

**MUNI
MED**



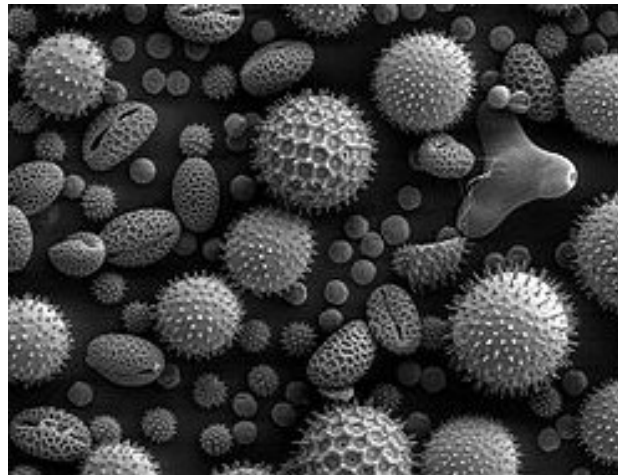
Terapie alergických stavů

Alergie

- nepřiměřená reakce imunitního systému na látky v okolním prostředí
- časté onemocnění incidence 10-30%
- narůstající incidence
- dědičnost
- teorie příčin alergií

Alergeny

- neparazitické antigeny způsobující hypersenzitivitu I. typu
- rostlinné, živočišné, syntetické



Alergická reakce

- 1) časný kontakt s alergenem
- 2) navázání alergenu na protilátku IgE
- 3) degranulace buněk obsahujících His, produkce IL 4 a IgE - časná fáze
- 4) migrace leukocytů do místa reakce a vznik zánětu - pozdní fáze

Projevy alergických reakcí

- alergická rinitida
- alergická konjunktivitida
- alergické kožní reakce
- alergický ekzém
- alergické astma
- anafylaktická reakce

Diagnostika

- anamnéza
- intradermální či prick testy
 - testování sady alergenů
 - princip – navození lokální alergické reakce

<http://www.youtube.com/watch?v=5i5ni8E0spc>

<http://www.youtube.com/watch?v=4-tyrYDgTQw&feature=related>

<http://www.youtube.com/watch?v=CvUp6eqdG88&feature=related>

Lewisova reakce

- po intradermální aplikaci histaminu nebo alergenu
 1. zčervenání (vazodilatace)
 2. otok (zvýšená permeabilita kapilár)
 3. svědění (dráždění nerv. zakončení)

