

# **Farmakoterapie alergických stavů, Antihistaminika**

# Terminologie

## ALERGIE

- nepřiměřená reakce imunitního systému na látky, které jsou běžnou součástí našeho prostředí

## ALERGEN

- původce alergické reakce, např. pyly, prach, potraviny, léčiva,...
- alergeny aktivují IgE protilátky na povrchu žírných buněk a bazofilů – dojde k uvolnění mediátorů alergické reakce (histamin, ...)

## HISTAMIN

- váže se na „histaminové receptory“ –  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$ ,  $H_4$
- mediátor alergické reakce, během níž dochází k jeho vyplavení
- během alergické reakce se váže na  **$H_1$  receptory** a vyvolává typické příznaky (svědění až bolest, začervenání, otok, ztížené dýchání až dušnost, zvýšená sekrece žláz)

## ANTIISTAMINIKA

- blokuje účinky histaminu
- protialergické působení mají  **$H_1$  antihistaminika**

# Farmakoterapie alergií

- vždy jako doplněk režimových opatření
- H<sub>1</sub> antihistaminika
- glukokortikoidy
  - lokálně x systémově
- stabilizátory žírných buněk
  - prevence alergické reakce
- specifická imunoterapie
  - snížení citlivosti pacienta na příčinný alergen

# Antihistaminika

- váží se na histaminové receptory, nevyvolávají žádný účinek, pouze zabraňují vazbě histaminu na receptory – jsou to **ANTAGONISTÉ**
- H<sub>1</sub> antihistaminika
  - použití u: **alergické reakce**, zvracení (kinetózy), nespavosti, úzkosti,...
- H<sub>2</sub> antihistaminika
  - snižují produkci žaludeční HCl (léčba překyselení žaludku - „pálení žáhy“), vředová choroba žaludku
    - cimetidin, ranitidin, famotidin
- H<sub>3</sub> antihistaminika
  - betahistin - zlepšuje mikrocirkulaci ve vnitřním uchu vazodilatací kapilár
  - terapie: tinitus (ušní šelest), vertigo (závrať), Menièreova choroba (onemocnění vnitřního ucha)

# H<sub>1</sub> antihistaminika

- blokují účinky histaminu na H<sub>1</sub> receptorech, jsou **reverzibilní kompetitivní antagonisté**
  - potlačení svědění
  - potlačení vasodilatace (↓začervenání)
  - potlačení cévní permeability (↓otok)
  - zabránění kontrakce hladkým svalům bronchů (X ztížené dýchání)
- tři generace
  - 1. generace – „sedativní“
  - 2., 3. generace

# H<sub>1</sub> antihistaminika 1. generace

- starší látky, působí tlumivě – díky své struktuře **pronikají do CNS, nežádoucí účinky**
- děti, senioři – excitace („paradoxní reakce“)
- zvýšení chuti k jídlu
- **dimetinden** (Fenistil®)
- **moxastin** (Kinedryl®)
- **ketotifen**

# H<sub>1</sub> antihistaminika – vyšší generace

- novější látky, mají minimální sedativní účinky
- širší antialergický účinek
- málo nežádoucích účinků
- **cetirizin, levocetirizin**
- **loratadin, desloratadin**
- **azelastin**

# H1 antihistaminika

## Nežádoucí účinky

- **sedativní** (řidiči, obsluha strojů)
- **paradoxní reakce** (děti, senioři ) = excitace (nespavost, nervozita, tachykardie, třes, ...)
- **zvýšení chuti k jídlu**
- **vznik arytmií**



1.generace



# Stabilizátory žírných buněk

- látky, které zabraňují uvolňování prozánětlivých faktorů stabilizací membrány žírných buněk
- k preventivní léčbě, neřeší akutní potíže
- **kromoglykát, ketotifen, nedokromil**
- alergické rhinitidy a konjunktivitidy

