

# **Antihistaminika**

*Jan Švihovec*

# HISTAMIN

## Historie

- 1907 - syntéza
- 1910 - farmakologie
  - stimulace hladkých svalů
- 1927 - izolace a průkaz totožnosti
  - uvolnění reakcí antigen - protilátka
- 1966 - H<sub>1</sub> receptory
- 1972 - H<sub>2</sub> receptory
- 1983 - H<sub>3</sub> receptory

# HISTAMIN

- Nepřetržitá syntéza
- Ukládání v inaktivní formě do intracelulárních granulí histiocyty, trombocyty, lymfocyty
- Účinný ve volné formě - vyplavení ze zásob
  - poškození buněk - záření, teplo
  - reakce antigen - protilátka
  - působení léčiv - myorelaxancia, analgetika anodyna, Rtg kontrastní látky, celková anestetika
  - účinek bakteriálních toxinů, hadích a hmyzích jedů

# ŽÍRNÉ BUŇKY



# ŽÍRNÉ BUŇKY

## ALERGEN $\Rightarrow$ IgE receptory

### Uvolnění granulí

HISTAMIN  
PROTEÁZY  
TUMORNEKROTI-  
ZUJÍCÍ FAKTOR

### Membránové lipidy

PROSTAGLANDINY  
PGD<sub>2</sub>

LEUKOTRIENY  
LTC<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>

DESTIČKY  
AKTIVUJÍCÍ FAKTOR  
(PAF)

### Produkce cytokinů

INTERLEUKINY  
IL-4    IL-3  
IL-6    IL-5  
         IL-13

# ÚČINKY BUNĚČNÝCH FAKTORŮ

- TUMOR NEUROTIZUJÍCÍ FAKTOR (TNF)
  - adheze molekul, cytotoxicita
- PROTEÁZY
  - vazodilatace, permeabilita, bronchokonstrikce
- LIPIDOVÉ FAKTORY
  - LTC<sub>4</sub> - bronchokonstrikce, vazodilatace, permeabilita
  - LTD<sub>4</sub> - chemotaxe leukocytů
  - PGD<sub>4</sub> - vazodilatace, permeabilita
  - PAF - bronchokonstrikce, chemotaxe

# ÚČINKY BUNĚČNÝCH FAKTORŮ

## CYTOKINY

- IL<sub>1</sub> - zánětlivá reakce
- IL<sub>3</sub> - aktivace žírných buněk
- IL<sub>4</sub> - aktivace žírných buněk, aktivace B lymfocytů
- IL<sub>5</sub> - aktivace eosinofilů, chemotaxe
- IL<sub>6</sub> - diferenciaci lymfocytů
- IL<sub>8</sub> - chemotaxe leukocytů
- GM-CSF - stimulace neutrofilů, eosinofilů, makrofágů

# Alergická reakce

## ■ Časná alergická reakce (humorální)

- převážně aktivace žírných buněk
  - uvolnění histaminu z granulí
  - Prostaglandinu  $\text{PGD}_2$
  - Leukotrieny -  $\text{LTC-4}$ ,  $\text{LTD-4}$ ,  $\text{LTE-4}$

