

MUNI  
MED



# Terapie alergických stavů

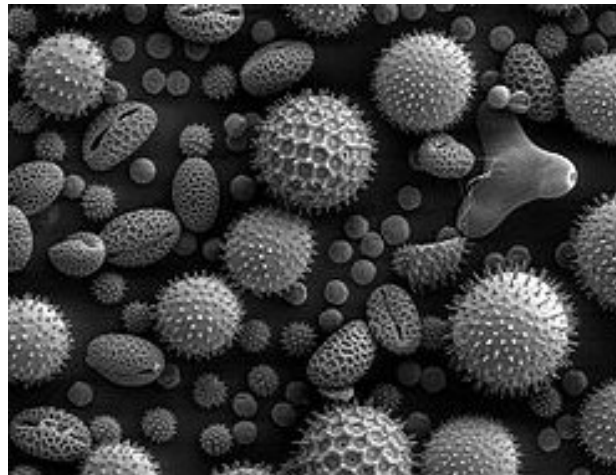
Petra Amchová, Farmakologický ústav LF MU Brno

# Alergie

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

# Alergeny

- 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**  
(s odstupem 4 a více hodin)

# 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

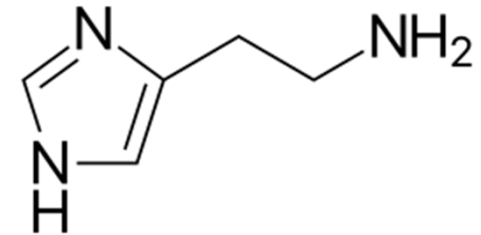
# Lewisova reakce

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



# Histamin

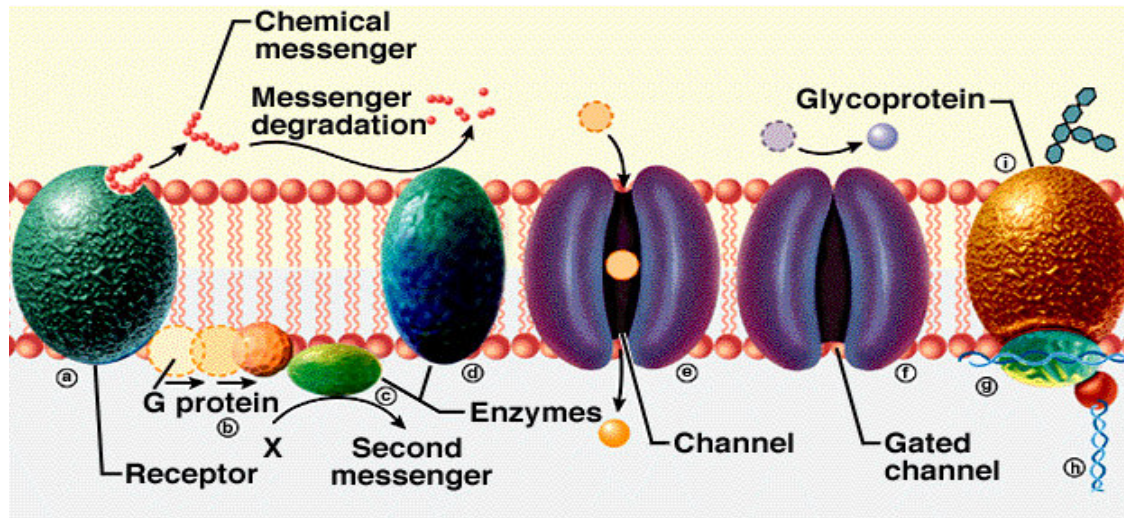
- endogenní amin, autakoid
- v rostlinách i živočiších
- u člověka: 3 funkce
  - mediátor alergických reakcí
  - sekrece HCl
  - neurotransmitter
- skladován v mastocytech
- podněty pro uvolnění histaminu:
  - antigen + IgE
  - fyzikální vliv
  - léčiva





# Histaminergní receptory

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



# Histaminergní receptory

## H<sub>1</sub>

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

## H<sub>2</sub>

- 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 (H<sub>1</sub> a H<sub>2</sub> R<sub>c</sub>)
- ↓ TK, zvýšení permeability kapilár
- + chronotropní a inotropní efekt (H<sub>2</sub> R<sub>c</sub>)

