

16. Antialergika a antihistaminika (1)

Alergie

Hypersenzitivita imunitního systému vedoucí k nepřiměřené obranné reakci organismu na přítomnost některých cizorodých látek - **antigenů**.

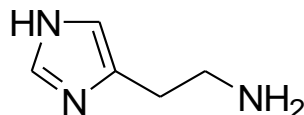
Alergeny jsou cizorodé látky vyvolávající alergickou reakci organismu.

Imunitní systém

- rozlišuje vlastní struktury organismu od struktur cizorodých (baktérie, viry, abnormální (nádorové) buňky, mechanické nečistoty, nízkomolekulární xenobiotika)
- aktivuje procesy vedoucí k odstranění cizorodých struktur.

Vznik imunitní odpovědi

- Vniknutí antigenu do organismu.
- Tvorba **protilátek** (**imunoglobulinů**) v **lymfocytech** (druh bílých krvinek); struktura protilátek ve vazebných místech (**hapteny**) je komplementární ke struktuře charakterizující antigen.
- Protilátky schopné rozpoznávat cizorodé struktury se „zakotví“ na povrch **mastocytů** (**žírných buněk**).
- Při opakovaném vniknutí antigenu do organismu vznikají komplexy protilátka – antigen na povrchu mastocytů; to je signál pro uvolňování **histaminu** z mastocytů do krevního řečiště.



histamin

16. Antialergika a antihistaminika (2)

Histamin má v organismu více funkcí. Je jedním z tkáňových hormonů - autakoidů. Dosud byly identifikovány čtyři typy histaminových receptorů: H_1 , H_2 , H_3 a H_4 .

Receptory H_1

Nacházejí se v hladkém svalstvu; jsou odpovědné za spouštění obranných reakcí organismu.

Receptory H_2

Vyskytují se především v žaludeční sliznici, kde ovlivňují produkci žaludečních šťáv.

Receptory H_3 a H_4

Jejich funkce není dosud plně objasněna.

Receptory H_3 jsou lokalizovány v některých strukturách CNS (histamin jako neurotransmitter?).

Receptory H_4 se nacházejí v bílých krvinkách a v kostní dřeni (modulace produkce bílých krvinek a buněk kostní dřeně?).

Vnější projevy imunitní odpovědi organismu po aktivaci receptorů H_1 :

- snížení krevního tlaku vyvolané vasodilatací,
- pokles tepové frekvence (bradykardie),
- bronchokonstrikce vyvolaná kontrakcí hladkého svalstva bronchů,
- zvýšená sekrece žaludečních šťáv,
- zvýšená sekrece slz
- zvýšená sekrece bronchiálního sekretu,
- zvýšená prostupnost kapilár => k hromadění extracelulárních tekutin => vznik edémů,
- dráždění nervových zakončení v kůži (kopřivková reakce).

Účel imunitní odpovědi – odstranění antigenu.

16. Antialergika a antihistaminika (3)

Extrémní případ alergické reakce – anafylaktický šok

Prudká alergická reakce s příznaky selhání krevního oběhu (pokles krevního tlaku a tepové frekvence) a dýchání vyvolaná masivním uvolněním histaminu z mastocytů v reakci na přítomnost antigenu. Může vést až ke kolapsu.

Anafylaktický šok může způsobit např. podání některých léčiv (nejčastěji antibiotik a lokálních či celkových anestetik), hmyzí bodnutí či hadí uštknutí.