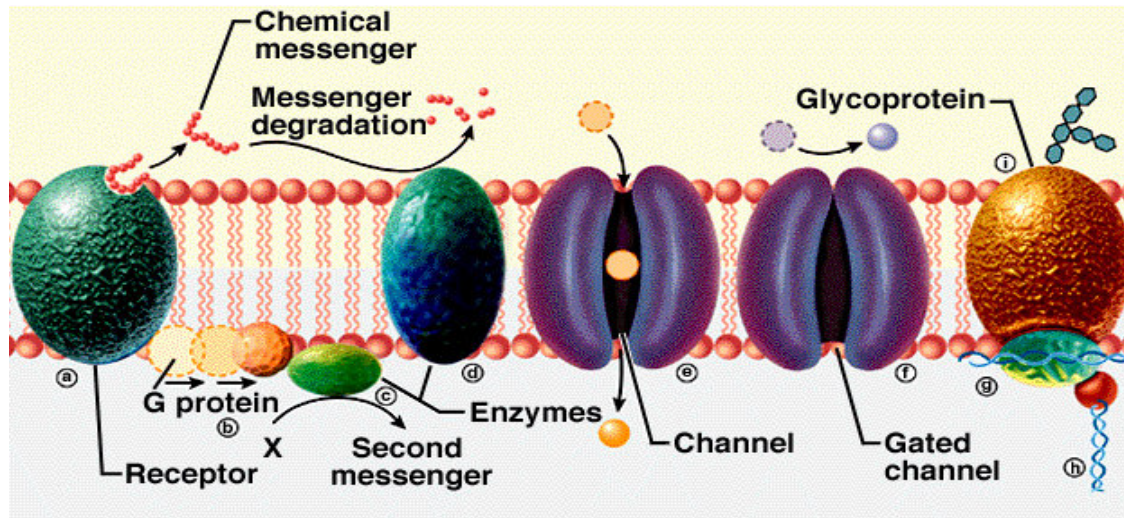


Histamin

- endogenní amin, autakoid
- v rostlinách i živočiších
- u člověka: 3 funkce
 - mediátor alergických reakcí
 - sekrece HCl
 - neurotransmitter
- skladován v mastocytech
- podněty pro uvolnění histaminu:
 - antigen + IgE
 - fyzikální vliv
 - léčiva

Histaminergní receptory

- subtypy H1-H4
- spřažené s G proteinem
- stimulace vede ke změnám koncentrace Ca^{2+} v buňce



Histaminergní receptory

H₁

- endotel, hladká svalovina GIT, dělohy a bronchů
- zvýšení permeability kapilár, kontrakce hl. svaloviny
- bdělost, dráždění senzitivních nervů

H₂

- žaludeční sliznice, srdce, imunitní systém, cévy
- sekrece HCl, + ino a chronotropní účinek
- vazodilatace
- ranitidin, famotidin, cimetidin

Histaminergní receptory

H3

- CNS a PNS
- zpětnovazebná inhibice uvolňování histaminu
- sedace, negativně chronotropní účinek, bronchokonstrikce
- betahistin

H4

- bazofily, kostní dřeň, thymus, střeva slezina
- ovlivňuje aktivitu imun. systému
- podstatný pro chemotaxi

Účinky histaminu

KVS

- vazodilatace (H₁ a H₂ R_c)
- ↓ TK, zvýšení permeability kapilár
- + chronotropní a inotropní efekt (H₂ R_c)

Nervová zakončení

- svědění až bolest (H₁ R_c)

CNS

- regulace bdělosti

Účinky histaminu

GIT

- sekrece HCl (H₂Rc)
- kontrakce hladké svaloviny (H₁Rc)

Erekce

- H₂ receptory

Děloha

- kontrakce

Kůže

- Lewisova reakce

Antagonizace účinků histaminu

Symptomatická

- vazokonstrikční l., sedativa, antacida, tokolytika atd.

Kauzální

- inhibice syntézy – glukokortikoidy
- inhibice uvolňování – kromoglykát, nedokromil, glukokortikoidy
- inhibice receptorů - H1 a H2 antihistaminika
- nespecificky nepřímo – adrenalin

Terapie alergických stavů

- Prevence
- Immunoterapie
 - hyposenzitizace + sublinguální imunoterapie (SIT)
 - omalizumab – anti IgE
- Farmakoterapie
 - adrenalin – anafylaktická reakce
 - kortikoidy
 - H₁ antihistaminika

H₁ antihistaminika

- kompetitivní antagonisté H₁ receptorů
- vysoká specifita vůči subtypu H₁
- u novějších látek i ireverzibilní vazba
- aplikace všemi způsoby

I: terapie alergických stavů, adjuvans při léčbě anafylaxe
pruritus různého původu, bodnutí hmyzem
nauzea, vomitus
sedace, nespavost, lok. anestezie

H₁ antihistaminika

Účinky :

hladké svaly

blok bronchokonstrikce a snížení tonu svaloviny GIT

cévy

blok vazodilatace

snížení permeability kapilár

nervový systém

CNS útlum

lokálně anestetický účinek

brání dráždění volných nervových zakončení

H₁ antihistaminika

I. generace

- starší látky
- obecně nižší selektivita vůči H₁
- přestup přes HEB
- účinek cca 4-6h

