

ANTIHISTAMINIKA, ANTIEMETIKA, FT MIGRENÓZNÍCH BOLESTÍ HLAVY

Jana Hroudová

Farmakologický ústav

1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

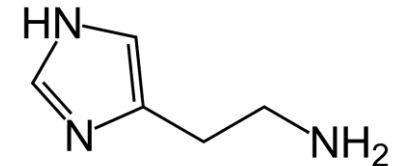


LÉČBA ALERGIÍ

- Antihistaminika
 - I. generace
 - II. a III. generace
 - Lokální antihistaminika
- Kromony
- Kortikoidy
- Adrenalin



HISTAMIN



- Vzniká z histidinu, biogenní amin, v CNS neuromediátor
- Mediátor časně fáze alergické reakce
- Na periférii: v neaktivní formě v žírných buňkách ve tkáních a krvi
- Nejvyšší koncentrace v kůži, plicích, GIT
- V žaludeční sliznici v enterochromaffin-like buňkách (stimulace tvorby HCl)
- Ovlivňuje 4 typy histaminových receptorů
- V CNS je syntetizován v histaminergních neuronech:
 - Zde jsou přítomny především H₃ receptory, které jsou přítomné v hypothalamu ... projekce do hypofýzy
 - Histaminergní systém je pravděpodobně kontrolní systémem hypofýzy, systému **bdělosti, kognice a regulace chuti k jídlu**

H₁ ANTIHISTAMINIKA

Farmakologické ovlivnění receptorů:

- **H₁ rec. – ANTIHISTAMINIKA**
- Spojeny s aktivitou fosfolipázy C
- Histamin způsobuje kontrakci především hladkého svalu bronchů (**bronchokonstrikce**), uteru a ilea
- Účinkem na H₁ rec. vzniká rychlá a krátkodobá **vazodilatace** menších cév => snížení periferní rezistence, pokles TK a zčervenání kůže
- Uvolňují NO z endotelu (vazodilatace), zvyšují cévní permeabilitu, stimulují senzitivní nervová zakončení
- Při narušení ŽB, při alergických reakcích se histamin uvolňuje a dochází k reakci: vazba antigenu na IgE přítomnou na povrchu ŽB
- **Antihistaminika působí antagonisticky na H₁ rec.**
- Inhibují účinek histaminu – brání bronchokonstrikci, potlačují vazodilataci s zvýšenou cévní permeabilitu
- Působí proti závratím a kinetózám
- Mohou působit jako antivertiginóza nebo antiemetika

PRO ÚPLNOST: H₂ ANTIHISTAMINIKA

- **H₂ rec. – léčiva snižující sekreci HCl**
- **Famotidin, ranitidin**
- Snižují sekreci kyseliny chlorovodíkové stimulovanou histaminem
- Používané k terapii a profylaxi vředové choroby: vředů jícnu, žaludku, bulbu duodena
- K terapii akutních - stresových vředů (při těžkých chirurgických zákrocích, traumatech)
- U vředů vyvolaných kortikoidy, NSAID
- K léčbě Zollingerův-Ellisonův syndromu
- Při refluxní ezofagitidě, pyróze
- K léčbě funkčních gastropatií

PRO ÚPLNOST: H₃ ANTIHISTAMINIKUM

- **BETAHISTIN**
- Syntetický analog histaminu, působí na H₃-receptory
- Antivertiginózum
- Vyvolává vazodilataci v oblasti vnitřního ucha
- Použití:
 - Ménièreova nemoc
 - Onemocnění spojená s nedostatečným prokrvením v oblasti labyrintu

H₁ ANTIHISTAMINIKA

- **I. generace**
- Neselektivní účinky na histaminové receptory, ale také M rec. (anticholinergní) a a serotoninové (antiserotoninové) účinky
- NÚ: výrazná sedace, nárůst hmotnosti, anticholinergní NÚ (suchost kůže, sliznic, retence moči, zácpa, rozmazané vidění, sklon k tachykardii)
- Nevhodné kombinovat se sedativními léčivými, dochází k potenciaci sedativních účinků:
 - Alkohol, anxiolytika a hypnotika, sedativní antipsychotika a antidepresiva, opiáty
- Prodloužení QT intervalu a proarytmogenní účinky (některá antihistaminika - astemizol, terfenadin – z tohoto důvodu stažena z trhu)
 - Opatrnost při současném podávání s antiarytmiky

