

FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře těchto firem:



LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE



Schering-Plough

FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI / Sv. 3

Prof. MUDr. Lubor Malina, DrSc.

**ANTIHIISTAMINIKA
A ANTIMALARIKA
V DERMATOLOGII**

Průvodce ošetřujícího lékaře

**JESSENIUS
MAXDORF**

Autor:

Prof. MUDr. Lubor Malina, DrSc., Katedra dermatovenerologie IPVZ, Praha

Rukopis recenzoval:

Prof. MUDr. František Vosmík, DrSc.

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autor i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu případných škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Názvy farmaceutických přípravků, výrobců, resp. obchodních zastoupení jsou uváděny podle Pharmindex brevíře 2005, 14. vydání, a MediStránek 2005, 7. vydání. Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný *písemný souhlas* nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Lubor Malina: ANTIHISTAMINIKA A ANTIMALARIKA V DERMATOLOGII

© Lubor Malina, 2005

© Maxdorf, 2005

Illustrations © Maxdorf, 2005

Cover Design © Maxdorf, 2005

Vydal MAXDORF, s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247, 142 00 Praha 4, e-mail: redakce@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

JESSENIUS® je chráněná značka [No.187461] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Edice Farmakoterapie pro praxi, svazek 3

Editor: MUDr. Jan Hugo

Redakční zpracování: PhDr. Michaela Malinová [LEVYN, S.R.O.]

Grafická úprava: DESIGN STUDIO MAXDORF

Sazba: DESIGN STUDIO MAXDORF

Ilustrace: DESIGN STUDIO MAXDORF

Tisk: T.A.V.A. books s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 80-7345-065-8

PŘEDMLUVA EDITORA

Třetí svazek edice Farmakoterapie pro praxi je věnován antihistaminikům a antimalarikům, resp. jejich aplikaci v dermatologii.

S ohledem na zaměření edice je snad vhodné si připomenout, že právě antihistaminika sehrála klíčovou úlohu v rozvoji farmakologického výzkumu i farmaceutického průmyslu. Vznik této lékové skupiny je spojen se jménem Daniela Boveta, biologa, který ve 30. letech 20. století v Pasteurově ústavu v Paříži studoval možnosti prevence rozvoje anafylaktického šoku. V roce 1937 Bovet popsal účinky thymoxydiethylaminu jako první látky blokuující přímo histamin. V roce 1942 pak bylo ve spolupráci s firmou Rhône-Poulenc vytvořeno první klinicky použitelné antihistaminikum, Antergan. V průběhu vývoje antihistaminik Bovet zavedl řadu výzkumných technik dodnes používaných ve farmaceutickém výzkumu, včetně těch, které vedou k pochopení a aplikaci mechanismu kompetitivní inhibice. Za klíčový přínos k moderní farmakologii byla v roce 1957 Bovetovi udělena Nobelova cena.

Zatímco role antihistaminik v dermatologii byla jasná nedlouho po vzniku celé skupiny, vývoj názorů na použití antimalarik v dermatologii sahá do doby relativně nedávné. V roce 1962 byly popsány tři případy jaterní porfyrie vyvolané chlorochinem u pacientů se systémovým lupus erythematoses. Přestože po přechodném zhoršení projevů docházelo k podstatnému zlepšení nemoci, nedůvěra k této terapii přetrvávala ještě dlouhou dobu.

Je potěšující, že se tématu této knihy ujal právě prof. MUDr. Lubor Malina, DrSc., jeden z průkopníků studia porfyrií ve světovém měřítku, jehož práce ze sedmdesátých a osmdesátých let významně přispěly k prosazení standardní aplikace antimalarik u této závažné metabolické poruchy. Věříme, že publikace bude užitečným průvodcem pro každodenní dermatologickou praxi.

OBSAH

Předmluva editora	7
1 Úvod	11
2 Histamin	13
2.1 Vlastnosti a účinky histaminu	13
2.2 Typy histaminových receptorů	14
3 Antihistaminika	15
3.1 Dermatologické indikace antihistaminik, dělení antihistaminik podle farmakologického působení	15
3.2 Antihistaminika H ₁ a jejich chemická a farmakologická charakteristika	20
4 Nemoci léčené antihistaminiky	25
4.1 Urtikarie	25
4.2 Angioneurotický neboli Quinckeho edém	38
4.3 Pruriginózní dermatózy	38
5 Kontraindikace a lékové interakce při systémovém podávání antihistaminik H₁	41
6 Léčba antihistaminiky H₁ u dětí	43
7 Omyly při léčbě antihistaminiky	47
8 Antimalarika	49
9 Nemoci léčené antimalariky	53
9.1 Chronický diskoidní lupus erythematoses	53
9.2 Chronická polymorfní fotodermatóza: eczema solare a prurigo solaris	56
9.3 Pozdní kožní porfyrie	58
9.4 Sarkoidóza	61
9.5 Urticaria solaris	62
9.6 Lymfocytární infiltrace kůže	62
9.7 Retikulární erytematózní mucinóza	63
10 Nežádoucí účinky léčby antimalariky	65
11 Omyly při terapii antimalariky	69
Doporučená literatura	71
Přehled použitých zkratk	72
Seznam ilustrací	73
Medailonek autora	74
Rejstřík	77