NÚ: sedativní až hypnotický úč., paradoxní stimulace
alergie

antimuskarinové , antiadrenergní a antiserotoninové účinky

H₁ antihistaminika

I. generace

- **dimetinden** (Fenistil, Vibrocil)
- **prometazin** (Coldrex, Prothazin)
- **bisulepin** (Dithiaden)
- **ketotifen** (Zaditen, Ketotifen)
- **dimenhydrinát** (Travel-Gum)
- **moxastin** (Kinedryl)

H₁ antihistaminika

II. a III. generace

- novější látky
- vyšší selektivita vůči H₁
- neprocházejí přes HEB
- nižší míra NÚ
- dlouhý biol. pol. 12-24h

NÚ: sedace při předávkování
inhibice CYP450

H₁ antihistaminika

II. generace

- **cetirizin** (Analergin, Zyrtec, Zodac)
- **loratadin** (Claritine, Flonidan, Roletra)

III. generace

- **levocetirizin** (Sintir, Xyzal)
- **desloratadin** (Aerius, Azomyr, Neoclarityn)
- **rupatadin** (Tamalis)

Anafylaktická reakce

- akutní alergická reakce
- zprostředkovaná protilátkami IgE
- anafylaktický šok = nejtěžší, život ohrožující, forma anafylaxe
- masivní uvolnění mediátorů zánětu z žírných buněk

Anafylaktická reakce - symptomy

KVS: palpitace, tachykardie, arytmie, hypotenze, ischemie myokardu

Respirační systém: vodnatá sekrece z nosu, kýchání, nosní obstrukce, svědění v nose, dráždění ke kašli, pocit cizího tělesa v krku, dechové potíže

UG trakt: obraz renální koliky, u gravidních žen spasmus děložní svaloviny

Sliznice, kůže: erytém, exantém, urtika, otoky, pruritus

GIT: otok kořene jazyka, laryngeální edém, nauzea, zvracení, kolikovitě bolesti břicha, tenesmy, průjem

NS: nervozita, strach, neklid, bolesti hlavy, porucha vědomí

Anafylaktická reakce - příčiny

Nejčastější alergen

- potraviny
- hmyzí toxiny
- léčiva
- vakcíny
- latex

Anafylaktoidní reakce

- přímé uvolnění mediátorů zánětu bez zprostředkování IgE
- fyzická zátěž, fyzikální faktory
- NSAID, opiáty
- transfuze krve, imunoglobuliny...

Anafylaktická reakce - terapie

Adrenalin

- dospělí 0,3-0,5 mg i.m. (0,3-0,5 ml) každých 10-15 minut
- max dávka 1 mg
- lze i v i.v. infuzi 5 mg adrenalinu /500ml fyz. roztoku

Věk	Dávka adrenalinu 1mg/ml (roztok 1:1 000)
Nad 12 let	0,5 mg i.m. (0,5 ml roztoku 1:1 000)
6-12 let	0,3 mg i.m. (0,3 ml roztoku 1:1 000)
6 měsíců - 6 let	0,15 mg i.m. (0,15ml roztoku 1:1000)
Méně než 6 měsíců	0,01mg/kg i.m. (0,01ml/kg roztoku 1:1000)

Anafylaktická reakce - terapie

- BM - salbutamol
 - u bronchospazmu
 - lze kombinovat i s oxygenoterapií
- antihistaminika – bisulepin 1 mg i.m./i.v.
- kortikoidy - hydrokortizon, metylprednizon

Anafylaktická reakce – balíček první pomoci

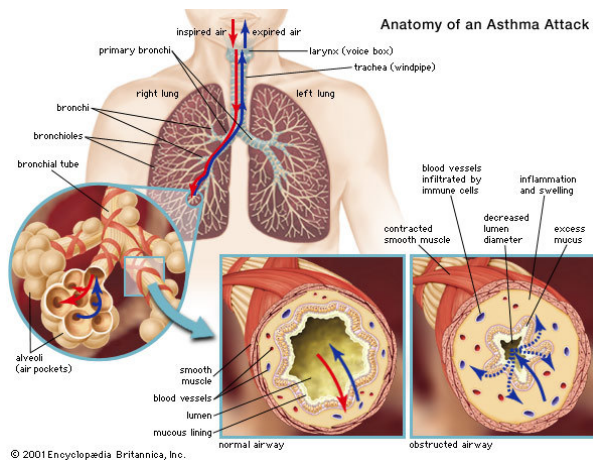
Adrenalin: EPIPEN (0,30 mg, 0,15 mg)

Perorální, rektální kortikosteroid (Prednison forte)

Perorální antihistaminikum (Dithiaden tbl.)