## Nervová zakončení

- svědění až bolest (H<sub>1</sub> R<sub>c</sub>)

## CNS

- regulace bdělosti

# Účinky histaminu

## GIT

- sekrece HCl (H<sub>2</sub>Rc)
- kontrakce hladké svaloviny (H<sub>1</sub>Rc)

## Erekce

- H<sub>2</sub> 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
  - H<sub>1</sub> antihistaminika

# H<sub>1</sub> antihistaminika

- kompetitivní antagonisté H<sub>1</sub> receptorů
- vysoká specifita vůči subtypu H<sub>1</sub>
- 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



# H<sub>1</sub> 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

# H<sub>1</sub> antihistaminika

## I. generace

- starší látky
- obecně nižší selektivita vůči H<sub>1</sub>
- přestup přes HEB
- účinek cca 4-6h
- vyšší míra NÚ

NÚ: sedativní až hypnotický úč., paradoxní stimulace  
antimuskarinové, antiadrenergní a antiserotoninové účinky

# H<sub>1</sub> antihistaminika

## I. generace

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

# H<sub>1</sub> antihistaminika

## II. a III. generace

- novější látky
- vyšší selektivita vůči H<sub>1</sub>
- neprocházejí přes HEB
- nižší míra NÚ
- dlouhý biol. pol. 12-24h

NÚ: sedace při předávkování  
inhibice CYP450

# H<sub>1</sub> 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:** 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
- diagnostické látky a 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

- krystaloidy
  - i.v. rychlá infuze
- 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

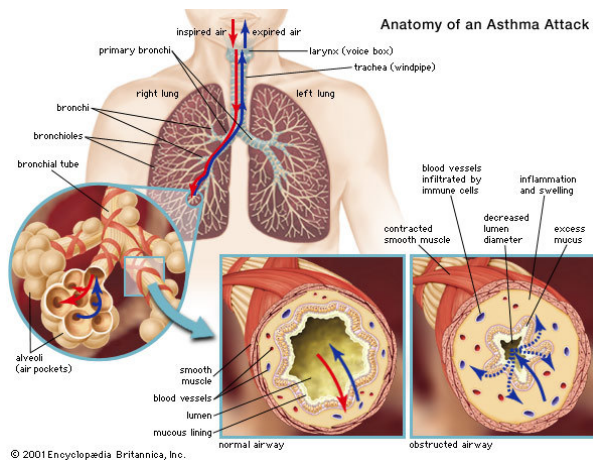
Adrenalin: EPIPEN (0,30 mg, 0,15 mg)

Perorální, rektální kortikosteroid (Prednison forte)

Perorální antihistaminikum (Dithiaden tbl.)

Inhalační  $\beta$ 2 sympatomimetika (SALBUTAMOL)

Návod k použití



# Farmakoterapie nemocí s bronchiální obstrukcí

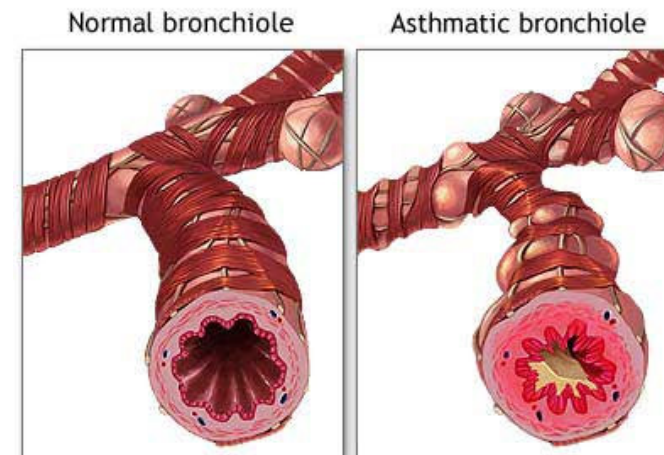
# Asthma bronchiale (AB)