H₁ ANTIHISTAMINIKA I. GENERACE

- **Moxastin, prometazin, cyproheptadin, bisulepin (*Dithiaden*), dimetinden (*Fenistil*)**
 - Projevy hypersenzitivity I. typu (zprostředkované IgE protilátkami)
 - Akutní alergické stavy, alergická rýma (zvláště sezónní), astma bronchiale I. typu
 - Alergické reakce po bodnutí hmyzem, aplikaci alergenu při hyposenzibilizaci, po podání léků či požití potravin; kopřivka
- **Cyproheptadin**
 - Inhibice histaminových a serotoninových rec.
 - Symptomatická léčba karcinoidu
 - Profylaktická léčba migrenózních bolestí hlavy
- **Promethazin**
 - Použití jako anxiolytikum, uvolňuje stavy napětí a úzkosti
- **Moxastin + kofein (*Kinedryl*)**
 - Léčba kinetózy - nevolnost při jízdě automobilem, letadlem, vlakem, lodí
 - Antiverginózum – terapie závratí a Méliérovy choroby, nauzey při vestibulárních poruchách

H₁ ANTIHISTAMINIKA

- **II. generace**
- Vyšší selektivita, vyšší afinitu k H₁ receptorům, delší účinek
- Téměř neprocházejí HEB, min. sedativní účinky
- **Ceritirizin, loratadin, fexofenadin**
K systémovému použití
Vhodné k dlouhodobému používání

- **III. generace**
- Antihistaminika s imunomodulačním účinkem
- **Levocetirizin, desloratadin, bilastin, rupatadin**
- Léčba alergických rinitid, kopřivky, astma bronchiale

LOKÁLNÍ ANTIHISTAMINIKA, INTRANASÁLNÍ KORTIKOIDY

- Antihistaminika k lokální aplikaci
- **Azelastin, levokabastin, olopatadin**
- Nosní kapky, spreje, oční kapky
- Rychlý nástup účinku, dlouhodobý efekt

- Intranasální kortikoidy
- Nejúčinnější léčiva k potlačení alergické reakce na nosní sliznici
- **Beklometason, budesonid, flutikason, mometason**
- K léčbě alergických rinitid
- Aplikace pomocí manuálních tlakových dávkovačů
- Min. biologická dostupnost, vysoký first pass efekt
- NÚ: podráždění a suchost sliznic, epistaxe

JINÁ LÉČIVA V LÉČBĚ ALERGIÍ

- **Stabilizátory žírných buněk**
- Tlumí uvolňování histaminu a leukotrienů z mastocytů
- **Kromoglykan**
- K lokální aplikaci – oční kapky, nosní sprej
- Nízká biologická dostupnost
- Pomalý nástup účinku (4-6 týdnů)
- Pouze **profylaktické** použití
- K terapii alergických konjunktivitid a rhinosinusitid
- NÚ: podráždění sliznice, bez celkové reakce
- **Nedokromil**

JINÁ LÉČIVA V LÉČBĚ ALERGIÍ

- **Antagonisté leukotrienů**
- Leukotrieny – silně zánětlivé eikosanoidy, uvolňované žírnými buňkami, eosinofily
- Podílejí na rozvoji zánětlivých dějů
- Antiflogistické působení
- Přídatná léčba, v kombinaci s IKS a β -mimetiky ... léčba astma bronchiale, CHOPN
- **Montelukast, roflumilast**

ANAFYLAKTICKÁ REAKCE

- I. stádium:
- Erythém, edém, kopřivka
- Bisulepin 1 mg i.v. (*Dithiaden*)
- II. stádium:
- Hypotenze, tachykardie, nauzea, zvracení
- Bisulepin 1 mg i.v., kortikoidy 200–500 mg i.v.
- III. stádium:
- Šok, bronchospazmus
- Adrenalin i.m. 0,15-0,3 mg
- Bisulepin i.v., kortikoidy i.v.
- Krystaloidy, koloidy
- IV. stádium:
- Bezvědomí, zástava dechu
- Adrenalin 1mg, resuscitace

ADRENALIN (EPINEFRIN)

- K léčbě nejtěžších forem život ohrožujících alergických stavů (anafylaktické reakce, anafylaktického šoku)
- Injekční roztok, 1 ml ředěného 1:1000
- Potlačuje periferní dilataci, která je příčinou hypotenze, potlačuje erytém, urtikárii
- Úzké terapeutické okno, velmi krátký biologický poločas (1 min, účinek 1-2 min), nutný monitoring a opakovat podání
- Stimuluje alfa i beta receptory v závislosti na dávce
- Ve tkáních, plazmě, ledvinách inaktivován oxidací (MAO), v játrech demethylací (COMT)
- Pacienti s anamnézou anafylaktické reakce jsou vybaveni adrenalinovým autoinjektorem pro i.m. aplikaci