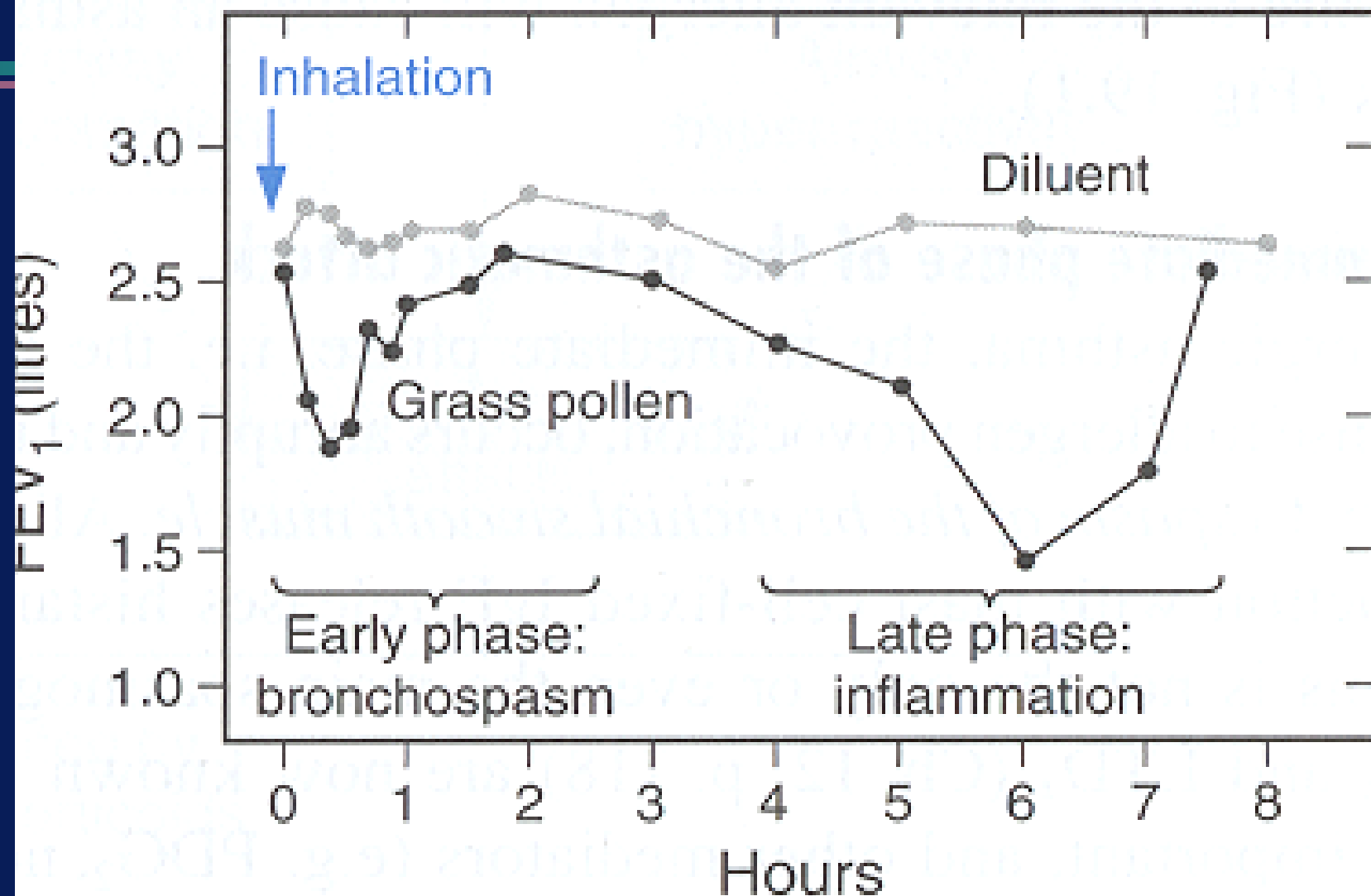
## ■ Pozdní alergická reakce (buněčná)

- převážně neutrofily a eosinofily
  - $\text{LTC-4}$ ,  $\text{IL-1}$ ,  $\text{IL-4}$ ,  $\text{IL-6}$ ,  $\text{PGD}_2$ ,  $\text{TNF}$
  - ECP (eosinophilic cationic protein)
  - EDNT (eosinophil derived neurotoxin)





# Časná a pozdní alergická reakce



# ALERGICKÁ REAKCE

- **Časná alergická reakce**
  - převážně aktivace žírných buněk
    - uvolnění Histaminu
    - Prostaglandinu  $\text{PGD}_2$
    - Leukotrieny - LTC-4, LTD-4, LTE-4
- **Pozdní alergická reakce**
  - převážně neutrofily a eosinofily
    - LTC-4, IL-1, IL-4, IL-6,  $\text{PGD}_2$ , TNF
    - ECP (eosinophilic cationic protein)
    - EDNT (eosinophil derived neurotoxin)
    - Superoxid

# HISTAMIN

## Účinky

- 1) Hladké svaly - konstrikce
- 2) Kapiláry - permeabilita
- 3) Senzitivní nervy - dráždění
- 4) Žláza se zevní sekrecí - stimulace
- 5) Srdce - pozitivní inotropní účinek
- 6) Hladké svaly - relaxace
- 7) Působky
- 8) CNS

# HISTAMIN

## Účinky

- 1) Hladké svaly - konstrikce
- 2) Kapiláry - permeabilita
- 3) Senzitivní nervy - dráždění

**H<sub>1</sub>**

- 
- 4) Žláza se zevní sekrecí - stimulace
  - 5) Srdce - pozitivní inotropní účinek
  - 6) Hladké svaly - relaxace

