

H₁-ANTIHIISTAMINIKA

Poznámky ke cvičením z Farmakologie II

MUDr. Jana Nováková, Ph.D.

Mgr. Barbora Říhová, Ph.D.

PharmDr. Ondřej Zendulka, Ph.D.

Tento studijní materiál slouží výhradně pro výuku praktických cvičení předmětu Farmakologie II studentů VL a ZL lékařské fakulty MU. Představuje stručné podklady pro přípravu k probírané látce a osnovu pro záznam vlastních poznámek ve výuce. Vysvětlující doplnění, aktuální údaje a prohloubení obsahu jsou předmětem jednotlivých cvičení.

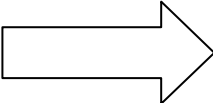
ALERGIE

- časté onemocnění, incidence 10-30%
(tendence – narůstající)
- rozvoj alergických onemocnění hlavně u dětí
- obranný systém = lidský organizmus
 - nedostatečný
 - ... **imunodeficience** ...
 - nepřiměřeně veliký
 - ... **alergie** ...
- dědičnost

Projevy alergických onemocnění

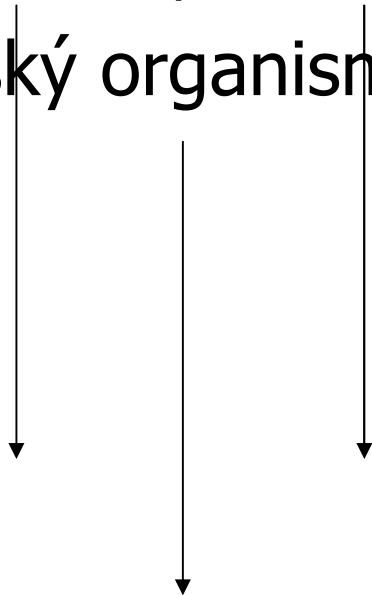
Látky vyvolávající alergie

Histamin

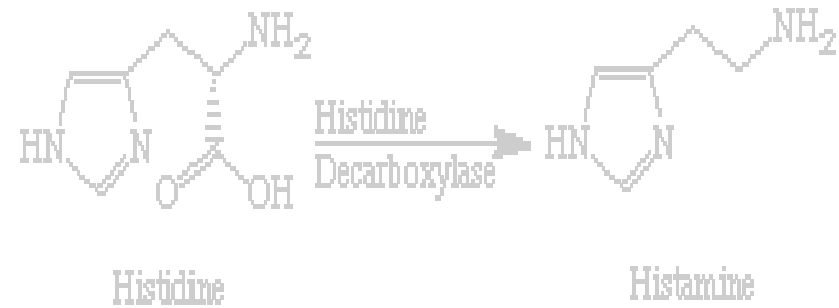
- endogenní amin
- AUTAKOIDY  lokální hormony, místní působky

Výskyt : rostlinná, živočišná říše

lidský organismus

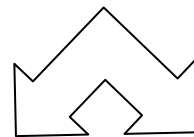


Histamin



- vzniká v tkáňových a krevních bb.

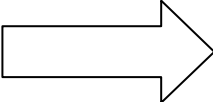
Histamin



CENTRÁLNĚ:
(CNS, event. PNS)

PERIFERIE:

Histamin

- endogenní amin
- AUTAKOIDY  lokální hormony, místní působky

Výskyt : rostlinná, živočišná říše
lidský organismus

3 základní funkce:

?

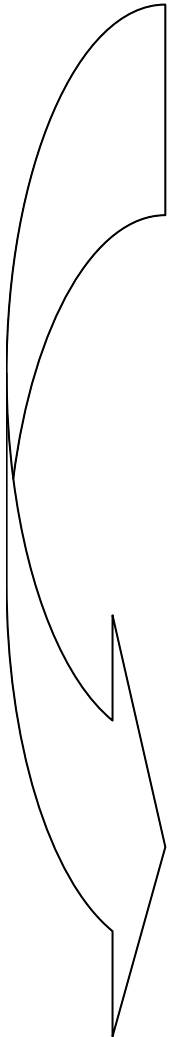
?

?

Histamin

Podněty pro uvolnění histaminu:

- fyzikálně-chemické
- histaminoliberátory
- imunologické - alergická reakce



Typy histaminových receptorů

Histamin

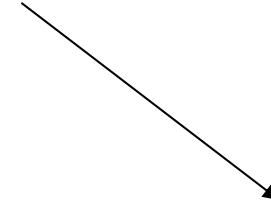
H₁-receptory



H₂-receptory

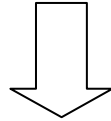


H₃-receptory



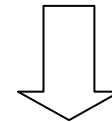
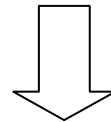
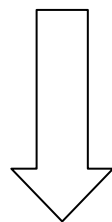
H₄-receptory →

H₁-receptory stimulace

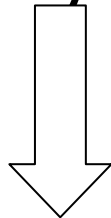


- vazodilatace (\downarrow TK) a zvýšená permeabilita kapilár a cév (arteriol) malého průsvitu (edémy)
- dráždění senzitivních nervů (svědění, bolest)
- kontrakce hl.svalstva =

*nevaskulárního (bronchy, GIT, děloha,...)



