility of spirometry testing in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2015: doi:10.1002/ppul.23303.
15. Schifano ED, Hollenbach JP, Cloutier MM. Mismatch between asthma symptoms and spirometry: implications for managing asthma in children. *J Pediatr* 2014; 165: 997–1002.
16. Schulze J, Reinmuller W, Herrmann E, Rosewich M, Rose MA, Zielen S. Bronchial allergen challenges in children – safety and predictors. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 19–27.
17. Batmaz SB, Kuyucu S, Arikoglu T, Tezol O, Aydogdu A. Impulse oscillometry in acute and stable asthmatic children: a comparison with spirometry. *J Asthma* 2015; 14:1–8.
18. Jerzynska J, Janas A, Galica K, Stelmach W, Woicka-Kolejwa K, Stelmach I. Total

- specific airway resistance vs spirometry in asthma evaluation in children in a large real-life population. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 115:272–6.
19. Konradsen JR, Nordlund B, Onell A, Borres MP, Gronlund H, Hedlin G. Severe childhood asthma and allergy to furry animals: refined assessment using molecular-based allergy diagnostics. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25:187–92.
20. Hovland V, Riiser A, Mowinckel P, Carlsen KH, Carlsen KC. Asthma with allergic comorbidities in adolescence is associated with bronchial responsiveness and airways inflammation. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25:351–9.
21. Caminati M, Duric-Filipovic I, Arasi S, Peroni DG, Zivkovic Z, Senna G. Respiratory allergies in childhood: Recent advances and future challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 702–710.
22. Luengo O, Cardona V. Component resolved diagnosis: when should it be used? *Clin Transl Allergy* 2014; 4:28–37.
23. Skrindo I, Lupinek C, Valenta R, Hovland V, Pahr S, Baar A et al. The use of the MeDALL-chip to assess IgE sensitization: a new diagnostic tool for allergic disease? *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26:239–46.
24. Piacentini GL, Peroni DG, Bordini A, Bonafiglia E, Rigotti E, Baraldi E et al. Childhood asthma control test and airway inflammation evaluation in asthmatic children. *Allergy* 2009; 64:1753–7.
25. Sasaki M, Yoshida K, Adachi Y, Sasaki M, Adachib Y, Itazawab T et al. Factors associated with asthma control in children: findings from a national webbased survey. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25:804–9.
26. Fleming L. Monitoring asthma in children: what does BATMAN tell us? *Thorax* 2015; 70:517–8.

27. Murphy KR, Zeiger RS, Kosinski M, Chipps B, Mellon M, Schatz M et al. al. Test for respiratory and asthma control in kids (TRACK): a caregiver-completed questionnaire for preschool-aged children. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:833–9.
28. Wildfire JJ, Gergen PJ, Sorkness CA, Mitchell HE, Calatroni A, Kattan M et al. Development and validation of the Composite Asthma Severity Index – an outcome measure for use in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:694–701.
29. Van Vliet D, van Horck M, van de Kant K, Vaassen S, Gulikers S, Winkens B et al. Electronic monitoring of symptoms and lung function to assess asthma control in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113:257–62.
30. Voorend-van Bergen S, Vaessen-Verberne AA, Brackel HJ, Landstra AM, van den Berg NJ, Hop WC et al. Monitoring strategies in children with asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2015; 70:543–50.
31. Jonsson M, Bergström A, Egmar AC, Hedlin G, Lind T, Kull I. Asthma during adolescence impairs health-related quality of life. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; pii: S2213-2198(15)00428-6. doi:10.1016/j.jaip.2015.07.020.
32. Braig S, Brandt S, Wabitsch M, Florath I, Brenner H, Rothenbacher D et al. Agespecific influence of wheezing phenotypes on pre-adolescent and adolescent healthrelated quality of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25:781–7.
33. Linhares DVBR, da Fonseca JAL, Borrego LM, Matos A, Pereira AM, Sa-Sousa A et al. Validation of control of allergic rhinitis and asthma test for children (CARATKids) – a prospective multicenter study. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 173–9.
34. La Grutta S, Landi M, Braidò F, Montalbano L, Ferrante G, Malizia V et al. RHINASTHMA-Adolescents: a new quality of life tool for patients with respiratory allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 450–5.

35. Carraro S, Scheltema N, Bont L, Baraldi E. Early-life origins of chronic respiratory diseases: understanding and promoting healthy ageing. *Eur Respir J* 2014; 44: 1682–96.
36. Bannier MA, van de Kant KD, Jobsis Q, Dompeling E. Biomarkers to predict asthma in wheezing preschool children. *Clin Exp Allergy* 2015; 45:1040–50.
37. Potaczek DP, Michel S, Sharma V, Zeilinger S, Vogelberg C, von Berg A et al. Different FCER1A polymorphisms influence IgE levels in asthmatics and nonasthmatics. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24:441–9.
38. Thomas AO, Lemanske RF J, Jackson DJ. Infections and their role in childhood asthma inception. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25:122–8.
39. Moschino L, Zanconato S, Bozzetto S, Baraldi E, Carraro S. Childhood asthma biomarkers: present knowledge and future steps. *Paediatr Respir Rev* 2015; 12:S1526–42.
40. Reubsat LL, Meerding J, de Jager W, de Kleer IM, Hoekstra MO, Prakken BJ et al. Plasma chemokines in early wheezers predict the development of allergic asthma *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:1039–40.
41. Zhang C-D, Wang F-M, Chen B-H. Clinical significance of increased peripheral blood CD4(+) CD28( ) T cells of asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24:717–8.
42. Cutts R, Turner S. Longitudinal measurements of exhaled nitric oxide in children – what is a significant change in FENO? *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24:540–8.
43. Turner S. Exhaled nitric oxide and the management of childhood asthma – yet another promising biomarker “has been” or a misunderstood gem. *Paediatr Respir Rev* 2014; 16: 88–96.
44. Peng W-S, Chen X, Yang X-Y, Liu E-M. Systematic review of montelukast’s efficacy for preventing post-bronchiolitis wheezing. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25:143–50.