1 ÚVOD

Antihistaminika jsou léčiva, která zauímají přední místa v preskripci dermatologů, a to hned za kortikosteroidy a antitykotiky. Při jejich kauzálním, ale často i symptomatickém působení se bez nich nemůže tento lékařský obor, stejně jako i obory další, obejít. Mohou působit jak v akutní, tak i chronické fázi nemocí, u nichž jsou indikována, a to jako antialergika, antipruriginóza nebo antiinflammatoria, při celkové, některá i při místní aplikaci. U některých anafylaktických stavů nebo vlohách k jejich vzniku jsou to někdy prostředky, které buď samy, nebo spolu s kortikosteroidy zachraňují nemocné v těžkých, život ohrožujících stavech.

Jsou to však na druhé straně látky, které mají své – někdy přísné – kontraindikace a u kterých lze pozorovat i omezení vyplývající z různých lékových interakcí. Jako většina diferentních léčiv mají i antihistaminika schopnost, a to buď u geneticky podmíněných chorob, nebo při nesprávné indikaci a dávkování, vyvolávat různé nežádoucí účinky.

Abychom více přiblížili tuto skupinu léčiv dermatologům a usnadnili jim práci s výběrem, klinickým a laboratorním vyšetřováním a s nevhodnějším dávkováním při nejobvykleji v praxi přicházejících chorobách, připravili jsme tuto příručku.

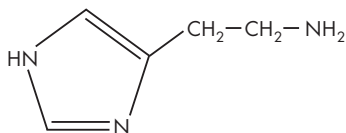
Druhá část publikace se zabývá ze stejného hlediska terapií antimalariky. Jejich používání v kožním lékařství je sice co do indikací omezenější, nemoci, při nichž se antimalarika užívají, však patří k těm, které jsou jinak léčebně těžko ovlivnitelné. U nich více než při jiných kožních chorobách je často potřebná i spolupráce lékařů dalších oborů, a to jak při vyšetřování, tak i v terapii.

Zkušenosti dermatologů s antimalariky jsou obecně menší, klientela pacientů, pro něž jsou vhodná, je užší. Proto se domníváme, že můžeme svým sdělením vycházejícím z dlouholetých zkušeností s léčbou antimalariky lékařům i pacientům prospět.

2 HISTAMIN

2.1 VLASTNOSTI A ÚČINKY HISTAMINU

Histamin patří do skupiny tzv. lokálních hormonů (autakoidů), kam se řadí i další biologicky aktivní sloučeniny, jako například serotonin, bradykinin, deriváty arachidonové kyseliny (prostaglandiny, leukotrieny) a další působky. Je metabolitem aminokyseliny histidinu, z něhož vzniká enzymovou dekarboxylací. Chemicky jde o 2-(4-imidazolyl)ethylamin. Jeho vzorec uvádíme v obrázku 2.1.



Obr. 2.1 Chemický vzorec histaminu

Histamin se nalézá v různých tkáních, nejvíce v kůži, trávicím systému a v plicích. Lokalizován je v intracelulárních granulích v žírných buňkách, bazofilních leukocytech a v histaminocytech žaludeční sliznice. V průběhu alergické reakce se uvolňuje exocytózou, jinak vlivem tkáňových lézí (mechanických, chemických) nebo působením zánětu. Pokud jde o žírné buňky nebo bazofily, na reakcích uvolňování histaminu se podílejí i další enzymy (fosfolipázy a proteinkinázy). Katabolismus histaminu se děje enzymově působením buď imidazol-N-methyltransferázy a následně monoaminoxidázy za vzniku kyseliny N-methylaminazolctové, nebo deaminací, při níž vzniká imidazolctová kyselina. Oba katabolity se pak jako neaktivní vylučují močí.