Možnosti potlačení alergické reakce:

a) symptomatická léčba

α -adrenergika (adrenalin, noradrenalin) v případech anafylaktického šoku

β_2 -adrenergika (orciprenalin, salbutamol, salmeterol, případně efedrin) v případech alergického astmatu

b) antialergika

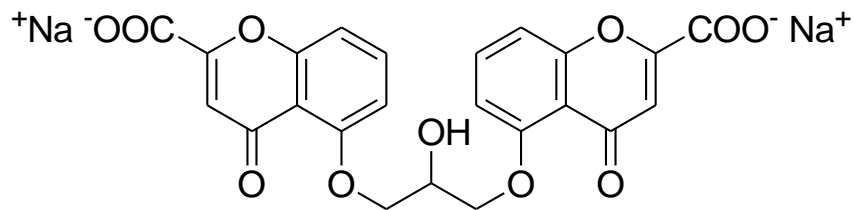
potlačují alergickou reakci buď inhibicí tvorby a uvolňování histaminu (**hypohistaminika**) nebo kompetitivní inhibicí H_1 histaminových receptorů (**antihistaminika**).

c) antagonisté leukotrienů (leukotrieny, zejména LTD_4 se uvolňují zároveň s histaminem v tzv. časně fázi alergické reakce; jsou odpovědné za bronchokonstrikci a produkci bronchiálního sekretu).

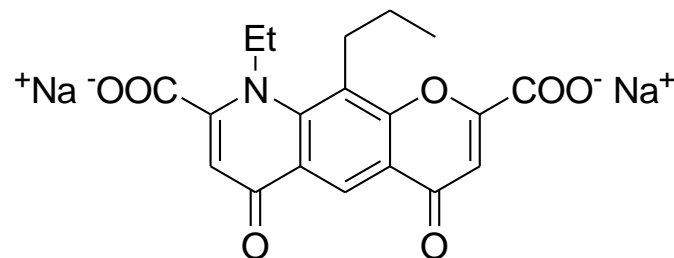
d) desenzibilizace - nespadá do oblasti chemických léčiv.

16. Antialergika a antihistaminika (4)

Hypohistaminika



kromoglykan sodný

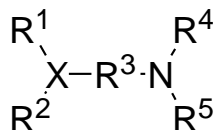


nedocromil-natrium

Použití: terapie astmatu. Používají se preventivně (viz výše uvedený mechanismus účinku); nepomáhají tedy v případech rozvinutého astmatického záchvatu. Aplikují se jako sprej.

H₁ antihistaminika

Obecný vzorec:



| | |
|-------------------------------------|--|
| R ¹ a R ² | aryl, arylmethyl, heteroaryl nebo heteroarylmethyl |
| X | dusík (deriváty ethylendiaminu), seskupení CHO (aminoalkylethery) CH (piperaziny, propylaminy) |
| R ¹ , R ² a X | mohou být součástí tricycklického systému |
| R ³ | spojovací řetězec tvořený většinou dvěma uhlíky |
| R ⁴ a R ⁵ | nejčastěji methyly nebo cyklus N-heterocyklu (např. piperidinu). |

Vedlejší účinky

vyplývají z podobnosti struktur H₁ antihistaminik, antimuskarinik a některých antiadrenergik.

Útlum CNS je dán vazbou na adrenergní receptory v CNS.

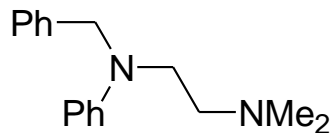
Anticholinergní účinky (sucho v ústech, retence moče, neostře vidění apod.) je důsledek vazby na muskarinové receptory.

Terapeutické využití vedlejších anticholinergních účinků: potlačení **nausey** v prevenci **kinetóz**.

16. Antialergika a antihistaminika (5)

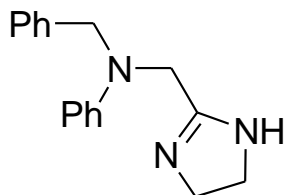
Deriváty ethylendiaminu

Nejstarší strukturní typ antihistaminik; první z nich zavedeny do praxe již ve 40. letech 20. stol.