45. van Aalderen WM, Grigg J, Guilbert TW, Roche N, Israel E, Martin RJ et al. Small-particle inhaled corticosteroid as first-line or step-up controller therapy in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3:721–31.
46. Chong J, Haran C, Chauhan BF, Asher I. Intermittent inhaled corticosteroid therapy versus placebo for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7:CD011032.
47. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:556–68.
48. Szepfalusi Z, Bannert C, Ronceray L, Mayer E, Hassler M, Wissmann E et al. Preventive sublingual immunotherapy in preschool children: first evidence for safety and pro-tolerogenic effects. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25:788–95.
49. Matricardi PM. Allergen-specific immunoprophylaxis: toward secondary prevention of allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25:15–8.
50. Holt P. Prevention – what is the most promising approach? *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25:10–2.
51. Hsiao K-C, Smart J. Anaphylaxis caused by in-season switchover of sublingual immunotherapy formulation. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25:714–5.
52. Yalaoui T, de Beaumont O. Comments on: ‘Anaphylaxis caused by in-season switchover of sublingual immunotherapy formulation’. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25:715–6.
53. Eberle P, Brueck H, Gall R, Hadler M, Sieber J, Karagiannis E. An observational, real-life safety study of a 5-grass pollen sublingual tablet in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25:760–6.

54. Senna G, Caminati M, Canonica GW. Safety and tolerability of sublingual immunotherapy in clinical trials and real life. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 656–62.
55. Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD011293.
56. Lambert N, Guiddir T, Amat F, Just J. Pre-treatment by omalizumab allows allergen immunotherapy in children and young adults with severe allergic asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25:829–32.
57. Noon L. Prophylactic Inoculation Against Hay Fever. *The Lancet* 1911;177: 1572-3.
- 
58. Freeman J, Noon L. Further observation on the treatment of hay-fever by hypodermic inoculation of pollen vaccine. *Lancet* 1911; 2: 814-7.
59. Black JH. The oral administration of pollen: clinical report. *J Lab Clin Med* 1928;13:709-13.
60. Rebien W, Wahn U, Puttonen E, Maasch HG. Comparative study of immunological and clinical efficacy of oral and subcutaneous hyposensitization. *Allergologie* 1980; 3: 101–9.
61. Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin Allergy* 1986; 16 (5):483-91.
62. Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double blind study. *Allergol Immunopathol* 1990; 18:277–84.
63. Malling H, Weeke B. Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48(Suppl 14):39-5.
64. Malling HJ, Abreu-Nogueira J, Alvarez-Cuesta E, Bjorksten B, Bousquet J, Caillotet D al. Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology on local immunotherapy. *Allergy* 1998; 53:933–44.

65. Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S, Passalacqua G, Canonica GW. Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in children. *Allergy* 1999; 54:1110-3.
66. Lombardi C, Gargioni S, Melchiorre A, Passalacqua G. Safety of sublingual immunotherapy in adults: a post marketing surveillance study. *Allergy* 2001; 56:889-92.
67. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. World Health Organization Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutical vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53:41-2.
68. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy* 2011; 66:740-52.
69. Hirsch T, Sahn M, Leupold W. Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract(D.pt.) in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8:21-7.
70. Vourdas D, Syrigou E, Potamianou P, Carat F, Batard T. Double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized olive pollen extract in pediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive pollen sensitization. *Allergy* 1998; 53:662-72.
71. La Rosa M, Ranno C, Andre' C, Carat F, Tosca MA, Canonica GW. Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:425-32.
72. Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000; 55:842-49.



73. Caffarelli C, Sensi LG, Marcucci F, Cavagni C. Preseasonal local allergoid immunotherapy to grass pollen in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Allergy* 2000; 55:1142–47.
74. Yuksel H, Tanac R, Gousseinov A, Demir E. Sublingual immunotherapy and influence on urinary leukotrienes in seasonal pediatric allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999; 9:305–13.
75. Bahceciler NN, Isik U, Barlan IB, Basaran MM. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32:49–55.
76. Ippoliti F, De Sanctis W, Volterrani A, Lenti L, Canitano N. Immunomodulation during sublingual therapy in allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:216–21.
77. Pajno GB, Vita D, Parmiani S, Caminiti L, La Grutta S, Barberio G. Impact of sublingual immunotherapy on seasonal asthma and skin reactivity in children allergic to *Parietaria* pollen treated with inhaled fluticasone propionate. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1641–47.
78. Wuthrich B, Bucher Ch, Jorg W, Bircher A, Eng P, Schneider Y et al. Double-blind, placebo controlled study with sublingual immunotherapy in children with seasonal allergic rhinitis to grass pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003; 13:145–48.
79. Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E, Heidemann P, Gehlhar K, Holland-Letz T et al. Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 2004; 59:498–504.
80. Rolinck-Werninghaus C, Wolf H, Liebke C, Baars JC, Lange J, Kopp MV et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre study on the efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy*. 2004; 59:1285–1293.

81. Niu CK, Chen WY, Huang JL, Lue KH, Wang JY. Efficacy of sublingual immunotherapy with high-dose mite extracts in asthma: a multicenter, double-blind, randomized, and placebo-controlled study in Taiwan. *Respir Med.* 2006; 100:1374–83.
82. Valovirta E, Jacobsen L, Ljorring C, Koivikko A, Savolainen J. Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children. *Allergy* 2006; 61:1177–83.
83. Lue KH, Lin YH, Sun HL, Lu KH, Hsieh JC, Chou MC. Clinical and immunologic effects of sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17:408–15.
84. Pham-Thi N, Scheinmann P, Fadel R, Combebias A, Andre C. Assessment of sublingual immunotherapy efficacy in children with house dust mite-induced allergic asthma optimally controlled by pharmacologic treatment and mite-avoidance measures. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18:47–57.
85. Roder E, Berger MY, Hop WC, Bernsen RM, de Groot H, Gerth van Wijk R. Sublingual immunotherapy with grass pollen is not effective in symptomatic youngsters in primary care. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:892–98.
86. Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, De Beaumont O. Efficacy and safety of 5 grass pollen sublingual immunotherapy in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:160–66.
87. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:167–73.
88. Stelmach I, Kaczmarek-Woźniak J, Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Jerzynska J. Efficacy and safety of high-doses sublingual immunotherapy in ultra-rush scheme in children allergic to grass pollen. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:401–08.

89. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:141–148.
90. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy* 2011; 66:740-52.
91. Wilson DR, Torres LI, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002893.
92. Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006; (10):1162-72.
93. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008; 133:599–609.
94. Nelson H, Blaiss M, Nolte H, Wuertz SØ, Andersen JS, Durham SR. Efficacy and safety of the SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects. *Allergy* 2013; 68: 252–255.
95. Malling HJ, Montagut A, Melac M, Patriarca G, Panzner P, Seberova E et al. Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with different clinical profiles of allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39(3): 387-93.
96. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(5):969-75.

97. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg, S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A et al. (The PAT investigator group). Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62:943–948.
98. Holt PG, Sly PD, Sampson HA, Robinson P, Loh R, Lowenstein H, et al. Prophylactic use of sublingual allergen immunotherapy in high risk children: a pilot study. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:991–3
99. Fiocchi A, Pajno G, La Grutta S, Pezzuto F, Incorvaia C, Sensi L et al. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children aged 3 to 7 years. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005; 95(3):254-8
100. Linneberg A. The allergic march in early childhood and beyond. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:1419-21.
101. Burgess JA, Lowe AJ, Matheson MC, Varigos G, Abramson MJ, Dharmage SC. Does eczema lead to asthma? *J Asthma* 2009; 46:429-36.
102. Zivkovic Z, Cerovic S, Vukasinovic Z, Jovic-Stojanovic J. News in treatment of childhood asthma. *Srp Arh Celok Lek*. 2009; 137(9-10):558-61.
103. Bousquet J, Schünemann HJ, Zuberbier T, Bachert C, Baena-Cagnani CE, Bousquet PJ et al. Development and implementation of guidelines in allergic rhinitis-an ARIA-GA2LEN paper. *Allergy* 2010; 65:1212-21.
104. Cerovic S, Zivkovic Z, Milenkovic B, Jovic-Stojanovic J, Opancina-Bajec A, Vukasinovic Z. The Serbian Version of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire in Daily Practice. *J Asthma*.2009; 46:936-9.
105. Živković Z, Radić S, Cerović S, Vukašinić Z. Asthma school program in children and their parents. *World J Pediatr*. 2008; 4:267-73.

106. Djuric-Filipovic I, Caminati M, Kostic G, Filipovic Dj, Zivkovic Z. An update of allergen specific sublingual immunotherapy in children with asthma and allergic rhinitis" accepted for publishing in World J Pediatr (WJP-2014-0102)doi 10.1007/s12519-015-0074-7.
107. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma. JAMA 2013; 309:1278-1288.
108. Bachert C, Canonica GW, Bufe A. SIT: efficacy depends on product, not on route of application. Pediatr Allergy Immunol 2012; 23:401-8.
109. Yoselin A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. Int Arch Allergy Immunol 2012; 157:288-98.
110. Aydogan M, Eifan AO, Keles S, Akkoc T, Nursoy MA, Bahceciler NN, et al. Sublingual immunotherapy in children with allergic rhinoconjunctivitis mono-sensitized to house-dust-mites: a double-blind-placebo-controlled randomised trial. Respir Med 2013;107:1322-9.
111. Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. J Allergy Clin Immunol 2011; 127:64-71.
112. Rodriguez-Perez N, Ambriz-Moreno AJ, Canonica GW, Penagos M. Frequency of acute systemic reactions in patients with allergic rhinitis and asthma treated with sublingual immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 101:304-310.
113. Antico A, Pagani M, Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. Allergy 2006; 61:1236-7.
114. Blazowski L. Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose. Allergy 2008;63:374-8.

115. de Groot H, Bijl A. Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet. *Allergy* 2009; 64:963-4.
116. Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S, Passalacqua G, Canonica GW. Postmarketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in children. *Allergy* 1999; 54:1110–1113.
117. Drachenberg KJ, Urban E, Proll S, Woroniecki SR. Sublingual specific immunotherapy for adults and children: a post marketing survey. *Allergol Immunopathol* 2004; 32:76-81.
118. Agostinis F, Tellarini L, Canonica GW, Falagiani P, Passalacqua G. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children. *Allergy* 2005; 60:133.
119. Rienzo VD, Minelli M, Musarra A, Sambugaro R, Pecora S, Canonica WG, et al. Post marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. *Clin Exp Allergy* 2005;35:560-4.
120. Caminati M, Dama AR, Djuric I, Montagni M, Schiappoli M, Ridolo E et al.(2015) Incidence and risk factors for subcutaneous immunotherapy anaphylaxis: the optimization of safety. *Expert Review of Clinical Immunology* 2015; 11:233-45.
122. Agostinis F, Foglia C, Landi M, Cottini M, Lombardi C, Canonica GW, et al. The safety of sublingual immunotherapy with one or multiple pollen allergens in children. *Allergy* 2008; 63:1637-1639.
123. De Castro G, Zicari AM, Indinnimeo L, Tancredi G, di Coste A, Occasi F, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy on allergic asthma in children's real life. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17:2225-2231.
124. Caminati M, Dama A, Schiappoli M, Senna G. Balancing efficacy against safety in sublingual immunotherapy with inhalant allergens: what is the best approach? *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9:937-947.

125. Calderón MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* 2012; 67:302-311.
126. Passalacqua G, Canonica GW. Specific immunotherapy in asthma: efficacy and safety. *Clin Exp Allergy* 2011; 41:1247-1255.
127. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Maintenance support services and organization. <http://www.meddra.org> (data available from October 2010)
128. Senna G, Ridolo E, Calderon M, Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. Evidence of adherence to immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9:544-8.
129. Pajno GB, Caminiti L, Crisafulli G, Barberi S, Landi M, Aversa T et al. Adherence to sublingual immunotherapy in preschool children. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23:688-9.
130. Senna G, Caminati M, Canonica GW. Safety and tolerability of sublingual immunotherapy in clinical trials and real life. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:656-62.
131. Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Canonica GW, Casale TB, Cox L et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:93-8.
132. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:77-83.
133. Ciprandi G, Cadario G, Valle C, Ridolo E, Verini M, Di Gioacchino M et al. Sublingual immunotherapy in polysensitized patients: effect on quality of life. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20:274-9.
134. Bousquet J, Scheinmann P, Guinépain MT, Perrin-Fayolle M, Sauvaget J, Tonnel AB et al. Sublingual swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house dust mites; a double blind placebo controlled study. *Allergy* 1999; 54:249-60.

135. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, André C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004; 59:45-53.
136. Frew AJ, Smith HE. Sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:441–4.
137. Francis JN, James LK, Paraskevopoulos G, Wong C, Calderon MA, Durham SR et al. Grass pollen immunotherapy: IL-10 induction and suppression of late responses precedes IgG4 inhibitory antibody activity. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1120-5.
138. Aslam A, Chan H, Warrell DA, Misbah S, Ogg GS. Tracking antigenspecific T-cells during clinical tolerance induction in humans. *PLoS One* 2010; 5:e11028.
139. Suarez-Fueyo A, Ramos T, Galan A, Jimeno L, Wurtzen PA, Marin A. Grass tablet sublingual immunotherapy downregulates the TH2 cytokine response followed by regulatory T-cell generation. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:130–8.
140. Akdis M, Burgler S, Cramer R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon-gamma: receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:701-21.
141. Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annu Rev Immunol* 2012; 30:531-64.
142. Cavkaytar O, Akdis CA, Akdis M. Modulation of immune responses by immunotherapy in allergic diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2014; 17C:30-7.
143. van de Veen W, Stanic B, Yaman G, Wawrzyniak M, Söllner S Akdis DG et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:1204-12.
144. Deniz G, van de Veen W, Akdis M. Natural killer cells in patients with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:527-35.



145. Jacobsen L, Wahn U, Bilo MB. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit -the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy. *Clinical and Translational Allergy* 2012; 2:8.
146. Stylianou E, Ueland T, Borchsenius F, Annika E. Michelsen, Reidun Øvstebø, Tom Eirik Mollnes, Ole H. Skjønberg & Pål Aukrust. Specific allergen immunotherapy: effect on IgE, IgG4 and chemokines in patients with allergic rhinitis, *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2016; 76:2:118-127.
147. Shamji MH, James LK, Durham SR. Serum immunologic markers for monitoring allergen-specific immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011; 31:311–23.
148. Сажетак карактеристика препарата SLITOR® Институт за имунологију, вирусологију, вакцине и серуме Торлак, Београд-Србије.
149. Rajica M. Stošović-Udruženje alergologa i kliničkih imunologa Srbije i Crne Gore, Alergen specifična imunoterapija: nacionalni konsenzus. 2005. ISBN 8690740309, 9788690740307.
150. Živković Z, Cerović S, Djurić-Filipović I, Vukašinović Z, Jocić-Stojanović J, Bajec-Opančina A. (2012). Clinical Implications and Facts About Allergic Rhinitis (AR) in Children, Allergic Rhinitis, Prof. Marek Kowalski (Ed.), ISBN: 978-953-51-0288-5, InTech. available from Clinical Implications and Facts About Allergic Rhinitis (AR) in Children InTechOpen.
151. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948–68.
152. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;1

153. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO et al; on behalf of the American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:602-615.
154. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:77-83.
155. Frati F , Ridolo E, Fuiano N, Barberi S, Dell’Albani I, Landi M et al. Safety of sublingual immunotherapy in children. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13:947-53.
156. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63(Suppl 86):8–160.
157. Prieto L, Palacios R, Aldana D, Ferrer A, Perez-Frances C, Lopez V et al. Effect of allergen immunotherapy with purified Alt a1 on AMP responsiveness, exhaled nitric oxide and exhaled breath condensate pH: a randomized double blind study. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6:27.
158. Columbo M, Wong B, Panettieri RA Jr, Rohr AS. The effect of multiple allergen immunotherapy on exhaled nitric oxide in adults with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 19;9(1):31.
159. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy.*2009;64 (Suppl 91):1-59).
160. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.*2014;7(1):6. doi: 10.1186/1939-4551-7-6.

161. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60:4-12
162. Olaguibel JM, Alvarez Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:9–161. Guerra L, Compalati E, Rogkakou A, Pecora S, Passalacqua G, Canonica G. Randomized open comparison of the safety of SLIT in a no-updosing and traditional updosing schedule in patients with Parietaria allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006;34:82–83.
163. Marucci F, Sensi L, Di Cara G et al. Dose dependence of immunological response to sublingual immunotherapy, *Allergy* 2005;60:9512-6.
164. Compalati E, Passalacqua M, BonininM, Canonica G.W. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA(2)LEN meta-analysis. *Allergy* 2009;64:1570-1579
165. Calderon MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P: Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 129:929-934.
166. Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, Oates T, Scallan M, Bush A. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1376–81.
167. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy. *Ann Int Med* 2011; 154:573–82.
168. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh H-J, Mosesova S, Choy DF. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma. An analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 804–11.



**Име и презиме: Ивана Ђурић-Филиповић**

**Датум рођења: 31.08.1983.**



**Едукација :**

**Доктор медицине** (2008), -просечна оцена 9,51-Медицински факултет, Универзитет у Београду

**Академске специјалистичке студије (2011)** - Медицински факултет, Универзитет у Београду

**Докторске студије** (2010-2016), Факултет Медицинских Наука, Универзитет у Крагујевцу

**Специјализација из педијатрије** - Медицински факултет, Универзитет у Београду

**Професионално искуство:**

**Стручни сарадник** (2009-2016) – фармацеутска компанија Санофи-Авентис, представништво Београд

**Координатор за вакцине** (2016-) - фармацеутска компанија Санофи-Авентис, представништво Београд

**Клинички асистент** ( 2010- 2012), Медицинска академија Београд, Србија

- Током основних студија се усавршавала у Montreal General Hospital, McGill Универзитет, Монтреал, Канада;  
Hotel Dieu, Универзитет Монтреал, Монтреал, Канада

- Током докторских студија усавршавала се на одељењу алергологија - Универзитетска болница Borgo Trento, Верона, Италија (2015-2016)

**Друго:**

**Језици: енглески, француски, немачки, италијански**

**Познавање рада на рачунару:** Word, Excel, PowerPoint, Internet

**Projekti :** Projekat Evropske Akademije za Alergologiju i Kliničku Imunologiju: Znanja, stavovi, razumevanje, očekivanja i zadovoljstvo terapijom astme i alergijskog rinitisa kod adolescenata (2014-2016)

Научни радови:

