

Terapie alergických stavů

H₁-antihistaminika

MUDr. Jana Nováková, Ph.D. (LF MU Brno)

ALERGIE

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

Projevy alergických onemocnění

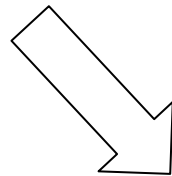
- alergická rýma
- alergický zánět spojivek
- alergické kožní reakce
- alergický ekzém
- průduškové astma
- průjem
- ...

Látky vyvolávající alergie

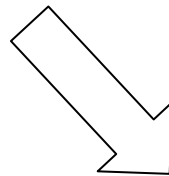
- 1) pyl: trávy, keře, stromy ...
- 2) plísně, roztoči, prach, srst ...
- 3) potraviny
- 4) léky
- 5) fyzikální vlivy
- 6) ...

4 ZÁKLADNÍ TYPY ALERGICKÝCH REAKCÍ

nejzávažnější



anafylaktická reakce



anafylaktický šok

Anafylaktické reakce

- Nejzávažnější forma alergické reakce
- Epidemiologie:
 - Prevalence podle urgentní medicíny: 0,02-0,09%
 - Populační studie: 7,0-49,8 postižených osob na 100 000 obyvatel/rok
 - Letální anafylaxe: 1-3 osoby na 10 000 obyvatel

Anafylaktické reakce

- Definice anafylaxe – postavena na klinických příznacích:
 - Soubor náhle vzniklých závažných až život ohrožujících alergických příznaků vyskytujících se na několika orgánech (kůže, dýchací a zažívací trakt, kardiovaskulární a urogenitální trakt).
 - Závažná alergická reakce, která probíhá velmi rychle a může způsobit smrt

Anafylaktické reakce

➤ Diagnóza:

- akutní začátek příznaků (kůže, sliznice) a nejméně jeden z následujících příznaků – respirační ohrožení, pokles TK nebo typické příznaky cílového orgánu
- dvě nebo více z následujících kritérií, pokud záhy po kontaktu s pravděpodobným alergenem má pacient – změny na kůži, respirační příznaky, pokles TK, GIT potíže
- začátek velmi rychlý – vteřiny až minuty po kontaktu s alergenem

Anafylaktické reakce

➤ Diagnóza:

- pocit tepla, svědění dlaní a/nebo chodidel, erytém, závratě, pocity hrozící katastrofy, bolesti hlavy, břicha, nauzea a zvracení, obstrukce horních a dolních cest dýchacích – stažení hrdla, dušení, kašel, dušnost, pískoty, celková slabost, pocity na omdlení, bolest na hrudi, palpitace, tachykardie, hypotenze, rozvoj šoku

Anafylaktické reakce

➤ Patogeneze:

- senzibilizace – interakce alergenu s IgE – degranulace – histamin

➤ Příčiny:

- potraviny – ořechy, ryby, mořské plody, mléko...
- léky – LA!!!, ATB, vakcíny, kys. acetylsalicylová, kontrastní látky, latex...
- jed hmyzu
- ...

Anafylaktické reakce

➤ Terapie:

– Terapie akutních projevů

- adrenalin

- 0,3-0,5mg i.m.; opakujeme každých 5-15 minut; (maximální dávka 1mg).

- i.v. podání u výrazné hypotenze nebo rozvíjejícím se šoku

- náhrada tekutin

- bronchodilatancia – nebulizace + kyslík

- kortikosteroidy – efekt není objasněn, pravděpodobně blokování nebo zkrácení pozdní fáze reakce

- antihistaminika

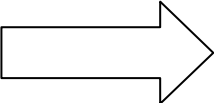
Anafylaktické reakce

➤ Terapie:

➤ Prevence

- edukace, prevence opakované expozice
- alergenová imunoterapie
- časná aplikace adrenalinu
- farmakologická profylaxe – např. rentgenová kontrastní látka (prednison, antihistaminika)

Histamin

- endogenní amin
- AUTAKOIDY  lokální hormony, místní působky

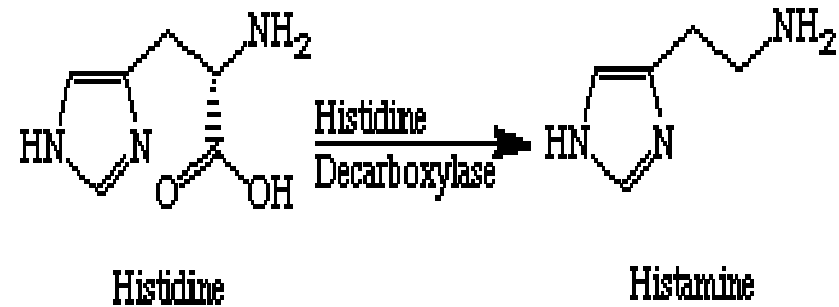
Výskyt : rostlinná, živočišná říše
lidský organismus