Uplatnění histaminu v organismu spočívá zejména v navození různých patologických stavů, přičemž je jeho sekrece podmíněna interakcí složek C3 a C5 komplementu se specifickými recep-

tory na povrchu buněk, a pak interakcí antigenu s protilátkami třídy IgE tam navázanými. Tak se projevuje při anafylaktických reakcích a při bronchiálním astmatu. Při tom mohou spolupůsobit, pokud jde o časnou alergickou reakci, i další mediátory. Důležitou úlohu má histamin při neurotransmisních pochodech v centrálním nervovém systému (CNS) a dále při regulaci sekrece kyseliny solné v žaludku. Tam dochází vlivem působení na specifické H₂ receptory k stimulaci její tvorby, což spolupůsobí při vzniku gastroduodenálních vředů.

Pokud jde o účinky histaminu v plicích, působí tato látka kontrakci hladkého svalstva bronchů a bronchiol, a omezuje tak proudění vzduchu v první fázi bronchiálního astmatu. Tento účinek je vyvoláván působením histaminu na H₁ receptory; menší vliv tu má histamin na H₂ receptory (obojí viz níže). Histamin působí i na oběhový systém, kde ovlivňuje prostřednictvím H₁ receptorů endotelové receptory a po uvolnění dalších mediátorů nastává vazodilatace malých cév. Tak vzniká překrvením při poklesu krevního tlaku a snížením periferního odporu erytém kůže. Na buňkách hladkých svalů vyvolává histamin prostřednictvím H₂ receptorů déle trvající vazodilataci se zvýšením tepové frekvence. Ovlivněním H₁ receptorů dochází pak též k zvýšení cévní permeability kapilár.

2.2 TYPY HISTAMINOVÝCH RECEPTORŮ

Histaminové receptory (H receptory) jsou trojího typu:

- H₁ receptory jsou sdruženy na mastocytech s fosfolipázou C prostřednictvím G regulačního proteinu. K dalšímu přenosu aktivity histaminu slouží vznikající diacylglycerol a inositoltrifosfát. Na výsledcích těchto reakcí mají podíl i kalciové ionty.
- H₂ receptory se podílejí prostřednictvím již výše uvedeného regulačního proteinu na stimulaci adenylátcyklázy. Zvyšují zejména sekreci žaludeční šťávy. Vlivem působení histaminu na parietální buňky žaludeční sliznice dochází k sekreci HCl, pepsinu a intrinsic faktoru. Na tuto sekreci má ovšem vliv též vagová stimulace a gastrin.
- H₃ receptory jsou lokalizovány zejména na zakončení presynaptických vláken v CNS, kde se účastní na řízení syntézy a sekrece histaminu. Lze je však najít i v dalších tkáních.

3 ANTIHISTAMINIKA

3.1 DERMATOLOGICKÉ INDIKACE ANTIHISTAMINIK, DĚLENÍ ANTIHISTAMINIK PODLE FARMAKOLOGICKÉHO PŮSOBNÍ

Antihistaminika se dělí podle typu cílových receptorů do tří skupin – na antihistaminika H_1 , H_2 a H_3 . Blokují působení histaminu na jednotlivých specifických receptorech, přičemž však neruší jeho tvorbu a uvolňování.

Pro dermatologii a alergologii mají význam především antihistaminika typu H_1 , která mají terapeutický vliv na řadu kožních onemocnění.

Je to v první řadě **kopřivka** (urtikarie) různého druhu. Její klinický obraz je nepřesně ohraničený, neboť k němu patří řada hraničních stavů, kdy urtikariální změny jsou jen podružné při dominanci příznaků na jiných orgánech nebo orgánových systémech.

Dále je sem řazen **angioneurotický** neboli **Quinckeho edém**, akutní edematózní změny na kůži, event. i na sliznicích.

Jako další sem patří skupina **pruriga** a **pruriginózních onemocnění** různého původu.

Antihistaminika H_2 se používají zejména v gastroenterologii nebo v hematologii.

Antihistaminika typu H_3 jsou dosud ve vývoji a na našem farmaceutickém trhu se zatím neuplatňují.

Antihistaminika H_1 se přednostně ordinují u různých alergických nebo zánětlivých stavů. Kromě toho se některá využívají pro své tlumivé působení na CNS i jako sedativa, antiemetika nebo antivertiginóza. Jde o tzv. H_1 antihistaminika 1. generace. Později vyvinuté preparáty antihistaminik, které se nevyznačují tímto působením, se označují jako nesedativní H_1 antihistaminika 2. generace. Dlouhodobé působení mají moderní H_1 antihistaminika 3. generace.

Přehled antihistaminik dostupných a užívaných v ČR uvádíme v tabulce 3.1.