**H<sub>2</sub>**

- 
- 7) Působky
  - 8) CNS

# ANTIISTAMINIKA

## Historie

- 1937 - farmakologie první toxické látky
- 1944 - pyrilamin zaveden do praxe (Bovet)
- 1950 - diphenhydramin (Bovet)
- 1950 - 1970 - testováno více než 150 látek
- 1980 - zavedení nesesedativních antihistaminik

# ANTIISTAMINIKA

## II. Generace

### Historie

- 1981 - terfenadin
- 1983 - astemizol
- 1987 - cetirizin
- 1988 - loratadin, levocabastin

# ANTIISTAMINIKA

## I. Generace

- **bisulepin, promethazin, dimetinden**  
dexbrompheniramin,, clemastin, dimenhydrinát,  
diphenhydramin, embramin, cinnarizin, medosulepin,  
ketotifen
- lokální - antazolin

## II. Generace

- **cetirizin, loratadin**, acrivastin, astemizol, azelastin,,  
terfenadin
- lokální - levocabastin

# ANTIHIISTAMINIKA

## H<sub>1</sub> antagonisté - 1. generace

- Kompetitivní antagonisté H<sub>1</sub> receptorů
- U převážné většiny **není** zásah do syntézy a uvolňování z granulí
- Nežádoucí reakce
  - srdce - účinek podobný chinidinu, prodloužené vedení vzruchu
  - hypnosedativní účinek
  - neselektivní působení na další receptory
  - sympatolytický, lokálně anestetický, parasympatolytický, antiserotoninový, antibradikininový
  - antiemetický účinek
  - intolerance alkoholu
- Otravy



# ANTIHIISTAMINIKA

## H<sub>1</sub> antagonisté - 2. generace

- Kompetitivní antagonisté H<sub>1</sub> receptorů
- specifický účinek
- minimální hypnosedativní účinek
- dlouhodobý účinek
- komplexní **antialergické účinky (zejména pozdní fáze)**
  - inhibice syntézy mediátorů (PGD<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub>)
  - inhibice uvolnění granulí z žírných buněk a bazofilů
  - inhibice chemotaxe, migrace a adheze eosinofilů
- zastavení progresu onemocnění ?

# ANTIISTAMINIKA

## Antialergické účinky

- Stabilizace žírných buněk
  - ketotifen, azelastin, loratadin, astemizol, terfenadin, cetirizin
- antagonismus PAF
  - ketotifen, azelastin, cetirizin
- anti PG a LTC účinek
  - azelastin, loratadin, cetirizin
- inhibice migrace leukocytů
  - cetirizin, loratadin

# ANTIHIISTAMINIKA

## Indikace

### Alergické stavy vyvolané uvolněním histaminu

#### ■ I Generace

- alergické exantémy, kopřivka, svědění provázející kožní afekce, otoky, alergická konjunktivitida, rinitida
- pruritus (atopický ekzém)
- reakce po bodnutí hmyzem, alergie na potraviny
- kinetózy, nauzea, zvracení

