
Farmakoterapie alergických stavů. Glukokortikoidy a imunosupresivní léčiva.

Farmakoterapie alergických stavů

Tento soubor není oficiální studijní materiál.

Histamin

- Autakoid → krátkodobé působení v místě tvorby
- Biogenní amin

Lokalizace:

- **CNS: Kůže, plíce**
- **Žaludek: Mastocyty, bazofily:**
- V buňce:
zásobní granula → exocytóza (Ca^{2+})

Histaminové H_1 -receptory

Kde:

Jak:

Co:

H_2 -receptory

Kde:

Jak:

Co:

H_3 a H_4 receptory

Kde:

Jak:

Co:

H_4 :

H_3+H_4 : výzkum

Antihistaminika a alergie

Vysoká incidence alergií (10-30 %)

Dědičnost

Různé teorie původu alergií

Mechanismus alergické reakce:

1. ...
2. ...
3. ...
4. ...

Přehled H₁-antihistaminik

- 1. generace:

promethazin*	bisulepin*
moxastin*	embramin
dimenhydrinát*	dimetinden*
klemastin	cyproheptadin
azelastin	antazolin*...
- 2. generace: **cetirizin***, **loratadin***
- 3. generace: **levocetirizin***, **desloratadin***

H₁-antihistaminika - NÚ

1. generace

- Sedativní účinek
- Děti, seniři – **paradoxní reakce!** =
- Změny chuti k jídlu
- Anticholinergní účinky
- **Proarytmogenní účinek**

2. a 3. generace

- Sedace jen výjimečně, NÚ málo časté

Všechny generace: GIT obtíže, kožní projevy

H₁-antihistaminika

MÚ: **reverzibilní kompetitivní antagonismus**

Vedlejší účinky:

- 1.) **Antagonismus na dalších receptorech** (M-, 5-HT-, adrenergní)
- 2.) **Blok Na⁺ kanálů**

H₁-antihistaminika – kinetika

- Aplikace **p.o.**, **topicky**, (i.m., infúze)
- Absorbce z GIT dobrá
- **1. generace**
- **2. a 3. generace**
- Metabolismus: játra, exkrece močí a stolicí
- 1. generace prostupuje HEB → centrální účinky
- Prostupují placentou i do mateřského mléka

Indikace H₁-antihistaminik

- **alergická rinitida a konjunktivitida** (pylová alergie)
- **urtikarie** (= kopřivka), léková a **potravinová alergie**
- adjuvans při léčbě anafylaktických reakcí
- **pruritus**
- **tinnitus, Menièreova choroba**
- **migréna**
- **nauzea a vomitus:**
 - **kinetóza** (moxastin, dimenhydrinát)
 - **vertigo**
- **nespavost**
- **anxieta** – hydroxyzin

H₂-antihistaminika

- MÚ: **reverzibilní kompetitivní antagonismus**
- ↓ sekrece HCl a pepsinu

Kinetika:

- Dobrá absorpce z GIT, ale výrazný first-pass efekt
- MTB: játra (inhibitory CYP 450!)
- Prostupují placentou i do mateřského mléka
- Neprostupují HEB = nemají centrální účinky

Indikace:

- Hyperacidita (z dietní chyby)
- Prevence vředové choroby gastroduodena
- Refluxní ezofagitida

Přehled H₂-antihistaminik

- **Cimetidin**
- **Ranitidin**
- **Famotidin**

NÚ nejsou časté:

- Cimetidin – vazba na androgenní receptory
- Reverzibilní vzestup jaterních transaminas (až ikterus)
- Poruchy krvetvorby
- Nižší dávky dostupné bez Rp.

H₃-antihistaminika

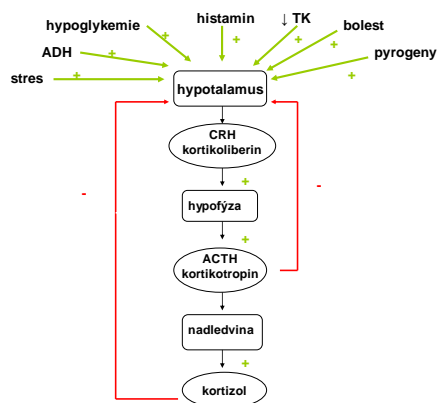
Betahistin

- MÚ: **antagonista H₃ a agonista H₁-receptorů**
- Analog HIS
- Vyvolává vazodilataci ve středouší
= terapie Menièreovy choroby

Glukokortikoidy a imunosupresivní léčiva

Glukokortikoidy- fyziologie

- **Nadledviny**
 - Zona glomerulosa
 - Zona fasciculata
 - Zona reticularis
- **Regulace sekrece**
 - CRH, ACTH
- **Receptory-** lokalizace?
- **Endogenní GK**
 - Kortizol (= hydrokortizon), kortikosteron, kortizon