Tabulka 3.1 Přehled antihistaminik podle jejich farmakologického působení

I. Antihistaminika pro systémové podávání			
Generický název	Přípravek	Výrobce	Poznámka
H₁ blokátory			
clemastin	TAVEGYL tbl. (1 mg/tbl.)	Novartis	
difenhydramin	BENADRYL N sir. (267 mg/100 ml)	Parke-Davis	
bisulepin	DITHIADEN tbl. (2 mg/tbl.)	Zentiva	
	DITHIADEN inj. (1 mg/2 ml)	Zentiva	
dosulepin	PROTHIADEN 10 por. tbl. flm. (10 mg/tbl.)	Zentiva	
	PROTHIADEN 25 drg. (25 mg/drg.)	Zentiva	
dimeinden	FENISTIL por. gtt. sol. (10 mg/10 ml)	Novartis	
	FENISTIL 24 por. cps. pro. (1 mg/cps.)	Novartis	
	ANALERGIN por. tbl. flm. (10 mg/tbl.)	Ivax	
	ALERID tbl. obd. (10 mg/tbl.)	S and D Pharma CZ	
	CEREX por. tbl. flm. (10 mg/tbl.)	Salutas	
	LETIZEN por. sol. (100 mg/100 ml)	Krka	
	LETIZEN S por. tbl. flm. (10 mg/tbl.)	Krka	
	LETIZEN por. tbl. flm. (10 mg/tbl.)	Krka	
cetirizin	REACTINE por. tbl. flm. (10 mg/tbl.)	UCB Pharma	
	ZODAC por. tbl. flm. (10 mg/tbl.)	Zentiva	
	ZODAC GTT por. gtt. sol. (100 mg/10 ml)	Zentiva	

Tabulka 3.1 Přehled antihistaminik podle jejich farmakologického působení – pokračování

cetirizin	ZODAC sir. por. sir. (100 mg/100 ml)	Zentiva	
	ZYRTEC por. tbl. flm. (10 mg/tbl.)	UCB Pharma	
	ZYRTEC por. gtt. sol. (100 mg/10 ml)	UCB Pharma	
levocetirizin	XYZAL por. tbl. flm. (5 mg/tbl.)	UCB Pharma	
	LOTANAX 60 por. tbl. nob. (60 mg/tbl.)	Zentiva	
terfenadin	TERFENADIN AL 60 tbl. (60 mg/tbl.)	Aliud Pharma	
	CLARITINE por. tbl. nob. (10 mg/tbl.)	Schering-Plough	
loratadin	CLARITINE por. sir. (100 mg/100 ml)	Schering-Plough	
	CLARINASE REPETABS por. tbl. ret. (5 mg/tbl.)	Schering-Plough	
	EROLIN por. tbl. nob. (10 mg/tbl.)	Egis	
	EROLIN por. sir. (100 mg/100 ml)	Egis	
	FLONIDAN por. tbl. nob. (10 mg/tbl.)	Lek	
	FLONIDAN por. susp. (100 mg/100 ml)	Lek	
	LORANOL por. tbl. nob. (10 mg/tbl.)	Salutas Pharma	
	LORATADIN-RATIOPHARM 10 mg por. tbl. nob. (10 mg/tbl.)	Merckle	
			<i>kombinovaný preparát s pseudoefedrinem</i>

Tabulka 3.1 Přehled antihistaminik podle jejich farmakologického působení – pokračování

desloratadin	AERIUS por. tbl. flm. (5 mg/tbl.)	Schering-Plough
	AERIUS por. sir. (5 mg/10 ml)	Schering-Plough
ketotifén	KETOF por. sir. (20 mg/100 ml)	Salutas Pharma
	KETOTIFEN AL cps. (1 mg/cps.)	Aliud Pharma
	KETOTIFEN TROM por. cps. dur. (1 mg/cps.)	Trommsdorf Arzneimittel
	ZADITEN 1 mg/tbl.	Zentiva
promethazin	ZADITEN 1 mg sir. (20 mg/100 ml)	Zentiva
	PROTHAZIN tbl. obd. (25 mg/tbl.)	UCB Pharma
	PROTHAZIN inj. sol. (25 mg/1 ml)	Impfstoffwerk Dessau-Tornau
	PERITOL por. tbl. nob. (4 mg/tbl.)	Egis
hydroxyzin	ATARAX tbl. obd. (25 mg/tbl.)	UCB Pharma
		<i>anxiolytikum s antihistaminovým účinkem</i>

Tabulka 3.1 Přehled antihistaminik podle jejich farmakologického působení – pokračování

