# ANTIALERGIKA

**Jsou léčiva různých alergických onemocnění:**

alergie kožní (kopřivka, Quinckův edém, ekzémy),

rinolaryngologické (rinitidy, bronchiální astma),

nebo oftalmologické (alergické konjunktivitidy).

# HISTAMIN

# HYPOHISTAMINIKA INHIBITORY JINÝCH MEDIATORŮ

# $H_1$-ANTIHISTAMINIKA

# ANTAGONISTÉ JINÝCH MEDIÁTORŮ

# Histamin

**Výskyt histaminu** – v přírodě je velmi rozšířen -v houbách, rostlinách (Claviceps purpurea, v chlupech kopřivy) i v živočišné říši.

U člověka obsahují histamin – plíce, kůže a trávicí ústrojí.

Je uložen v biologicky neaktivní formě v **žírných buňkách ve tkáních a v krvi.**

## Uvolňování histaminu

•Aktivaci žírných buněk a bazofilních granulocytů – uskutečňuje se prostřednictvím IgE protilátek, ale i jinými mechanismy (přímá imunologická i neimunologická histaminoliberace).

• Uvolňuje se při alergických reakcích (jsou uvolňovány také další mediátory, jako autakoidy PAF -destičkový aktivační faktor, $LTD_4$ - leukotrien $D_4$ a kininy) a aktivací $H_1$-receptorů.

**Pokračování**

- Z enterochromafiniformních buněk žaludku (histaminocyty) aktivaci $H_2$-receptorů stimuluje sekreci kyseliny chlorovodíkové parietálními buňkami žaludeční sliznice.

- Z nervových buněk CNS – aktivací $H_3$-receptorů působí jako neurotransmiter.

- Uvolňuje se rovněž řadou fyzikálních, chemických nebo jen mechanických vlivů.

**Receptory** - patří mezi receptory spřažené s G-proteinem

- $H_1$-receptory – jsou dalším řetězcem reakcí napojeny na fosfolipázu C $M_3$ (zvyšují sekreci žláz)
- $H_2$-receptory – jsou dalším řetězcem reakcí napojeny na adenylátcyklázu
- $H_3$-receptory – jsou popsány především v CNS na zakončení presynaptických vláken, účastní se na regulaci syntézy a uvolňování histaminu

*Aktivace $H_1$ receptorů*

Vyvolává kontrakce hladké svaloviny bronchů, střeva a dělohy, zvyšuje permeabilitu kapilár, v plicích navozuje vazokonstrikci, zvyšuje tvorbu hlenu v nosní sliznici, zvyšuje nitrobuněčné hladiny cGMP a zvýrazňuje chemotaxi leukocytů.

*Aktivace $H_2$ receptorů*

Vyvolává zvýšenou sekreci žaludeční kyseliny, stimuluje produkci hlenu v dýchacích cestách, snižuje hladiny nitrobuněčného cAMP, potlačuje chemotaxi leukocytů a působí stimulaci tlumivých T lymfocytů.

Společné dráždění receptorů $H_1$ a $H_2$ vyvolává maximální vazodilataci, dráždivost srdečního svalu a svědění.

## *Aktivace $H_3$ a $H_4$ receptorů*

Není dostatečně probádána. Nacházejí se v CNS, v menším rozsahu i v periferním nervovém systému, ale i na některých buňkách cévní soustavy a imunitního systému.

Uplatňují se při regulaci cévního tonusu, aktivitě GIT a při autoregulaci syntézy a uvolňování histaminu.

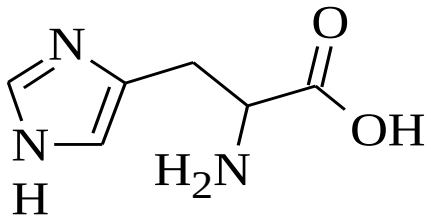
## Klinické projevy po uvolnění histaminu

Zarudnutí, svědění a pocit horka na kůži (kopřivka, angioedém), bronchokonstrikce s tvorbou vazkého hlenu v průduškách, otok a svědění sliznic oční spojivky a nosohltanu, nosní sekrecí, a kašláním..

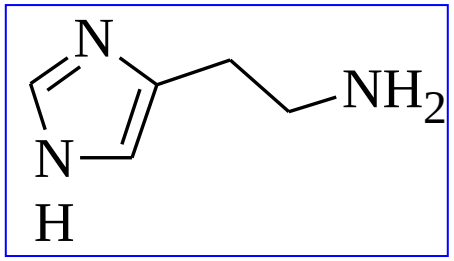
V zažívacím traktu - překyselení žaludku, bolesti břicha, zvýšená peristaltika a hlenotvorba ve střevě.

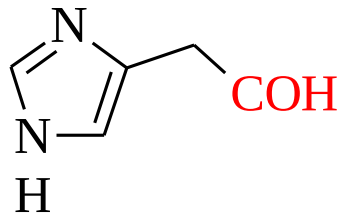
V oběhovém systému se projeví poklesem krevního tlaku, srdečními arytmiemi, v CNS předrážděním a dezorientací, přičemž klinické projevy mohou být vystupňovány až do projevu celkového anafylaktického šoku.

# HISTAMIN

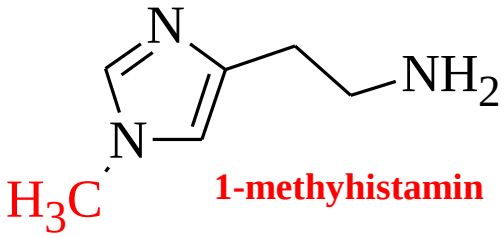


histidin

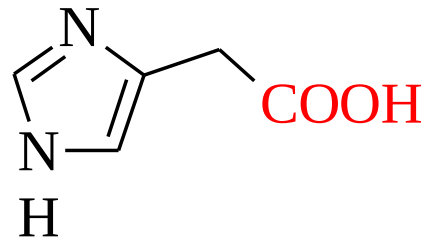


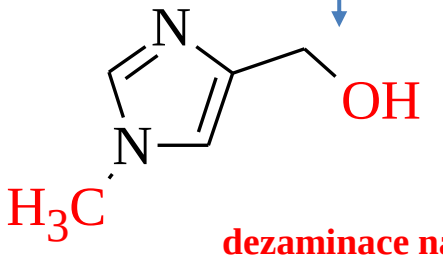


dezaminace na 4-acetaldehyd



1-methyhistamin





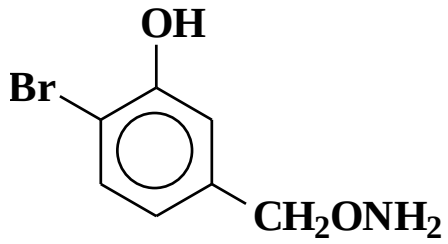
dezaminace na octovou kyselinu

konjugát s ribosou

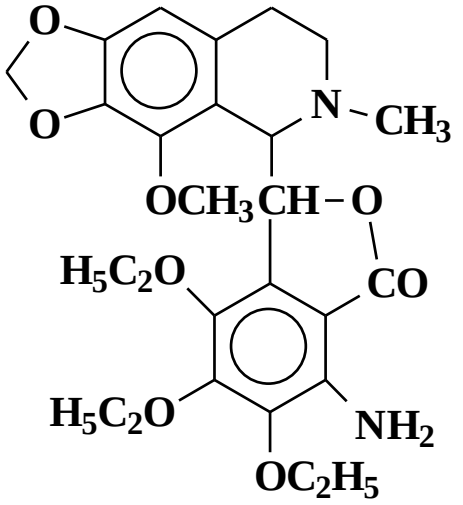
**Histaglobulin** – kombinovaný preparát používaný k prevenci různých alergických stavů, jako je alergická rýma, ekzém, kopřivka a generalizované kožní alergie.

# HYPOSTAMINIKA A INHIBITORY JINÝCH MEDIATORŮH

## Inhibice histamin - dekarboxylasy




**BROKRESIN**




**TRITOQUALIN**

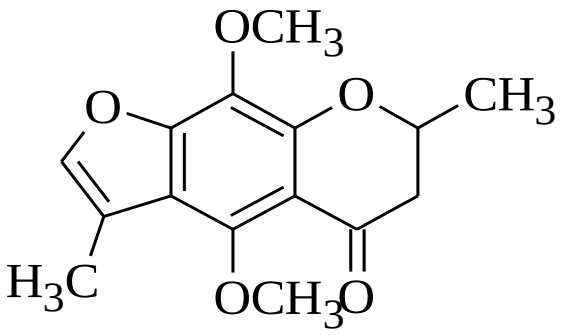
**INDIKACE**

Je profylaktikem a léčivem senné rýmy a kožních alergií

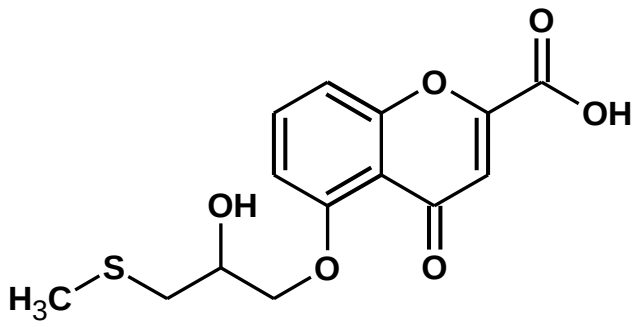
# Inhibitory uvolňování histaminu – stabilizace membrány žírných buněk

## VZTAH STRUKTURY A UČINKU

- **Pro účinek je nezbytný *4H*-chromonový skelet s $C_2$ – karboxylem**
- **Aktivitu ↑ alkoxysubstituce na $C_5$ umožňující zdvojení molekuly**
- **Aktivitu nemění navázání třetího šestičlenného kruhu do poloh $C_6$ a $C_7$, může být uhlíkový nebo heterocyklický**



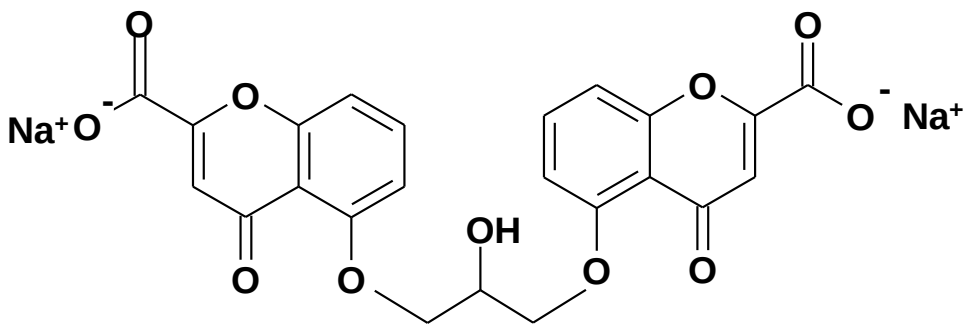

**khellin** (*Amni visnaga*, furobenzopyranový derivát)




**texakromil**

**Účinkuje vazodilatačně a spazmolyticky**

## DINATRIUM-KROMOGLIKÁT

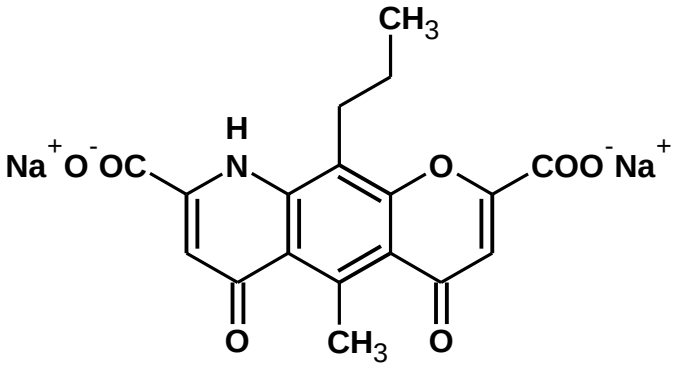



**Perorálně** je nedostatečně vstřebáván, proto se aplikuje **inhalačně**, nepodléhá biotransformaci, hromadí se v membránách žírných buněk, brání uvolňování histaminu.