DESENZIBILIZAČNÍ TERAPIE

- **Specifická alergenová imunoterapie (SAIT)**
- Alergenová imunoterapie k prevenci vzniku klinických projevů alergické reakce, navozené kontaktem senzibilizovaného organismu s alergenem
- Alergenová imunoterapie má být zahájena co nejdříve po určení diagnózy
- Dávka alergenu (např. extrakt z břízy) je postupně navyšována na udržovací (max. tolerovanou) dávku

ANTIEMETIKA



PŘÍČINY NAUZEY A EMEZE

- **Nemoci GIT**
 - akutní: gastroenteritida, pankreatitida, cholecystitida, apendicitida
 - chronické: refluxní choroba jícnu, vředová choroba, jícnové divertikly, stenóza trávicí trubice
- **Endokrinopatie** – Addisonova choroba, nemoci štítné žlázy (hyperfunkce i hypofunkce), komplikace u DM (ketoacidóza u DM I. typu), gravidita
- **Malignity**
- **Neurologická onemocnění** – nitrolební hypertenze, migréna, traumata hlavy
- **Psychiatrická onemocnění** – deprese, úzkostné stavy, bulimie,
- **Infekce** – počátek řady infekcí
- **Léky!** ... cytostatika (**cisplatina**), p.o. antidiabetika (metformin), ATB (metronidazol), opiáty, antiparkinsonika, SSRI, alkohol

EMEZE MŮŽE BÝT ZPROSTŘEDKOVÁNA RŮZNÝMI MEDIÁTORY:

- n. vagus (parasymptikus, serotonin přes 5-HT₃-receptory),
- nn. splanchnici (hrudní sympatikus)
- vlákna z vestibulárního systému (H1 histaminové a M1 cholinergní receptory),
- vyšší nervová centra (reakce na sensorické podněty)
- area postrema – chemorecepční spouštěcí oblast (opioidní, 5-HT₃, a D₂ dopaminové receptory), stimulací může být urémie, hypoxie, ketoacidóza

✓ MEDIÁTORY:	→ FARMAKA:
✓ Serotonin	→ Setrony
✓ Dopamin } ✓ Ach }	→ Antipsychotika, prokinetika
✓ Histamin	→ Antihistaminika
✓ Substance P	→ Aprepitant

ANTIEMETIKA - ROZDĚLENÍ

- **Antihistaminika** – antagonisté H_1 receptorů
 - Embramin, moxastin
- **Antagonisté D_2 receptorů**
 - Prokinetika – metoklopramid, itoprid, domperidon, cisaprid
 - Antipsychotika: haloperidol (nízké dávky), olanzapin
 - thiethylperazin
- **Antagonisté muskarinových receptorů**
 - Skopolamin, atropin
- **Antagonisté $5-HT_3$ rec. – setrony**
 - ondansetron, granisetron, palonosetron
- **Antagonisté NK_1 receptorů**
 - aprepitant, fosaprepitant
- **Kortikoidy**
 - dexametason
- **Kanabinoidy**
 - 9-THC, dronabinol (v ČR neregistrovány)

H₁ ANTIHISTAMINIKA I. GENERACE

- Antagonizují na histaminových rec., mají i antimuskarinové účinky
- Výrazně sedativní
- Prevence nauzea a zvracení
- Kinetózy, vestibulární poruchy – Menièrův syndrom
- NÚ: ospalost, útlum psychomotoriky ... neřídit, nepracovat ve výškách, ...
- Nekombinovat s látkami tlumícími CNS
- **Dimenhydrinát**
 - Ve formě žvýkací gummy
 - Žvýkat po dobu 10 minut, v prev. podání 15-30 minut před začátkem cesty
 - KI: děti do 15 let
- **Moxastin**
 - Ve formě soli theoklátu (+ kofein = *Kinedryl*)
 - Kofein snižuje tlumivé účinky moxastinu

ANTIEMETIKA – ANTAGONISTÉ D₂ REC.