Histamin

- V přírodě je široce rozšířen
 - Potraviny (čokoláda, banány, ořechy, mořské plody, rajčata, sýry...)
 - Sekret bodavého hmyzu (vosa, včela...)
 - „Scombroid food poisoning“ = otrava zkaženými rybami (tuňák, sardinky, ančovičky)
 - obsahují histidin, který se při špatném skladování ryb mění na histamin odolný běžným teplotám při vaření – alergické reakce

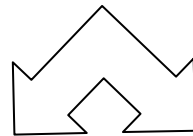
Histamin



- vzniká v tkáňových a krevních bb.
- v organizmu:
 - žírné buňky (mastocyty) [plíce, GIT, kůže,...]
 - bazofilní Leu
 - CNS, PNS
 - ostat.

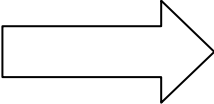
Histamin

CENTRÁLNĚ: transmitter
(CNS, event. PNS)



PERIFERIE: autakoid

Histamin

- endogenní amin
- AUTAKOIDY  lokální hormony, místní působky

Výskyt : rostlinná, živočišná říše

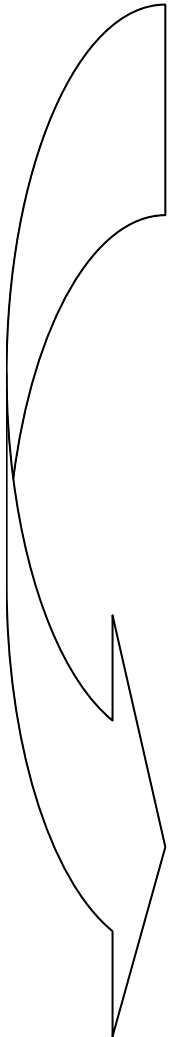
3 základní funkce:

1. hlavní mediátor alergické reakce časného typu
2. stimulace sekrece HCl (a žaludeč. šťáv)
3. neurotransmitter
(CNS, PNS)

Histamin

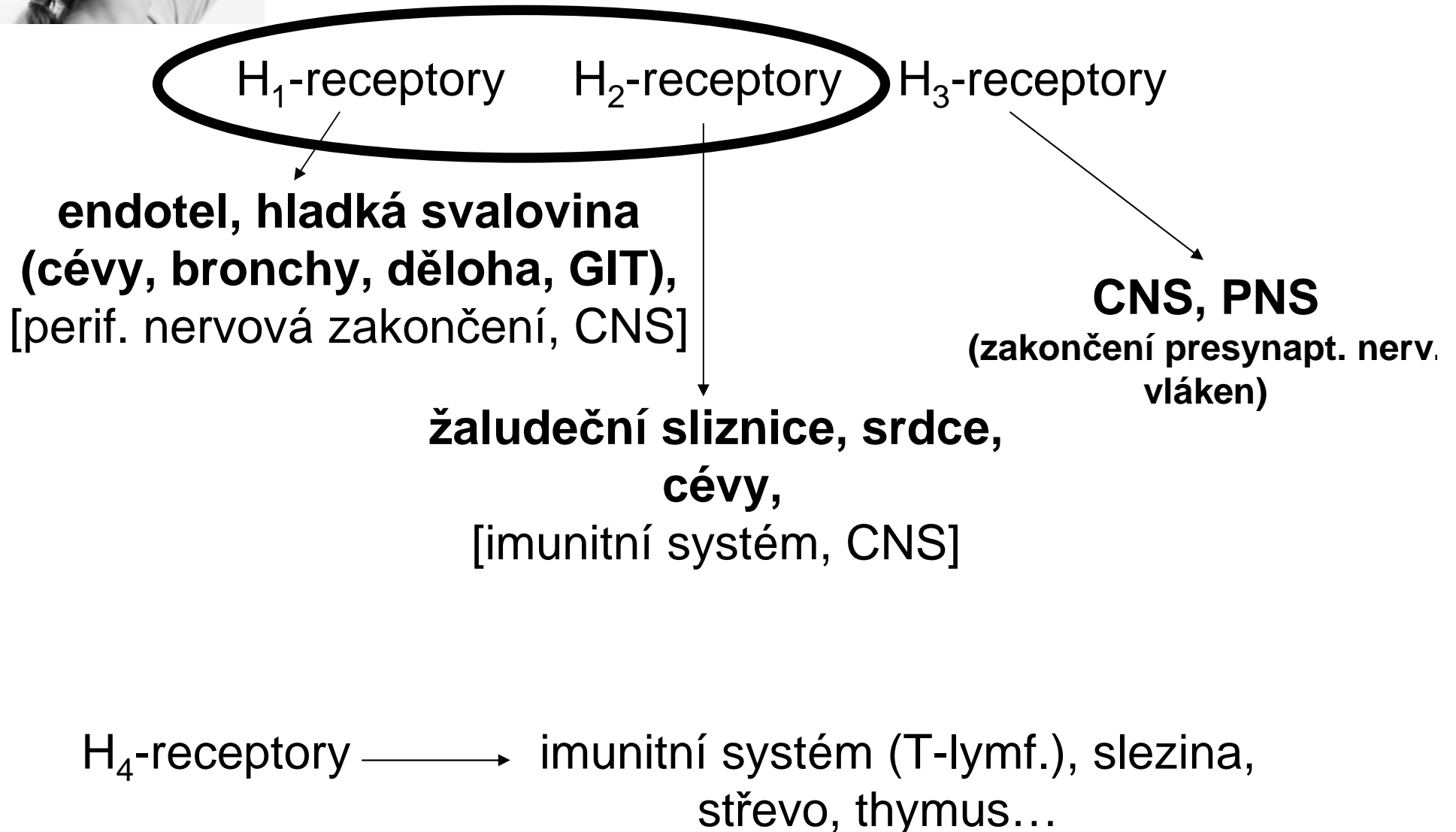
Podněty pro uvolnění histaminu:

- **fyzikálně-chemické** - porušení buňky (zranění měkkých tkání)
- **histaminoliberátory (např. některé léky):**
 - léčiva:
 - morfin
 - kodein
 - tubokurarin
 - polymyxin B
 - toxiny,...
- **imunologické - alergická reakce (Ag+IgE):**
 - alergeny (IgE) - I. typ

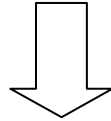




Typy histaminových receptorů



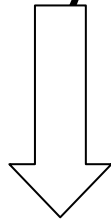
H₁-receptory stimulace



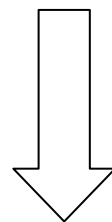
- vazodilatace (↓TK) a zvýšená permeabilita kapilár a cév (arteriol) malého průsvitu (edémy)
- dráždění senzitivních nervů (svědění, bolest)
- kontrakce hl.svalstva =

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

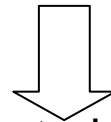
- účinky na CNS



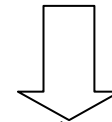
vigilita = bdělost



bronchokonstrikce



kontrakce



kontrakce

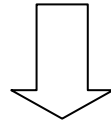
Lewisova reakce

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

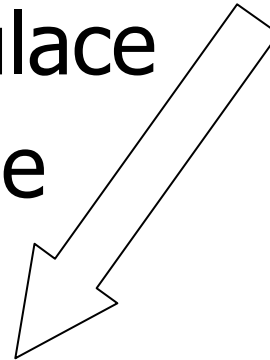
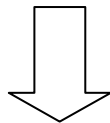
Stimulace H1-rec.

- vazodilatace malých arteriol
- zvýšení permeability cévní stěny kapilár
- tvorba edému

H₂ – receptory stimulace



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



↓ TK , vzestup tepové frekvence

Terapeutické využití histaminu

- velmi malé
 - KI: alergie, AB, gravidita, léčba kortikosteroidy,...
- dg. v alergologii (např. testování alergií – pozitivní kontrola)
- p.o. neúčinný

ANALOG HISTAMINU

betahistin

BLOKÁDA ÚČINKU HISTAMINU:

inhibice uvolňování mediátoru (stabilizace membrány žírných bb.)

- * kromolyn (kromoglykát (sodný)), nedokromil
- * β_2 -sympatomimetika

inhibice na úrovni receptoru

1. specificky - antihistaminika - H1 a H2
(blokáda His receptorů)

**2. funkční antag. mediátorů alerg. reakcí
(cestou nespecifickou)**

- *adrenalin

inhibice syntézy mediátoru

- * glukokortikoidy

H₁ – antagonisti

=

H₁ - antihistaminika

- Def.: léčiva, která se reverzibilně vážou na tkáňové receptory H₁ pro His
- Blokáda receptorů H₁ pro His: kompetitivní, reverzibilní
- Vysoká specifita k receptorům (hl.u vyšších gener.)
- VYUŽITÍ - PŘEDEVŠÍM K Th. alergických stavů (alergická rýma, konjunktivitida, urtikarie, bronchiální astma....)