## INDIKACE

Profylakticky inhalačně u alergického astmatu, zevně u alergické rinitidy a konjuntivitidy, perorálně u potravinových alergií.

# NEDOKROMIL




Fyzikálně chemickými vlastnostmi i mechanizmem účinku se shoduje s dinatrium-kromoglikátem.

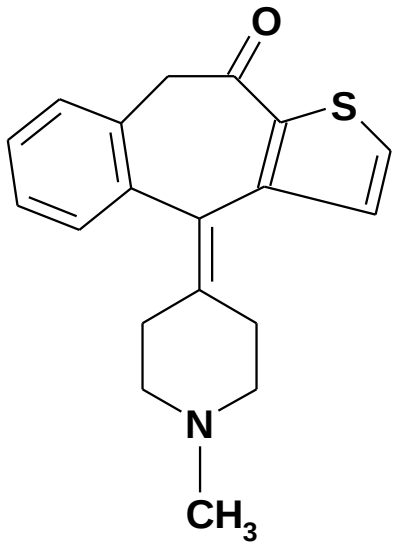
Pro špatnou perorální vstřebatelnost se podává inhalačně, kdy je vstřebávání velmi dobré.

V organizmu není metabolizován a je vylučován nezměněn převážně močí, méně biliárně

## INDIKACE

Inhalačně u astma bronchiale a u obstruktivních onemocnění dýchacích cest, zevně v oftalmologii u konjuntivitid a v ORL u alergické rýmy.

# KETOTIFEN




## MÚ

Ketotifen inhibuje uvolňování histaminu, ale i dalších bronchokonstrikčních mediátorů zánětu, hlavně SRS-A (žírné buňky jej vylučují během anafylaktické reakce a vyvolávají zánět) a PAF (destičky aktivující faktor).

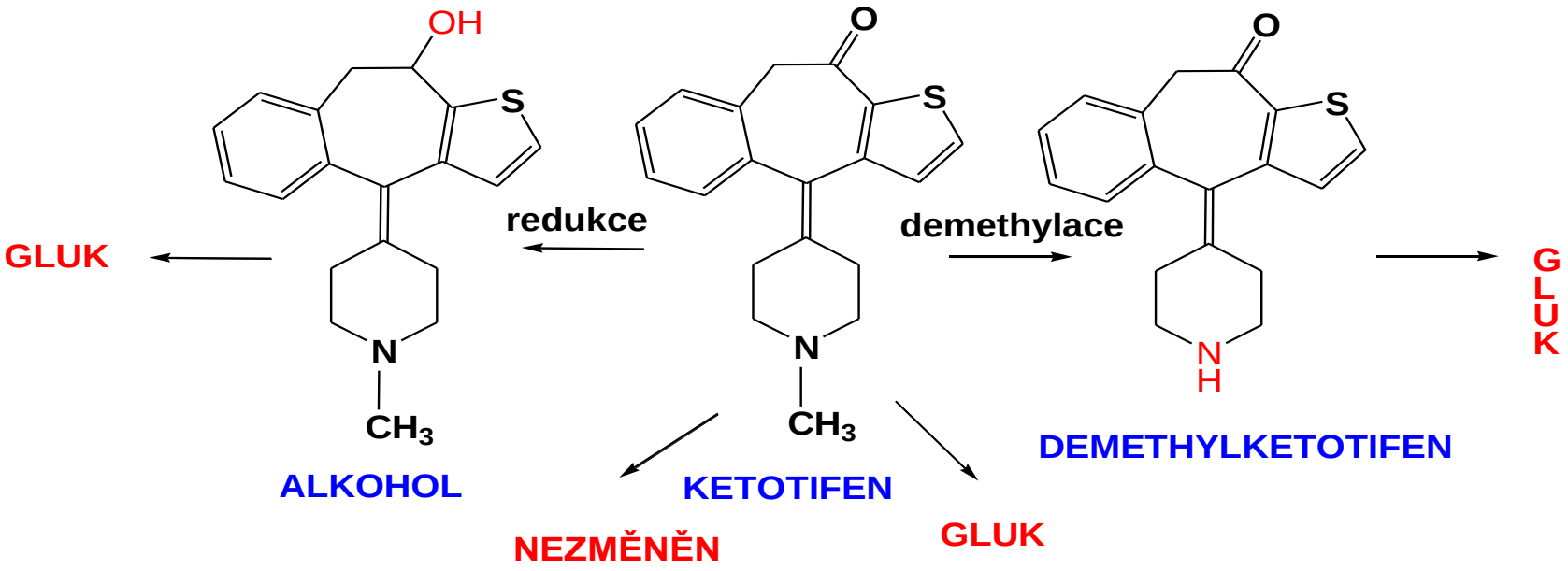
Částečně blokuje též $H_1$-receptory. Účinek se projevuje většinou s latencí až několik týdnů po zahájení terapie.

## INDIKACE

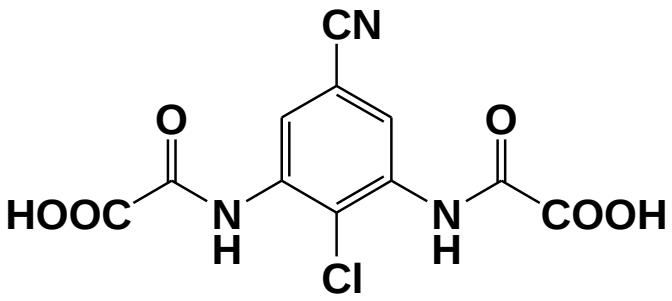
**Je profylaktikem alergického astmatu a podává se též u astmatických potíží, které provázejí sennou rýmu.**

## METABOLISMUS KETOTIFENU

Perorálně je ketotifen rychle a dobře vstřebán s dostupností kolem 50% a je značně vázán na plazmatické bílkoviny (asi 75%). Renálně je vylučován nepatrně a nezměněn (asi 1%), větší část ve formě metabolitů.



## LODOXAMID



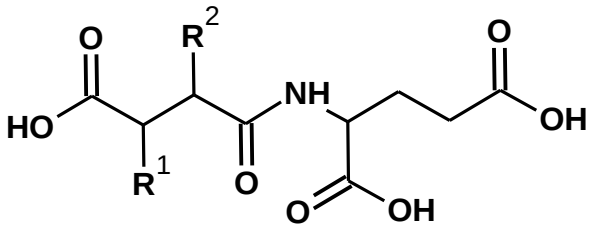

## MÚ

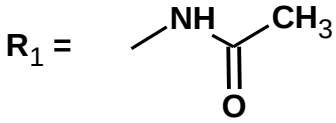
Silněji stabilizuje membránu žírných buněk než kromoglikát (inhibuje degranulaci žírných buněk a uvolňování histaminu , leukotrienu a dalších látek, které způsobují hypersenzitivní reakce.

## INDIKACE

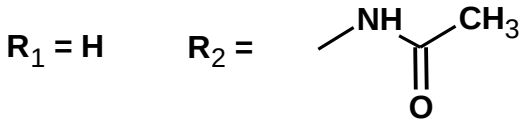
**V oftalmologii u jarních alergických konjunktivitid, keratitid a keratokonjunktivitid.**

# Snižování zánětlivých mediátorů blokádou jejich uvolňování – dipeptidy




spaglumová kyselina



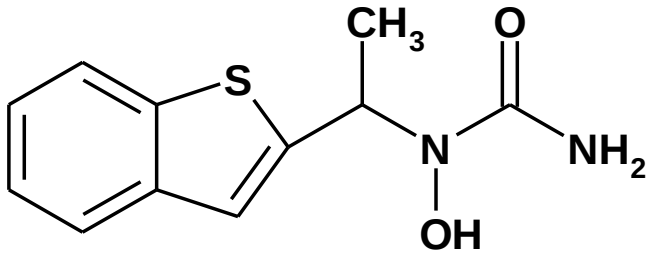

isospaglumová kyselina

**Indikace:** **alergické senné rýmy a v oftalmologii u alergických konjuktivitid, používají se hořečnaté a sodné soli.**

## Antialergika typu inhibitorů arachidonové kaskády hypoleukotrienika

### 1. Inhibice biosyntézy

**ZILEUTON** – antiastmatikum




MÚ

Blokuje 5-lipoxigenasu (obsahuje železo) chelatačním účinkem.

INDIKACE

**Indikován k profylaxi a chronické léčbě astmatu u dospělých a dětí ve věku 12 let a starších.**

## 2. Blokáda uvolňování zánětlivých mediátorů

MÚ

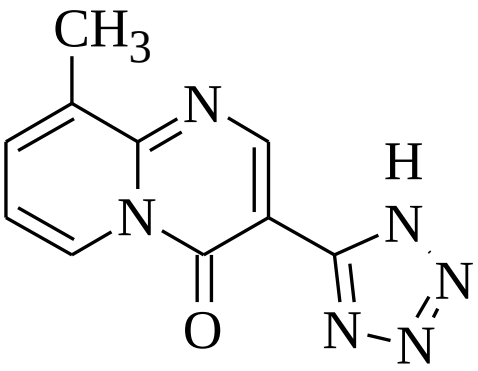
Inhibice degranulace žírných buněk – blokuje se uvolňování především leukotrienů.

INDIKACE

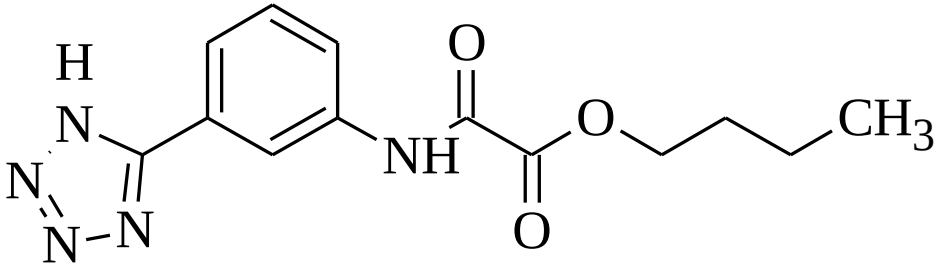
Jsou profylaktiky a léčivy alergického astmatu a v oftalmologii alergických konjuntivitid.

V jejich mezinárodních názvech (INN) koncovka -ast naznačuje, že se jedná o sloučeniny, které účinkují jiným než antihistaminovým mechanizmem.

## PEMIROLAST

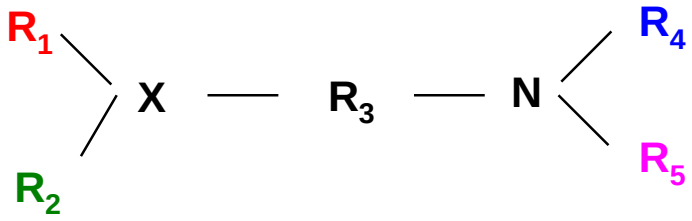


## TAZANOLAST



# $H_1$-ANTIHISTAMINIKA

## Ethylendiaminy a jejich analoga




$R_1$, $R_2$ – LIPOFILNÍ AROMATICKÉ NEBO HETEROCYKLICKÉ SYSTÉMY

X = O (AMINOALKYLETHERY)

X = N (ETHYLENDIAMINY)

X = C (PROPYLAMINY)

$R_3$ – SPOJOVACÍ ŘETĚZEC 2C

$R_4$, $R_5$ - $-CH_3$ ALEBO DUSÍKATÉ HETEROCYKLY

# ETHYLENDIAMINY A JEJICH ANALOGA

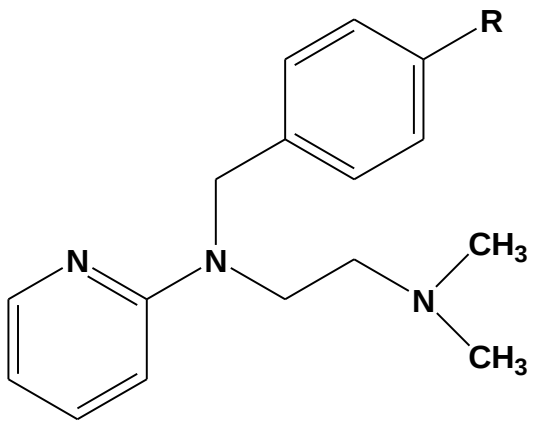
**NEVÝHODA: nežádoucí hypnosedativní aktivita**

Pouze některé z nich, vykazující navíc lokálně anestetický a antipruritický efekt, udržely se v dermatologii u kontaktních kožních alergií po píchnutí hmyzem, kontaktem s rostlinami nebo živočichy.