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

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

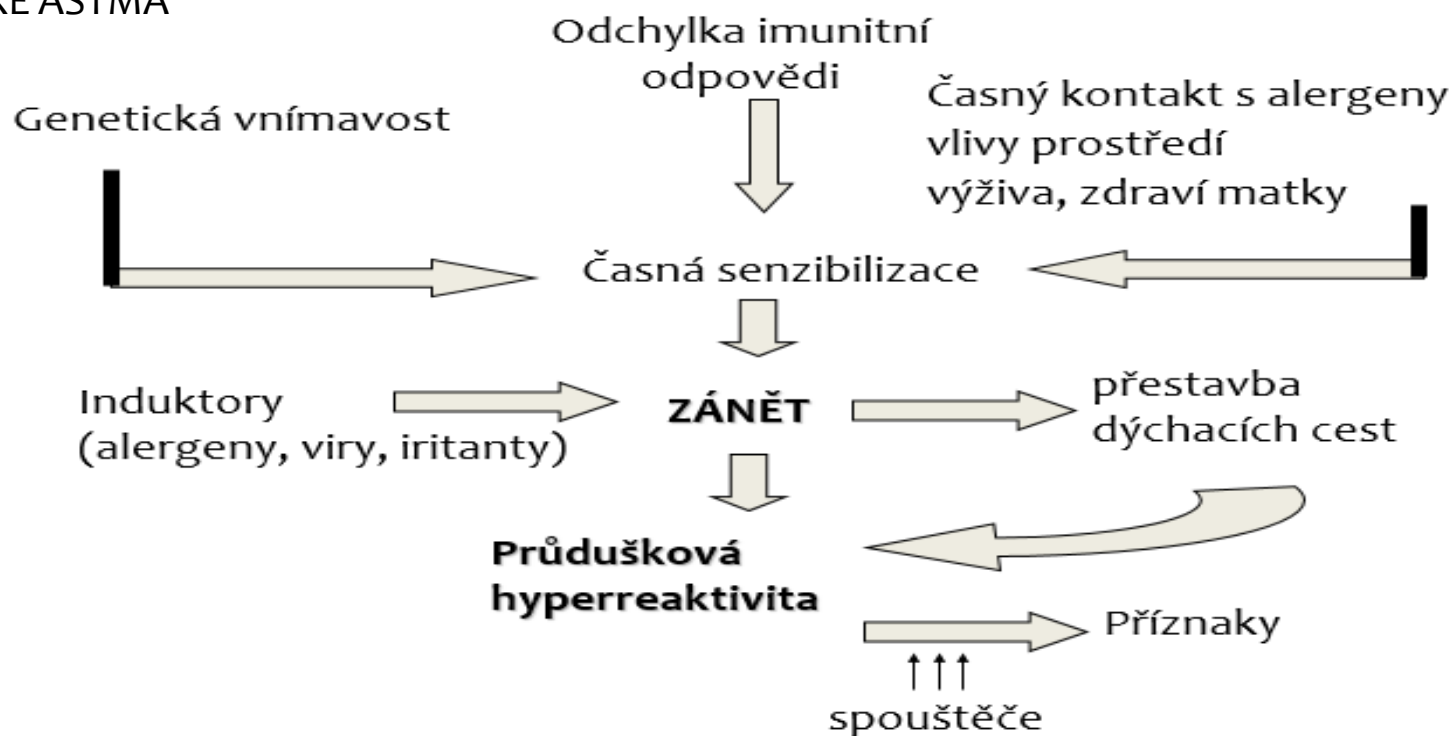
## Klinický obraz

- **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

# Rozdělení antiastmatik

## 1) **Bronchodilatancia**

- sympatomimetika
- parasymptolytika
- methylxanthiny

## 2) **Protizánětlivé látky**

- glukokortikoidy
- imunoprolaktika

## 3) **Podpůrné látky a další léčiva DS**

- antileukotrieny
- antihistaminika
- expektorancia
- antitusika
- anti IgE monoklonální protilátky

# Aplikační způsoby a lékové formy

- Perorální
- Parenterální – injekce, infúze
- **Inhalační**
  - Lokální podání
  - Nízký přestup do systémové cirkulace
  - Rychlý nástup účinku
  - Nutnost edukace pacienta

Tlakovka → aerosol

Prášek k inhalaci (turbuhaler, diskhaler...)