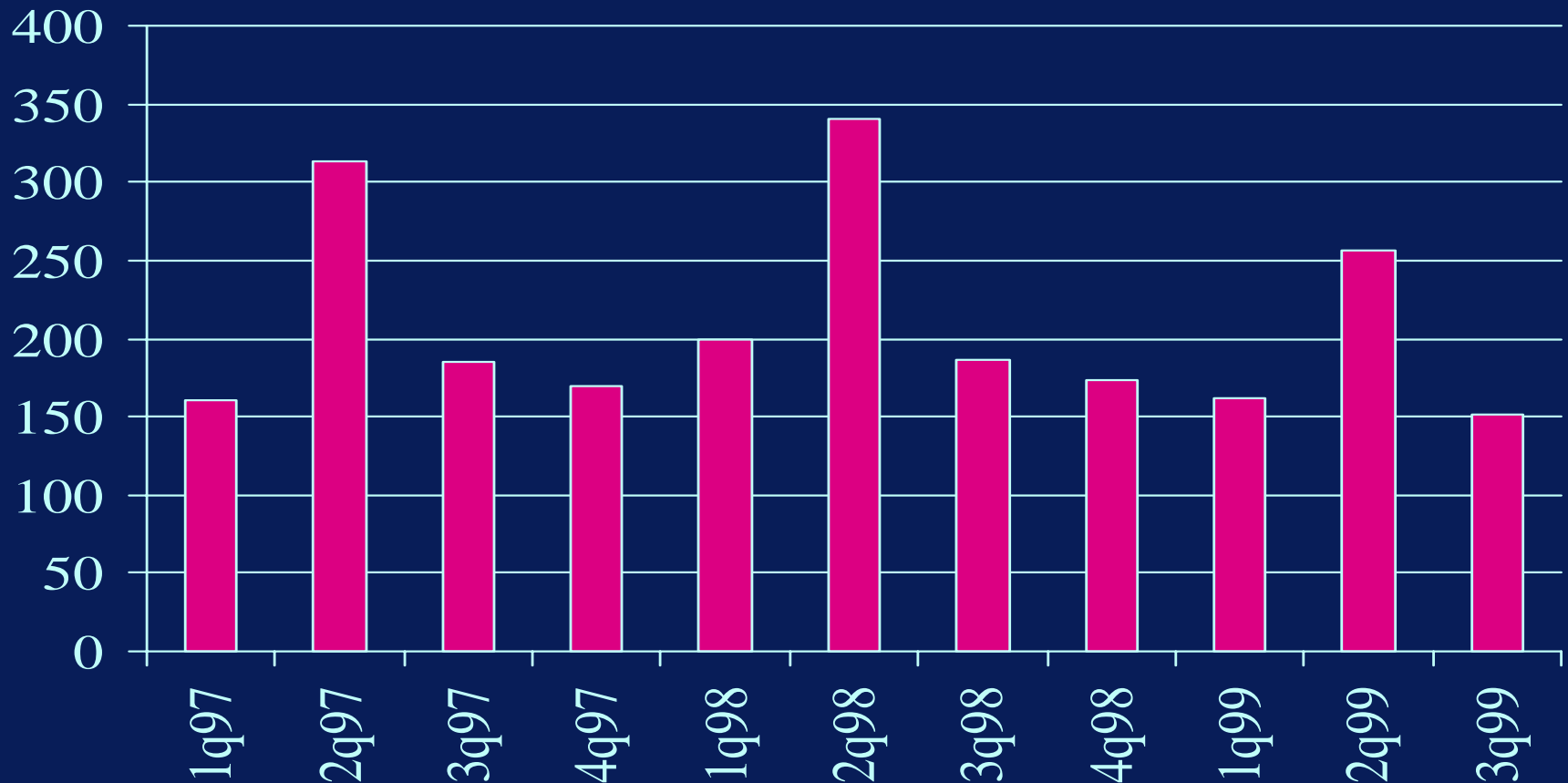
#### ■ II. Generace

- atopické astma (pylové)
- dlouhodobé preventivní podávání

# Účinek na nosní příznaky

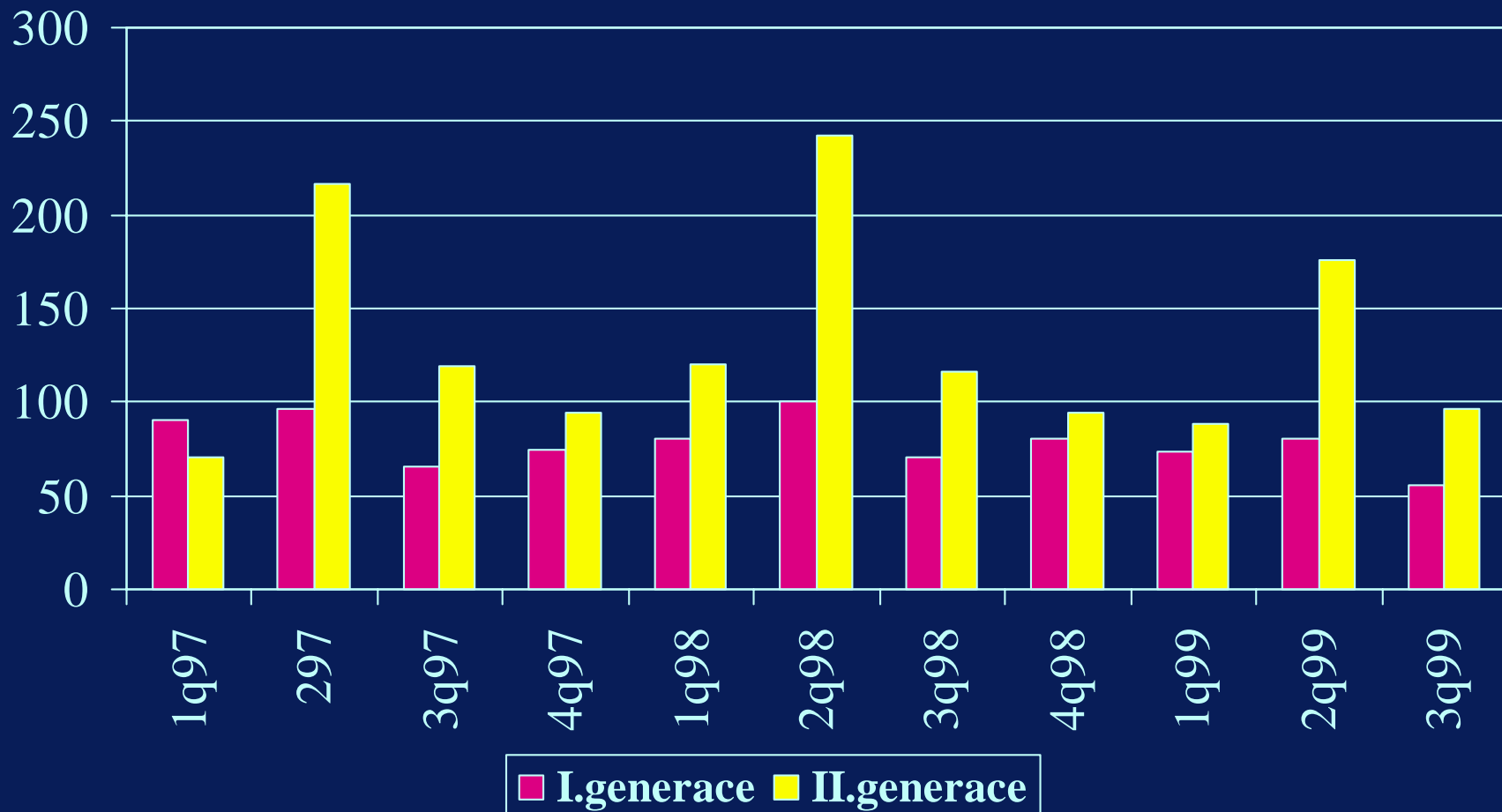
	kýchání	sekrece	obstrukce nosu	svědění nosu	oční příznaky
<b>H1 - antihistaminika</b>					
<b>perorální</b>	++	++	+	+++	++
<b>nazální</b>	++	++	+	++	0
<b>topická oční</b>	0	0	0	0	+++

# Spotřeba antihistaminik 1Q 97 - 3Q 99 v milionech Kč



# SPOTŘEBY ANTIHISTAMINIK

## I. a II. generace



# Bisulepin (DITHIADEN)

- **Sedativní**, rychlý nástup účinku, středně dlouhý účinek
- středně specifický, neselektivní,  
**NÚL** - výrazná sedace, poruchy akomodace, zácpa, retence moče, fotosensitivita, gynekomastie, útlum krvetvorby snižuje schopnost řízení motorových vozidel
- injekční podávání: i.v., i.m. 1 mg
- perorální: 1 - 2 mg 3x denně (ne více než 8 mg)  
účinek: 2-5 hodin  
Dětem od 2 let

# Promethazinum

## (PROTHAZIN, PHENERGAN)

- I. Generace. Výrazný sedativní účinek, rychlý nástup účinku, dlouhodobé působení.
- Silně účinný, málo specifický, málo selektivní.

**NÚL** - útlum, ospalost, extrapyramidový syndrom, fotosenzitivita, neschopnost řídit motorová vozidla

Dávkování: i.v., i.m., perorálně: 25 - 50 mg 2-3x denně, max 300 mg



# Dimetindenil maleas (FENISTIL)

- I. Generace. Sedativní, rychlý nástup účinku, krátkodobé trvání, (neplatí pro retard formy)
  - Středně silný, středně specifický,  
**NÚL** - ospalost, únava, nauzea, zvracení, sucho v ústech,  
bolesti hlavy, závratě,  
neschopnost řídit motorová vozidla.
- Dávkování - pro děti od 12 let
- neretardované formy: 1 - 2 mg 2-3x denně
- retardované formy: 2,5 mg 2x denně
- lokální formy - gel, velmi dobře účinný

# Astemizolum (HISMANAL)

- II. Generace. Minimální sedativní účinky, pomalý nástup, delší doba trvání účinku.
- Selektivní, středně specifický .