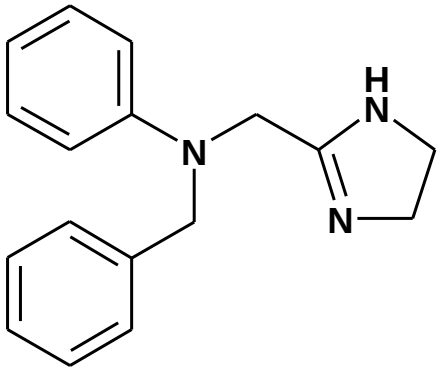
**Pro tuto indikací slouží:**

R= H **tripelenamin**

R= $OCH_3$ **mepyramin**



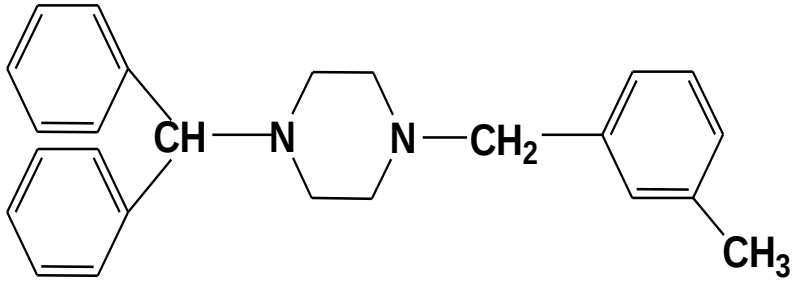
## ANTAZOLIN




## INDIKACE

V oftalmologii alergické a chronické záněty víček a spojivek a v ORL, senná rýma, používá se v kombinaci s vasokonstrikčními α-adrenergiky (nafazolin tetryzolin)

## MEKLOZIN



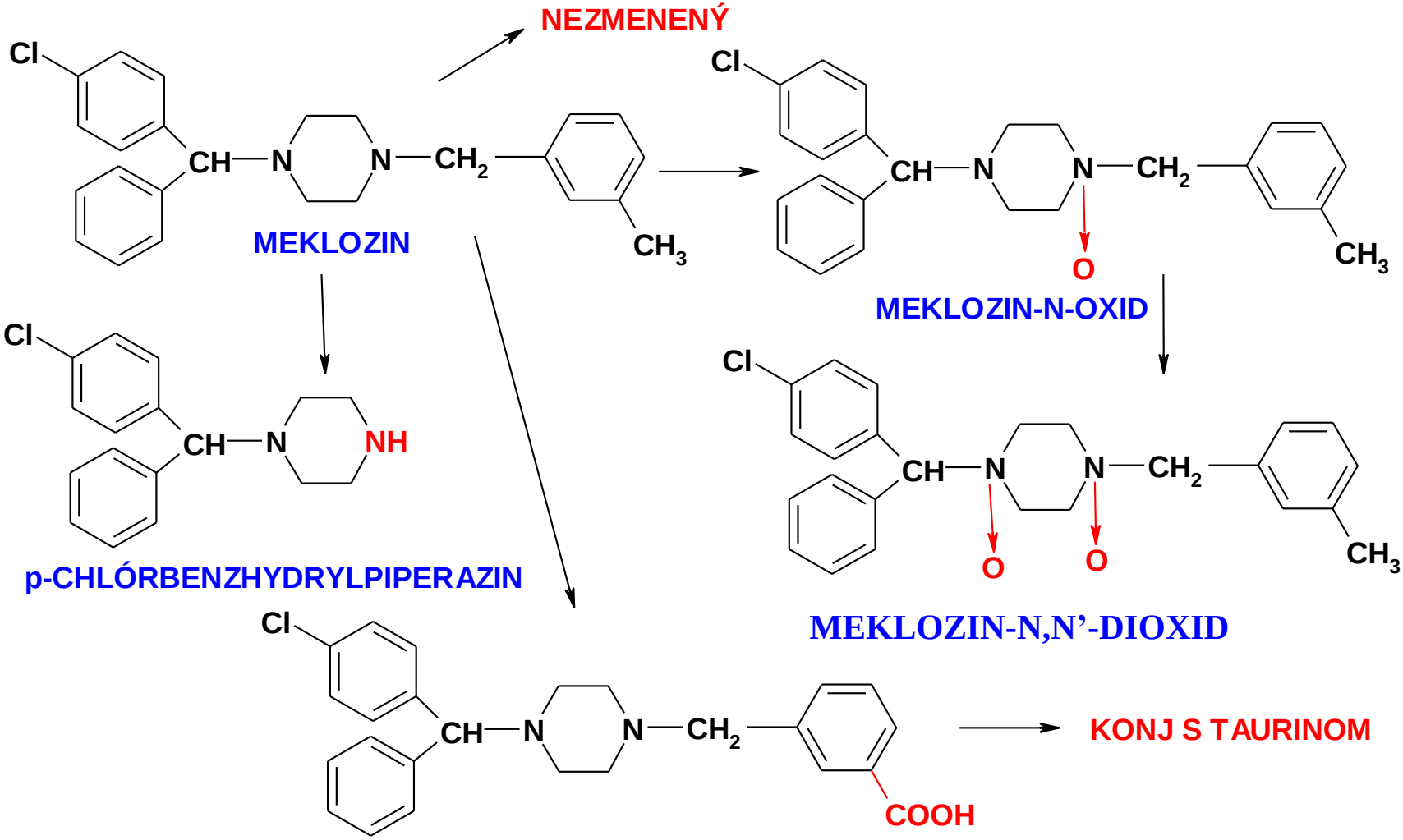

## INDIKACE

Má výraznou antiemetickou, antivertiginozni a sedativní aktivitu (léčba kinetózy a závratí).

Aplikace p.o., účinky obvykle začínají za hodinu a trvají až jeden den.

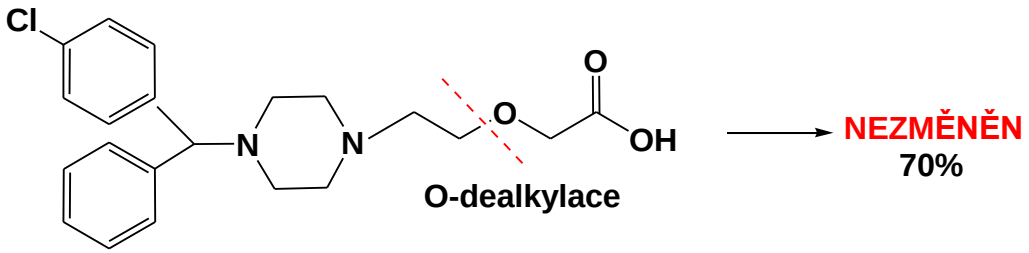
Mezi časté nežádoucí účinky patří ospalost a sucho v ústech.

# METABOLISMUS MEKLOZINU



# CETIRIZIN

## METABOLISMUS



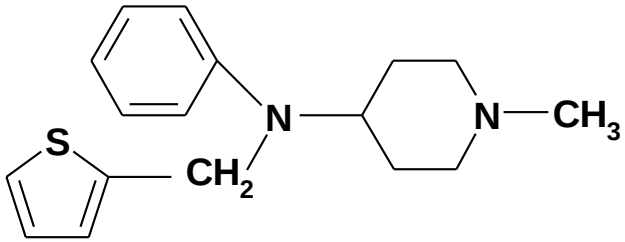

Hydrofilní cetirizin neprochází hematoencefalickou barierou, nemá nežádoucí centrální účinky – NESEDATIVNE ANTIHISTAMINIKUM

## INDIKACE

Symptomatická léčba alergických onemocnění dýchacích cest (alergická rinitida), v oftalmologii u alergické konjuntivitidy a v dermatologii u kopřivky a atopické dermatitidy.

**LEVOCETIRIZIN** – rychlý nástup účinku, dvojnásobní vazební afinita k $H_1$ receptoru, bezpečnější profil vlastností.

## TENALIDIN




Účinkuje jako antagonista histaminu, serotoninu a acetylcholinu.

Vykazuje slabé anestetické vlastnosti, je silný inhibitor buněčné kapilární permeability, účinek zvyšuje přítomnost Ca 2+.

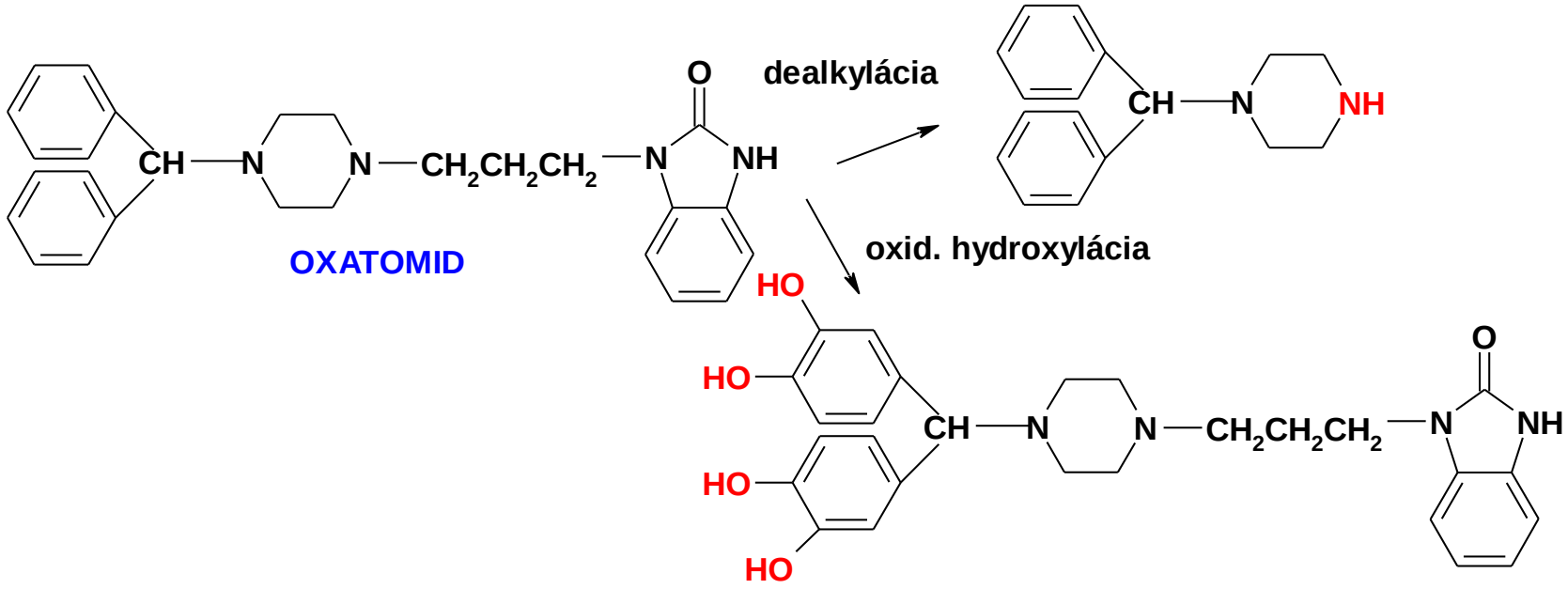
## INDIKACE

Alergie (senná rýma, kopřivka) a bronchiální astma.