**Радови на СЦИ листи:**

1. Caminati M, Rita Dama A, **Djuric I**, Montagni M, Schiappoli M, Ridolo E, Senna G, Canonica GW. Incidence and risk factors for subcutaneous immunotherapy anaphylaxis: the optimization of safety. Expert Review of Clinical Immunology 2015;11(2):233-45. M22

2. Caminati M, **Duric-Filipovic I**, Arasi S, Peroni DG, Zivkovic Z, Senna G. Respiratory allergies in childhood: Recent advances and future challenges. Pediatr Allergy Immunol 2015; 26: 702–710. M21

3. **Đurić-Filipović I**, Caminati M, Kostić G, Filipović Đ, Živković Z. Allergen specific sublingual immunotherapy in children with asthma and allergic rhinitis. World J Pediatr. 2016;12(3):283-90. M23

4. Živković Z, **Djurić-Filipović I**, Živanović S. Current issues on sublingual allergen-specific immunotherapy in children with asthma and allergic rhinitis. Srp Arh Celok Lek. 2016;144(5-6):345-350. M23

-Аутор бројних ревијалних и истраживачких радова објављених у домаћим часописима са рецензијом (M52, M53)

- **Учесник бројних интернационалних и домаћих курсева као аутор или коаутор радова:** Pediatric Days in Niš-Serbia, 32nd Balkan Medical Week-Niš, Serbia, First Balkan Symposium on Pediatric Pulmology, School of Translational Immunology Belgrade, Serbia, Pediatric Asthma and Allergy Meeting 2013, Athens, Greece, Prvi kongres preventivne pedijatrije Srbije. 2014. Soko Banja, Annual Congress of European Academy for Allergy and Clinical Immunology, Copenhagen-2014, WONCA 2014.-Lisbao, Portugal, Drugi kongres pedijatra Srbije sa Međunarodnim učešćem, Beograd-2014, Annual Congress of European Academy for Allergy and Clinical Immunology, Barcelona 2015., Pediatric Asthma and Allergy Meeting, Berlin- 2015.

#### **Поглавље у књизи:**

Živković Z, Cerović S, **Djurić-Filipović I**, Vukašinović Z, Jocić-Stojanović J, Bajec-Opančina A. (2012). Clinical Implications and Facts About Allergic Rhinitis (AR) in Children, Allergic Rhinitis, Prof. Marek Kowalski (Ed.), ISBN: 978-953-51-0288-5, InTech, Available from:<http://www.intechopen.com/books/allergic-rhinitis/allergic-rhinitis-in-childhood-clinical-implications-and-allergen-specific-immunotherapy>.

#### **Предавач по позиву на акредитованим скуповима**

1. Аерозагађења и имунитет респираторне слузнице
2. Мултидисциплинарни приступ исхрани здравих и оболелих
3. Микрореволюција у превенцији грипа
4. Актуелности у имунизацији деце
5. Превенција пнеумококних инфекција
6. Мала школа вакцинације
7. Респираторне инфекције, превенција и имунитет
8. Алерголошка секција – Алерген специфична имунотерапија од емиријске до једине каузале терапије у лечењу алергијског ринитиса и астме

#### **Чланства у удружењима**

1. Јуниор члан Европске Академије за Алергологију и Клиничку Имунологију
2. Члан Европског Удружења за Респираторне Болести
3. Члан Светске Алерголошке Асоцијације
4. Члан Срског Лекарског Друштва
5. Члан уређивачког одбора часописа Превентивна педијатрија Србије

## Списак радова

1. Filipović I, Filipović Đ. Fetus kao allograft, Halo Beograd 94 broj 3 2010, str. 126-130.
2. Filipović I, Filipović Đ. Sublingvalna imunoterapija u terapiji alergijskog rinitisa sa ili bez bronhijalne hiperreaktivnosti. Halo 94, 2011; 17(1): 45-52.
3. Đuric-Filipovic I, Zivkovic Z, Filipovic Đ. Sublingvalna imunoterapija u lečenju astme i alergijskog rinitisa u pedijatrijskoj populaciji. Med. Čas. 2012; 46 ( Supplement 1), str.25
4. Filipović I, Filipović Đ, Stojanović M, Živković Z. Alergije na hranu-istine i zablude. NČ urgentne medicine-Halo 94,2012,18(3):140-145.
5. Filipović I, Filipović Đ. “Atopijski mars”-od atopijskog dermatitisa do alergijskog rinitisa i astme. Časopis urgentne medicine-Halo 94,2011;17 (3):102-112.
6. Filipović I, Filipović Đ, Maja Stojanović, Zorica Živković. Novine u sublingvalnoj alergen specifičnoj imunoterapiji u lečenju dece sa astmom i alergijskim rinitisom. NČ urgent med. 2014; 20(1): 27-36
7. Filipović Đ, Filipović I., Stojanović M., Živković Z., Popadić-Perić A., Anafilaktička reakcija. NČ urgent medic HALO 194, 2014;20(2):86:96
8. Caminati M, Rita Dama A, Djuric I, Montagni M, Schiappoli M, Ridolo E, Senna G, Canonica GW. Incidence and risk factors for subcutaneous immunotherapy anaphylaxis: the optimization of safety. Expert Review of Clinical Immunology 2014:1-13.
9. Đurić-Filipović I, Filipović Đ, Tasić M, Živković Z. Adolescenti i astma. NČ urgent medic HALO 194, 2015;21(2):91-101.
10. Caminati M, Duric-Filipovic I, Arasi S, Peroni DG, Zivkovic Z, Senna G. Respiratory allergies in childhood: Recent advances and future challenges. Pediatr Allergy Immunol 2015; 26: 702–710.
11. Đurić-Filipović I, Caminati M, Kostić G, Filipović Đ, Živković Z. Allergen specific sublingual immunotherapy in children with asthma and allergic rhinitis. World J Pediatr. 2016;12(3):283-90. M23
12. Živković Z, Djurić-Filipović I, Živanović S. Current issues on sublingual allergen-specific immunotherapy in children with asthma and allergic rhinitis. Srp Arh Celok Lek. 2016;144(5-6):345-350.