H₂ blokátory s působením na gastrooduenní systém	
cimetidin	PRIMAMET inj. sol. (100 mg/1 ml) Lek
	PRIMAMET por. tbl. flm. (200 mg/tbl.) Lek
	APO-RANITIDINE 150 mg por. gtbl. flm. (150 mg/tbl.) Chanelle Medical
	RANISAN 75 mg tbl. obd. (75,3 mg/tbl.) PRO. MED. CS
	RANISAN 150 por. tbl. flm. (150 mg/tbl.) PRO. MED. CS
	HISTAC 75 por. tbl. flm. (75 mg/tbl.) Ranbaxy
	HISTAC 150 por. tbl. flm. (150 mg/tbl.) Ranbaxy
	RANITAL 150 por. tbl. flm. (150 mg/tbl.) Lek
	RANITAL 300 por. tbl. flm. (300 mg/tbl.) Lek
	ULCOSAN por. tbl. flm. (150 mg/tbl.) Ivax
	ZANTAC tbl. obd. (75 mg/tbl.) Glaxo Wellcome
2. Antihistaminika pro místní podávání	
H₁ blokátory	
difenhydramin	PSILO-BALSAM drm. gel. (100 mg/10 g) Stada Arzneimittel
dimetinden	FENISTIL ROLL-ON drm. eml. (1 mg/1 ml) Novartis

3.2 ANTIHISTAMINIKA H_1 A JEJICH CHEMICKÁ A FARMAKOLOGICKÁ CHARAKTERISTIKA

Antihistaminika H_1 jsou lipofilní aminosloučeniny se substitucí skupiny ethylaminu několikačlennými aromatickými řetězci. Jsou to nejčastěji deriváty ethanolaminu, alkylaminu, ethylendi-aminu, piperazinu, fenothiazinu nebo piperidinu (tab. 3.2). Z toho všechna starší patří do skupiny antihistaminik 1. generace (procházejících hematoencefalickou bariérou, což neplatí pro preparáty 2. generace – cetiriziny a loratadiny). K antihistaminikům H_1 3. generace se pak počítají desloratadin a levocetirizin.

Chemické vzorce derivátů základních tříd sloučenin s H_1 antihistaminovým působením uvádíme v obrázku 3.1.

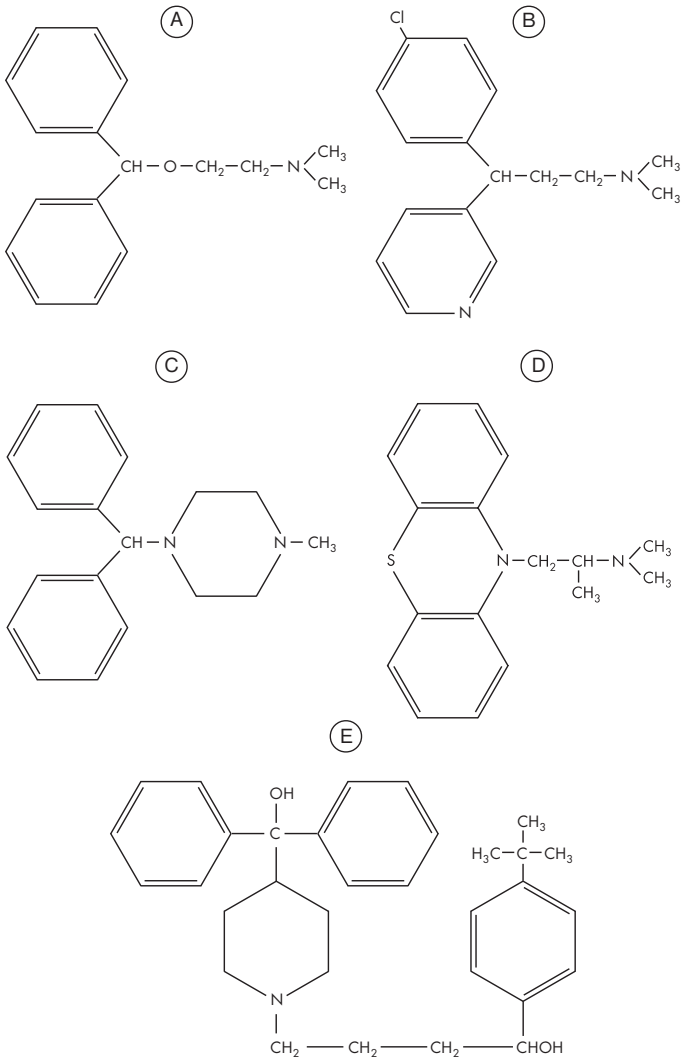
Antihistaminika H_1 se podávají per os, někdy také intramuskulárně nebo v infuzi nitrožilně. Některá lze též aplikovat lokálně v krémech, mastech nebo emulzích, popř. jako oční nebo nosní kapky. Při per os podání je jejich absorpce rychlá a maximum plasmatické koncentrace se dosahuje nejdéle do tří hodin. Degradována jsou enzymově v játrech, vylučují se močí a stolicí.