**Imunosupresiva**

# Imunosupresiva

- funkce imunitního systému – reakce na škodlivý podnět a jeho eliminace
- selhání imunitního systému – patologický proces, poškození organismu
- imunosupresiva = látky, které potlačují funkci imunitního systému
- používají se např. u :
  - autoimunitních onemocnění
  - alergických reakcí
  - v transplantační medicíně

# Imunosupresiva

## NESPECIFICKÁ

- **glukokortikoidy** (př. **dexametazon, hydrokortizon, prednizolon**)
- cytostatika s imunosupresivním účinkem (př. metotrexát, azathioprin)
- látky vázající se na imunofiliny (př. **cyklosporin**)
- cílená léčba – (př. protilátky proti lymfocytům)
- ostatní (př. mykofenolát)

## SPECIFICKÁ

- specifická alergenová terapie

# Glukokortikoidy

# Glukokortikoidy - fyziologie

- nadledviny
  - zona glomerulosa (mineralokortikoidy)
  - zona fasciculata (GK, pohlavní hormony)
  - zona reticularis (GK, pohlavní hormony)
- široké spektrum účinků
  - zasahují do metabolismu cukrů, tuků i bílkovin
  - mají velmi silné protizánětlivé a imunosupresivní účinky
- regulace sekrece
  - ACTH (= adrenokortikotropní hormon, kortikotropin)
  - CRH (= corticotropin-releasing hormon, kortikoliberin)
- endogenní GK – **kortizol** (=hydrokortizon), **kortikosteron**, **kortizon**
- exogenní GK – **dexamethazon**, **predizolon**

# Glukokortikoidy

## MECHANISMUS ÚČINKU

- receptor v cytoplasmě
- lipofilní charakter – dobrý prostup přes cytoplasmatickou membránu
- v cytoplasmě vazba na receptor, vznik komplexu receptor-GK
- komplex vstupuje do buněčného jádra, zde se váže na DNA a ovlivňuje proteosyntézu

# Terapeutické účinky glukokortikoidů

1. protizánětlivé
2. imunosupresivní
3. protialergické
4. antiproliferativní



# Protizánětlivé účinky

- glukokortikoidy inhibují syntézu mediátorů zánětu – zasahují do metabolismu kyseliny arachidonové
  - katalyzují syntézu lipokortinu, který inhibuje fosfolipázu A2
  - fosfolipáza A2 – klíčový enzym v syntéze zánětlivých mediátorů
- ovlivňují chronický i akutní zánět