## Оригинални радови и прикази случаја

1. Filipović I, Filipović Đ, Analiza EKG karakteristika profesionalnih sportista u različitim faza trenaznog ciklusa. NČ urgentne medicine-Halo 94,2011;17 (2):62-67.
2. Đurić-Filipović I, Filipović Đ, Stojanović M, Živković Z, Tasić M. Sublingvalna alergen specifična imunoterapija i upotreba standardne farmakoterapije kod pedijatrijskih pacijenata sa astmom i alergijskim rinitisom. Med. Čas. 2013; 45 ( Supplement 1). M53

3. Filipović Đ, Filipović I. Nema ishemijska miokarda. NČ urgent medic HALO 194, 2013;19(3):108-114.
4. Tasić M, Đurić-Filipović I, Šulem R, Filipović Đ. Udruženost astme i alergijskog rinitisa kod dece školskog uzrasta. Med. Čas. 2013; 45 ( Supplement 1).
5. Ivana Đurić-Filipović (1), I.Ranković (2), Đ.Filipović (3), M.Tasić (4) ZDRAVSTVENI RADNICI I VAKCINACIJA PROTIV GRIPA TMD.Vol 39 (2014) Suppl. 1.M53
- 6.I. Ranković , I. Đurić-Filipović , J.Martinov , D.Miletić , Đ.Ćulafić , M.Stojanović, A.Antić , N.Antonijević , N.Grubor , J.Mannath, M.Perišić ISHEMIJSKI HEPATITIS: METABOLIČKI SINDROM I INFLAMACIJA KAO NOVE TERAPIJSKE METODE TMD.Vol 39 (2014) Suppl. 1
7. Stojanović M, Đurić-Filipović I, Bolpačić J, Rašković S, Filipović Đ, Popadić-Perić A. Idiopatski recidivirajući angioedem. NČ urgent med. 2014; 20(1): 22-26.
8. Đurić-Filipović I., i sar. Efikasnost SLIT-a. NČ urgent medic HALO 194, 2014;20(3):141-146
9. Đurić-Filipović I., i sar. Vakcinacija protiv gripa. NČ urgent medic HALO 194, 2014;20(2):56:63.
10. Stojanović M,Rašković S, Đurić Filipović I, Bolpačić J, Tomić-Spirić V, Filipović Đ, Perić-Popadić A. Sindrom Melkersson-Rosenthal. NČ urgent medic HALO 194, 2014;20(2):97:103

#### Активна учешћа на домаћим и страним конгресима

- 1.Filipović I, Filipović Đ, Stojanović M, Živković Z. Sublingvalna imunoterapija u lečenju astme i alergijskog rinitisa u pedijatrijskoj populaciji. Poster prezentacija.44. Pedijatrijski dani Srbije sa međunarodnim učešćem. 2012. Niš
- 2.Đuric-Filipovic I, Filipovic Đ, Zivkovic Z. Abstract book- Sublingual immunotherapy in children with astma and allergic rhinitis. 32nd Balkan Medical Week-Niš, Serbia.
- 3.Pavlovic D, Fischer W, Djuric I, Cubrilo D. Abstract book-Theoretical and in vitro characteristics of the manual respiratory valve with variable flow for transtracheal lung ventilation in humans. 32nd Balkan Medical Week-Niš, Serbia.
- 4.Zivkovic Z, Cerovic S, Jovic-Stojanovic J, Ivančević V, Djurić-Filipovic I, Jevtic K, Malic Lj.Abstract book- Influence of air pollution on respiratory symptoms in children. 32nd Balkan Medical Week-Niš.
- 5.Zivkovic Z, Cerovic S, Jovic-Stojanovic J, Ivančević V, Djurić-Filipovic I, Jevtic K, Malic Lj. Influence of air pollution on respiratory symptoms in children Abstract book- First Balkan Symposium on Pediatric Pulmology-Sofia,Bulgaria.
- 6.Đuric-Filipovic I, Filipovic Đ, Zivkovic Z. Sublingual immunotherapy in children with astma and allergic rhinitis. Abstract book- First Balkan Symposium on Pediatric Pulmology-Sofia,Bulgaria.
7. Stojanovic M, Đurić-Filipović I. Autoimmunity in primary immunodeficiency diseases. School of Translational Immunology Belgrade 2012. Poster presentation.



8. Đurić-Filipović I, Filipović Đ, Stojanović M, Živković Z, Tasić M..Alergije na hranu kao rizik za razvoj astme i alergijskog rinitisa.Sažetak radova.45.Pedijatrijski dani Srbije sa međunarodnim učešćem. 2013. Niš
- 9.Tasić M, Đurić-Filipović I, Udruženost astme i alergijskog rinitisa kod dece školskog uzrasta. Sažetak radova.45.Pedijatrijski dani Srbije sa međunarodnim učešćem. 2013. Niš.
10. Đurić-Filipović I., Živković Z. Filipović Đ.,Efficacy of ASIT in children with allergic rhinitis and astma. Pediatric Asthma and Allergy Meeting 2013, Athens, Greece
11. Zivkovic Z, Cerovic S, Jovic-Stojanovic J, Ivančević V, Djurić-Filipovic I, Jevtic K, Malic Lj. Air-pollution and respiratory symptoms in children. Pediatric Asthma and Allergy Meeting 2013, Athens, Greece
12. Filipović I, Filipović Đ, Stojanović M, Živković Z. Dileme u imunizaciji imunodeficientnih lica. Zbornik sažetaka. Prvi kongres preventivne pedijatrije Srbije. 2014. Soko Banja
- 13.Tasić M, Đurić-Filipović I, Šulem R. Prepreke u vakcinisanju dece protiv virusa gripa na teritoriji opštine Čukarica Zbornik sažetaka. Prvi kongres preventivne pedijatrije Srbije. 2014. Soko Banja
14. Živković Z, Đurić-Filipović I. Aktuelnost u prevenciji respiratornih infekcija kod dece. Zbornik sažetaka. Prvi kongres preventivne pedijatar Srbije. 2014. Soko Banja.
- 15.Zivkovic Z, Djuric-Filipovic I,Cerovic S, Jovic-Stojanovic J. Air pollution and respiratory symphoms in children. Annual Congress of European Academy for Allergy and Clinical Immunology, Copenhagen- 2014.
16. Djuric-Filipovic I, Filipovic Đ, Stojanovic M, Zivkovic Z. Clinical efficacy of SLIT in pediatric patients with allergic rhinitis and asthma. Annual Congress of European Academy for Allergy and Clinical Immunology, Copenhagen 2014.
17. Milica Tasic, Ruzica Sulem, Ivana Djuric Filipovic. The prevalence of allergic diseases (asthma and allergic rhinitis) in rural and urban area. WONCA 2014.
18. Tasić M., Đurić-Filipović I. Infektivni endokarditis. Knjiga sažetaka.Drugi kongres pedijatra Srbije sa Međunarodnim učešćem, Beograd-2014.
19. Đurić-Filipović I.,Filipović Đ., Stojanović M., Živković Z., Znanja i stavovi pedijatar prema vakcinaciji. Knjiga sažetaka.Drugi kongres pedijatra Srbije sa Međunarodnim učešćem, Beograd-2014.
20. Djuric-Filipovic I, Filipovic Đ, Stojanovic M, Zivkovic Z.Sublingual allergen specific immunotherapy and standard pharmacotherapy in children with allergic rhinitis and asthma. Annual Congress of European Academy for Allergy and Clinical Immunology, Barcelona 2015.
21. Zivkovic Z, Djuric-Filipovic I,Caminati M. Assessment of SLIT efficacy in children by FeNO. Annual Congress of European Academy for Allergy and Clinical Immunology, Barcelona 2015.
- 22.Zivkovic Z, Djuric-Filipovic I, Assessment of SLIT efficacy in children by FeNO. ERS 2015.
23. Djuric-Filipovic I, Filipovic Đ, Zivkovic Z. Asthma and rhinitis symptom score severity in children on SLIT. ERS 2015.