Inhalační β 2 sympatomimetika (SALBUTAMOL)

Návod k použití



Farmakoterapie nemocí s bronchiální obstrukcí

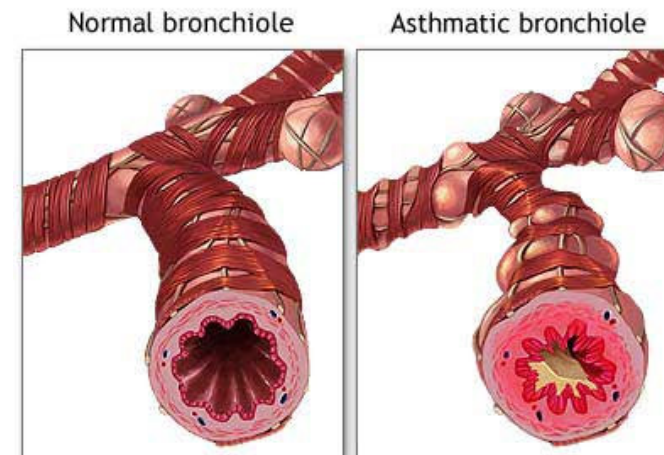
Asthma bronchiale (AB)

- chronické zánětlivé onemocnění
- hyperreaktivita bronchů → bronchokonstrikce
- bronchiální obstrukce