Esenciální MK

Fosfolipidy

Fosfolipasa A2

Kyselina  
arachidonová

COX

Cyklické  
endoperoxidy

LOX

**LEUKOTRIENY**

→ alergická reakce  
(astma bronchiale)  
→ mobilizace fagocytózy

**PROSTAGLANDINY**

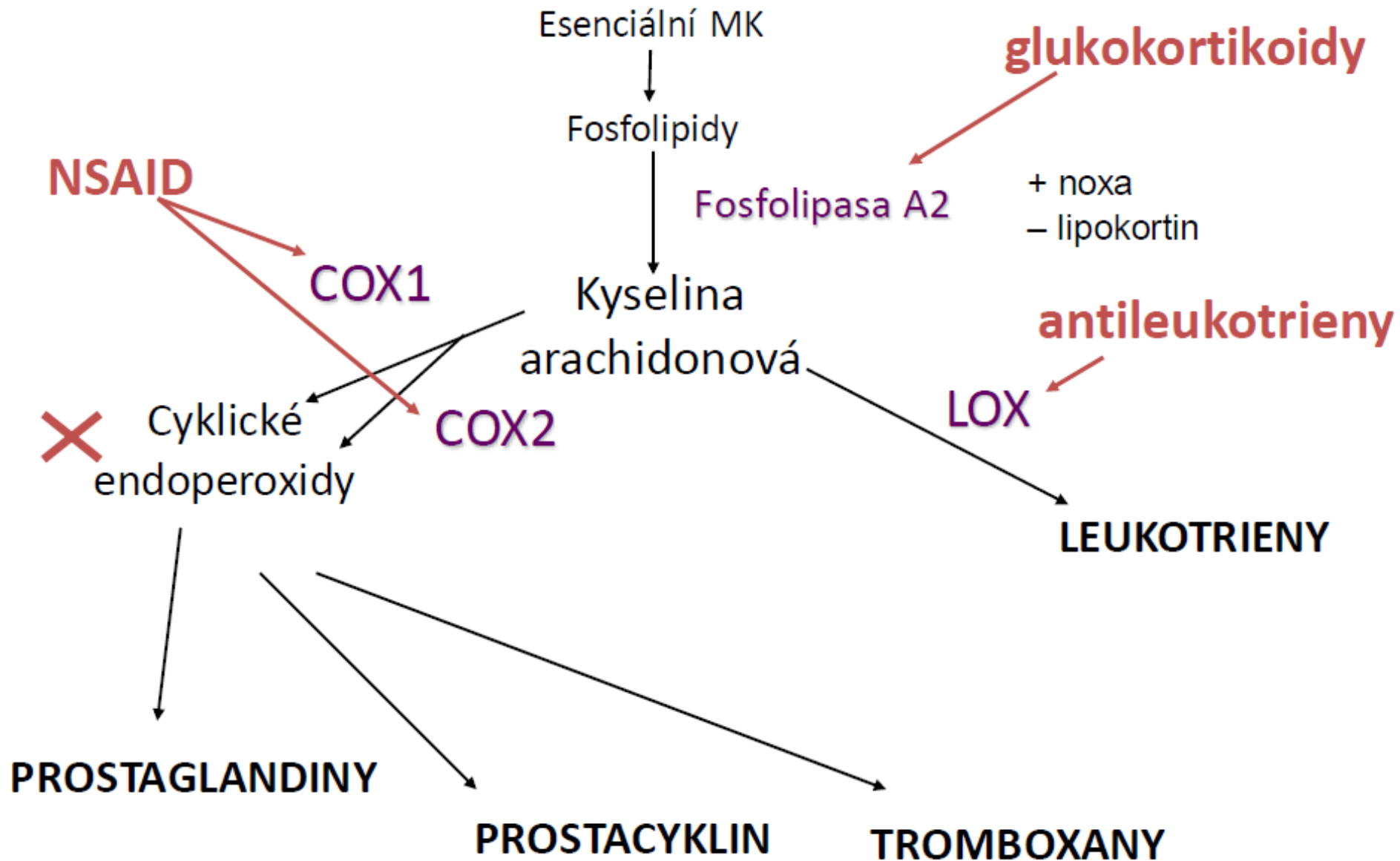
→ bolest, horečka, zánět  
→ ↑ žalud. hlen, ↓ HCl  
→ kontrakce dělohy  
→ ↑ prokrvení ledvin  
→ ↑ vylučování Na<sup>+</sup> a H<sub>2</sub>O

**PROSTACYKLIN**

→ vazodilatace  
→ inhibice agregace  
trombocytů

**TROMBOXANY**

→ vazokonstrikce  
→ ↑ agregace trombocytů



# Imunosupresivní účinky

- glukokortikoidy jsou jedny z nejdůležitějších imunosupresivních léků
- inhibují rozpoznání a expozici antigenu
- inhibují aktivaci lymfocytů
- inhibují fagocytózu
- blokují buněčný cyklus

# Další účinky

## **Antialergické**

- snižují uvolnění histaminu z bazofilů
- inhibují tvorbu mediátorů zánětu a alergické reakce
- antiedématozní účinek

## **Antiproliferativní**

- blokáda buněčného cyklu
- inhibice buněčné diferenciaci

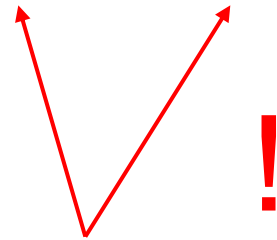
metabolické, mineralokortikoidní účinky, ovlivňují také krev a lymfatický systém, ledviny a kardiovaskulární systém, centrální nervovou soustavu, gastrointestinální trakt, kostní metabolismus, vliv na vývoj plodu