24. Zivkovic Z, Djuric-Filipovic I. Full symptom control in pediatric patients with allergic rhinitis and asthma – results of a 2-year sublingual allergen immunotherapy study . Pediatric Asthma and Allergy Meeting, Berlin- 2015.
25. Djuric-Filipovic I, Filipovic Đ, Zivkovic Z. Surveillance study on safety of SLIT in pediatric population . Pediatric Asthma and Allergy Meeting, Berlin- 2015.
26. Tasić M, Đurić-Filipović I. Alergijske reakcije na venome insekataSažetak radova.46.Pedijatrijski dani Srbije sa međunarodnim učešćem. 2015-Niš.
37. Đurić-Filipović I, Filipović Đ, Tasic M, Zivkovic Z. Adolescenti i astma.Sažetak radova.46.Pedijatrijski dani Srbije sa međunarodnim učešćem. 2015. Niš.
38. Đurić-Filipović I,Kostic G, Filipović Đ, Tasic M, Zivkovic Z.Klinička efikasnost SLIT kod dece sa astmom i alergijskim rinitisom-dvogodišnje praćenje. Zbornik sažetaka. Drugi kongres preventivne pedijataru Srbije. 2015-Kragujevac.

#### Поглавље у књизи

Živković Z, Cerović S, Djurić-Filipović I, Vukašinović Z, Jocić-Stojanović J, Bajec-Opančina A. (2012). Clinical Implications and Facts About Allergic Rhinitis (AR) in Children, Allergic Rhinitis, Prof. Marek Kowalski (Ed.), ISBN: 978-953-51-0288-5, InTech, Available from:<http://www.intechopen.com/books/allergic-rhinitis/allergic-rhinitis-in-childhood-clinical-implications-and-allergen-specific-immunotherapy>.

## 8.6 ИНДЕТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<b><i>I. Аутор</i></b>
Име и презиме: Ивана Ђурић-Филиповић
Датум и место рођења: 31.8.1983., Београд
Садашње запослење: Координатор за вакцине – фармацеутска компанија Санофи-Авентис
<b><i>II. Докторска дисертација</i></b>
Наслов: Клиничка ефикасност сублингвалне алерген специфичне имуноterapiје у лечењу деце са алергијским ринитисом и астмом
Број страница: 122
Број слика: 2
Број библиографских података: 168
Установа и место где је рад израђен: Дечија болница за плућне болести и туберкулозу КБЦ др Драгиша Мишовић Београд, Србија
Научна област (УДК): молекуларна медицина, подподручје-имунологија, инфекција, инфламација
Ментор: проф. др Зорица Живковић
<b><i>III. Оцена и одбрана</i></b>
Датум пријаве теме: 24. 06. 2015.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације:
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: Проф. Др Михајло Јаковљевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: Проф. Др Данило Војводић, ванредни професор Медицинског факултета ВМА, Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Клиничка имунологија, члан. Доц. Др Иван Јовановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научне обалсти Микробиологија и имунологија и онкологија, члан
Комисија за оцену докторске дисертације: доц. др Гордана Костић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, председник
Комисија за одбрану докторске дисертације: доц. др Иван Јовановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Имунологија , члан проф. др Александра Перић-Попадић, ванредовни професор Медицинског факултета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, Алергологија и клиничка имунологија, члан
Датум одбране дисертације:

# ПРИЛОГ

## 8.1 КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

### УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

**Редни број:**

**РБ**

**Идентификациони број:**

**ИБР**

**Тип документације: монографска публикација**

**ТД**

**Тип запис: текстуални штампани материјал**

**ТЗ**

**Врста рада: докторска дисертација**

**ВР**

**Аутор: Ивана Ђурић-Филиповић**

**АУ**

**Ментор/коментор: проф. др Зорица Живковић**

**МН**

**Наслов рада:**

Клиничка ефикасност сублингвалне алерген специфичне имунотерапије у лечењу деце са алергијским ринитисом и астмом