Prevalence: dospělí 3-8 %; děti 10-15 %

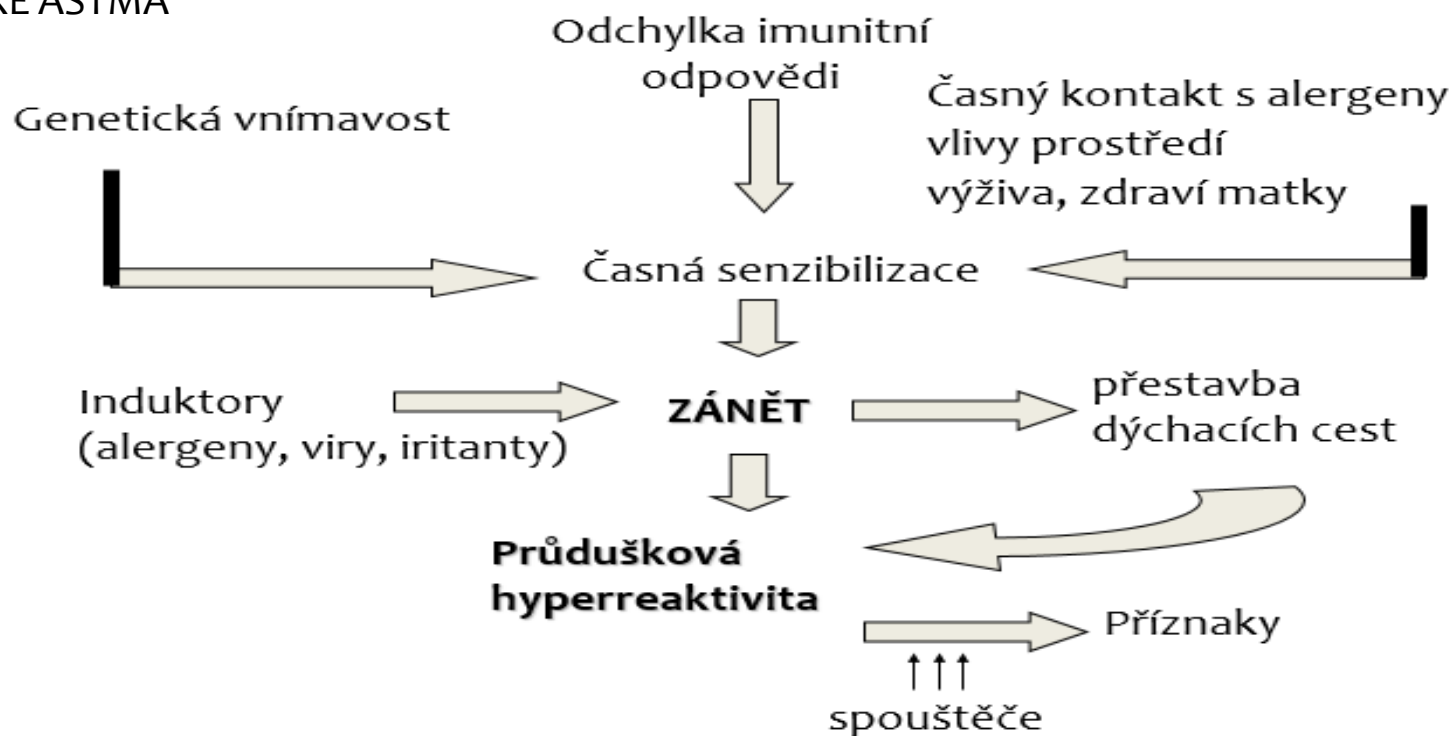
Klinický obraz

- **dušnost** (bronchokonstrikce, edém sliznice, zánětlivá přestavba sliznice)
- ztížené a prodloužené **expirium** → pískoty, vrzoty
- suchý vyčerpávající **kašel** (hlavně v noci či brzo ráno)



Asthma bronchiale - příčiny

ALERGICKÉ ASTMA



NEALERGICKÉ ASTMA

- není přítomna významná alergie
- námahové, aspirinové, infekční, profesní, endogenní astma

Terapie AB

- onemocnění nelze zcela eliminovat, cílem je udržet astma pod „kontrolou“

Cíl:

- minimalizovat akutní a chronické příznaky
- redukce exacerbací (omezit podání SABA)
- zlepšit kvalitu života (fyzická zátěž)
- neměly by se projevovat NÚ léčby

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

- trpí 600 miliónů osob, prevalence: 8 %
- rizikové faktory: kouření, znečištěné ovzduší, prach a chemické výpary v pracovním prostředí, genetické predispozice

Projevy:

- chronický zánět vzniklý a udržovaný působením vnějších činitelů (škodlivé částice a plyny)
- ne zcela reverzibilní, progredující bronchiální obstrukce
- mukózní sekrece

Klinické příznaky:

- **kašel** (obvykle celý den)
- **dušnost** (nejprve po fyzické zátěži, progreduje)

Terapie CHOPN

- lze pouze zpomalit progresi onemocnění
- požadavek redukce rizikových faktorů

Cíl:

- zmírnění příznaků
- zlepšení tělesné zdatnosti a celkového zdravotního stavu
- prevence komplikací a exacerbací

Léčiva nemocí s bronchiální obstrukcí

Bronchodilatancia

β₂-mimetika

SABA

LABA

U-LABA

RABA

salbutamol
fenoterol

salmeterol
clenbuterol

indakaterol
vilanterol

formoterol

Parasympatolytika

SAMA

LAMA

U-LAMA

ipratropium

aklidinium

tiotropium
umeclidinium
glykopyrronium

Metylxantiny

theofylin
aminofylin

Protizánětlivá léčiva

Glukokortikoidy

inhalační

p.o., i.v.