# Nežádoucí účinky glukokortikoidů

- snížení imunitní odpovědi na infekci
- snížení schopnosti syntézy hormonů kůrou nadledvin
- metabolické nežádoucí účinky, psychotické poruchy, gastroduodenální vředy, poruchy menstruace, **glaukom, katarakta,...**

## PREVENCE

- podávat co nejmenší dávku po co nejkratší dobu
- vždy dáváme přednost **lokální aplikaci** (např. oční přípravky)
- po dlouhodobé systémové terapii je nutné dávky postupně snižovat, ne ukončit terapii náhle



# Indikace

## Hormonální substituce

- fyziologické dávky – při nedostatečné sekreci

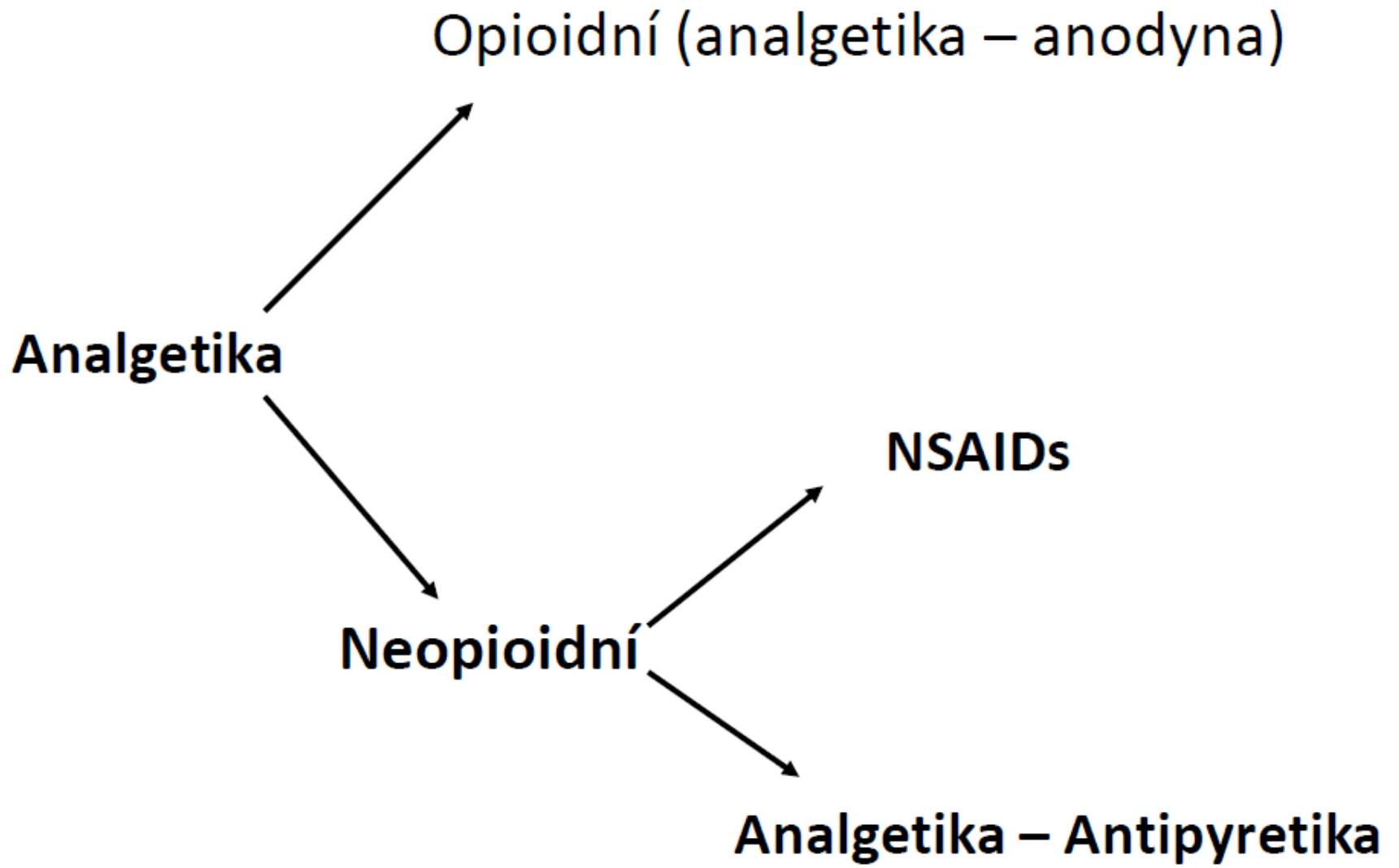
## Terapie

- astma, alergické reakce, anafylaktický šok, autoimunitní onemocnění, transplantační medicína, onkologická onemocnění, dermatologie
- oftalmologie
  - léčba infekcí (blefaritid, konjunktivitid, keratitid,...)
  - existují i kombinované přípravky s antibiotiky

# Léčba bolesti

NSAIDs (nesteroidní  
antiflogistika)  
analgetika-antipyretika





# Neopioidní analgetika

- **Nesteroidní antiflogistika**

- NSAIDs = **Non-Steroidal AntiInflammatory Drugs**)
- léčiva působící protizánětlivě, analgeticky, antipyreticky

- **Analgetika – antipyretika**

- léčiva působící analgeticky a antipyreticky

→ jejich účinky se částečně překrývají

# NSAIDs

- nesteroidní protizánětlivá léčiva
- **MÚ: inhibice cyklooxygenázy** → snížená tvorba prostanoidů
- **INDIKACE:** působí proti bolesti (především periferními mechanismy), zánětu, horečce