- Antipsychotika
- Fenothiaziny:
 - Chlorpromazin, levomepromazin
 - Sedativní antipsychotika
 - **Thiethylperazin**
 - Antihistaminikum, derivát fenothiazinu
 - Antiemetické, antiverginózní účinky – léčba a prevence nauzey, zvracení a závratí (ve formě inj., supp., tbl.)
 - Psychotropní účinky jsou minimální
- Butyrofenony:
- **Haloperidol**
 - V nižších dávkách než v psychiatrických indikacích (1,5 – 3,0 mg)
 - Blokují chemorecepční spouštěcí zónu zvracení
 - NÚ: extrapyramidové NÚ, hyperprolaktinémie, gynekomastie

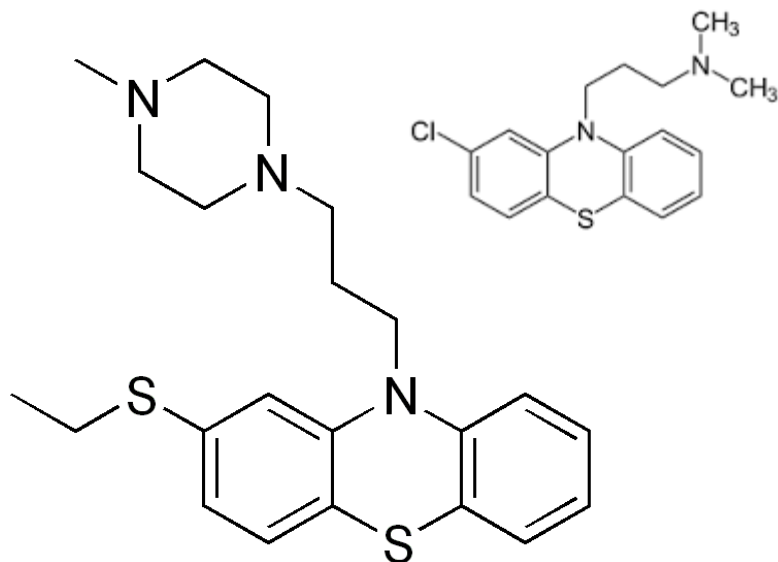
PROKINETIKA

- Léčiva ovlivňujících pohyb (motilitu, kinetiku) dutých orgánů, v jejichž stěně je hladká svalovina
- Užití: léčba nauzey a zvracení, při některých vyšetřeních trávicí trubice
- **Metoklopramid**
 - Prochází přes HEB centrální účinky na dopaminové rec.
 - NÚ podobné antipsychotikům
 - CAVE! Nepodávat pac. s Parkinsonovou nemocí
- **Itoprid**
 - Vliv na motilitu: antagonistický účinek na D_2 rec., inhibice AChE
 - Antiemetický účinek: interakce s D_2 rec. v chemoreceptorové zóně
- **Domperidon (Motilium)**
 - Antagonista D_2 receptorů
 - Neproniká do CNS ... možné podávat pac. s Parkinsonovou chorobou
- **Cisaprid**
 - Stažen z trhu: prodlužoval QT interval, riziko ventrikulárních arytmií

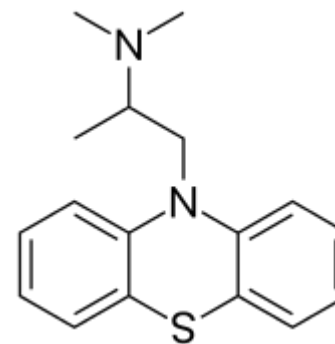
PODOBNOST STRUKTUR S ANTIPSYCHOTIKY

Antipsychotika a odvozená psychofarmaka

- ✓ Antidepresiva
- ✓ Antihistaminika
- ✓ Antiemetika



thiethylperazin



promethazin

chlorpromazin

ANTAGONISTÉ 5-HT₃ RECEPTORŮ

- Profylaxe nauzey a zvracení při léčbě cytostatiky
- Blokáda 5-HT₃ receptorů:
- V periférii - aferentních podnětu vedené n. vagus z GIT
- V CNS - inhibice vzruchu z chemorecepční spouštěcí oblasti
- NÚ: zácpa, bolesti hlavy, somnolence, prodloužení QT intervalu
- 1. generace:
- **Ondansetron**
 - Krátký poločas, sublinguální tbl.
- **Granisetron**
 - P.o., inj. forma
- 2. generace:
- **Palonosetron**
 - Dlouhý poločas (cca 40 hodin), 1x za cyklus CHT
 - Inj., p.o. forma (dobrá biol. dostupnost)

ANTAGONISTÉ NK₁ RECEPTORŮ

- **Aprepitant**
- Inhibitor substance P na neurokininových NK₁ receptorech
- Prevence akutní a pozdní nevolnosti a zvracení u dospělých v souvislosti s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií
- **Fosaprepitant**