fenbenzamin

Dnes se již nepoužívá; byl však strukturní předlohou pro novější látky

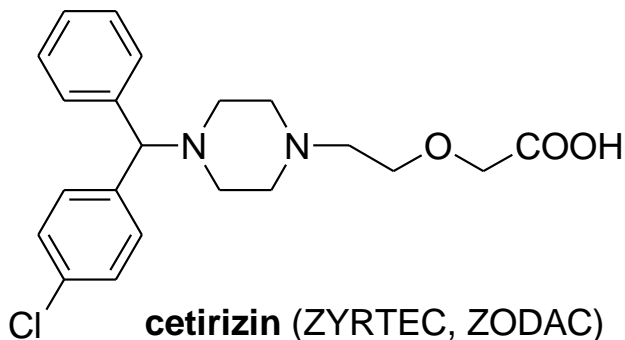


antazolin

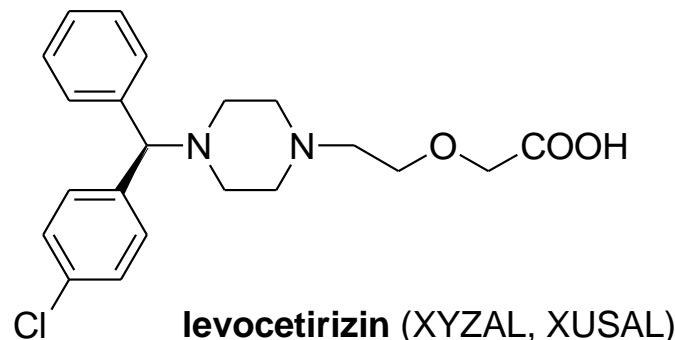
Slabé antihistaminikum, jeho výhoda však spočívá v nízké dráždivosti => možnost uplatnění např. v očním lékařství. Přípravky: SANORIN-ANALERGIN, SPERSALLERG

Deriváty piperazinu

De facto jde o analogii výše zmíněného strukturního typu. Uvedené příklady patří k moderním antihistaminikům s potlačenými účinky na CNS (zejména levocetirizin – 3. generace)



cetirizin (ZYRTEC, ZODAC)



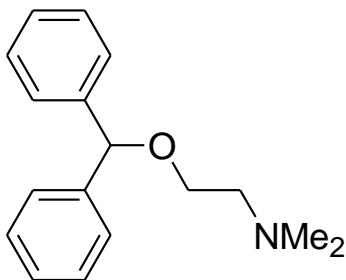
levocetirizin (XYZAL, XUSAL)

16. Antialergika a antihistaminika (6)

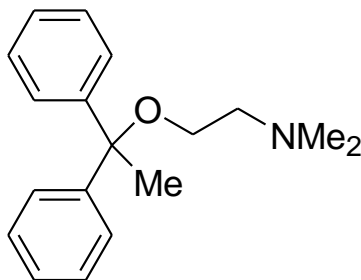
Alkylaminoethery

Většina z nich vykazuje poměrně silné sedativní účinky, a proto se při léčení alergií dnes již prakticky neužívají. Velice cenné je však jejich antiemetické působení; řada z nich je proto součástí přípravků používaných při potlačování kinetóz.

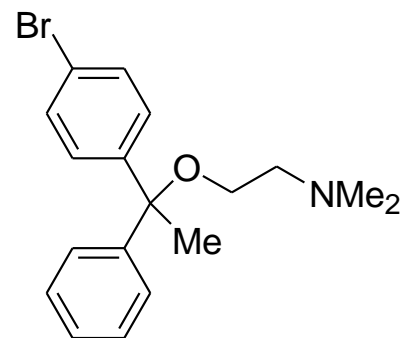
Příklady:



difenhydramin
prototyp léčiv této skupiny



moxastin (mefenhydramin)
součást přípravků KINEDRYL,
NOKINAL, THEADRYL)