- **Aplikace:** per os, per rectum, parenterálně, lokálně
- **Farmakokinetika:**
  - dobré vstřebání z GIT
  - pronikají do synoviální tekutiny, prostupují přes HEM, placentu...
  - vysoká vazba na plazmatické bílkoviny = pozor interakce

# Izofomy COX

- COX 1 = Konstituční (fyziologická)
  - ve většině buněk, trvale aktivní
  - vznikají prostanoidy zajišťující fyziologické a homeostatické funkce
- COX 2 = Indukovatelná
  - indukují ji mediátory zánětu (IL-2, TNF- $\alpha$ ..) v místě zánětu
  - prostanoidy působící zánět, horečku, bolest
- COX 3 = asi v CNS a srdci

# NSAIDs

Rozdělení podle afinity k jednotlivým izoformám COX

1. **neselektivní** (COX1~COX2) ASA, ibuprofen, diclofenac
2. **selektivní (preferenční)** (COX1<COX2) nimesulid, meloxicam
3. **specifické** (COX1<<COX2) koxiby

# Nežádoucí účinky NSAIDs

- vyplývají z neselektivního ovlivňování obou izoform COX (NÚ v důsledku inhibice COX1)
- **GIT** - ↓ cytoprotektivně působících prostanooidů (PGE2, PGI2) → **eroze, ulcerace, vředy**
- **trombocyty** – inhibice syntézy tromboxanu (↓ TXA2) → **zvýšená krvácivost**
- **ledviny** - PGE2, PGI2 autoregulace renálních fcí: ↓ množství → zhoršení renálních funkcí, porucha elektronové rovnováhy (**renální selhání**)
- **bronchy** - ↑ produkce LT vyvolá u predisponovaných jedinců bronchokonstrikci → **astmatický záchvat**
- **děloha** - ↓ PGE/F: inhibice uterokontrakce → **prodloužení a komplikace porodu**