Pokud jde o farmakologické účinky, uplatňují je antihistaminika H_1 prostřednictvím reverzibilní inhibice na H_1 receptorech. Starší z antihistaminik H_1 mají i současné účinky antiserotoninové, antimuskarinové a antiadrenergické. Odtud jejich tlumivé půso-

Tabulka 3.2 Přehled antihistaminik H_1 podle jejich chemického složení

Chemický název	Přípravek
ethanolaminy	BENADRYL N, TAVEGYL
alkylaminy	FENISTIL
piperazinové deriváty	ZYRTEC, ZODAC, ANALERGIN, REACTINE, XYZAL
piperidiny	TERFENADIN AL, LOTANAX, PERITOL, ZADITEN, KETOTIFEN, KETOF
fenothiaziny	PROTHAZIN
jiné složení (bisulepin, dosulepin, loratadin, desloratadin, cyproheptadin, hydroxyzin)	DITHIADEN, CLARITINE, FLONIDAN, CLARINASE, EROLIN, AERIUS, ATARAX PSILO-BALSAM, FENISTIL ROLL-ON (lokální přípravky)

(Uvedeny jsou jen léky dostupné v ČR.)



Obr. 3.1 Chemické vzorce derivátů základních tříd sloučenin s H_1 antihistaminovým působením: A) ethanolamin (difenhydramin); B) alkylamin (chlorfeniramin); C) piperazin (cyklizin); D) fenothiazin (promethazin); E) piperidin (terfenadin)

Tabulka 3.3 Antihistaminika H_2 použitelná pro kombinovanou dermatologickou léčbu

Generický název	Přípravek	Výrobce
cimetidin	PRIMAMET	Lek
ranitidin	APO-RANITIDINE	Chanelle Medical
	HISTAC	Ranbaxy
	RANISAN	PRO.MED.CS
	RANITAL	Lek
	ULCOSAN	Ivax
	ZANTAC	Glaxo Wellcome

Chemické vzorce těchto antihistaminik uvádíme v obrázku 3.2.

bení v CNS. Antihistaminika H_1 působí výrazně na hladké svalstvo (na spasmus svaloviny bronchů a střev), blokují také zvýšenou vaskulární propustnost, brání vzniku edémů a lokálně tlumí svědění a bolestivost. Novější antihistaminika H_1 (cetirizin, loratadin, desloratadin a terfenadin) mají vzhledem k tomu, že nepronikají hematoencefalickou bariérou, jen minimální sedativní účinek. Mají také nepřímý imunomodulační (supresivní) účinek v rámci alergických reakcí I. a IV. typu podle Coombse.

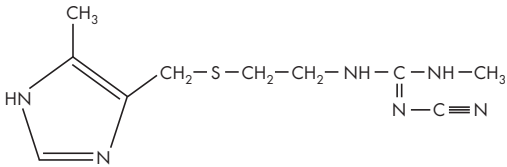
Obecně je u některých starších H_1 antihistaminik nežádoucí sedace tak výrazná, že se pro ni nedoporučuje podávat je řidičům, pracovníkům u strojů a zaměstnancům, u nichž je nezbytná stálá pozornost.

Na všechna antihistaminika může vzniknout senzibilizace. Kožní nežádoucí projevy při jejich užívání však nejsou časté; někdy dojde k fotosenzibilizaci (zejména u fenothiazinů), častěji si pacienti při celkovém podávání antihistaminik stěžují spíše na obtíže gastrointestinální (nauzeu, průjem, nechutenství nebo obštipaci). Popisovány jsou kromě antimuskarinových účinků (suchost v ústech, retence moči) zejména též změny srdečního rytmu, výrazné při současném podávání některých dalších farmak (viz kap. 5).

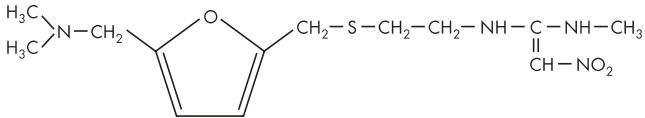
V období gravidity a kojení se podávání antihistaminik nedoporučuje (mnohé pronikají placentou, i do mateřského mléka). Velká opatrnost je nutná u malých dětí, u nichž mohou vyvolat různé nežádoucí účinky (viz kap. 6 Léčba antihistaminiky H_1 u dětí).

Pro úplnost uvádíme ještě seznam základních přípravků, které patří mezi antihistaminika H_2 používaná převážně v gastroente-

(A)



(B)



Obr. 3.2 Chemické vzorce H₂ antihistaminik použitelných pro kombinovanou dermatologickou léčbu: A) cimetidin (PRIMAMET); B) ranitidin (ZANTAC)

rologické praxi, zřídka pak v kombinaci s antihistaminiky H₁ při léčení chronických urtikarií spojených s gastrointestinálními příznaky (zejména s gastrickou infekcí *Helicobacter pylori*) (tab. 3.3, obr. 3.2).