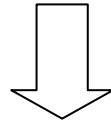
- účinky na CNS



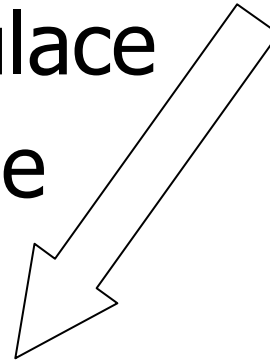
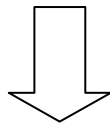
Lewisova reakce

- Intradermální aplikace His:
 1. zčervenání kůže
 2. rozšíření do okolí vpichu
 3. vznik vodnatého pupence

H₂ – receptory stimulace



- * stimulace sekrece žaludečních šťáv (HCl)
 - povrch parietálních buněk
- * +inotropní a +chronotropní účinek =
přímá kardiostimulace
- * cévy - vazodilatace



H₃ – receptory

- * centrální a periferní NS
- * úloha: regulace výdeje His i jiných mediátorů
- * ...
- *v klin. medicíně zatím malé využití H₃ ligandů*

H₄ – receptory

- * hl. experimentální význam

Terapeutické využití histaminu

BLOKÁDA ÚČINKU HISTAMINU:

inhibice uvolňování mediátoru (stabilizace membrány žírných bb.)

inhibice na úrovni receptoru

inhibice syntézy mediátoru

H₁ – antagonisti

=

H₁ - antihistaminika

- Def.: léčiva, která se reverzibilně vážou na tkáňové receptory H₁ pro His
- Blokáda receptorů H₁ pro His: kompetitivní, reverzibilní
- Vysoká specificita k receptorům (hl.u vyšších gener.)
- VYUŽITÍ:

H₁ – antihistaminika: účinky

- antagonizují alergické projevy vyvolané histaminem:
 - tlumí zvýšenou vaskulární permeabilitu (tvorbu edémů a pupenů)
 - inhibují kontrakce bronchů a ilea
 - blokují vazodilataci, a tím pokles TK
 - brání dráždění volných nerv. zakončení (potlačují svědění)
- starší látky pronikají do CNS

H₁ - antihistaminika

- JINÉ ÚČINKY NESOUVISEJÍCÍ S H₁ BLOKÁDOU
 - centrálně tlumivý
 - antiemetický, antivertiginózní
 - antimuskarinový
 - antiadrenergní
 - lokálně anestetický
 - ...

Podání:

- p.o.

- topické

- inj.

H₁ – antihistaminika - farmakokinetika

- snadné a rychlé vstřebání z GIT
 - rovnoměrná distribuce v organismu
 - průnik do CNS – přítomnost centrálních účinků:
-
- intenzivní metabolizace v játrech
 - délka účinku:

Indikace:

⇒ **symptomatická léčba alergických onemocnění:**

⇒ **adjuvans při léčbě anafylaktických reakcí**

⇒ **pruritus různého původu**

⇒ **bodnutí hmyzem**

⇒ **kinetózy**

⇒ **(migréna)**

⇒ **nauzea a vomitus**

⇒ **v sedativní, hypnotické a anxiol. I.**

Indikace – pokrač.:

⇒ při předávkování histaminem, agonisty hist. receptorů

H₁-antiHis

I. generace

- th.alergických stavů od 40-tých let min.století
- třídění do skupin (6) podle chemické struktury
- kompetitivní inhibice His na H₁-rec.
- rychlá disociace od rec. - ☹
- CNS – sedativní účinek a psychomotorický útlum, celkově vyšší míra NÚ
- obecně nižší selektivita vůči H₁ rec.

NÚ (viz výše):

- CNS
- „atropinové“ účinky
- antiadrenergní účinky
- alergie!!
- paradoxní stimulace
- GIT obtíže
- por. krvetvorby
- fotosenzibilizace, kožní projevy

Zástupci:

- antazolin
- dimetinden
- promethazin
- bisulepin
- diphenhydramin
- [ketotifen – má duální mech. účinku

-
- moxastin + dimenhydrinát


antivertiginózní a antiemetické účinky

H₁ – antiHis

II.generace

- neselektivní – hyPOSElektivní antiHis
- ☺ vlastnosti – vyšší selektivita k receptorům a delší vazba
- minimální průnik do CNS
- další pozitivní účinky – protizánětlivý účinek
- dávkování 1-2 krát denně

Pozor! NÚ

- arytmogenní efekt (astemizol, terfenadin
– staženy z trhu)
- potenciální sedace při předávkování
(cetirizin)
- ovlivnění metabol. fcí jater a poruchy fce
jater ↓ - zvýšení hladiny antiHis

Zástupci:

- levocabastin
- fexofenadin
- **cetirizin**
- **loratadin**
- ...
- /astemizol, terfenadin - stažený z trhu/

Pozn.: Vázané na Rp. i volně prodejné LP

Zástupci-pokrač.:

- ketotifen

[někdy řazen do I.generace – viz výše]

Ind.: místně u alerg. konjunktivitid
dlouhodobá profylaxe bronchiál. astmatu
atopického (I. typu), atopické dermatitidy,
alergické bronchitidy a rhinitidy

H₁ – antiHis III.gen.

- v ČR v praxi relativně nedávno
- zachování pozitivních a odstranění negativních vlastností II.gen.
- nemetabolizují se v játrech
- zvýšená selektivita vůči H₁ rec.
- nesedativní
- nekardiotoxické
- [dekongesce sliznic]

Zástupci:

- desloratadin

- levocetirizin

Pozn.: Vázané na Rp. i volně prodejné LP

KONTRAINDIKACE H₁- ANTIHISTAMINIK

- abúzus alkoholu
- přecitlivělost na danou látku
- současné podání tlumivých látek (1. generace H₁-antihistaminik)
- arytmie v anamnéze
- závažná hypotenze
- činnosti vyžadující zvýšenou pozornost