# OXATOMID

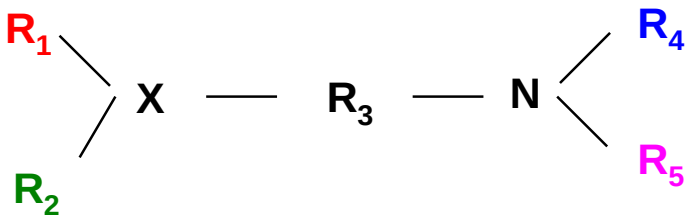
**MÚ–** inhibitor $H_1$ receptorů, hypohistaminikum

**METABOLISMUS**




**INDIKÁCE** – Senná rýma, kořivka, kožní alergie, astma (chronické)

# Aminoalkylethery




- Aktivitu ↑ substituce v *p*-polohy jednoho z fenylu halogeny, methoxylem nebo methylem ( *o*- substituce methylem zvyšuje anticholinergní efekt – orfenadrin)

- Lipofilní benzhydrylový fragment pro zachovaní účinku neni nutný (náhrada za 2-pyridyl, 2-bezylfenyl aj.)

- Nejúčinnejší jsou sloučeniny typu terciárních aminů, kvarternizace zvyšuje anticholinergní aktivitu.

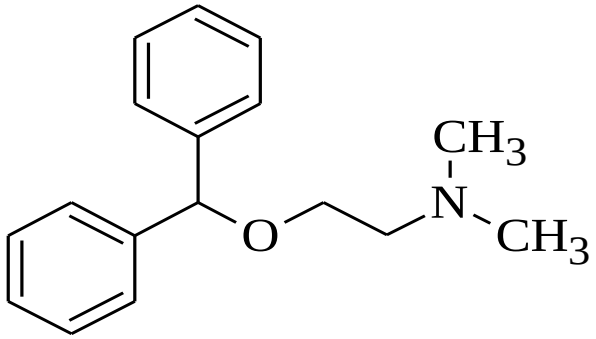
Antihistaminika typu benzhydryletherů – strukturálně blízké esterům ze skupiny lokálních anestetik a anticholinergik.

↓

Účinky: antihistaminické, lokálně anestetické, anticholinergní, antiemetické a sedativní

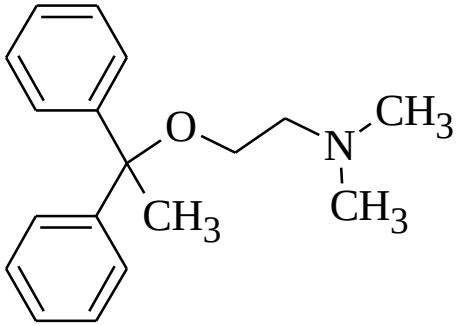
## DIFENHYDRAMIN

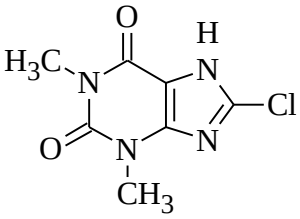
Proniká hematoencefalickou bariérou – účinkuje antihistaminicky, lokálně anesteticky, anticholinergně, antiemeticky, hypnoticky a antitusicky.



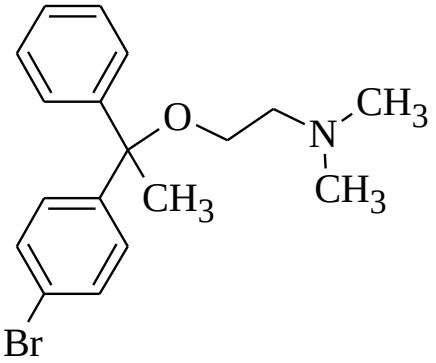

Indikace: dermatologie (alergické dermatózy, svědění), antitusikum.

**MOXASTIN-teoklát** (hydrinát) - molekulární komplex či sůl moxastinu a 8-chlortheofylinu.



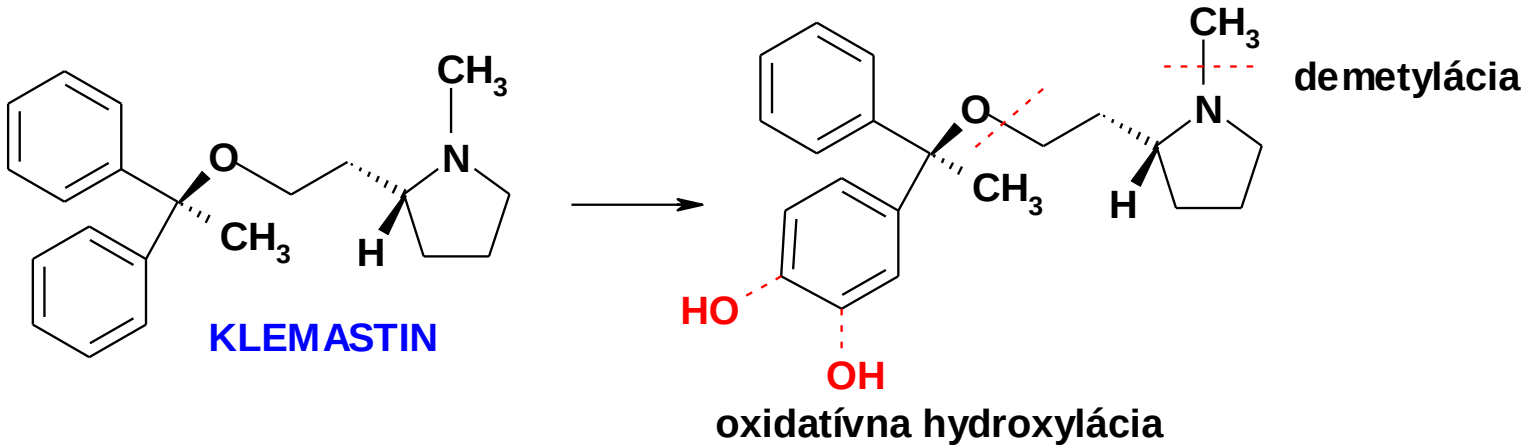

EMBRAMIN




Indikace: působí jako $H_1$ antihistaminikum a anxiolytikum, používá se však zejména pro své antiemetické účinky a antivertitginózní účinky.

# KLEMASTIN

## METABOLISMUS

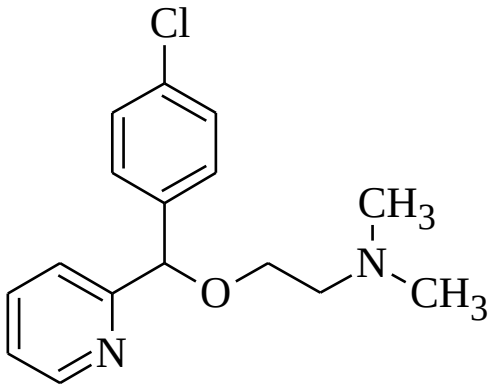



## INDIKACE

Terapie všech typů alergie.

Vedlejší účinky-suchost v ústech, závratě aj.

## KARBINOXAMIN




Používa se racemát, (*S*)-(-) je 30x účinnejší oproti (*R*)-(+).
Antihistaminikum s výraznou anticholinergní a antitusickou aktivitou

## INDIKÁCIE

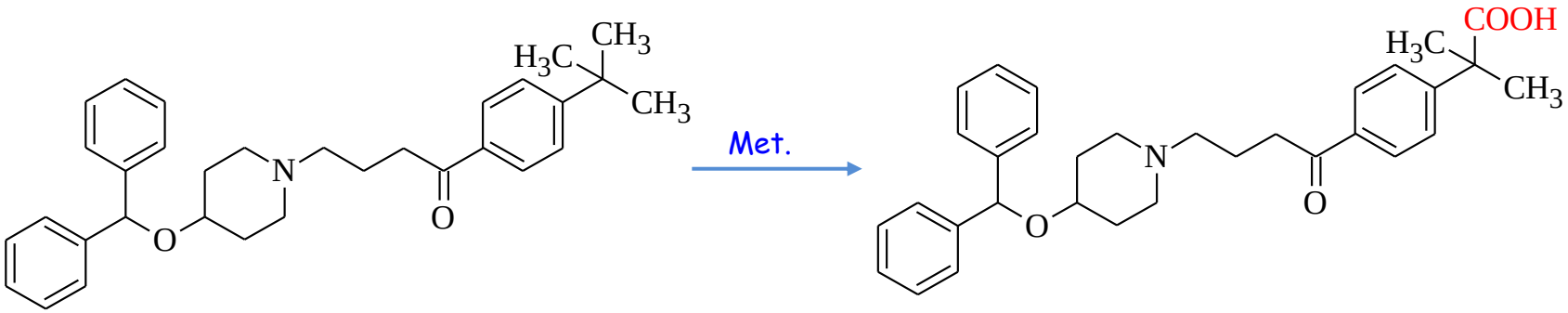
Akútní rinitídy, kašel, alergické záněty dýchacích cest a u kašle.

(kombinované přípravky - s fenylefrinem, fenylpropanolaminem a s dextrometorfanem)

**Hlavní pokrok v rozvoji antihistaminik nastal v 80. letech minulého století objevem druhé generace antihistaminik.**

- Omezený průnik přes hemoencefalickou bariéru - žádné nebo mají jen minimální sedativní účinky.
- Jsou vysoce selektivní k $H_1$ receptoru a nemají žádný anticholinergní efekt.
- Vývoj tzv. druhogeneračních antihistaminik - ještě výraznější selektivnost vazby na $H_1$ receptor a ještě širší protizánětlivé účinky a redukované nežádoucí účinky.
- Někdy jsou označovány jako antihistaminika se zvýrazněným imunomodulačním působením.

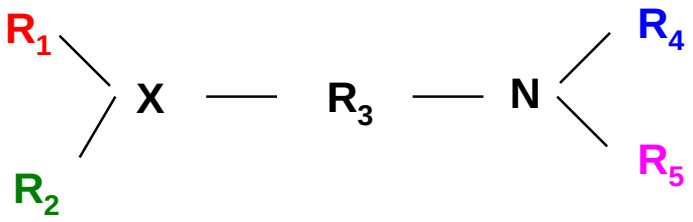
EBASTIN – KAREBASTIN – nesedativní antihistaminikum bez centrálních a anticholinergních projevů




## Indikace

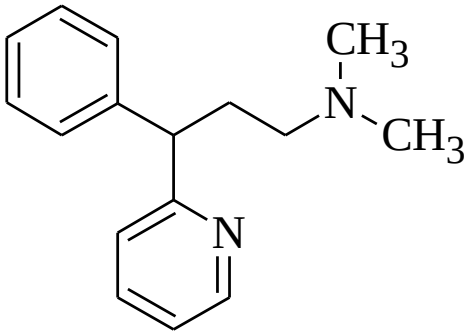
Sezónní i celoroční alergické rinitidy osob starších 12 let.