V dalších oddílech se podrobně věnujeme kožním chorobám, u nichž je léčba antihistaminiky pravidelně indikována.

4 NEMOCI LÉČENÉ ANTIHIAMINIKY

4.1 URTIKARIE

Klinicky se urtikarií (kopřivkou) rozumí výsev urtik (pomfů), erytematózních svědících pupenů nebo ložisek, která se u akutní formy nemoci objevují a mizí v krátkých časových intervalech. Patří k nejčastějším kožním onemocněním. Udává se, že až 30 % lidí mělo během života alespoň jeden její výsev. Někdy se kombinuje s angioedémem. Podstatně méně často se setkáváme s kopřivkou chronickou. Urtikarie častěji přichází u dětí. Existují také její hereditární formy (obr. I, II v barevné příloze).

■ ETIOPATOGENEZE NEMOCI

Morfologicky jde o výsledek vzniku lokalizovaného edému v dermis vlivem vazodilatace a zvýšené cévní permeability, s průsakem séra a různých mediátorů do kůže. Společným rysem většiny druhů kopřivek je aktivace žírných buněk v kůži, nalézajících se v bezprostřední blízkosti krevních cév. Mastocyty uvolňují řadu mediátorů, některých již preformovaných (například histamin, heparin, různé enzymy), jiných nově se tvořících (např. leukotrieny nebo prostaglandiny). Samo uvolňování histaminu je spojeno s degranulací žírných buněk. Po stadiu uvolňování následuje stadium refrakterní, bez výsevů, kdy nelze mastocyty stimulovat do té doby, než se vytvoří nové mediátory.

Vyplavování mediátorů nastává po různých podnětech. Nejčastěji jde o imunologický mechanismus, kdy dochází k degranulaci prostřednictvím imunoglobulinu E (IgE). Je to známá reakce prvního typu podle Gella a Coombse. K degranulaci vedou i jiné mechanismy – mohou ji vyvolat jiné cytokiny, aktivace komplexu, procesy v CNS, fyzikální a chemické stimuly.

■ PODSKUPINY URTIKARIÍ

K podskupinám urtikarií patří:

1. urtikarie alergické (po potravinách, léčivech, alergenech – i volatilních), urtikarie kontaktní nebo při sérové nemoci
2. urtikarie toxické (po iritaci rostlinami nebo hmyzem)
3. urtikarie pseudoalergické (po degranulačních působilcích pro bazofily – acetylsalicylové kyselině, analgetikách, rentgenologických kontrastních látkách, potravinářských produktech, některých kontaktně působících noxách)
4. urtikarie při infekcích (bakteriálních, virových, mykotických, parazitárních) a při některých nádorových afekcích
5. urtikarie vzniklé fyzikálními vlivy mechanickými, tepelnými, chladovými, po tělesném vypětí – cvičení (cholinergními), po stresu (adrenergními), vlivy iradiačními a po imerzi ve vodě
6. urtikarie enzymové (při angioneurotickém edému vrozeném či získaném)
7. urtikarie při autoimunitních nemocech (urtikariální vaskulitidě, systémovém erytematodu, kryoglobulinemii, paraproteinemii)
8. urtikarie při psychogenním stresu, psychických poruchách
9. urtikarie při endokrinních onemocněních (hypertyreoidismu a dalších poruchách)
10. urtikarie při zvýšení počtu mastocytů (mastocytom, urticaria pigmentosa)
11. urtikarie idiopatické

Urtikarie jako klinická jednotka sestává, jak jsme již uvedli shora, z několika podskupin vzhledem k přítomnosti vyvolávajících příčin a kožních změn. V zásadě ji tak můžeme rozdělit na skupiny urtikarií akutních a chronických.

4.1.1 Akutní urtikarie

■ KLINICKÝ OBRAZ

Za akutní se považuje každá urtikarie trvající méně než šest týdnů. Klinicky jsou typickými pomfy tuhé, ostře ohraničené pupeny s plochým centrem. Po zmáčknutí ze strany se někdy objeví otevřená ústí folikulů. Většinou jsou obklopeny ložiskovým erytémem. Tyto léze jsou velmi variabilní co do odstínů červené barvy (někdy jsou jen porcelánovité), velikosti i tvaru. Vznikají velmi rychle v závislosti na uvolňování mediátorů. Při šíření do okolí nabývají různého charakteru, někdy jsou centrálně vybledlé, jin-

dy vytvářejí anulární nebo polycyklické mapovité plochy (urticaria circinaria). Palpační nález při tzv. urticaria profunda odhaluje jen hluboké zatuhnutí v dermis bez povrchového pupenu. Méně častými projevy akutní kopřivky jsou změny bulózní nebo hemoragické (obojí obvykle po štípnutí hmyzem). Histologické vyšetření samo není u této choroby vesměs diagnostické a nález se omezuje především na edém papilární vrstvy koria a na kompresi povrchovějších a dilataci hlubokých cév při současné sporé lymfocytární infiltraci.