- Použití trojkombinace u silně emetogenní CHT:
- Setron + aprepitant + dexamethason
- Setron + olanzapin + dexamethason
 - Olanzapin prokázal stejné výsledky jako aprepitant u emeze, o 30% lepší výsledky u opožděného zvracení

ANTIEMETIKA V ONKOLOGII

- **CINV - chemotherapy-induced nausea and vomiting**
- Vysoce emetogenní (více než 90% pac.): cisplatina, karmustin, cyklofosfamid, ifosfamid
- **Akutní:** 0 - 24 hod. po zahájení CHT
 - inhibitory 5-HT₃ receptorů (setrony)
- **Opožděné:** 24–120 hod./ 2–5 dnů
 - kortikosteroidy (dexamethason)
 - inhibitory NK₁ receptorů, metoklopramid
- **Anticipační:** před zahájením CHT benzodiazepiny (alprazolam)
- **Průlomové:** vzniká přes obvyklou profylaxi
 - opakovaná dávka setronu
 - lék, který nebyl použit v profylaxi
 - aprepitant p.o., fosaprepitant i.v., olanzapin
- **Refrakterní:** přetrvává i po záchranné léčbě

JINÁ ANTIEMETIKA

- Kanabinoidy
 - Silné antiemetogenní účinky
 - Mají silné psychotropní a halucinogenní účinky
 - Neregistrovány
 - **THC, dronabinol, nabilon**
- Antimuskarinika (parasymptatikolytika)
 - Tlumí vagový reflex, s anticholinergními NÚ
 - **Skopolamin**
- Glukokortikoidy
- Benzodiazepiny

EMETIKA

= Vomitiva, látky vyvolávající zvracení a nevolnost

Apomorfin

- Strukturálně podobný morfinu
- Stimulace D_2 rec. v chemorecepční zóně

Emetin

- Alkaloid z kořene *Cephaelis ipecacuanha* (*Radix ipecacuanhae*)
- V nízkých dávkách stimuluje sekreci bronchiálních žláz, usnadňuje expektoraci





LÉČBA MIGRÉN

MIGRÉNA

- Je řazena mezi primární bolesti
- chronické onemocnění, char. atakami pulzující (převážně unilaterální) bolesti hlavy středně silné až silné intenzity
- Rozšíření a/nebo edém cév v karotickém povodí se zdá být základním mechanismem vzniku migrény
- Délka trvání: 4-72 hod.
- Projevy: nauzea, zvracení, fotofobie, fonofobie, osmofobie
 - Migréna s aurou
 - Migréna bez aury
- Komplikace: chronická migréna (déle než 15 dní v měsíci), status migrenosus (záchvat migrény trvající déle než 72 hod.)

TERAPIE MIGRÉNY

- Nemedikamentózní
 - klid
 - odstranění spouštěcích faktorů (úprava životosprávy, spánkového režimu, stravovacích návyků)
- Medikamentózní
 - Akutní léčba jednotlivých záchvatů
 - nescifická (analgetika)
 - specifická (antimigrenika)
 - Léčba profylaktická

AKUTNÍ LÉČBA

- Analgetika, nesteroidní antiflogistika (NSAID)
- viz přednášky
- I. volba:
 - ASA
 - Paracetamol
 - Ibuprofen
 - Diklofenak
 - Naproxen
 - Indometacin
- 2. volba:
 - Nimesulid
 - Metamizol

TRIPTANY

- Agonisté serotoninových 5-HT_{1B} a 5-HT_{1D} rec.
- 5HT_{1D} se nachází převážně v kraniálních cévách a zprostředkovává vazokonstrikci
- **Sumatriptan**
- **Naratriptan** – lehké a střední záchvaty, velmi málo NÚ
- **Eletriptan** – nejúčinnější, nejvíce NÚ
- **Frovatriptan**
- Kl: nedostatečně kontrolovaná HT, ICHS a stav po CMP
- Riziko serotoninového syndromu v kombinaci se serotonergními léky (antidepresivy SSRI nebo SNRI)

PROFYLAKTICKÁ LÉČBA

- Antiepileptika
 - Valproát
 - Topiramát
- Betablokátory
 - Metoprolol, bisoprolol, atenolol (propranolol)
- Blokátory kalciových kanálů
 - Flunarizin, cinarizin
- Antihistaminika
 - Cyproheptadin
- Antidepresiva
 - Amitriptylin, venlafaxin
- Magnezium



DĚKUJI ZA POZORNOST