# Neselektivní inhibitory COX

**ASA = acetylsalicylová kyselina**

- neselektivní, **ireverzibilní** inhibitor COX
- v těle metabolizována ASA → SA + kys. octovou
- Účinky:
  - antipyretický
  - analgetický
  - antiflogistický
  - antiagregační
- **NÚ:** GIT obtíže, salicylismus (chronické podávání), bronchospasmus „aspirinové astma“, hepatitida, nefropatie
- **KI:** děti do 12 let „Reyeův syndrom“, 3. trimestr, alergie, astma, vředy

# Neselektivní inhibitory COX

## Deriváty kyseliny propionové

- **ibuprofen**
  - dobrá snášenlivost → vhodný pro děti
  - dobrý analgetický a antiflogistický úč.
- **ketoprofen** – lokální přípravky, pozor fototoxicita
- **flurbiprofen** – lokální přípravky (Strepfen)
- **naproxen** – dlouhý biologický poločas 12 hod.



# Neselektivní inhibitory COX

## Deriváty kyseliny octové

- **diclofenak**

- dobrý antiflogistický, ale slabý antipyretický úč.
- více NÚ než ASA (nově kardiotoxicita)
- dobrý průnik do synovia → kloubní onemocnění, RA

- **indometacin**

- velmi silně účinný, pouze krátkodobě
- **NÚ:** gastrotoxicita, změny KO, bolesti hlavy, deprese...
- **KI:** děti (nevhodný i u seniorů)

- **nepafenak, bromfenak**

# Neselektivní inhibitory COX

## Deriváty pyrazolonu

- ne chronické užívání → NÚ
- časté jsou jejich kombinace
- fenylobutazon
  - závažné NÚ, nepoužívá se
- **propyfenazon**
  - méně toxický
  - v kombinacích
- **metamizol**
  - častá kombinace se spazmolytiky (fenpiverin, pitofenon)

# Neselektivní inhibitory COX

## Oxikamy

- dlouhé biologické poločasy
- nedoporučují se u pacientů > 65 let (hrozí kumulace v organismu)
- **piroxikam**
  - poločas 50 –60 hod. (nebezpečí hromadění v org.)
- **meloxikam**
  - selektivnější ke COX 2, méně NÚ hlavně na GIT
  - dobrý průnik do synovia → degenerativní onemocnění

# Selektivní inhibitory COX 2

- COX1 < COX2 → méně NÚ
- **nimesulid**
  - srovnatelné účinky s neselektivními NSAIDs, nižší riziko NÚ typických pro NSAIDs
  - pouze krátkodobě, max 14 dní → **hepatotoxicita**
- někdy zde řazen i meloxicam

# Specifické inhibitory COX 2 = **coxiby**

- COX1 << COX2, minimum NÚ GIT
- **závažné NÚ** → vzestup **tromboembolických** KV a CV příhod (IM, CMP) po delším podávání
- některé léky **staženy** (rofecoxib, valdecoxib → kromě KV komplikací i kožní reakce)
- preskripční omezení (revmatolog, nutné zvážit pro a proti)
- **KI**: u pacientů s KVS rizikem
- **celecoxib**
  - u RA, osteoporózy

# Analgetika - antipyretika

## Paracetamol

- nemá protizánětlivý účinek
- **MÚ:** pravděpodobně inhibicí **COX 3** v hypotalamu
- dobře snášen (děti, senioři)
- **NÚ:** hepatotoxicita
- riziko „předávkování“, antidotum: N-acetylcystein

# Protizánětlivá léčiva v oftalmologii

- používají se k:
  - mírnění pooperačních bolestí a prevenci zánětu a zánětlivých komplikací
  - potlačení miózy při operacích
- **indometacin**
- **nepafenak**
  - IND: prevence a léčba pooperační bolesti a zánětu souvisejících s operací katarakty
- **bromfenak**
  - indikace: léčba pooperačního očního zánětu po odstranění katarakty u dospělých
- **diklofenak**
- **kyselina salicylová**
  - indikace: léčba blefaritid, nespecifických konjunktivitid...

