

Antihistaminika

Histamin v lidském těle

- Centrální **transmitter**
- Periferní **autakoid**
- Některá léčiva mají **nežádoucí antihistaminergní efekt** (některá tricyklická antidepresiva a antipsychotika)
- Jiná působí jako **liberátory histaminu** (morfin, periferní myorelaxancia, polymyxin B)

Mechanismus účinku

- Specifický – interakce s histaminovými receptory
- H1-H2 – terapeuticky významné ligandy
- H3-H4 – zatím pouze experimentální ligandy
- Metabotropní typy

H receptory

- H1
 - **hladké svaly**: kontrakce ilea, uteru, bronchů
 - **KVS**: systémová rychlá a krátkodobá vazodilatace
 - zvýšená tvorba hlenu v **DC**
 - sensorická **nervová zakončení** - svrbění
- H2
 - stimulace **gastrické sekrece HCl**, relaxace hladké svaloviny

Využití agonistů v terapii

- histamin – diagnostikum
- **betahistin** (analog) při Meniérově nemoci

Využití antagonistů v terapii

- **H1 antihistaminika**
 - alergie
- **H2 antihistaminika**
 - zvýšená žaludeční sekrece

H1 – antihistaminika: účinky

- antagonizují alergické projevy vyvolané histaminem:
 - tlumí zvýšenou vaskulární permeabilitu (edémy, pupeny)
 - inhibují kontrakce bronchů a střeva
 - blokují rychlou vazodilataci, a ↓ TK
 - brání dráždění volných nerv. zakončení (potlačují svědění)
- starší látky pronikají do CNS
 - vyvolávají pocit únavy až spánek
 - prevence kinetóz

1. generace

- difenhydramin (hypnotikum) (Psilo-Balsam)
- moxastin (Kinedryl tbl)
- clemastin (Tavegil tbl)
- dimetinden (Fenistil roll on)
- promethazin (Prothazin tbl) – původně antipsychotikum
- bisulepin (Dithiaden tbl)
- azelastin (Allergodil nas spr)
- ...

1. generace - NÚ

- CNS - sedace až hypnotický účinek
 - paradoxní stimulace
 - **KI**: alkohol, jiná hypnosedativní farmaka
- GIT
 - nevolnosti zvracení, průjem x zácpa
- kožní projevy, fototoxicita
- antimuskarinové účinky, antiserotoninergní a antiadrenergní úč.
- poruchy krvetvorby (vzácněji, ale **NEBEZPEČNÉ!!**)

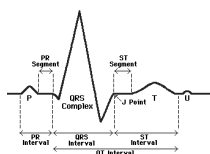


2. generace

- minimální průnik do CNS - minimální sedativní účinek
- výhodnější vlastnosti – vyšší selektivita k receptorům a delší vazba
- dávkování 1-2 krát denně

2. generace - nežádoucí účinky

- arytmogenní efekt
 - prodloužení QT intervalu
 - méně u fexofenadinu
 - astemizol – stažen z trhu



- potenciální sedace při předávkování (cetirizin)

Interakce: inhibitory CYP3A4

- cetirizin
- levocetirizin
- loratadin
- desloratadin

- Terfenadin (Afexil, Ewofex tbl)
- Fexofenadin
- ebastin
- Rupatadin (Tamalis tbl)

ANTIASTMATIKA

Asthma bronchiale

chronické spastické onemocnění dolních a středních dýchacích cest

s lokální **zánětlivou** složkou a celkovou alterací organismu, charakterizované ztíženým výdechem (expiriem) a záchvatovitou dušností

ČR 3 - 5 %

u dětí až 10 %

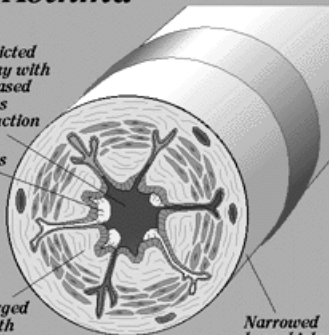
Restricted Airway in Asthma

*Restricted
airway with
increased
mucus
production*

Mucus

*Enlarged
smooth
muscle*

*Narrowed
bronchiole*



TERAPIE ASTMATU

- 1) Bronchodilatační terapie
 - a) LČ vyvolávající bronchodilataci
 - b) LČ bránící bronchokonstrikci
- 2) Kortikosteroidy
- 3) Imunoprolaktika
- 4) Ostatní

1) Bronchodilatační terapie

β 2 sympatomimetika

krátkodobý účinek: 4-6 h – nárazová terapie

salbutamol (Ventolin, Ventodisk)

fenoterol (Berotec, Berodual (+ipratropium))

terbutalin

dlouhodobý účinek: 8-15 h – dlouhodobá terapie

salmeterol

formoterol

Methylxanthiny

MÚ: podporují β 2 SM účinek zásahem do postreceptorového děje

Theofylin (Afonilum, Spophyllin ret.)

výhodná kombinace s β 2 SM

Aminofylin (Aminophyllin, Euphyllin, Syntophyllin)

theofylin-ethylendiamin

Etofylin (Oxyphyllin)

LČ bránící bronchokonstrikci

Anticholinergika

MÚ: antagonismus na M receptorech

NÚ: sucho v ústech, retence moči, zácpa

Ipratropium bromid (Atrovent, Berodual)

analog atropinu, inhalačně, vhodná kombinace s beta2-SM

2) Kortikosteroidy

- potlačují zánětlivou odpověď

Aplikace: lokální inhalační, systémově při akutní progresi obtíží, podávány dlouhodobě

NÚ:

Lokálně: kandidózy

Systémově: imunosuprese, osteoporóza, hypertenze, riziko ulcerací...

Zástupci:

Inhalační

budesonid

beclomethason

dexamethason

systémové (p.o. jen nárazové dávky)

prednison

betamethason

triamcinolon

3) Imunoprofylaktika

A) Inhibitory degranulace žírných buněk (a vyplavení histaminu)

Kromoglykát dvojsodný (inh.)

Nedokromil (Tilade, inh.)

Ketotifen (anti His, antichol, i degranulace)

Brání vzniku ast. záchvatu, „nezabrdí“ již vzniklý bronchospasmus !

B) Antileukotrieny -

Leucotriene Receptor Antagonists (LTRAs):
zafirlukast

montelukast (**Singulair**)

inhibitory 5-lipooxygenázy

zileuton (**Leutrol**)

piriprost

docebenon

Inhalační pomůcky:

• **aerosolový dávkovač** (AD - hnacími plyny jsou freony, nutnost koordinovat spuštění inhalátoru s nádechem (nevýhoda pro děti a staré nemocné). Nejmodernější AD: uvolnění léčiva aktivováno nádechem (Easy-Breathe) v optimálním okamžiku.

• **inhalátor pro práškové formy léčiv:**

(Diskhaler s Diskus -Glaxo a Turbuhaler -Astra). Uvolnění léčiva aktivováno nádechem.

• **ultrazvukový nebo tryskový nebulizátor.**

U dětí: je možno využít speciálních inhalačních nástavců s maskou (větší průnik aerosolu do dolních cest dýchacích a menší orofaryngeální depozice)

Schéma terapie astmatu

Prevence	Mimo záchvat	Akutní záchvat
Kromolyn, Ketotifen	β_2 mimetika	β_2 mimetika
Kortikosteroidy (inh.)	Kortikosteroidy (inh.)	Kortikosteroidy (i.v./p.o./inh.) vysoké dávky
anti H ₁	Ipratropium	Metylxantiny
	Metylxantiny	