**Језик публикације: српски ћирилица**  
ЈП

**Језик извода: српски-енглески**  
ЈИ

**Земља публикавања: Србија**  
ЗП

**Уже географско подручје: Шумадија**  
УГП

**Година: 2016**  
ГО

**Издавач: ауторски репринт**  
ИЗ

**Место и адреса: 34000 Крагујевац, Светозара Марковића 69**  
МС

**Физичи опис рада:**

**ФО**

**Ова докторска дисертација садржи 126 страна, 19 графикона, 51 табелу и 2 слике**

**Научна област: медицина**

**Научна дисциплина: молекуларна медицина – подподручје имунологија, инфекција, инфламација**  
ДИ

**Предметна одредница/ кључне речи: алергијски ринитис, астма, алерген специфична имунотерапија, деца**

**ПО**

**УДК**

ЧУ

Важна напомена: нема

МН

#### Извод: КРАТАК САДРЖАЈ

Године 1993. Европско удружење алерголога и клиничких имунолога препознало је сублингвални пут примене алреге- на као „обећавајући“ у процесу десензибилизације на алер- гене. Неколико година касније Светска здравствена органи- зација (СЗО) препоручује овај вид терапије као „алтернативу“ инјекционом путу примене алергена код адултних пације- ната. Прва метаанализа показује ефикасност сублингвалне алерген-специфичне имунотерапије (СЛИТ) код пацијената са алергијским ринитисом, док је једна друга студија потврдила да СЛИТ може успешно да превенира развој астме код деце и одраслих са алергијским ринитисом. Предмет нашег истраживања је био утврђивање клиничке ефикасности сублингвалне алерген специфичне имунотерапије код деце са алергијским ринитисом и астмом. Наша студија је дизајнирана по типу клиничке опсервационе студије (случај контрола). Студија је по свом типу ретроспективно проспективна. Истраживање је започето 2010. године и још увек је у току. Студија је спроведена у Дечијој болници за плућне болести и туберкулозу КБЦ др Драгиша Мишовићу Београду. Протокол истраживања је одобрен од стране Етичког комитета Дечије болнице за плућне болести и туберкулозу КБЦ др Драгиша Мишвић у Београду. У студији је учествовало 59 деце (30 девојчица и 29 дечака) са постављеном дијагнозом алергијске астме, од тога броја 34 деце (20 девојчица и 14 дечака) је примало стандарду фармакотерапију и СЛИТ, док је 25 деце (10 девојчица и 15 дечака) примало само стандардну фармакотерапију. Резултати нашег истраживања су показали да су пацијенти који су подвргнути стандардној фармакотерапији и СЛИТ имали су побољшање (смањењ симптом и лек скора, побољшање спирометријских параметара, мање вредности концентрације азот-мооксида у издахнутом ваздуху) у односу на групу пацијента који су примали само стандардну фармакотерапију. Пацијенти на СЛИТ су имали и значајно бољи квалитет живота мерено кроз степен подношења физичке активности у односу на контролну групу. Број нежељених реакција у групи на СЛИТ-у је био у складу са очекивањима. СЛИТ има посебно место у дечјем узрасту када су пластицитет и способност модулације имунског сис- тема максимални и када је оправдано очекивати значајан превентивни ефекат.

**ИД**

**Датум прихватања теме од стране ННВ:**

**ДП**

**Датум одбране:**

**ДО**

**Чланови комисије:**

**КО**

**доц. др Гордана Костић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, председник**

**доц. др Иван Јовановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Имунологија, члан**

**проф. др Александра Перић-Попадић, ванредовни професор Медицинског факултета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, Алергологија и клиничка имунологија, члан**

## **8.2 KEY WORDS DOCUMENTATION**

**UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICINE KRAGUJEVAC**

**Accession number:**

**ANO**

**Identification number:**

**INO**

**Documentation type: monographic publication**

**DT**

**Type of record: PhD thesis**

**TR**

**Contents code:**

**CC**

**Author: dr Ivana Đurić-Filipović**

**AU**

**Menthor/co-mentor> prof dr. Zorica Živković**

**MN**

**Title: Clinical efficacy of sublingual allergen specific immunotherapy in children with allergic rhinitis and astma.**

**TI**

**Language of text: Serbian**

**LT**

**Language of abstract: Serbian/English**

**Country of publication: Serbia**

**CP**



**Locality of publication: Šumadija region**  
**LP**

**Publication year: 2016**  
**PY**

**Publisher: author reprint**  
**PU**

**Publication place: 3400, Kragujevac      Svetozara Markovića 69**  
**PP**

**Physical description PD: 126 pages, 19**  
**graphics, 51 tables**

**Scientific field: Medicine**  
**SF**

**Scientific discipline: Molecular medicine – immunology, infection, inflammation**

**SD**

**Subject/key words:allergen specific immunotherapy, allergic rhinitis, astma, children**  
**SKW**

**UDC**

**Holding data:**

**Note:**  
**N**

**Abstract:**  
**AB**

**In 1993 the European Academy of Allergy and Clinical Immunology was the first official organization to recognize that sublingual administration could be “promising route” for allergic desensitization. A few years later, the World Health Organization recommended this therapy as “a viable alternative to the injection route in adults.” The first meta-**

analysis showed sublingual allergen specific immunotherapy (SLIT) effectiveness for allergic rhinitis and another study showed SLIT can actually help prevent the development of asthma both in adults and in children. The main goal of this review article is to present insight into the most up-to-date understanding of the clinical efficacy and safety of immunotherapy in the treatment of pediatric patients with allergic rhinitis and asthma. The aim of our research was to evaluate the clinical efficacy of sublingual allergen specific immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma. Our study was created as clinical observational case control study – retrospective-prospective. The study was approved by the Ethical Committee of the Children’s Hospital for Lung Diseases and Tuberculosis, Medical Center “Dr Dragiša Mišović”, Belgrade, Serbia. Informed consent was obtained for all parents or caregivers of the participants. 59 asthmatic children were included in the study. 34 patients were received sublingual allergen specific immunotherapy (SLIT) plus standard pharmacotherapy while 29 children received only standard pharmacotherapy according to the GINA guideline. The results of our study showed that the SLIT group children had the improvement concerning the symptom and drug score, as well as better spirometry function and lower values of exhaled FeNO comparison with the children on only standard pharmacotherapy. Patients on SLIT had a better quality of life expressed through physical activity engagement. The number of side effects was in accordance with the data from literature. The importance of allergen immunotherapy is of special relevance in the pediatric age, when the plasticity and modulability of the immune system are maximal, and when

Accepted by the Scientific Board on:

ASB

Defended on:

DE

Thesis defended board

(Degree/name/surname/title/faculty)

DB

Associate

Associate professor Gordana Kostić – Faculty of Medical Science, University of Kragujevac

Associate professor Ivan Jovanović - Faculty of Medical Science, University of Kragujevac

Professor Aleksandra Perić-Popadić – School of Medicine, University of Belgrade