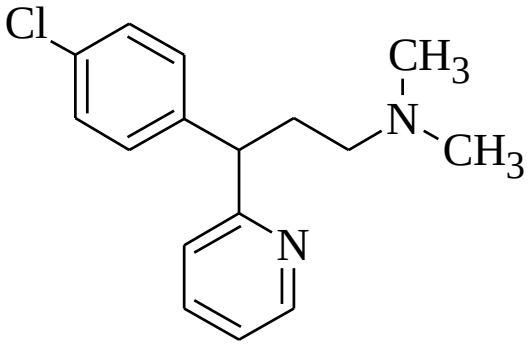
# Arylalkylaminy

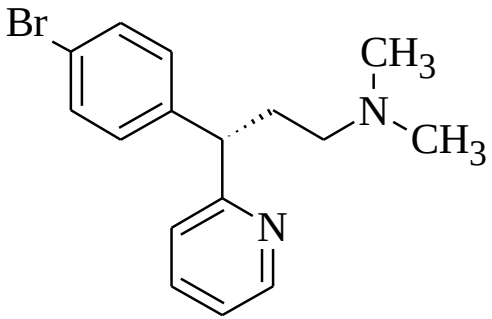



- Aktivitu ↑ *p*-substituce fenylu halogenem a náhrada jednoho z fenylu 2-pyridylem.
- (*S*)-(+) jsou účinnější.
- Optimální je 3C můstek, může být součásti piperidinového nebo jiného kruhu.
- Dvojná vazba spojovacího můstku – *trans*-izomer je 10x účinnější oproti
- *cis*-izomeru.
- Optimální aktivita je je vázána na terciární aminoskupinu

FENIRAMIN CHLORFENAMIN DEXBROMFENIRAMIN



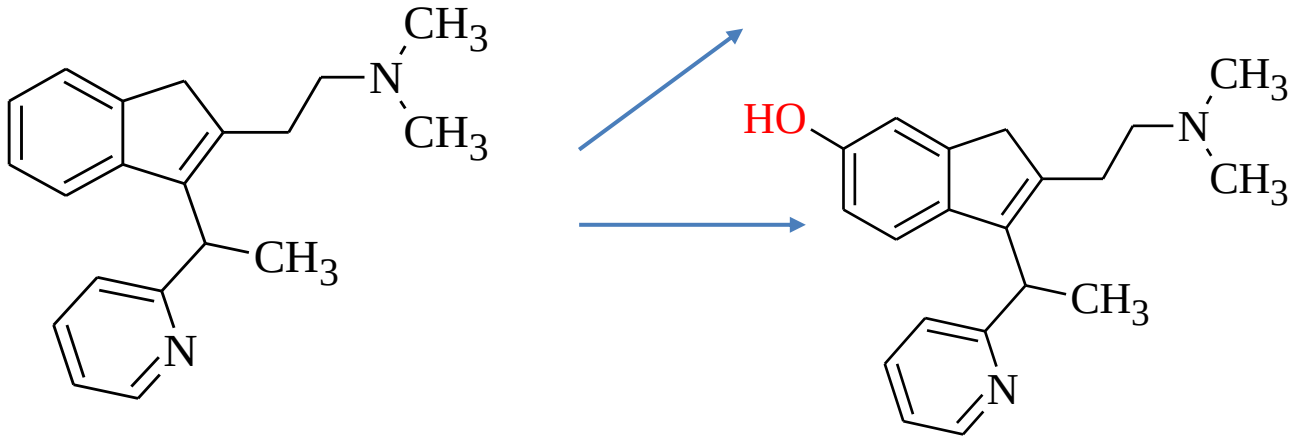




## Indikace

Onemocnění horních cest dýchacích, u senné rýmy, ORL u alergické rýmy apod.

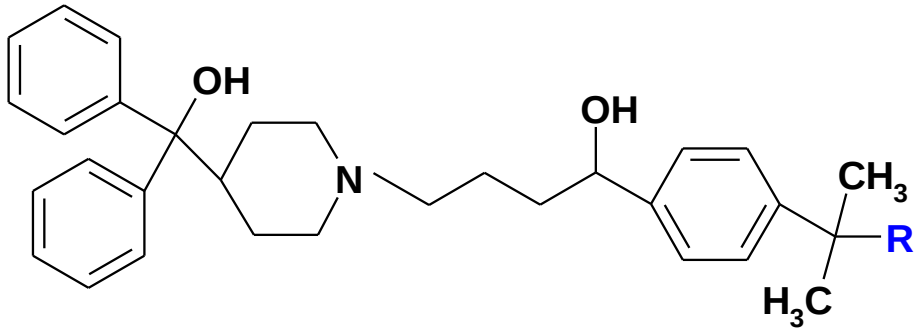
# DIMETINDEN

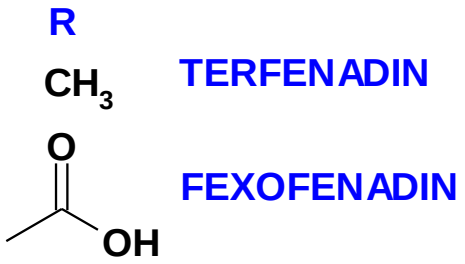



## Indikace

Alergie kožní, (dermatózy, kopřivka, bodnutí hmyzem, spáleniny) a v ORL u senné rýmy.

## TERFENADIN (FEXOFENADIN



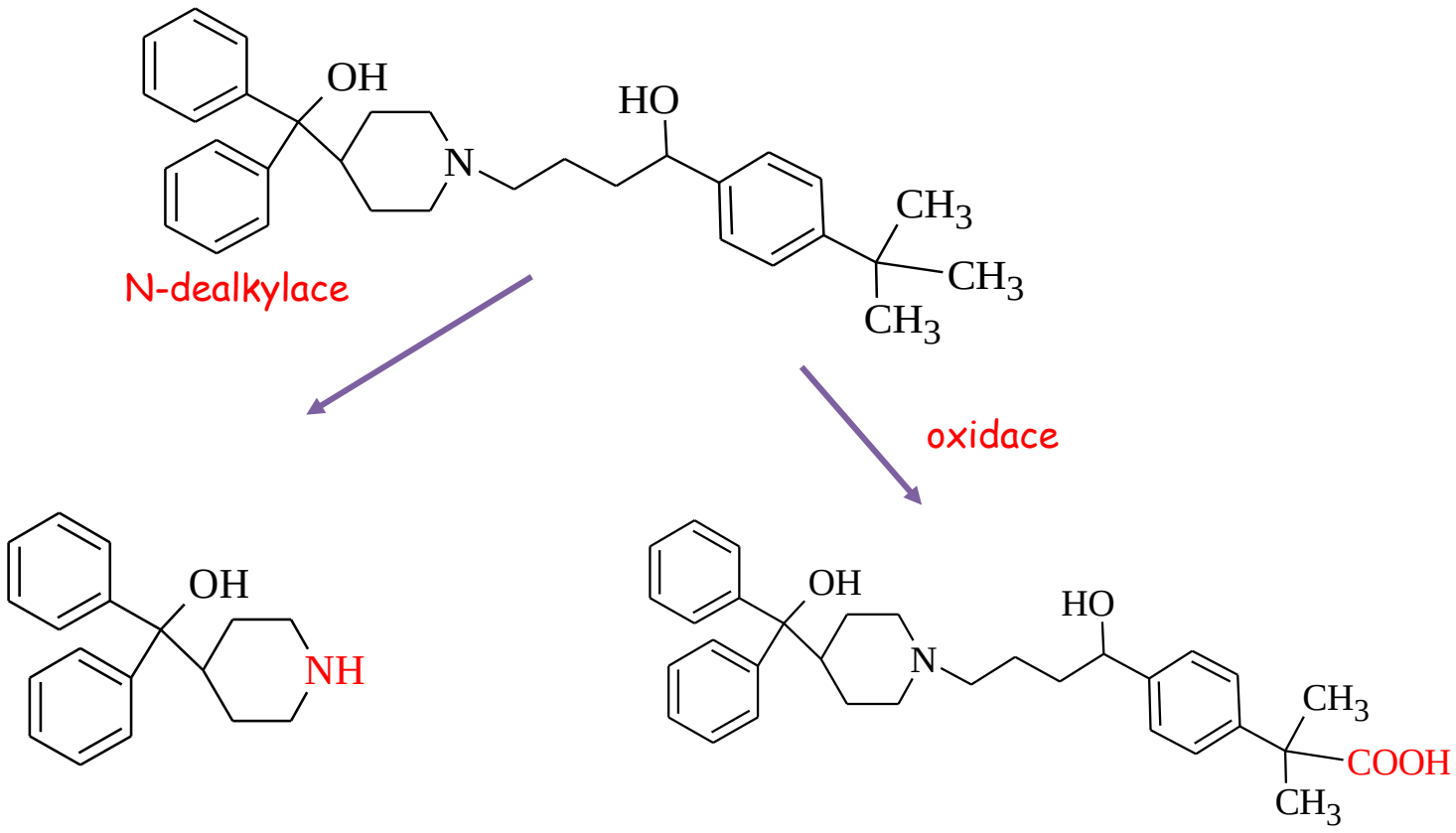

Metabolit fexofenadin má stejnou účinnost'.

**Neprochází** hematoencefalickou bariérou, nemá nežádoucí centrální a periferní účinky - nesedativní denní antihistaminika

### Indikace

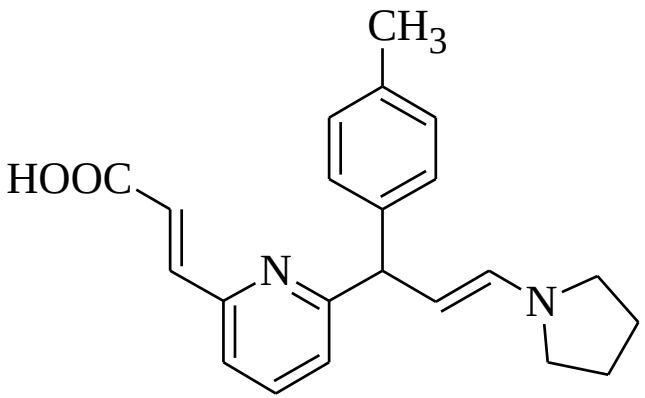
Symptomatická terapie různých alergií: alergická rinitída, kopřivka, prurigo, v oftalmologii konjuktivitidy.

# TERFENADIN




FEXOFENADIN

## AKRIVASTIN



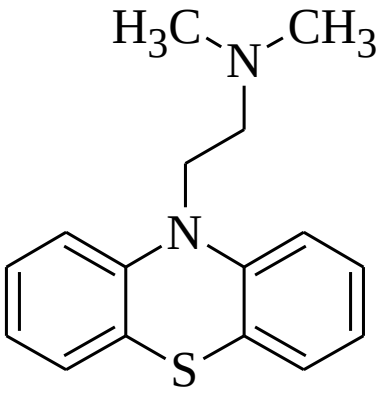

Neproniká hematoencefalickou bariérou – nemá nežádoucí vedlejší účinky

**Indikace**

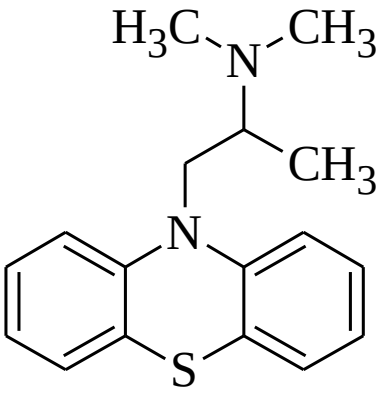
V ORL u alergické rýmy, v dermatologii u kopřivky, dermatóz a svědění u atopických ekzémů.