beklometazon
budesonid
flutikason

prednison
triamcinolon
hydrokortizon

Antileukotrieny

montelukast

Imunoprolaktika

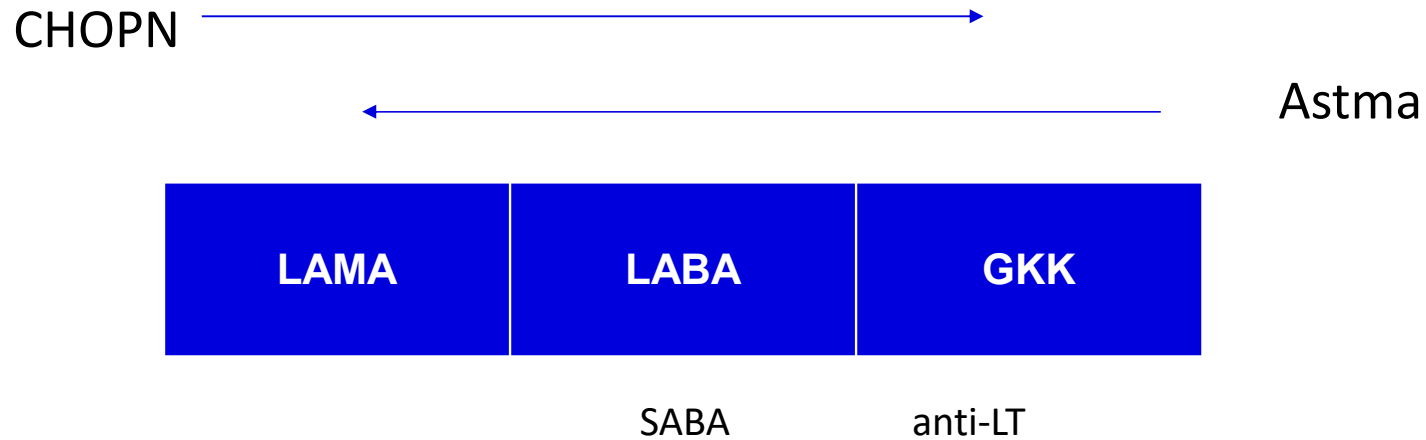
nedokromil, ketotifen
kromoglykát

Anti-IgE protilátky

omalizumab

Inhibitory PDE-4

roflumilast



https://www.youtube.com/watch?v=F1mjz046XTA&feature=youtu.be&fbclid=IwAR3-FUY_XBhv4jjcBILfoRqHGy54EqTBBEVVUnAOx2boFQrbiHkC6lpP8Us

Sympatomimetika

1.) NESELEKTIVNÍ SM

Adrenalin – akutní těžké dekompenzace, status asthmaticus

Efedrin – v terapii astmatu už od starověku, rizika > benefity

NÚ: systémová aplikace → tachykardie, palpitace, kolísání TK, nespavost, nervozita...

2.) β_2 -SYMPATOMIMETIKA

Relaxace hladkých svalů bronchů, ↓ uvolňování mediátorů zánětu z mastocytů a ↑ aktivitu řasinek

Především inhalačně, některé p.o., s.c., i.v.