Nebulizátory (kapalina → aerosol)

Nástavce (spacery) pro děti a seniory





# 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.) $\beta_2$ -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**

# $\beta_2$ -sympatomimetika

Krátkodobě působící: salbutamol, terbutalin, fenoterol

rychlý nástup účinku, trvání 4-6 hod  
inhalační přípravky

Dlouhodobě působící: salmeterol, klenbuterol, bambuterol, formoterol

účinek trvá asi 12 hod  
perorální přípravky

**NÚ:** palpitace, tachykardie, třes, nervozita...

p.o. **hypokalémie (!)**

R-KI: hypertenze, arytmie, gravidita

# Parasympatolytika

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

- inhalační přípravky, v kombinaci s  $\beta_2$ -SM nebo při KI  $\beta_2$ -SM
- také při CHOPN
- **ipratropium** – antagonistá  $M_2$ - a  $M_3$ -receptorů
- NÚ: při prostupu do systémového oběhu – anticholinergní účinky
- KI: glaukom, BHP, gravidita
- **tiotropium** – CHOPN, účinek trvá 24 hod, možnost zastavení progresse onemocnění

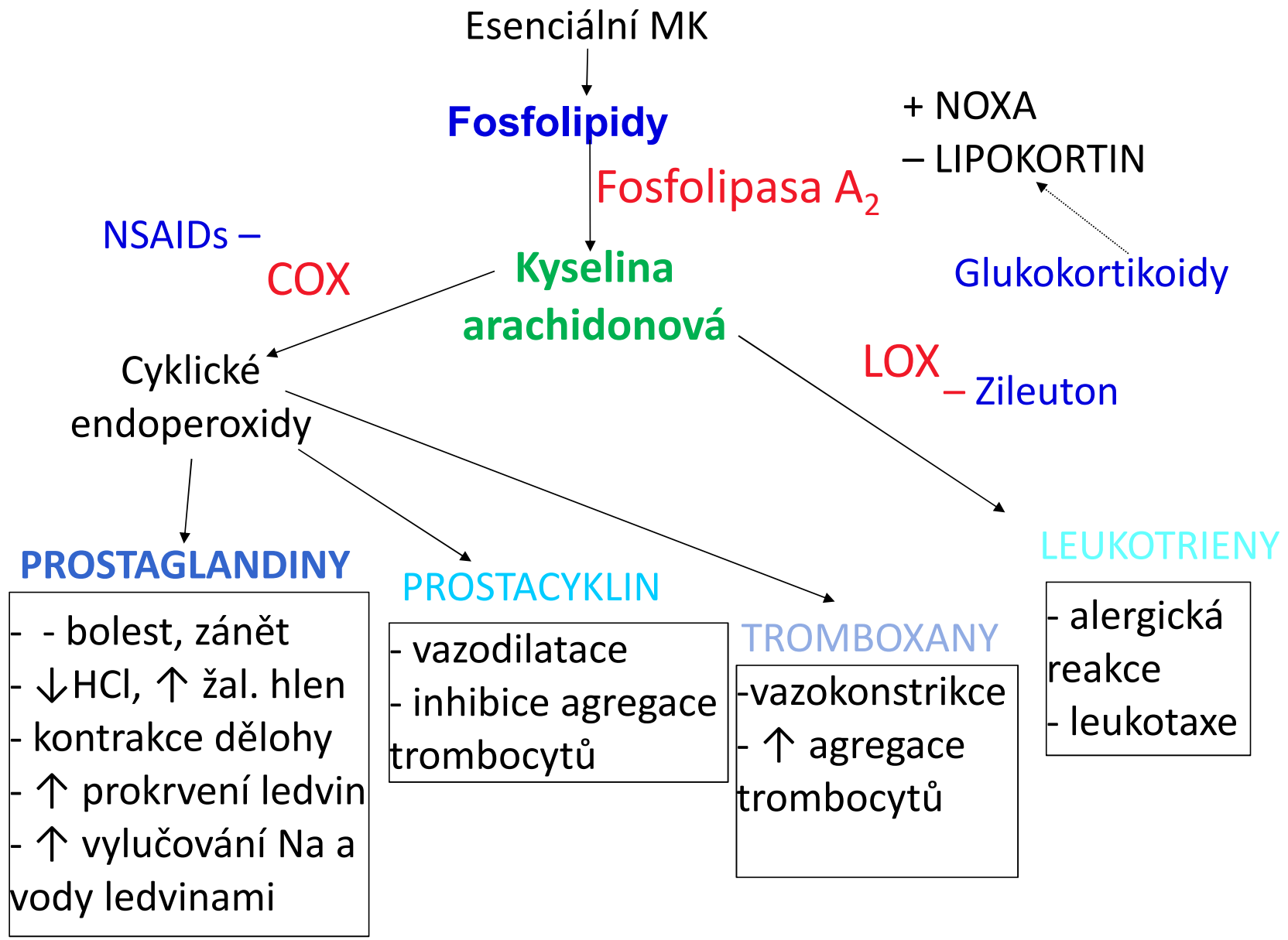
# Methylxanthiny

- MÚ: **inhibice fosfodiesterasy 1-4 antagonisté  $A_1$ -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
  
- **theofylin**
- **aminofylin**



# Glukokortikoidy

- MÚ tlumení zánětu: **inhibice fosfolipasy A<sub>2</sub> 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  $\beta_2$ -mimetiky



# Glukokortikoidy

- **inhalační** – nižší riziko systémových NÚ