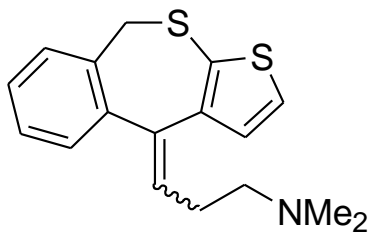
embramin (mefenhydramin)
vyvinut ve VÚFB Praha dr. Protivou
se spolupracovníky
součást přípravku BROMADRYL

16. Antialergika a antihistaminika (7)

Antihistaminika s tricyklickým skeletem

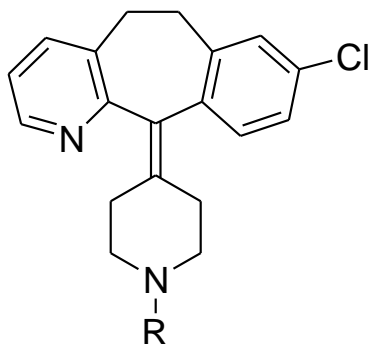
Tyto látky připomínají svojí strukturou tricyklická neuroleptika (neuroleptické účinky fenothiazinů byly objeveny při studiu anti-H vlastností této skupiny látek) a antidepresiva.

Příklady:



bisulepin (DITHIADEN)

Původní český preparát, vyvinutý skupinou M. Protivy. Strukturní analog antidepresiva dosulepinu. Pro svoji relativně nízkou cenu se stále používá při alergiích nejrůznějšího druhu (alergická rýma, alergické reakce na bodnutí hmyzem, medikamentózní alergie), přestože vykazuje vedlejší sedativní a anticholinergní účinky.



loratadin
desloratadin

R = COOEt
R = H

Moderní antistaminika s výrazně potlačenými vedlejšími sedativními a anticholinergními účinky.

Účinek **loratadinu** (CLARITINE) přetrvává více hodin, takže ke kontrole alergických příznaků stačí obvykle jediná dávka denně.

Desloratadin (CLARAMAX, NEOCLARITYN) je aktivním metabolitem loratadinu.

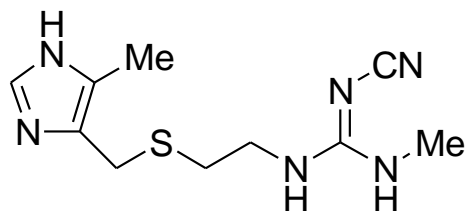
16. Antialergika a antihistaminika (8)

H₂ antihistaminika

Histaminové H₂ receptory nejsou součástí imunitního systému. Vyskytují se v žaludeční sliznici a ovlivňují sekreci žaludečních šťáv obsahujících mj. kyselinu chlorovodíkovou.

H₂ antihistaminika jsou látky se selektivním antagonistickým účinkem na H₂ histaminové receptory. V klinické praxi se široce využívají k léčbě žaludečních a dvanáctníkových vředů. Tlumí jak bazální, tak i stimulovanou sekreci žaludečních kyselin indukovanou histaminem, kofeinem, potravou, NSAÍ, stresem apod.

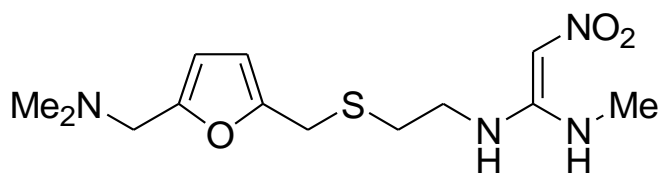
Příklady:



cimetidin

Prototyp H₂ antihistaminik objevený v 70. letech 20. stol. (přípravky TAGAMET, GASTROMET).

Po jeho objevení byla do klinické praxe zavedena řada strukturně příbuzných H₂ antihistaminik. V těchto látkách je obměňován jak pětičlenný heterocyklus, tak polární bazická skupina.



ranitidin

Jeho účinnost je několikanásobně vyšší než u cimetidinu. Má rovněž potlačeny některé vedlejší účinky - neinteraguje s cytochrom P450, a proto neovlivňuje metabolismus současně podávaných léčiv.