Regrese urtikarie se může dostavit již za 10–20 minut, výsev může na druhé straně trvat i 5–8 hodin. Nemoc se subjektivně projevuje svěděním, a to namnoze velmi intenzivním, zejména během výsevu eflorescencí. Na kůži pacienta jsou pak zřetelné známky tření nebo drbání, obvykle však ne škrábání. Nejintenzivnější svědivé pocity mívá nemocný večer, v době dominance parasympatického vegetativního systému. Většina kopřivkových výsevů je omezena pouze na kůži. Akutní alergické reakce se mohou v jiných případech (zejména lékově podmíněných) kombinovat s anafylaktickými projevy, např. edémy laryngu nebo epiglottis, bronchospasmy, zažívacími obtížemi (zejména diareou) nebo otoky kloubů.

■ VYVOLÁVAJÍCÍ FAKTORY

K vyvolávajícím příčinám akutních urtikarií patří zejména léky; k nejdůležitějším skupinám patří:

- peniciliny
- cefalosporiny
- sulfonamidy
- paraaminosalicylová kyselina
- barbituráty
- nesteroidní antirevmatika
- antituberkulotika (isoniazid)
- karbamazepin
- hypnotika
- sedativa
- antiepileptika

Akutní urtikarie dále vyvolávají extrakty alergenů a vakcíny, hormony, vitaminy, potrava živočišného původu (zejména rybí maso), ovoce, zelenina, vína a čokoláda. Zvláštní skupinu příčin tvoří hmyzí antigeny (jedy žihadel včel, vos a sršňů), parazitární infekce, hepatitida B, méně často i příčiny jiné.

■ DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diferenciální diagnostika akutních urtikarií vyplývá více z pacientovy anamnézy než z klinického nálezu. V hraničních případech je ovšem nutno vzít v úvahu všechna exsudativní zánětlivá onemocnění kůže.

■ LÉČBA AKUTNÍCH URTIKARIÍ

Léčení je často obtížné a nevděčné, zejména začne-li lékař rychle za sebou střídat jednotlivé léky a různé léčebné postupy. Získání co nejdetailnějších anamnestických dat velmi výrazně pomáhá volbě účinného léku, stejně jako je pro její výsledek potřebný psychoterapeutický přístup k nemocnému, zejména při větších obtížích nebo déle trvajícím výsevu. Vyloučení nox vyvolávajících nemoc je hlavním požadavkem, který je však v každém případě těžko splnitelný pro možnou skupinovou účast těchto faktorů.

Hlavním terapeutickým prostředkem jsou systémová antihistaminika, pro jejichž podávání platí několik zásad:

- začíná se širokospektrými nesedativními antihistaminiky ze skupiny buď cetirizinu (např. tbl. ALERID, ANALERGIN, CEREX, CETIRIZIN, LETIZEN, REACTINE, ZODAC či ZYRTEC), loratadinu (tbl. CLARITINE, EROLIN nebo FLONIDAN), popř. desloratadinu (např. tbl. AERIUS), nebo konečně terfenadinu (např. tbl. LOTANAX)
 - běžně stačí jejich užití jednou za 24 hodin v dávce 10 mg p. o.
 - při neúspěchu se vyplácí použít některé ze starších léků této skupiny, například bisulepin (tbl. DITHIADEN) 4 mg denně nebo difenhydramin (BENADRYL sir.) 13 mg třikrát denně p. o, při současném monitorování jejich tlumivého účinku na CNS
 - léky se mají užívat v pravidelnou denní dobu
 - u akutních diseminovaných kopřivek s příznaky i od jiných orgánů, převážně respiračního systému, je však někdy navíc nutné podat i perorálně nebo dokonce parenterálně kortikosteroidy
- Skupina antihistaminik H_1 má často bohužel vedle eventuální sedace i schopnost interakcí. Za přímou kontraindikaci se považuje jejich již zmíněné podávání u žen v těhotenství a při kojení. Přísná pozornost platí pro dávkování u dětí, které některá z nich nesmějí užívat vůbec (viz tab. 6.1).

Nejobvyklejší interakce antihistaminik uvádíme ve zvláštním odstavci.