# Tricyklická antihistaminika

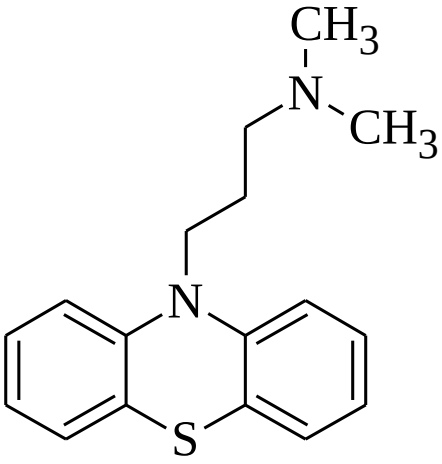
Strukturou blízké psychofarmakům typu neuroleptik a antidepresiv




FENETHAZIN



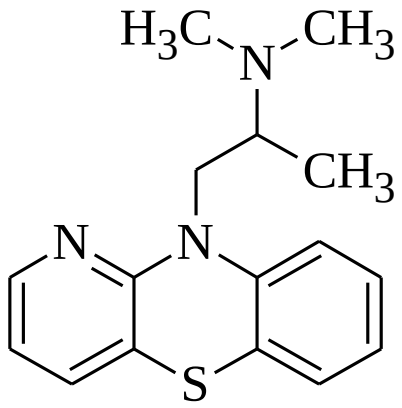

PROMETHAZIN



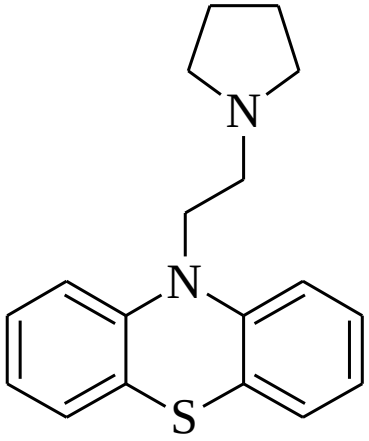

PROMAZIN

# Vztah struktury a účinku

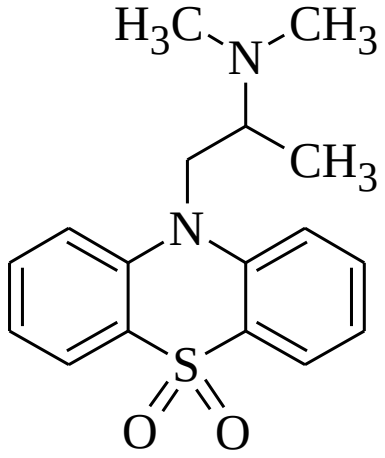
1. Náhrada aromátu za pyridin, náhrada dimethylaminoskupiny za pyrrolidin, oxidace fenothiazinu na 5,5-dioxidy




ISOTHIPENDYL

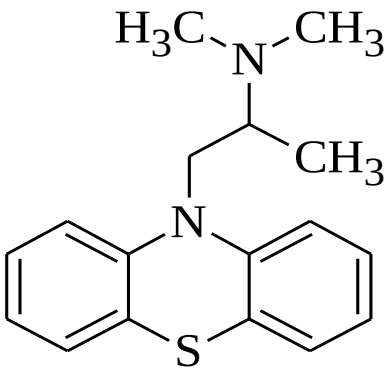



PARATHIAZIN

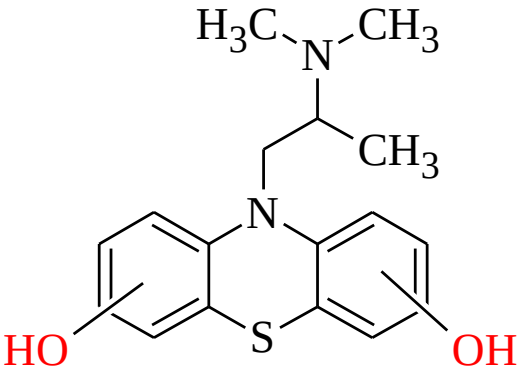


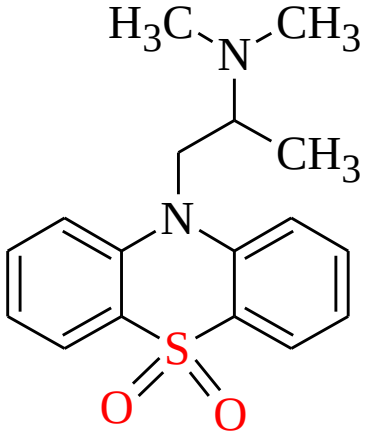

OXOMEMAZIN
metabolit promethazinu

## PROMETHAZIN



## METABOLISMUS



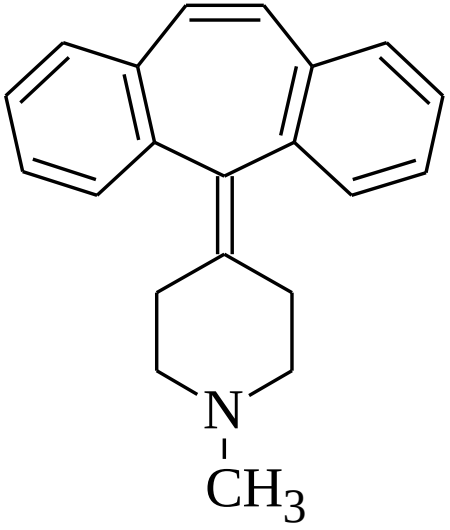


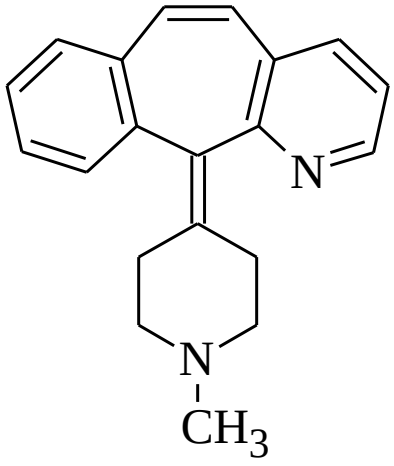
DIOXOPROMETHAZIN

## INDIKACE

Široké spektrum účinku – kopřivka, senné rýmy a v dermatologii u ekzému.

## CYPROHEPTADIN



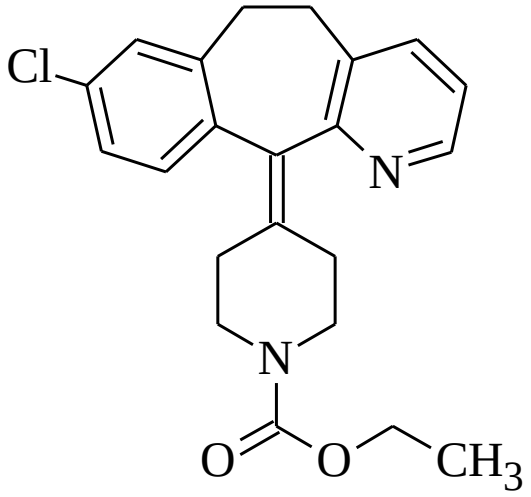




## AZATIDIN

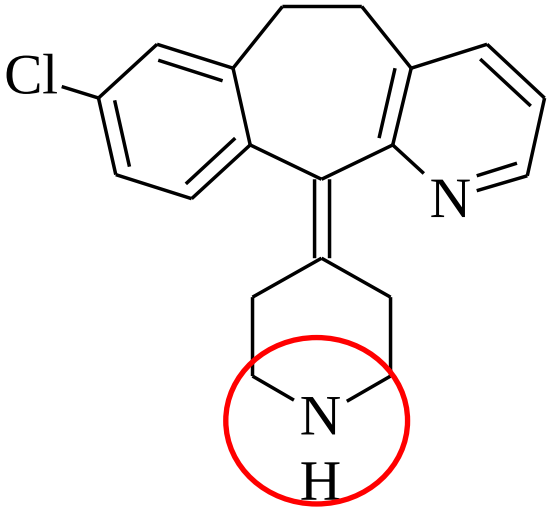
Antihistaminikum 1. generace – sedativní a anticholinergní účinek,

Účinkuje antiserotoninově – profylaktikum migrény

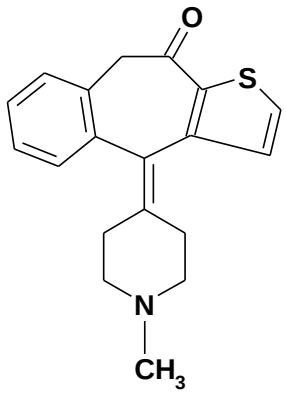
**LORATADIN** -- 2. generace




**DESLORATADIN- aktivní metabolit**




**KETOTIFEN**



## LORATADIN

$H_1$ -antihistaminikem jako azatadin, ale i hypohistaminikem, jak je tomu u jemu strukturou blízkému ketotifenu.

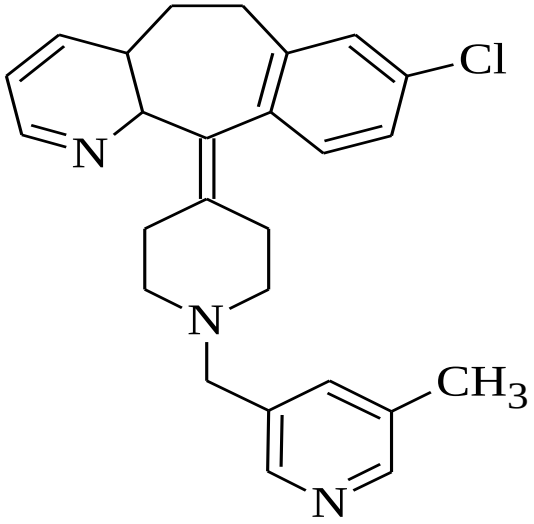
Neprochází prakticky hematoencefalickou bariérou, neúčinkuje sedativně.

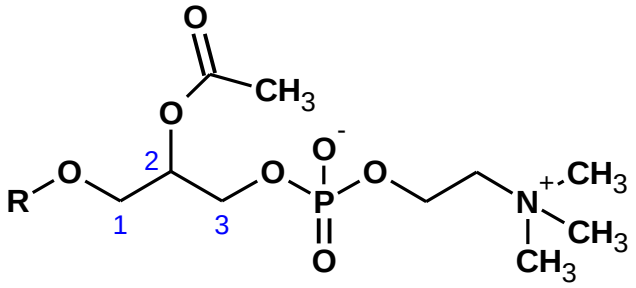
Výhodou je i pozvolná eliminace, takže k udržení terapeutické hladiny dostačují dávky 1x denně.

## Indikace

Symptomatické léčení sezónních a celoročních alergických rinitid, v dermatologii kopřivka provázená svěděním, vyrážkou, v oftalmologii alergické konjunktivitidy.

RUPATIDIN – antihistaminikum s imunomodulačními účinky



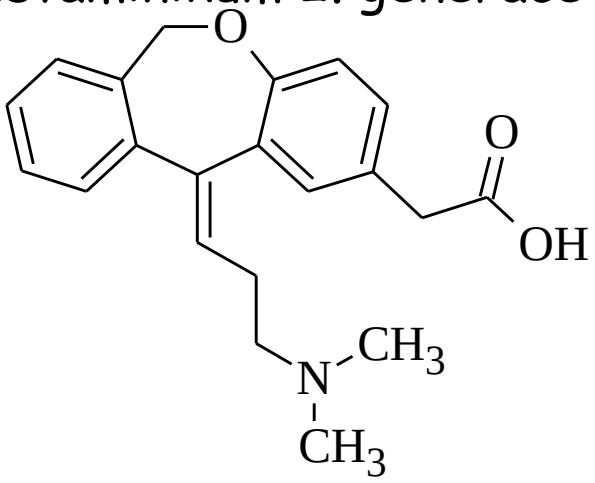




PAF

Má schopnost antagonizovat receptory pro PAF (faktor aktivující destičky)

- potlačení bronchiální hyperreaktivity, bronchokonstrikce a potlačení zánětlivých změn v kůži u kopřivkových projevů a psoriázy.