Dlouhodobé podávání = **down-regulace receptorů**

Parasympatolytika

MÚ: **antagonisté M-receptorů v bronších**

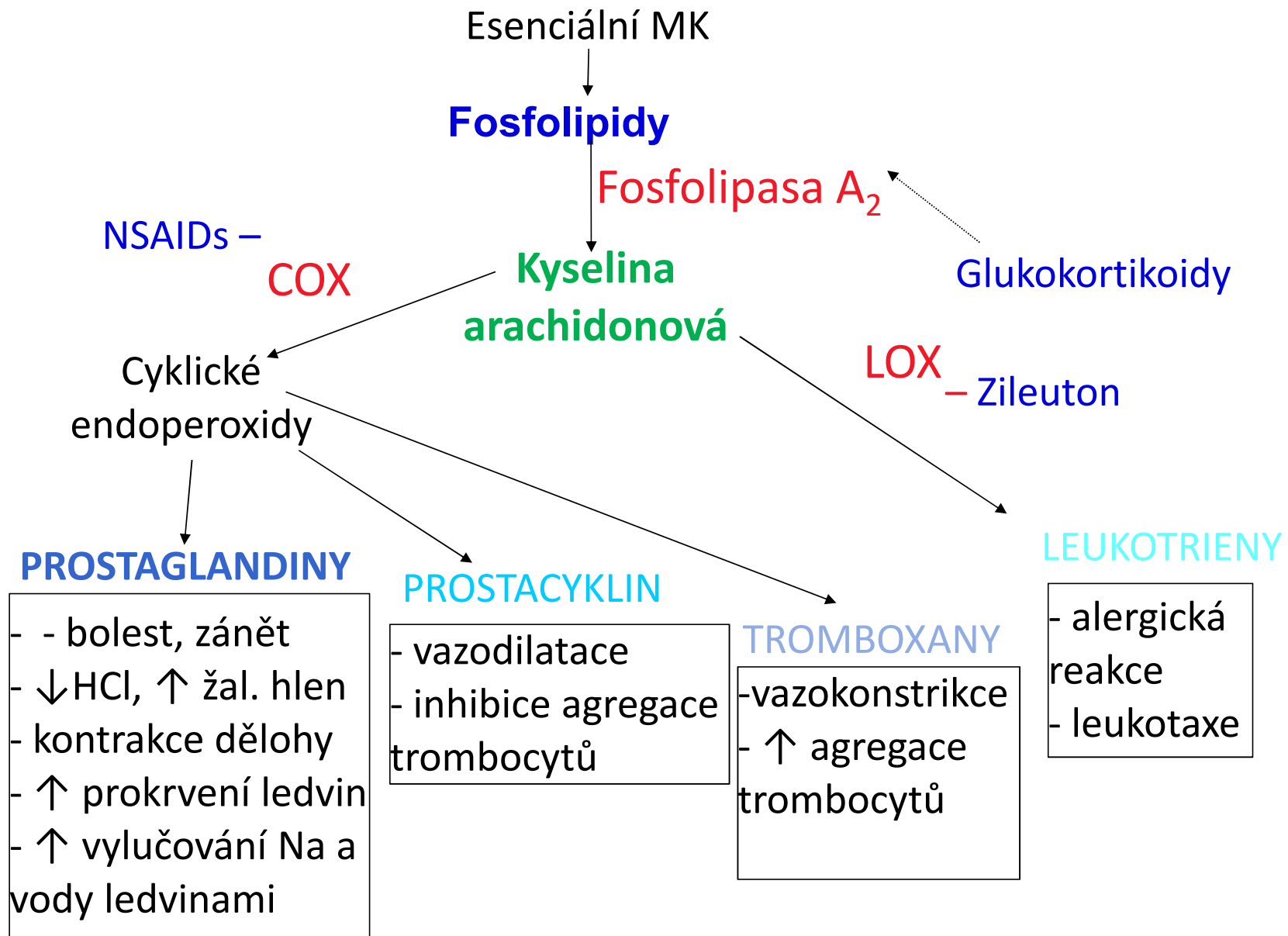
- inhalační přípravky, v kombinaci s β_2 -SM nebo při KI β_2 -SM
- NÚ: při prostupu do systémového oběhu – anticholinergní účinky
- KI: glaukom, BHP, gravidita
- CHOPN - účinek trvá 24 hod, možnost zastavení progresse onemocnění

Methylxanthiny

- MÚ: **inhibice fosfodiesterasy 1-4, antagonisté A₁-receptorů**
- retardované lékové formy
- bronchodilatace nižší, stimulují řasinky
- další účinky: stimulace dechového centra a CNS, diuretický účinek, kardiostimulace
- NÚ: tachykardie, palpitace, nespavost
- KI: gravidita, epilepsie, KVS riziko