- **beklomethason, budesonid, flutikason, dexamethason**
- NÚ: ovlivnění hlasivek – chrapot, orální kandidóza
  
- **p.o., inj.** – akutní dekompenzace, těžké perzistující AB – pokud nic jiného nezabírá
- **prednison, betamethason**
- NÚ: především při dlouhodobém podávání

# 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  $\text{Ca}^{2+}$ , ↑ exkrece  $\text{Ca}^{2+}$  → osteoporotický efekt

# Imunoprophylaktika: stabilizátory mastocytů

- preventivní, dlouhodobá, udržovací léčba – lehké a středně těžké AB
- MÚ: **stabilizace membrány** → ↓  $\text{Ca}^{2+}$  influxu → ↓ degranulace mastocytů
- kombinace s ostatními antiastmatiky, umožňují snížit jejich dávku
- KI v 1. trimestru gravidity
- **kromoglykát**
- **nedokromil**- inh. nebo topicky na spojivku
- **ketotifen** –  $\text{H}_1$  antagonist, anti-Ach efekt

# Antileukotrieny

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

Antagonismus na receptorech: **zafirlukast, montelukast**

Inhibitory 5-LOX: **zileuton**

Oba mechanismy: **tenidap**

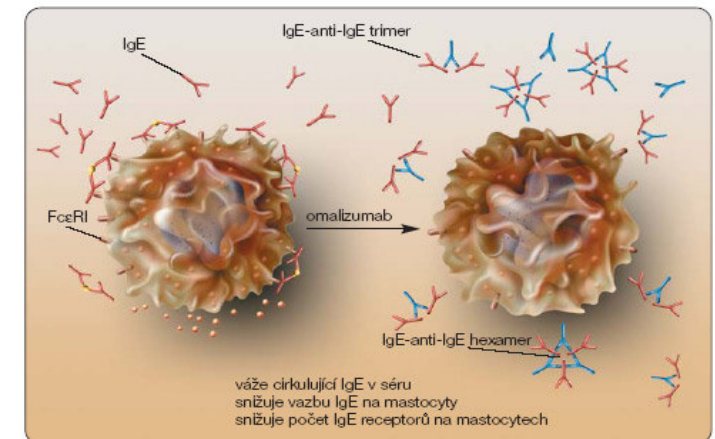
# Monoklonální protilátky

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)

H<sub>1</sub> antihistaminika (především II. a III. generace)

# Další možnosti terapie

## **Bronchiální termoplastika**

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

## **Alergenová imunoterapie**

- navozuje toleranci vůči příčinnému alergenu