**NÚL** - vzácně únavnost, bronchospasmus, fotosenzitivita, alergické kožní reakce, zvyšování tělesné hmotnosti, při podání vysokých dávek a v kombinaci s makrolidy a antimykotiky **vznik závažných arytmií.**

**Interakce** - ketokonazol, clarythromycin, erythromycin - bradykardie , prodloužení QT, arytmie.

**Dávkování:** jenom perorálně

10 mg 1x denně, děti 2 - 5 mg 1x denně

Nezvyšovat dávky!

# Terfenadinum (LOTANAX, TELDANE)

- II. Generace. Minimální sedativní účinek, relativně rychlý nástup účinku, střednědlouhodobé působení
- Selektivní a specifický účinek.

**NÚL** - Únava, bolesti břicha, zvýšená křečová pohotovost, závratě, nespavost, fotosenzibilizace, alergické kožní reakce, po podávání vysokých dávek a v kombinaci s antimykotiky a makrolidy riziko **vzniku arytmí**

**Interakce** - ketoconazol, itraconazol, clarithromycin, erythromycin podávané současně mohou vyvolat prodloužení QT a vznik arytmí.

Dávkování: 60 mg 1-2x denně, 120 mg 1xdenně  
jenom perorálně

# Loratadinum

- II. Generace. Minimální sedativní účinky, rychlý nástup, středně dlouhé působení
- Vysoká selektivita

**NÚL** - vzácně únava, bolesti hlavy, nauzea, závratě, nespavost

Dávkování: 10 mg 1x denně, pouze perorálně

CLARITINE (Schering Plough)

FLONIDAN (Lek)

LORATADIN-10-SL (Slovakofarma)

# Cetirizinum

- II. Generace. Minimální sedativní účinek, rychlý nástup účinku, dlouhodobé trvání účinku, ovlivňuje pozdní fáze alergické reakce, anti PAF, LT, PG
- Vysoká selektivita, vysoce specifický účinek, antialergický účinek

**NÚL** - velmi vzácně únava, bolesti hlavy, nauzea, závratě, nespavost

Dávkování: 10 mg 1x nebo 2x denně, jenom perorálně

**Volný prodej**

# Cetirizinum

## Přípravky

- ALERLID (Cipla)
- CETIRIZIN-SL (Slovakofarma)
- LETIZEN
- LETIZEN-S (Krka)
- ZODAC (Léčiva)
- ZYRTEC (UCB)

# Clemastinum (TAVEGYL)

- Mírný sedativní účinek, velmi dobrá tolerance, rychlý nástup účinku, relativně dlouhodobý účinek
- Středně silný, malá selektivita

**NÚL** - ospalost, nervozita, bolesti hlavy, nauzea, zvracení,

sucho v ústech, závratě, třes,

neschopnost řídit motorová vozidla

Dávkování - u dětí od 12 let

injekčně: i.m., i.v. 2 mg

perorálně: 1mg, 2x denně

# Oxatomidum (**TINSET**)

- I. Generace. Sedativní, pomalý nástup účinku, relativně dlouhodobý
- Středně specifický, málo selektivní

**NÚL** - ospalost, únava, nauzea, zvracení, sucho v ústech, zvyšování tělesné hmotnosti, neschopnost řídit motorová vozidla

Dávkování - dětem od 2 let: 30 - 60 mg 2x denně



# ANTIHIISTAMINIKA

## 3.generace?

### VLASTNOSTI

- NESEDATIVNÍ
- SELEKTIVNÍ  $H_1$
- ROZŠÍŘENÉ SPEKTRUM ÚČINKU
  - protizánětlivý
  - antialergický
- PRODLOUŽENÝ ÚČINEK
- NÍZKÉ INTERAKCE

# ANTIHIISTAMINIKA

## 3.generace?

### INHIBICE

- uvolnění citokinů IL-H, IL-G, IL-8, IL-13
- produkce superoxidového aniontu
- eosinofilové adheze a chemotaxe
- exprese P-selectinu
- IgE dependentního uvolnění
  - histamin,  $\text{PGD}_2$ ,  $\text{LTC}_4$
- zabránění rozvoje astmatu při dlouhodobém podávání

# ANTIHIISTAMINIKA

## 3.generace?

---

- DESLORATADIN
- LEVOCETIRIZIN
- EFLETIRIZIN

V KLINICKÉM ZKOUŠENÍ

---

**KONEC**

Děkuji za pozornost