Glukokortikoidy

- MÚ tlumení zánětu: **inhibice fosfolipasy A₂ a COX 2**
- ↓ sekreci cytokinů, PGs a LTs
- ↓ sekreci lipolytických a proteolytických enzymů
- ↓ propustnost cév
- zabraňují migraci buněk, ↓ hyperreaktivitu bronchů, potlačují edém
- brání vývoji chronických ireverzibilních změn
 - hypertrofie a hyperplazie hladkých svalů dýchacích cest, subendoteliální fibróza a ztlustění bazální membrány sliznic
- kombinace s β_2 -mimetiky



Glukokortikoidy: účinky a NÚ

- ovlivnění krevních elementů a snížení imunity → nikdy při infekcích
- protizánětlivý efekt při akutním zánětu → žádoucí účinek
- protihojivý a protireparační efekt → nesmí se používat nepřetržitě dlouhodobě, ani topicky
- atrofie kůže a podkoží – inhibice fibroblastů, zásah do syntézy kolagenu a glykosaminoglykanů
- zcitlivění receptorů sympatiku → ↑ TK, možnost arytmie
- útlum endogenní osy GKK
- **ovlivnění MTB** → hyperglykémie, zhoršení glc tolerance, hyperlipidémie → steroidní diabetes, urychlení aterosklerózy
- **sliznice GIT** – možnost ulcerace = ↑ HCl, ↓ PGs
- **funkce GIT** – ↓ vstřebávání Ca^{2+} , ↑ exkrece Ca^{2+} → osteoporotický efekt

Imunoprophylaktika: stabilizátory mastocytů

- preventivní, dlouhodobá, udržovací léčba – lehké a středně těžké AB
- MÚ: **stabilizace membrány** → ↓ Ca^{2+} influxu → ↓ degranulace mastocytů
- kombinace s ostatními antiastmatiky, umožňují snížit jejich dávku
- KI v 1. trimestru gravidity
- **kromoglykát**
- **nedokromil**- inh. nebo topicky na spojivku
- **ketotifen** – H_1 antagonist, anti-Ach efekt

Antileukotrieny

MÚ: **inhibice lipooxygenasy** a/nebo **antagonismus na LT-receptorech**

Antagonismus na receptorech: **zafirlukast, montelukast**

Inhibitory 5-LOX: **zileuton**

Oba mechanismy: **tenidap**

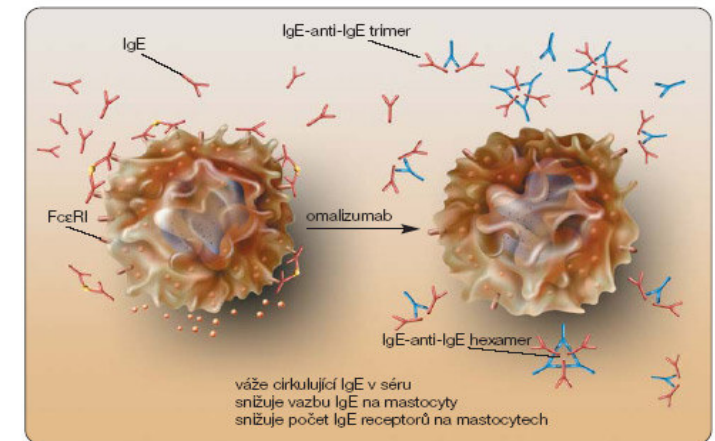
Monoklonální protilátky

anti-IgE = **omalizumab**

protilátky proti části IgE, která se váže na mastocyty

původně myší, záměnou AMK humanizována

léčba velmi drahá



Obr. 3 Mechanismus působení omalizumabu

Podpůrná léčiva při AB/CHOPN a další léčiva respiračního systému

antitusika

léčiva usnadňující expektoraci (mukoaktivní látky)

H₁ antihistaminika (především II. a III. generace)

Bronchiální termoplastika

- bronchoskopické radiofrekvenční ošetření dýchacích cest
- dochází k redukci buněk hladkého svalstva

Alergenová imunoterapie

- navozuje toleranci vůči příčinnému alergenů