# Cílená terapie v oftalmologii



# Cílená terapie (targeted therapy)

- s prudkým rozvojem molekulární biologie → ↑ poznání regulačních pochodů fyziologických i nádorových buněk
- průlom v mnoha oblastech (onkologie, oftalmologie...)
- **MÚ:** zasahují na úrovni regulace proteinů a signálních drah (neovlivňují genetickou informaci buňky jako např. cytostatika)
- **Principy:**
  - zneškodnění signálu před navázání ligandu na receptor
  - antagonismus na příslušných receptorech
  - ovlivnění intracelulární části receptoru
- **Skupiny léků:**
  - monoklonální protilátky (namířené proti určitému proteinovému cíli)
  - small drugs = velmi malé molekuly (mají za úkol zablokovat aktivní centrum určitého regulačně důležitého enzymu např. VEGF, EGFR, HER-2)

# Využití cílené terapie v oftalmolog

- **Indikace**: věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD), oční choroby na podkladě neovaskularizace (diabetická retinopatie, neovaskulární glaukom, diabetický makulární edém,...)
- **neovaskularizace** = komplexní proces → vznikají nové cévy z existujících cévních svazků
- **neřízená neovaskularizace** → nevratné poškození až slepota
- Patogeneze: novotvořené cévy se vytvářejí ze sítnicových cév a způsobují nitrooční krvácení → přestavba sklivce → až odchlípení sítnice

# Věkem podmíněná makulární degenerace

- multifaktoriální onemocnění makuly
- suchá forma (atrofická, neexsudativní)
  - 90 % nemocných, závažná porucha zraku u 10 - 20 %
  - léčba neexistuje
- **vlhká forma**
  - 10 % nemocných, probíhá velmi rychle
  - **příznaky:** zamlžený pohled, šedavá místa v centrální oblasti vidění, neobvykle rozostřený obraz nebo rozvlněné, zprohýbané linie a písmena
  - **léčba:** látky působící proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF)
  - **rizikové faktory:** věk (<55), pohlaví (ženy), světlá barva očí, přímé dívání se do slunce

# Využití cílené terapie v oftalmologii

- využívají se především látky s antiangiogenním účinkem (tzn. blokují novotvorbu cév)
- největší význam pro proces angiogeneze má VEGF = vaskulární endotelový růstový faktor
  - důležité fyziologické funkce
  - nachází na výstelce krevních a lymfatických cév v těle
  - v oku nezbytný pro trofiku choriokapilaris
  - reguluje vaskulární proliferaci a permeabilitu
  - několik typů (A-E)
  - účinek zprostředkován přes tyrozinkinázové receptory
- účinné látky:
  - monoklonální protilátky (bevacizumab, ranibizumab)
  - small drugs (pegaptanib, vortepofin)
  - aflibercept = fúzní protein

# Aplikace cílené terapie v oftalmologii

- intravitreální aplikace
- **výhody:** méně nežádoucích systémových účinků léčiv
- **nevýhody:** zanesení intraokulární infekce, atrofie pigmentového listu sítnice , hemoftalmus,...

# Cílená terapie

- **bevacizumab**

- používán i k léčbě kolorektální karcinomu
- **MÚ:** monoklonální protilátka proti VEGF (váže se VEGF1 i VEGF2, blokuje interakci s receptorem)

- **ranibizumab**

- indikace: VPMD, CNV,...
- **MÚ:** fragment monoklonální protilátky proti VEGF-A
- aplikace 1x měsíčně do doby kdy je pacientova zraková ostrost stabilní

# Cílená terapie

- **pegaptanib**
  - inhibitor VEGF
- **aflibercept**
  - inhibitor VEGF
- **vorteporfin**
  - nepůsobí na VEGF
  - vždy ve spojení s fotodynamickou léčbou
  - podává se systémově infúzí, 15 minut před laserem, kumuluje se v abnormálních očních cévách
  - vznik volných kyslíkových radikálů – poškození cév