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
 - vyvolávají pocit únavy až spánek
 - prevence kinetóz

H₁ - antihistaminika

- JINÉ ÚČINKY NESOUVISEJÍCÍ S H₁ BLOKÁDOU
(pravděpodobně dány strukturní podobností s ligandy jiných receptorů: M, alfa – adrenerg., 5-HT (serotoninových), LA)
- centrálně tlumivý
- antiemetický, antivertiginózní
- antimuskarinový (sucho v ústech, retence moči, zácpa, ovl. tepové frekvence, arytmie,...)
- antiadrenergní (ortostatická hypotenze)
- lokálně anestetický
- ...

Podání:

n p.o.

n topické

n inj.

H₁ – antihistaminika - farmakokinetika

- **snadné a rychlé vstřebání z GIT**
- **rovnoměrná distribuce v organismu**
- **průnik do CNS – přítomnost centrálních účinků:**
 - „klasická“ antihistaminika pronikají do CNS, mají tlumivé i další účinky na CNS
 - novější látky 2. a 3. generace nikoliv!!
- **intenzivní metabolizace v játrech**
- **délka účinku:**

krátkodobý 4 – 6h: většina „klasických“ antihistaminik
dlouhodobý 12 – 24h: většina látek 2. a 3. generace

Indikace:

- ⇒ **symptomatická léčba alergických onemocnění:**
alergické rinitidy (např. senná rýma), konjunkt.,
urtikarie, léková a potravinová alergie, ekzémy
- ⇒ **adjuvans při léčbě anafylaktických reakcí**
- ⇒ **pruritus různého původu** (např. alergické a
nealergické svědivé dermatózy, pruritus u infekčních
ch. provázených vyrážkami, např. plané neštovice,
spalničky, zarděnky),
- ⇒ **bodnutí hmyzem** (rychlá systémová aplikace)
- ⇒ **kinetózy** - vertigo, tinnitus, morbus Meniér
- ⇒ (migréna)
- ⇒ **nauzea a vomitus** - různé etiologie
(kromě organických poruch GIT),
- ⇒ **v sedativní, hypnotické** (útlum CNS) 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** – sedace (až hypnotický efekt), ospalost, inkoordinace pohybů, diplopie, tinnitus, tremor
- **„atropinové“ účinky** – sucho v ústech, chrapot, mydriáza, por. akomodace, tachykardie, arytmie, obstipace, ztížená mikce
- **antiadrenergní účinky** - ortostat. hypotenze
- **alergie!!** – místní projevy (erupce na kůži) i celkové
- **paradoxní stimulace**
- **GIT obtíže** (změny chuti k jídlu, průjem nebo zácpa,...)
- **por. krvetvorby** (vzácněji, ale **NEBEZPEČNÉ!!**) – leuko-, trombocytopenie,...
- **fotosenzibilizace, kožní projevy**

Zástupci:

- antazolin
 - **dimetinden**
 - promethazin
 - **bisulepin**
 - diphenhydramin
 - [ketotifen – má duální mech. účinku – stabilizuje membrány žírných buněk; někdy bývá řazen mezi H₁-antiHis II. generace]
-

- **moxastin** + dimenhydrinát

antivertiginózní a antiemetické účinky

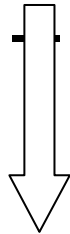
H₁ – antiHis

II.generace

- neseedativní – hyposedativní 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)
- potenciální sedace při předávkování (cetirizin)
- ovlivnění metabol. fcí jater a poruchy fce jater ↓ zvýšení hladiny antiHis



- možnost lékových interakcí
inhibitory CYP3A4

Zástupci:

- **cetirizin**
- **loratadin**
- ...

Pozn.: Vázané na Rp. i volně prodejné LP

Zástupci-pokrač.:

➤ ketotifen

[někdy řazen do I.generace]

- působí též imunoprolakticky → stabiliz. membrány žírných buněk a bazofilů, brání jejich degranulaci

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
 - aktivní levotočivý enantiomer cetirizinu
 - 2x vyšší účinek než cetirizin
 - biologická dostupnost 100%
 - nástup účinku do 1 hodiny, trvání 24 hodin
 - protizánětlivé působení

Pozn.: Vázané na Rp. i volně prodejné LP

Nová H₁ antihistaminika III. generace

bilastin

vysoká selektivita k H₁-receptorům a protizánětlivý účinek

není metabolizován ani v játrech, ani ve střevní stěně, jeho potenciál lékových interakcí je minimální

rupatadin

- dlouhodobě působící
- duální působení (antagonista H₁-receptorů + blokuje receptory pro PAF)

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

Závěr:

- antihistaminika užívána cca půl století
- významný pokrok v th.alergií
- moderní antiHis II. a III. gen. se používají nejen terapeuticky, ale i profylakticky