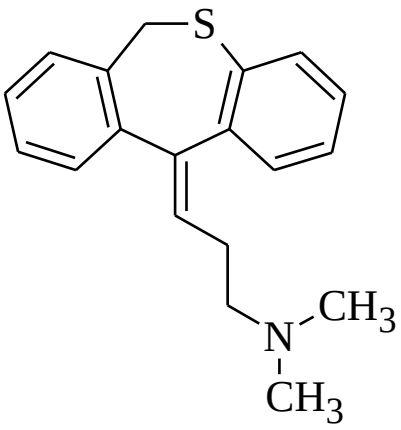
OLUPATADIN – antihistaminikum 2. generace



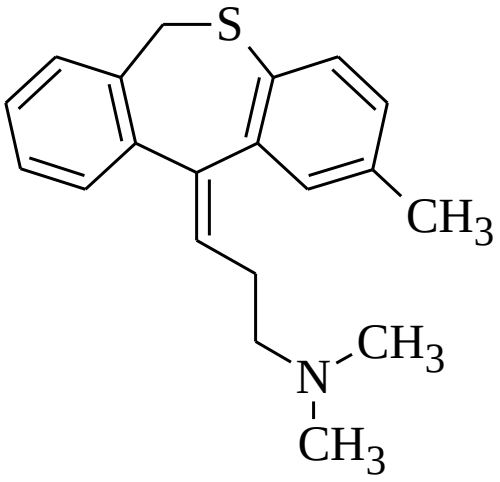

Má rychlý nástup účinku, je dobře tolerovaný a je určen k léčbě alergické rinokonjunktivitidy.

Vedle účinku na histaminové receptory se uplatňuje i ve stabilizaci žírných buněk, čímž se zvýrazňuje jeho protizánětlivé působení

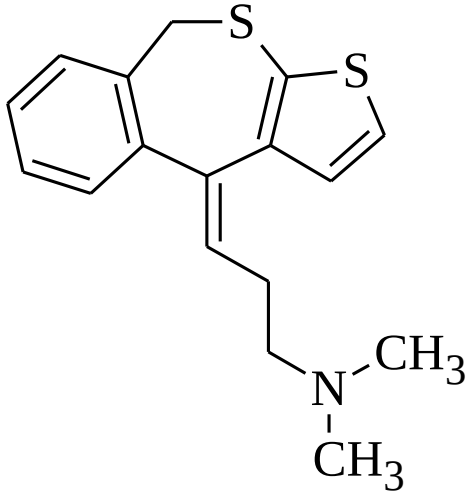
DOSULEPIN - anxiolitikum




MEDOSULEPIN



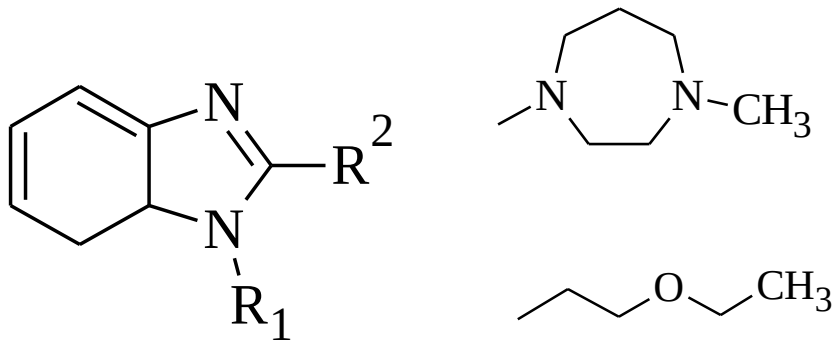

BISULEPIN




Indikací medosulepinu jsou akutní alergie kožní i slizniční, Quinckův edém (akutní, nezánětlivý otok kůže a podkoží či sliznice), examtémy, pruritus.

# Antihistaminika jiných struktur

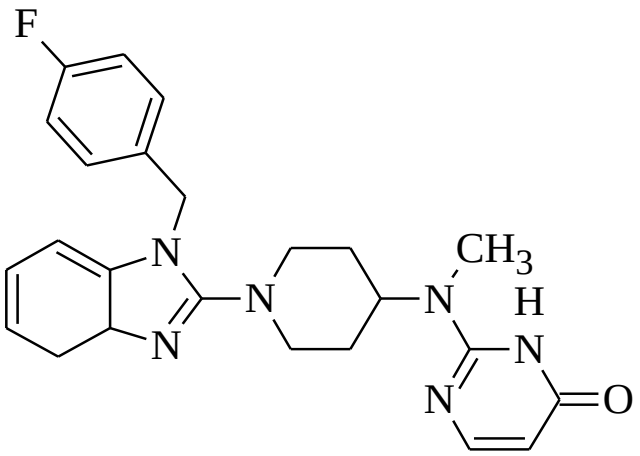
**EMEDASTIN -** nesedativní antihistaminikum




**INDIKACE**

Oftalmologikum u sezónních alergických zánětů spojivek.

**MIZOLASTIN – nesedativní antihistaminikum**

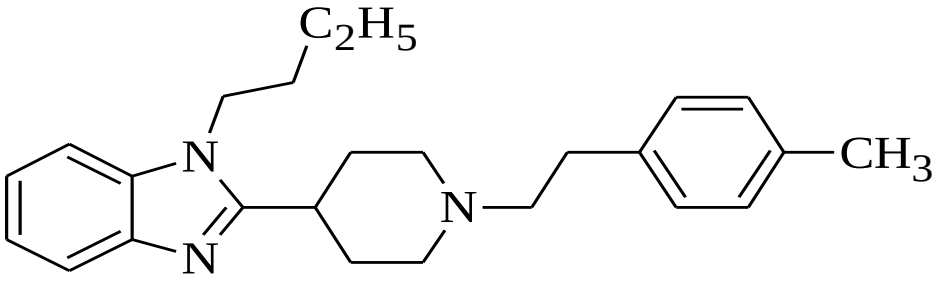



Antihistaminové působení doplňuje antiflogistický efekt –stabilizací membrán žírných buněk současně blokuje uvolňování dalších zánětlivých mediátorů.

## Indikace

U sezónní i celoroční alergické rinokonjunktivitidy a u chronické Idiopatické kopřivky.

# BILASTIN

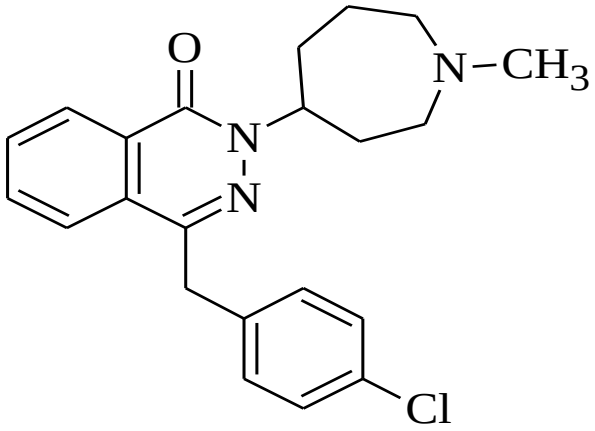



Má dlouhotrvající účinek, působí selektivně na periferní histaminové $H_1$ receptory.

Nemá afinitu ani k muskarinovým či serotoninergním receptorům. Výhodou bilastinu ve srovnání s ostatními antihistaminiky nové generace je to, že není metabolizován v játrech ani v ledvinách

Je indikován k symptomatické léčbě alergické rinokonjunktivitidy a urtikarie

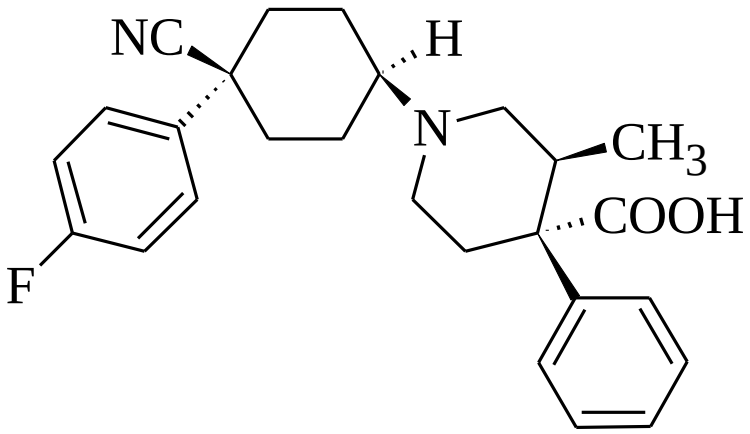
**AZELASTIN -** antagonista H1 -receptorů, ale rovněž blokuje uvolňování zánětlivých mediátorů z mastocytů.




## Indikace

Perorálně nebo zevně profylakticky nebo na léčení alergické rinitidy a v oftalmologii u alergických konjunktivitid.

## LEVOKABASTIN




### Indikace

V ORL u alergické rinitidy a v oftalmologii u konjuntivitid.

## ANTAGONISTÉ LEUKOTRIENŮ – antileukotrienika

Leukotrieny jsou alifatické sloučeniny vzniklé oxidací polyenových mastných kyselin (kyseliny arachidonové, a esenciální mastné kyseliny eikosapentaenové) pomocí enzymu 5-lipoxygenázy.

Účastní se zajištění buněčné signalizace (účinkují na receptory napojené na G-proteiny). Mechanizmus účinku je parakrinní (na sousední buňky) nebo autokrinní (v rámci buněk, které je sami produkují).

Produkce leukotrienů je obvykle doprovázena produkcí histaminu a prostaglandinu, které slouží zároveň jako prozánětlivé mediátory.

Patofyziologické projevy - bronchiální astma, revmatická artritida, alergická rinitida, psoriáza nebo zánětlivé choroby gastrointestinálního traktu.

Antagonisté leukotrienů jsou používány k léčbě těchto onemocnění tím, že inhibují produkci nebo aktivitu leukotrienů.

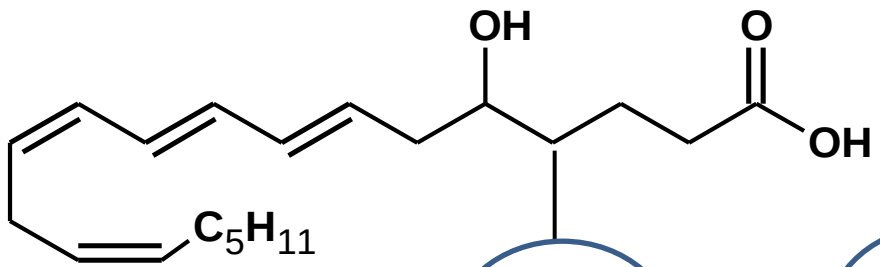
**Leukotrieny -** druhý proinflamační faktor - - vznikají metabolizmem kyseliny arachidonové působením **5-lipoxygenasy** (5-LO).