Mechanismus účinku

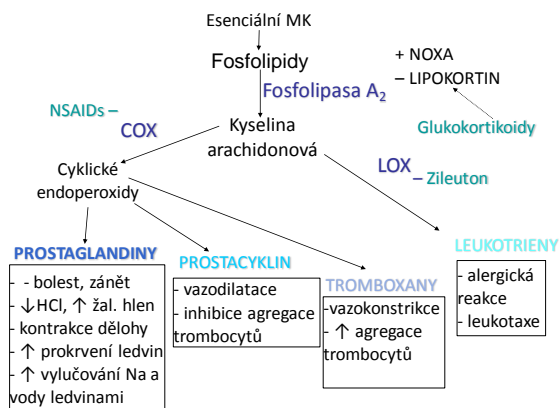
- Lipofilní charakter → dobrý prostup přes cytoplazmatickou membránu
- V cytoplazmě vazba na specifický receptor → **komplex receptor-GK**
- Komplex vstupuje do buněčného jádra → vazba na DNA → **ovlivnění proteosyntézy**

Účinky terapeutické

1. Protizánětlivý (= steroidní antiflogistika)
2. Imunosupresivní
3. Protialergický
4. Antiproliferativní

MÚ glukokortikoidů na celulární úrovni

1. Indukce exprese genů-
2. Inhibice funkce transkripčních faktorů
3. Non-genomické účinky



2. Imunosupresivní účinky

- Jedny z nejdůležitějších imunosupresivních léků
- Imunologický efekt zprostředkován **inhibicí fosfolipázy A₂** v neutrofilech a monocytech → inhibice produkce **LT, PG, TX**
- Snižují **chemotaxi**
- Snižují sekreci prozánětlivých **cytokinů** (IL-1, TNF, IL-8,...) a aktivitu **NO-syntázy**

3. Protialergické účinky

- snížené uvolňování **histaminu z bazofilů**
- inhibice tvorby mediátorů zánětu a alergické reakce
- **antiedematózní** účinek

4. Antiproliferativní účinky

- blokáda buněčného cyklu
- indukce diferenciací

Ostatní účinky GK metabolické

1. **SACHARIDY**
 - Snížený uptake a utilizace glu v buňce
 - Zvýšení GNG (tvorba glukózy z necukerných zdrojů – AMK, MK)
 - Zvýšení glykémie → insulin → ↑ ukládání glykogenu v játrech → lipogeneze
2. **PROTEINY**
 - Zvýšené uvolňování AMK z bílkovinných struktur, snížení syntézy bílkovin z AMK → Zvýšený katabolismus, atrofie
3. **TUK**
 - Zvýšení lipolýzy tuků, usnadnění vstřebávání, redistribuce

Ostatní účinky GK kostní mtb

- ↓ fce fibroblastů, aktivita osteoblastů
- ↑ osteoklastů (= osteoporóza)
- ↓ resorpce Ca^{2+} v ledvinách (→ ↑ exkrece), ze střeva (antagonista vůči vit. D)



OSTEOPORÓZA

zásah do mtb. kolagenu, potlačení tvorby vaziva

Ostatní účinky GK mineralokortikoidní

- u exogenně podávaných glukokortikoidů se vyskytují v **různé míře** podle použitého přípravku
- ve vyšších koncentracích **retence Na^+ a ztráty K^+**

ionty

- **ionty**
- snížení kalcémie
- zvýšené ztráty kalía
- retence natria a chloridů

Ostatní účinky GK CNS

- ovlivňují regulaci nálady
- většinou navozují pocit dobré duševní pohody a svěžesti
- změny nálad od euforie až po deprese
- psychózy
- ↑ nitrolebního tlaku (pseudotumor cerebri)
- antiemetogenní působení
 - ve ↑ dávce
 - účinné u opožděného zvracení
 - synergický účinek se setrony

Ostatní účinky GK GIT

- ↑ sekrece HCl a pepsinogenu
- ↓ protektivní působení PG v žaludku
- ↑ vstřebávání lipidů ze střeva
- ↓ vstřebávání Ca - kompetitivní inhibice účinku vit. D

Ostatní účinky GK krevní elementy a lymfoidní tkáň

- ↓ počtu lymfocytů, ↓ velikosti lymfatických uzlin a thymu – inhibice lymfocytární mitotické aktivity
- ↓ počtu eosinofilů – zvýšení jejich destrukce ve slezině a plicích
- ↓ počtu bazofilů
- ↑ počtu monocytů, neutrofilů, destiček a ery → **protrombogenní působení**

Ostatní účinky GK vliv na vývoj plodu

- stimuluje tvorbu **surfaktantu**
- aplikace glukokortikoidů při hrozícím předčasném porodu k urychlení plicní maturace a snížení rizika RDS

Nežádoucí účinky

- snížení imunitní odpovědi na infekci:
- snížení schopnosti syntézy hormonů kůrou nadledvin:
- metabolické účinky:
- ostatní NÚ:
- NÚ při lokální aplikaci:

Ostatní imunosupresiva

- I: autoimunitní onemocnění, závažná alergická onemocnění, transplantace

1. Nespecifická

- GK
- Methotrexát
- Cyklofosfamid
- Azatioprin
- Cyklosporin
- Cílená léčba

2. Specifická

- Alergenová terapie