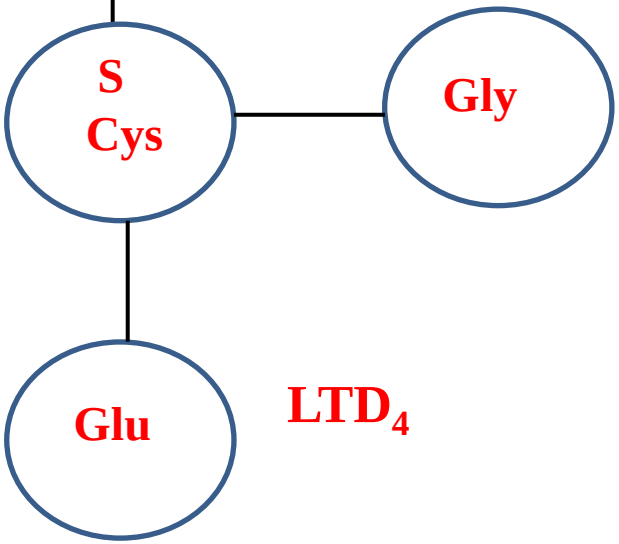
**Vznikají:**

**leukotrien $A_4$** ($LTA_4$), který je v dalším hydrolázami enzymaticky přeměňován na **leukotrien $B_4$** ($LTB_4$),

resp. syntasami na **$LTC_4$** - je navázán glutathion, po odbourání kys. glutámové a glycínu vznikají **$LTD_4$**, a **$LTE_4$**

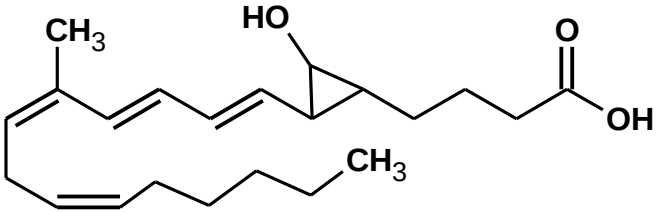
# $LTC_4$ (glutathion)



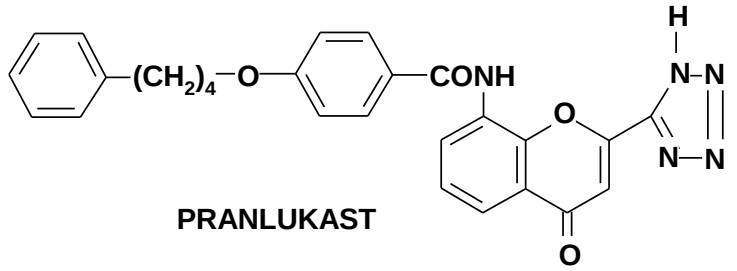

$LTE_4$

$LTD_4$

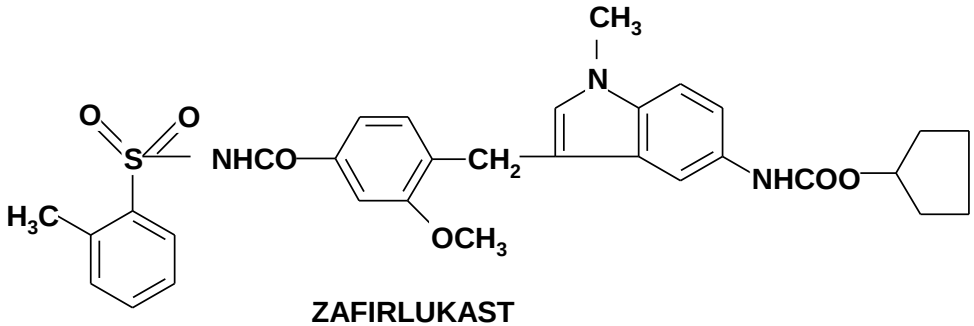



$LTA_4$

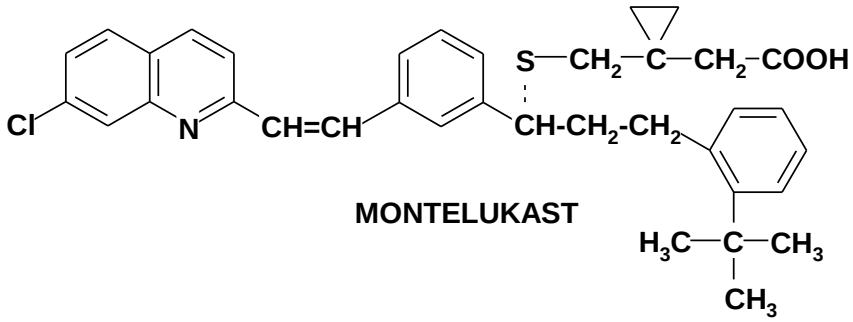
# ANTAGONISTÉ LEUKOTRIENŮ – antileukotrienika




PRANLUKAST



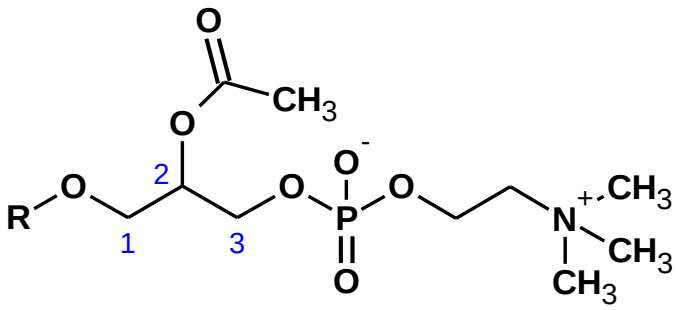

ZAFIRLUKAST




MONTELUKAST

**Indikace:** antiastmatika-profylaktika a léčiva chronické astmy (kombinace s steroidy a bronchodilatancií), výhodou je aplikace 1 X denně

# ANTAGONISTÉ PAF




**Faktor aktivující destičky** – je silný fosfolipidový aktivátor a mediátor mnoha leukocytárních funkcí, destičkové agregace a degranulace, zánětu a anafylaxe.

Je produkován velkou škálou buněk, zejména buněk zapojených v obraně organismu - krevním destičkami, buňkami endotelu, neutrofily, monocyty a makrofágy.

Slouží k přenosu signálu mezi sousedícími buňkami nebo může vstupovat do krevní cirkulace a působit endokrinně, podobně jako hormony, cytokiny nebo jiné signální molekuly.

## ANTAGONISTÉ PAF

Signální systém PAF je schopen spustit zánětlivé a koagulační kaskády, zesiluje účinek jiných mediátorů na tyto procesy a zprostředkovává molekulární a buněčnou interakci mezi zánětem a koagulací.

Neregulované signály PAF mohou způsobit patologický zánět a podílet se na rozvoji sepse a šoku.

**Inhibitory**

Účelem antagonistů PAF je utlumit jeho efekt blokací molekuly PAF, jeho enzymu nebo signálních drah.[11] Například:

•**CV-3988** - antagonista PAF blokující signály po navázání PAF na PAF receptor
•**SM-12502** [12]
•Rupatadine - antihistaminikum a antagonista PAF užívaný s léčbě alergií
•Apafant[13]
•Lexipafant (Zacutex) - léčba pankreatitidy
•Modipafant
•Úplný seznam zde: PMID 9395010

**Klinický význam**

Vysoké hladiny PAF jsou asociovány s mnoha zdravotními problémy. Zde jsou některé z nich:

•Alergické reakce
•Mrtvice
•Infarkt myokardu
•Záněty tlustého střeva
•Roztroušená skleróza

Efekty PAF na imunitní odpověď a kardiovaskulární onemocnění byly již dříve osvětleny, PAF je stále žhavým tématem diskuzí, výzkumů a prací.

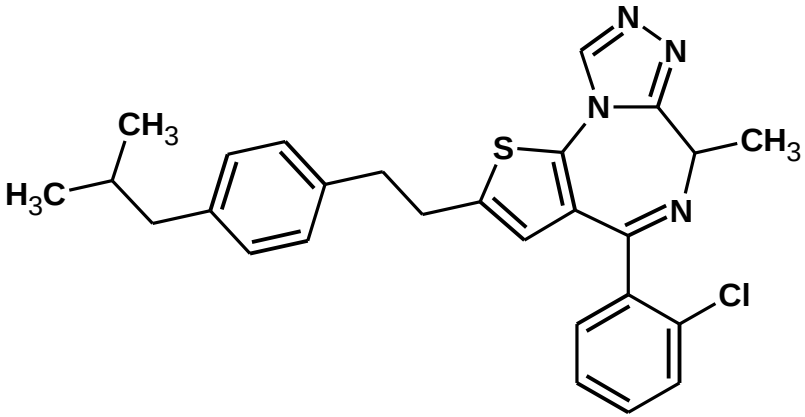
**Anti-PAF léky**

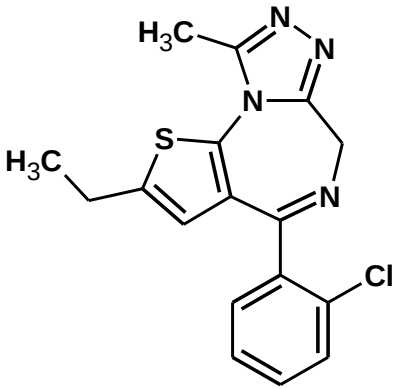
Anti-PAF léky jsou v současné době testovány pro rehabilitaci po srdečních onemocněních. Blokují receptor typu 1 pro angiotensin II, čímž snižují riziko fibrilace síní u pacientů s paroxysmální fibrilací. Také jsou užívány v léčbě alergií.

## ISRAPAFANT

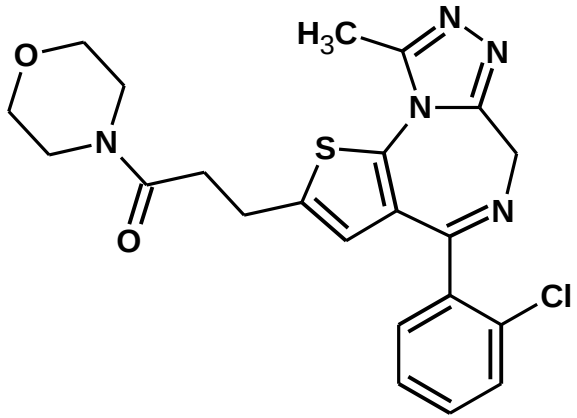
Inhibuje aktivaci eozinofilních buněk a následně zpomaluje vývoj imunitních odpovědí.

Má antinefrotoxické vlastnosti a mobilizuje transport vápníku.



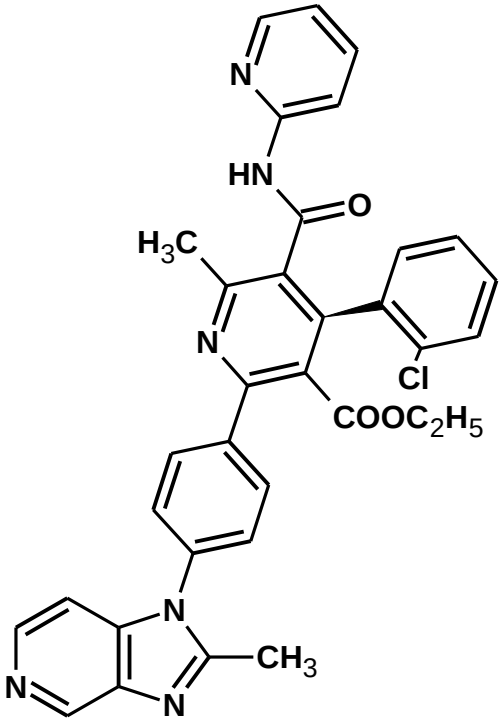



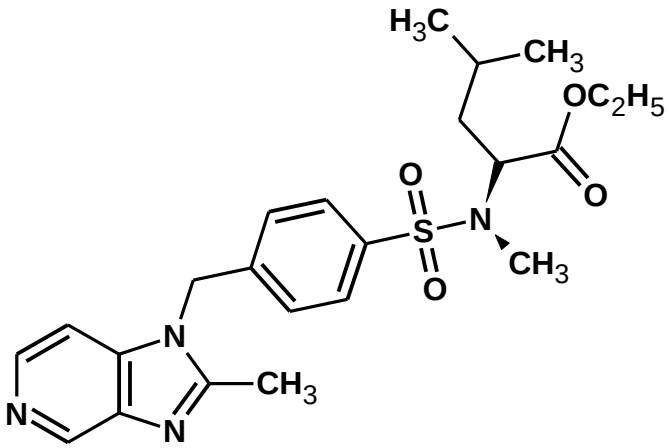

## APAFANT




## ETIZOLAM

# MODIPAFANT v stadiu kl. Zkoušení ?




LEXIPAFANT